



COVID-19 vaccinatie: de effecten bij zwangere vrouwen en hun kinderen

**| Bachelorproef aangeboden tot het verkrijgen van het diploma bachelor
Vroedkunde |**

Auteurs: Hannelore Burssens & Margo Van der Smissen

Interne promotor: Estée Michiels

Externe promotor: Prof. Dr. Eline Tommelein

Departement GDT

Academiejaar 2022-2023



COVID-19 vaccinatie: de effecten bij zwangere vrouwen en hun kinderen

**| Bachelorproef aangeboden tot het verkrijgen van het diploma bachelor
Vroedkunde |**

Auteurs: Hannelore Burssens & Margo Van der Smissen

Interne promotor: Estée Michiels

Externe promotor: Prof. Dr. Eline Tommelein

Departement GDT

Academiejaar 2022-2023

Voorwoord

De COVID-19 pandemie is ondertussen iedereen wel gekend. Dit was ook de periode waarin wij begonnen aan onze opleiding vroedkunde. Deze pandemie bracht veel ellende met zich mee en ook in onze opleiding hebben we de gevolgen ervan gevoeld. Lessen en examens gingen online door, praktijklessen konden niet meer plaatsvinden op de campus en sociaal contact tussen studenten onderling was niet meer zoals voordien. Ook op stage was dit een heel voelbaar thema. Zwangere vrouwen bevielen met mondkmaskers op, het bezoek op de materniteit werd beperkt en de fertiliteitskliniek lag stil. Na een lange tijd werd uiteindelijk het eerste COVID-19 vaccin geïntroduceerd. Zoals bij vele nieuwe medicatie en vaccinaties kwamen de vragen omtrent veiligheid in de zwangerschap snel naar boven. Een zwanger familielid heeft vanwege de tegenstrijdige communicatie van de overheid en zorgverleners geen COVID-19 vaccinatie aanvaard tijdens haar zwangerschap. Ook nadien bleven vele zwangere vrouwen twijfelen, ondanks dat de overheid verkondigde dat vaccinatie tegen COVID-19 sterk aanbevolen is in de zwangerschap. Door deze gebeurtenissen is onze interesse aangewakkerd om verdieping te zoeken in dit onderwerp. Hiermee hopen we sterker in onze schoenen te staan als we vrouwen informeren. We kozen ervoor om te gaan kijken wat het effect is van een COVID-19 vaccinatie op de maternale en neonatale uitkomsten en in hoeverre er via de placenta antistoffen worden doorgegeven aan de baby. Hiermee hopen we de laatste twijfels bij toekomstige ouders weg te nemen, zodat ze een geïnformeerde keuze kunnen maken. Met het praktijkdeel beogen we dan ook om informatie omtrent vaccinatie en zwangerschap op een laagdrempelige manier over te brengen om ouders te ondersteunen bij hun keuze.

Dankwoord

We zouden graag onze promotoren Estée Michiels en Prof. Dr. Eline Tommelein willen bedanken voor de begeleiding in dit proces. Dankzij de ondersteuning in het schrijven en het afoetsen van wetenschappelijke kennis is deze bachelorproef mede mogelijk gemaakt. Onze oprechte dank hiervoor. We zouden graag wat mensen apart bedanken.

MARGO: Bij deze wil ik graag nog even van de gelegenheid gebruikmaken om enkele mensen te bedanken voor de onvoorwaardelijke steun en begeleiding tijdens het schrijven van dit eindwerk. Als eerste wil ik heel graag mijn ouders en broer bedanken. Mijn ouders gaven mij de kans deze opleiding te starten. Ze waren de afgelopen drie jaar mijn grootste steunpilaar en ik kon altijd op hen rekenen. Ze stonden steeds klaar met advies wanneer ik zelf even het overzicht verloor. Ik wil hen bedanken om altijd in mij te blijven geloven, om me de kans te geven mezelf te ontplooiën tot de persoon die ik vandaag ben. Ook mijn broer wil ik heel graag bedanken voor de aanmoedigende woorden en alle steun. Daarnaast wil ik ook mijn familie bedanken, ook zij stonden telkens voor mij klaar. Een probleem groot of klein, ik kon telkens bij hen terecht. Graag bedank ik ook nog mijn beste vriendin Jade, haar woorden hebben me vaak doorheen de moeilijke momenten gesleurd. Ik kon altijd bij haar terecht om mijn hart te luchten en advies te vragen waar nodig. Eeuwig dankbaar met een vriendin zoals jij aan mijn zijde. Bedankt Birte voor alles wat jij voor mij gedaan hebt in Tanzania. Mede dankzij jou heb ik niet opgegeven tijdens deze wel heel uitdagende stageperiode. Ik ben enorm dankbaar voor al jouw steun en ondanks de vele deadlines hebben we er samen het beste van gemaakt. Om af te sluiten een enorme dankjewel Hannelore. Mijn partner in crime, de Monica to my Rachel en mijn leukste koffiemaatje. Bedankt voor alle steun, om mijn luisterend oor te zijn en om samen met mij deze bachelorproef tot een goed einde te brengen. Ik had mij geen betere bap-buddy kunnen inbeelden.

HANNELORE: Aangezien het onderwerp en met name mijn onderzoeksvraag een hele uitdaging is geweest, zou ik graag enkele mensen bedanken die mij ondersteund hebben zodat ik kon volhouden en doorwerken. Als eerste mijn ouders. Ik kon met mijn zorgen terecht bij hen. Mijn vader Geert wil ik bedanken voor het nalezen van het werk op taalkundig vlak en samenhang. Mijn moeder Hilde voor het luisterend oor en de koffiemomentjes waarbij ik mijn hart kon luchten. Mijn beste vriendinnen Kyara Baert en Adelina Maxhuni voor hun luisterend oor en steun, maar ook medische expertise bij bepaalde onderdelen. Dankjewel dat ik mijn moeilijke inhoudelijke vragen kon stellen, die jullie hebben getracht te beantwoorden in jullie overvolle agenda. Jullie zitten in mijn hart. Daarnaast wil ik mijn lief Evert Van der Poten oprecht bedanken. Op de momenten dat ik het niet zag goed komen, heb jij mij er telkens doorgesleurd. Het veelvuldig nalezen met je universitaire achtergrond, maar ook als (halve ;-)) leek heeft ons enorm geholpen. Dankjewel voor je onvoorwaardelijke steun en liefde. Margo, bedankt om mijn vroedvrouwvriendin te zijn doorheen deze opleiding en deze bachelorproef. Ik zou het met niemand liever hebben gedaan. Dankjewel voor alle steun en vriendschap. *I'll be there for you, cause you're there for me too.* <3

Inhoud

Voorwoord

Dankwoord

Abstract

Introductie
Methode
Resultaten
Discussie/besluit (met implicaties voor de praktijk)

1	Inleiding	7
2	Methode	9
	2.1 Zoekstrategie	9
	2.2 In- en exclusiecriteria en gebruikte definities	9
3	Resultaten	11
	3.1 Kenmerken van de geïncludeerde artikels.....	11
	3.1.1 Methode, design en onderzoekspopulatie.....	11
	3.1.2 Interventie(groep) (en controlegroep(en)) in de geïncludeerde artikels.....	13
	3.1.3 Uitkomstvariabelen	15
	3.1.4 Meetinstrumenten.....	17
	3.2 De invloed van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap op neonatale uitkomsten en een zwangerschapsverlies/maternale uitkomstvariabelen.....	22
	3.2.1 Maternale uitkomstvariabelen na een COVID-19 vaccinatie.....	22
	Sectio (electief en/of niet-electief).....	22
	Instrumentele tussenkomst (vacuüm, forceps...)	23
	COVID-19 infectie tijdens zwangerschap	24
	Postpartumbloeding	24
	Zwangerschapsverwikkelingen	25
	Ziekenhuisverblijf.....	27
	Vaginale partus	28
	3.2.2 Neonatale uitkomstvariabelen na een COVID-19 vaccinatie.....	28
	Ongunstige neonatale uitkomstvariabelen (= composite adverse neonatal outcomes).....	28
	Preterme geboorte	29
	Lage APGAR-score.....	30
	Small for Gestational Age (SGA).....	32
	Opname op neonatale eenheid/NICU	32
	Lage pH-waarde na geboorte	32
	Foetale sterfte	33
	English Neonatal Adverse Outcome Indicator	33
	3.3 Kenmerken van de geïncludeerde artikels.....	35
	3.3.1 Methode, design en onderzoekspopulatie.....	35
	3.3.2 Interventiegroep en controlegroep bij geïncludeerde artikels.....	37
	3.3.3 Uitkomstvariabelen	39
	3.3.4 Meetinstrumenten.....	41
	3.4 Effect van COVID-19 vaccinatie tijdens zwangerschap op immunisatie kind	44
	3.4.1 Timing vaccinatie tijdens zwangerschap	44
	3.4.2 Vaccinatie versus infectie	45
	3.4.3 Vaccinatie platform	46
	3.4.4 Aantal dosissen van het vaccin	46

3.5 Beschikbare informatie voor zorgverlener en zorgvrager over COVID-19 vaccinatie in de zwangerschap 48

4 Discussie en aanbevelingen voor de praktijk..... 51

5 Besluit..... 55

6 Literatuurlijst

7 Bijlage

7.1 Afkortingenlijst

7.2 Documentanalyse

7.4 Geplaatste berichten Instagram

7.5 Instagramaccount praktijkdeel

7.6 Protocol praktijkdeel

7.7 Literatuurmatrixen

Abstract

Introductie:

COVID-19 is nog steeds aanwezig in onze samenleving en heeft dus ook betrekking op zwangere vrouwen en hun ongeboren kinderen. Veel zwangere vrouwen twijfelen over het al dan niet nemen van het vaccin tegen COVID-19 vanwege tegenstrijdige informatie en angst voor de eventuele negatieve gevolgen voor de zwangerschap. In dit onderzoek wordt nagegaan wat de invloed is van COVID-19 vaccinatie op de zwangerschap. Daarnaast wordt ook onderzocht of er immunisatie bij het kind bekomen wordt na vaccinatie tijdens de zwangerschap. Tevens hoort bij dit literatuuronderzoek een praktijkdeel. Deze heeft als doel te onderzoeken welke informatie omtrent COVID-19 vaccinatie en zwangerschap reeds aanwezig is voor zowel zorgvrager als zorgverlener. Verder wordt geëvalueerd hoe deze informatie op een laagdrempelige manier overgebracht kan worden.

Methode:

Voor dit literatuuronderzoek werd gebruikgemaakt van de databank 'Pubmed' om wetenschappelijke publicaties op te zoeken. De toegepaste filters waren: 'laatste 10 jaar', 'Nederlands', 'Frans' en 'Engels'. Daarnaast hebben alle artikels een kwaliteitsniveau B. Voor het praktijkdeel werd een protocol opgemaakt waarin een subonderzoeksvraag opgesteld werd. Er werd een product ontwikkeld, dat bestond uit een mediapakket in de vorm van een Instagramaccount en twee posters/flyers waar het de bedoeling is om duidelijke en wetenschappelijk correcte informatie omtrent COVID-19 vaccinatie en zwangerschap mee te geven. De productontwikkeling werd onderbouwd met een documentanalyse.

Resultaten:

Vaccinatie tegen COVID-19 kan niet in verband gebracht worden met nadelige gevolgen tijdens of na de zwangerschap. Niet-gevaccineerde zwangere vrouwen krijgen daarentegen vaker te maken met een COVID-19 infectie tijdens de zwangerschap. Met betrekking tot de zwangerschapsuitkomsten, lijken niet-gevaccineerde zwangere vrouwen vaker een vacuümgeassisteerde bevalling door te maken dan gevaccineerde zwangere vrouwen. Gevaccineerde zwangere vrouwen lijken dan weer vaker een secundaire sectio te moeten ondergaan. Er kan gezegd worden dat de vaccinatie een positief effect heeft op de immunisatie van de neonat. De concentratie antistoffen bij de neonat ligt bovendien hoger na een dubbele maternale dosis van het vaccin ten opzichte van een enkele maternale dosis.

Discussie/besluit (met implicaties voor de praktijk):

Er heerst nog veel onwetendheid over de veiligheid van vaccinatie tijdens de zwangerschap. Niet-gevaccineerde zwangere vrouwen hebben nood aan gezondheidsvoorlichting, die voorzien zou moeten worden door obstetrische zorgverleners. Er kan gesteld worden dat COVID-19 vaccinatie veilig is in de zwangerschap. In drie artikels wordt aangetoond dat er geen nadelige gevolgen zijn, noch voor de mama als voor de baby. In vijf artikels worden nadelige gevolgen aangehaald maar deze wegen niet op tegen de voordelen ervan. Wie gevaccineerd wordt tijdens de zwangerschap geeft reeds antistoffen door aan het ongeboren kind wat deze laatste bescherming geeft vanaf de geboorte.

1 Inleiding

Er zijn tot op heden wereldwijd omstreeks 600.000.000 personen besmet geweest met en 6.000.000 personen gestorven ten gevolge van Coronavirus Disease 2019, vaak afgekort naar COVID-19 (Center for Systems Science and Engineering (CSSE), 2023). Momenteel zijn er enkele antivirale middelen die gebruikt worden in de Belgische ziekenhuizen, maar deze zijn niet uitvoerig onderzocht omtrent de veiligheid en hun werking binnen de verschillende patiëntenpopulaties. Aangezien er voor een virus amper genezende medicatie bestaat, is vaccinatie dé oplossing om ons immuunsysteem te trainen om een inval van het virus in ons lichaam zo goed en zo kwaad mogelijk zelf aan te pakken (Belgian Society of Infectiology and Clinical Microbiology [BVIKM/SBIMC], 2023). Er zijn al verschillende vaccins op de markt gebracht, zoals Comirnaty® (BioNTech en Pfizer), Nuvaxovid® (Novavax), Spikevax® (Moderna), Vaxzevria® (AstraZeneca) en Jcovden® (Janssen) (European Medicines Agency, 2022). Tot op heden werden in totaal wereldwijd ongeveer 13.000.000.000 dosissen van één van de goedgekeurde vaccins toegediend (Center for Systems Science and Engineering (CSSE), 2023).

Er is aangetoond dat zwangere vrouwen, in vergelijking met niet-zwangere vrouwen, een hogere kans hebben op complicaties van COVID-19 en een hogere kans hebben op ernstige symptomen door COVID-19. Op basis van onderzoek lijken hogere leeftijd, pre-eclampsie, obesitas, diabetes en hoge bloeddruk de voornaamste voorbeschikkende factoren te zijn (Nir et al., 2022; Shen et al., 2022). Bovendien is er een verhoogde kans op een ziekenhuisopname, preterme geboorte, opname op een intensieve afdeling, nood aan mechanische beademing en overlijden (Beharier et al., 2021; Dick, et al., 2022^a; Dick, et al., 2022^b; Gray et al., 2021; Gurol-Urgancı et al., 2021; Kugelman et al., 2021; Magnus et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^a; Theiler et al., 2021; Timircan et al., 2021). Daarnaast is de kans op hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, alsook trombo-embolische ziekten verhoogd ten gevolge van een infectie door Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 of SARS-CoV-2 (Beharier et al., 2021). Eveneens kan een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap zorgen voor ongunstige perinatale uitkomsten, zoals premature geboorte of doodgeboorte (Atyeo et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^b). Toch zijn zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven niet geïncludeerd geweest in lopende onderzoeken bij het ontwikkelen van de vaccins (Atyeo et al., 2022; Gray et al., 2021; Nir et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^a; Wainstock, Yoles, Sergienko & Sheiner, 2021). Hierdoor zijn de aanbevelingen omtrent vaccinatie voor zwangere vrouwen zeer ongelukkig verlopen. Heel wat vrouwen moesten genoeg nemen met de beperkte informatie aangaande de betrouwbaarheid en vooral de veiligheid van de ontwikkelde vaccins tijdens hun zwangerschap. De richtlijnen omtrent vaccineren tijdens de zwangerschap kwamen later dan de richtlijnen van de algemene populatie, wat voor terughoudendheid ten opzichte van het vaccineren tegen COVID-19 zorgde (Atyeo et al., 2022).

In januari 2021 werd de keuze om wel of niet gevaccineerd te worden overgelaten aan de zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding gaven, dit na het overlopen van de risico's en voordelen. Sindsdien was het mogelijk om studies op te starten waarbij de effectiviteit en veiligheid van *messenger ribonucleic acid*-vaccins of mRNA-vaccins bij zwangere vrouwen werd onderzocht (Kashani-Ligumsky et al., 2021). De reden waarom voor deze vaccins gekozen wordt, is dat de deeltjes van dit vaccin niet doordringen in de celkern van de gastheer en daardoor gescheiden blijven van het DNA van de gevaccineerde persoon. Het mRNA wordt binnen een aantal dagen afgebroken door de gastheer (Shen et al., 2022).

Ook over het effect van vaccinatie tegen SARS-CoV-2 op het neonatale immuunsysteem was er tot voor kort weinig informatie. De transplacentale passage van maternale antistoffen tegen SARS-CoV-2 na een COVID-19 infectie tijdens de zwangerschap werd echter al onderzocht. Helaas was er, met uitzondering van enkele 'case reports', nog geen grondige studie gedaan naar de transfer van antistoffen bij gevaccineerde vrouwen naar het ongeboren kind (Nir et al., 2022; Kashani-Ligumsky et al., 2021; Shen et al., 2022). Het vaccin tegen COVID-19 biedt bescherming tegen complicaties door een infectie met het virus voor de moeder, maar kan daarnaast ook een groot voordeel bieden voor de pageborenen. Hun humorale afweer is in het begin van hun leven nog niet ten volle actief. Het kind is afhankelijk van de placentale transfer van maternale immunoglobulinen G (IgG) als bescherming tegen pathogenen (Beharier et al., 2021) en de orale inname van antistoffen en andere immunologische parameters via de moedermelk. Aangezien kinderen onder de vijf jaar momenteel enkel in aanmerking komen voor COVID-19 vaccinatie als er sprake is van immunosuppressie of ernstige chronische aandoeningen, kan het bieden van neonatale seroprotectie tijdens die eerste kwetsbare periode van hun leven door middel van maternale vaccinatie van groot belang zijn (Rottenstreich et al., 2021^b; Superior Health Council [SHC], 2022). Dit kan een belangrijke aanvullende reden zijn om gevaccineerd te worden tijdens de zwangerschap (Kashani-Ligumsky et al., 2021).

Het doel van dit onderzoek is om enerzijds het effect aan te tonen van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap op de immunisatie van het kind, anderzijds om de invloed te bekijken van deze vaccinatie op zwangerschaps- en neonatale uitkomsten. Er zal ook aangetoond worden welke informatie er beschikbaar is voor zowel de zorgverlener als de zorgvrager omtrent COVID-19 vaccinatie en zwangerschap en hoe deze informatie op een laagdrempelige manier kan overgebracht worden. Aangezien er in dit onderzoek twee onderzoeksvragen en een subonderzoeksvraag worden beantwoord, zullen de resultaten opgesplitst zijn in drie delen. Er volgt daarna een gemeenschappelijke discussie en besluit.

2 Methode

2.1 Zoekstrategie

Binnen dit literatuuronderzoek werd gebruik gemaakt van de databank 'Pubmed'. Om tot de meest geschikte en relevante artikels te komen, werden er filters toegepast, zoals "maximaal tien jaar oud" en de volgende talen: "Nederlands, Engels en Frans". Er werd een zoekalgoritme met relevante zoektermen opgesteld voor de eerste onderzoeksvraag, die als volgt gaat: ((pregnant women) OR (pregnancy)) AND (("COVID-19 Vaccines" [Mesh] OR (COVID-19 Vaccines)) AND (("Pregnancy Outcome"[Mesh]) OR (neonatal outcomes)). Het zoekalgoritme met de meest geschikte zoektermen in verwerkt van de tweede onderzoeksvraag, gaat als volgt: ("COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR vaccination COVID) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR pregnant women) AND (maternal-neonatal transfer OR neonatal immunisation). Daarna werden er per onderzoeksvraag acht artikels geselecteerd door middel van het bekijken van de titel en het abstract en het toekennen van het kwaliteitsniveau aan elk artikel. Voor grondige verdieping in bepaalde onderwerpen werd er verder op 'Google Scholar' en op websites van de overheid gezocht.

Voor het praktijkdeel werd een subonderzoeksvraag opgesteld waarna ook een methode werd uitgewerkt. Het protocol is terug te vinden in bijlage. Voor het ontwikkelen van het product is een documentanalyse vooraf noodzakelijk. Hierbij werd er gekeken welke informatie reeds voorhanden is voor zorgvragers en obstetrische zorgverleners. Onder deze laatste term vallen gynaecologen, pediaters, vroedvrouwen, kinesisten en huisartsen. Op basis daarvan werden vier documenten geselecteerd die met elkaar vergeleken werden.

2.2 In- en exclusiecriteria en gebruikte definities

Om de onderzoeksvraag zo goed mogelijk af te bakenen, zijn er in- en exclusiecriteria gehanteerd. Deze bestonden bij de eerste onderzoeksvraag uit zwangere vrouwen die gevaccineerd werden tegen COVID-19 tijdens hun zwangerschap in vergelijking met zwangere vrouwen die geen vaccin kregen. Dit om de mate van immunisatie van het kind te gaan onderzoeken. Er werden artikels geïncludeerd waar het titer of aantal antistoffen bepaald werd bij de vrouw en bij het kind. Ook artikels waar een vergelijking wordt gemaakt met zwangere vrouwen die een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt tijdens hun zwangerschap werden geïncludeerd. De tweede onderzoeksvraag had als PICO 'zwangere vrouwen die vaccinatie voor COVID-19 ontvingen, waarbij er vergeleken werd met zwangere vrouwen die geen COVID-19 vaccin kregen om zo te onderzoeken of er sprake is van nadelige gevolgen tijdens en na de zwangerschap voor zowel de moeder als de pasgeborene. Er werden daarnaast artikels geïncludeerd waarbij er gekeken werd naar de zwangerschaps- en neonatale uitkomsten na maternale COVID-19 infectie tijdens de zwangerschap om een vergelijking te maken.

In dit onderzoek zijn verschillende termen gebruikt die hier verduidelijkt worden. De afkorting die vaak wordt gebruikt, is SARS-CoV-2, wat staat voor '*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*' (Shen et al., 2022). Deze term wordt regelmatig afgewisseld met COVID-19, wat staat voor '*Coronavirus Disease 2019*' dat eind december 2019 is opgedoken in Wuhan, China. Het is een luchtwegziekte die veroorzaakt wordt door SARS-CoV-2. Er was sindsdien een snelle verspreiding van het virus over alle continenten (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022). Alle gebruikte afkortingen werden opgelijst in de afkortingenlijst in bijlage. Andere definities zullen verderop in dit onderzoek aan bod komen en daar nader worden toegelicht.

Ook voor het praktijkdeel zijn in- en exclusiecriteria gehanteerd. De geselecteerde documenten moesten eerst en vooral inhoud bevatten over COVID-19 vaccinatie en zwangerschap. Vervolgens moest de informatie uit deze documenten wetenschappelijk onderbouwd zijn. Daarnaast werden enkel primaire bronnen geselecteerd, dit bij voorkeur afkomstig van een overheidsplatform. Als laatste dienden deze documenten gemakkelijk bereikbaar te zijn. Het exclusie criterium hierbij was het gebruik van 'secundaire bronnen', een voorbeeld kan een protocol zijn dat niet door de overheid rechtstreeks werd uitgestuurd. De steekproef bij dit deel bestond uit zwangere vrouwen, ongeacht de leeftijd, alsook vrouwen en mannen met een zwangerschapswens en fertiliteitspatiënten. Ook zorgverleners worden betrokken, voornamelijk gynaecologen, pediaters, vroedvrouwen, kinesisten en huisartsen.

3 Resultaten

3.1 Kenmerken van de geïnccludeerde artikels

3.1.1 Methode, design en onderzoekspopulatie

Als eerste worden in dit onderdeel de kenmerken van de geïnccludeerde artikels besproken. De onderzoeken van Dick et al. (2022)^a, Rottenstreich et al. (2021)^a en Wainstock, T., Yoles, I, Sergienko, R., & Sheiner, E. (2021) vonden plaats in Israël. Bij deze onderzoeken gaat het telkens om een retrospectief cohortonderzoek. Magnus et al. (2022), Gurol-Urganci et al. (2022) en Theiler et al. (2021) gebruikten hetzelfde onderzoeksdesign. Timircan et al. (2022) daarentegen maakten gebruik van een prospectief cohortonderzoek. Theiler et al. (2021) deden onderzoek in de Verenigde Staten van Amerika. Magnus et al. (2022) besloten om hun onderzoek uit te voeren in zowel Zweden als Noorwegen om de resultaten van beide landen hierna met elkaar te vergelijken. Het onderzoek van Gurol-Urganci et al. (2022) werd uitgevoerd in Engeland en dat van Timircan et al. (2022) vond plaats in Roemenië.

De populatie uit het onderzoek van Rottenstreich et al. (2021)^a bestond uit zwangere vrouwen die bevielen na een minimumtermijn van 24 weken zwangerschap waarvan 712 vrouwen het vaccin kregen en 1063 vrouwen niet gevaccineerd werden (n=1775). Wainstock et al. (2021) onderzochten zwangere vrouwen waarvan 913 vrouwen gevaccineerd waren en 758 vrouwen niet (n= 4399). De vaccinatie gebeurde hier in het derde trimester. Theiler et al. (2021) onderzochten een populatie van zwangere vrouwen waarvan er 140 gevaccineerd waren. De overgebleven 1862 zwangere vrouwen waren niet gevaccineerd (n= 2002). Zoals hierboven vermeld, maakten Magnus et al. (2022) gebruik van onderzoekspopulaties uit zowel Zweden als Noorwegen. Hiervoor werden in beide landen zwangere vrouwen onderzocht, waarvan 28.506 vrouwen gevaccineerd en 28.506 niet gevaccineerd waren (n=157.521). Uit de 'gevacceerde groep' waren 20.916 vrouwen afkomstig uit Zweden, de overige 7590 vrouwen kwamen uit Noorwegen. Uit de 'niet-gevacceerde groep' waren 82.493 vrouwen afkomstig uit Zweden en 46.522 uit Noorwegen. Dick et al. (2022)^b hadden een populatie van zwangere vrouwen waarvan 294 vrouwen drie vaccins kregen (waarbij de derde prik gedefinieerd werd als boostervaccin), 2845 vrouwen twee keer gevaccineerd werden en 3368 vrouwen niet gevaccineerd werden (n= 6507). De populatie van Dick et al. (2022)^a was gelijkaardig aan die van Dick et al. (2022)^b, hier werden 2305 vrouwen gevaccineerd en 3313 niet (n= 5618). Het onderzoek van Gurol-Urganci et al. (2022) heeft de grootste onderzoekspopulatie, zij includeerden zwangere vrouwen waarvan 3527 vrouwen positief testten op COVID-19. De overige 338.553 vrouwen testten negatief op COVID-19 (n= 342.080).

Ten slotte behalen alle acht artikels hetzelfde 'level of evidence' of kwaliteitsniveau, namelijk niveau B. Daarnaast hebben ze allemaal dezelfde onderzoeksmethode, namelijk een kwantitatief onderzoek.

Tabel 1: eerste auteur, publicatiejaar, onderzoeksmethode en -design, level of evidence en onderzoekspopulatie

Eerste auteur (publicatiejaar) land	Onderzoeksmethode en -design, level of evidence	Onderzoekspopulatie
Rottenstreich et al. (2021) ^a Israël	Kwantitatief, retrospectief cohort onderzoek, B	n=1775 zwangere vrouwen (die bevielen na amenorroeduur (AD) 24 weken) waarvan 712 gevaccineerd en 1063 niet-gevaccineerd.
Wainstock et al. (2021) Israël	Kwantitatief, retrospectief cohort onderzoek, B	n=4399 zwangere vrouwen: 913 gevaccineerd en 758 niet-gevaccineerd.
Theiler et al. (2021) USA	Kwantitatief, retrospectief cohort onderzoek, B	n=2002 zwangere vrouwen: 140 gevaccineerd en 1862 niet-gevaccineerd.
Magnus et al. (2022) Zweden en Noorwegen	Kwantitatief, retrospectief cohort onderzoek, B	n=157.521 zwangere vrouwen: 28.506 gevaccineerd en 129.015 niet-gevaccineerd.
Dick et al. (2022) ^b Israël	Kwantitatief, retrospectief cohort onderzoek, B	n=6507 zwangere vrouwen waarvan 294 vrouwen drie vaccins kregen (waarvan de derde prik de booster was), 2845 vrouwen twee keer gevaccineerd werden en 3368 vrouwen niet gevaccineerd werden.
Dick et al. (2022) ^a Israël	Kwantitatief, retrospectief cohort onderzoek, B	n=5618 zwangere vrouwen: 2305 gevaccineerd en 3313 niet-gevaccineerd.
GuroI-Urganci et al. (2022) Engeland	Kwantitatief, retrospectief cohort onderzoek, B	n=342.080 zwangere vrouwen waarvan 3527 vrouwen positief getest hadden op COVID-19. De overige 338.553 vrouwen testten negatief op COVID-19.

<p><i>Timircan et al. (2022)</i></p> <p>Roemenië</p>	<p><i>Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B</i></p>	<p><i>n=1039 zwangere vrouwen waarvan 101 vrouwen positief testten op COVID-19 en 938 vrouwen negatief testten.</i></p>
--	---	---

3.1.2 Interventie(groep) (en controlegroep(en)) in de geïncludeerde artikels

Vervolgens worden in tabel 2 de verschillende controle- en interventiegroepen van de geïncludeerde artikels besproken. Voor de artikels van zowel Rottenstreich et al. (2021)^a, Wainstock et al. (2021) en Theiler et al. (2021) geldt dezelfde interventie. Dat is niet zozeer het toedienen van het COVID-19 vaccin aangezien veel vrouwen geïncludeerd in de onderzoeken al gevaccineerd waren voor ze bij het onderzoek betrokken werden. Zwangere vrouwen werden geobserveerd en er werd gekeken naar het effect van de COVID-19 vaccins op de zwangerschap. De interventie- en controlegroepen zijn bij deze drie artikels dan ook gelijkaardig. Ze maken alle drie grotendeels gebruik van dezelfde interventiegroep ‘zwangere vrouwen die een COVID-19 vaccin kregen’ en de controlegroep ‘zwangere vrouwen die geen COVID-19 vaccin kregen’. Van deze laatste groep kregen de vrouwen ook geen vaccin voor hun zwangerschap. Kleine specificaties in interventiegroepen zijn echter aanwezig. Zo gaat het bij Rottenstreich et al. (2021)^a over gevaccineerde zwangeren die bevielen na een zwangerschapsduur van 24 weken. Bij Wainstock et al. (2021) gaat het over een vaccinatie specifiek in het derde trimester van de zwangerschap. Theiler et al. (2021) maken zelfs een onderscheid tussen vaccinatie in het eerste, tweede of derde trimester.

Verder sloten Magnus et al. (2022) met hun interventie aan bij het onderzoek van Rottenstreich et al. (2021)^a, met als enige verschil dat het bij Magnus et al. (2022) gaat over gevaccineerde zwangere vrouwen die bevielen na een minimumtermijn van 22 weken zwangerschap in plaats van na 24 weken zwangerschap zoals bij Rottenstreich et al. (2021)^a. Ook hier is, zoals eerder vermeld, het toedienen van het COVID-19 vaccin niet de interventie op zichzelf. Er kan gesteld worden dat de interventie in dit geval de observatie van de effecten van het vaccin bij zwangere vrouwen inhoudt. De controlegroep bestond hier ook opnieuw uit zwangere vrouwen die niet gevaccineerd werden. Dick et al. (2022)^b pakken het bij hun onderzoek anders aan met hun interventiegroep en kiezen ervoor om een onderscheid te maken tussen zwangere vrouwen die slechts tweemaal gevaccineerd werden en zwangere vrouwen die een derde vaccin, meer bepaald het boostervaccin, kregen. De controlegroep was hier net dezelfde als bij het voorgaande onderzoek. Dick et al. (2022)^a maakten in hun interventiegroep ook een onderscheid tussen gevaccineerd en niet-gevaccineerd. Vervolgens werd er nog een onderscheid gemaakt bij de gevaccineerde groep tussen een vaccinatie in het tweede of derde trimester. Bij een volgend onderzoek dat Dick et al. (2022)^a uitvoerden, werd er meteen een onderscheid gemaakt tussen een vaccinatie in het tweede of derde trimester. Ook hier is de controlegroep opnieuw dezelfde als bij de twee voorgaande onderzoeken.

Als laatst kozen Gurol-Urgancy et al. (2022) en Timircan et al. (2022) ervoor om het effect van een COVID-19 infectie bij een zwangere vrouw na te gaan. Bij beiden werd geen aandacht besteed aan het tijdstip van de COVID-19 infectie. Beide controlegroepen waren hier dan ook zwangere vrouwen die geen COVID-19 infectie doormaakten.

Tabel 2: eerste auteur, publicatiejaar, interventie en controle

<i>Eerste auteur (publicatiejaar)</i>	<i>Interventie</i>	<i>Controle</i>
<i>Rottenstreich et al. (2021)^a</i>	<i>Zwangere vrouwen die het COVID-19 vaccin kregen en bevallen na 24 weken zwangerschap</i>	<i>Zwangere vrouwen die niet gevaccineerd werden</i>
<i>Wainstock et al. (2021)</i>	<i>Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden in het derde trimester</i>	<i>Zwangere vrouwen die niet gevaccineerd werden</i>
<i>Theiler et al. (2021)</i>	<i>Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden in eerste, tweede of derde trimester</i>	<i>Zwangere vrouwen die niet gevaccineerd werden</i>
<i>Magnus et al. (2022)</i>	<i>Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden tijdens hun zwangerschap en bevielden na een minimum van 22 weken zwangerschap</i>	<i>Zwangere vrouwen die niet gevaccineerd werden</i>
<i>Dick et al. (2022)^b</i>	<i>Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden tijdens hun zwangerschap waarvan een deel slechts twee keer gevaccineerd werd en een deel ook een boostervaccin ontving</i>	<i>Zwangere vrouwen die niet gevaccineerd werden</i>
<i>Dick et al. (2022)^a</i>	<i>Vrouwen die gevaccineerd werden tijdens hun zwangerschap</i>	<i>Zwangere vrouwen die niet gevaccineerd werden</i>
<i>Gurol-Urgancy et al. (2022)</i>	<i>Zwangere vrouwen die een COVID-19 infectie doormaakten</i>	<i>Zwangere vrouwen die geen COVID-19 infectie doormaakten</i>
<i>Timircan et al. (2022)</i>	<i>Zwangere vrouwen die een COVID-19 infectie doormaakten</i>	<i>Zwangere vrouwen die geen COVID-19 infectie doormaakten</i>

3.1.3 Uitkomstvariabelen

Bovendien worden ook de uitkomstvariabelen besproken per artikel. Bij zes van de acht artikels kwamen dezelfde uitkomstvariabelen terug, namelijk het effect van een COVID-19 vaccinatie op zowel maternale als neonatale uitkomstvariabelen (Dick et al., 2022^a; Dick et al., 2022^b; Magnus et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^a; Theiler et al., 2021; Wainstock et al., 2021). Bij de overige twee artikels van Gurol-Urganci et al. (2022) en Timircan et al. (2022) is de uitkomstvariabele: het effect van een COVID-19 infectie tijdens de zwangerschap op de maternale en neonatale uitkomstvariabelen.

Daarnaast maken Rottenstreich et al. (2021)^a gebruik van de '*composite adverse maternal outcomes*'. Dit is een alomvattende term voor heel wat verschillende maternale uitkomstvariabelen: chorioamnionitis, postpartumbloeding (geschat bloedverlies van > 1000 ml en/of daling van het hemoglobinegehalte van ≥ 3 g/dl), endometritis, het krijgen van een bloedtransfusie, een sectio, opname op de *maternal intensive care* of MIC en een verblijfsduur van de moeder in het ziekenhuis van meer dan vijf dagen bij een vaginale bevalling en meer dan zeven dagen bij een sectio (de gebruikelijke verblijfsduur in het ziekenhuis voor een vaginale bevalling en een sectio bedraagt respectievelijk 48-72 uur en 96-120 uur). Daarnaast werd eenzelfde alomvattende term gebruikt voor verschillende neonatale uitkomstvariabelen namelijk de '*composite adverse neonatal outcomes*'. Deze term wordt verder in het resultatengedeelte besproken. Als laatste gebruikten ze de vaccinatiegraad als uitkomstvariabele en werd er gekeken naar onder andere de leeftijd, etniciteit, graviditeit, etc. om na te gaan of deze demografische kenmerken invloed hadden op de keuze om al dan niet een vaccin te nemen.

Gelijkaardig als bij Rottenstreich et al. (2021)^a gebruiken Theiler et al. (2021) ook een overkoepelende term. In hun onderzoek wordt dit de '*adverse outcome index*' genoemd. Deze omvat volgende uitkomstvariabelen: overlijden van de moeder tijdens de ziekenhuisopname, intrapartum neonatale sterfte binnen zeven dagen na de geboorte met een geboortegewicht van ≥ 2500 g en een zwangerschapsduur van ≥ 37 weken, hypoxisch-ischemische encefalopathie, uterusruptuur, ongeplande opname van de moeder op de MIC, terugkeer naar de operatiekamer binnen 72 uur na de bevalling, postpartumbloeding met bloedtransfusie, derde- of vierdegraads laceratie, vijf-minuten APGAR-score <7 bij een geboortegewicht van ≥ 2500 g en ≥ 37 weken zwangerschap, opname op de neonatale afdeling binnen één dag na de geboorte voor meer dan één dag bij een geboortegewicht van ≥ 2500 g en ≥ 37 weken zwangerschap, of neonataal geboortetrauma. Daarnaast gebruiken ook zij, net zoals Rottenstreich et al. (2021)^a, sociodemografische kenmerken in hun onderzoek om na te gaan of deze kenmerken invloed hebben op de vaccinatiegraad. Als laatste worden de zwangerschaps- en geboorte-uitkomstvariabelen bekeken. Voorbeelden hiervan zijn: maternale sterfte, wijze van bevalling, verblijf in het ziekenhuis, zwangerschapsduur op het moment van de bevalling, etc.

Vervolgens maakten Theiler et al. (2021) gebruik van zwangerschapsuitkomstvariabelen gaande van eigenschappen van de zwangerschap tot wijze van bevalling en postpartumkenmerken. Vervolgens keken ze ook naar de neonatale uitkomstvariabelen: geboortegewicht, ademhalingsproblemen, koorts, etc.

Volgende uitkomstvariabelen werden aangehaald bij Magnus et al. (2022): preterme geboorte (<37w), ernstige prematuriteit (<32w), doodgeboorte, *small for gestational age* of SGA, lage APGAR-score(<7 na vijf minuten). Bij het onderzoek van Magnus et al. (2022) werden daarnaast ook de maternale karakteristieken in correlatie met het al dan niet gevaccineerd zijn, besproken. Deze worden hier niet aangehaald aangezien ze niet relevant zijn voor dit onderzoek. Bij Dick et al. (2022)^b werd een onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire uitkomstvariabelen. De primaire uitkomstvariabelen zijn in dit geval preterme geboorte (<37 weken) en SGA. Gestationele diabetes mellitus, wijze van bevalling, zwangerschapshypertensie, postpartum hemorragie of PPH (>500ml bij een vaginale bevalling of >1000ml bij een sectio), vijf-minuten APGAR-score en umbilicale arteriële PH base excess zijn de secundaire uitkomstvariabelen die onderzocht werden in dit onderzoek. Ook Dick et al. (2022)^a sluiten aan bij deze manier van werken door een onderscheid te maken tussen primaire en secundaire uitkomstvariabelen. Hier zijn de primaire uitkomstvariabelen dezelfde als die van Magnus et al. (2022). Volgende opsomming bevat de secundaire uitkomstvariabelen: geboortegewicht, gestationele leeftijd op moment van bevalling, doodgeboorte, wijze van bevalling, PPH, 5-minuten APGAR-score, umbilicale arteriële PH. Net zoals Magnus et al. (2022) hebben ook Dick et al. (2022)^b en Dick et al. (2022)^a een ophijsting gemaakt van enkele maternale karakteristieken die in verband worden gebracht met de keuze om al dan niet een COVID-19 vaccin te nemen.

In tegenstelling tot bovenstaande, maken Gurol-Urganci et al. (2022) en Timircan et al. (2022) enkel gebruik van primaire uitkomstvariabelen. De gebruikte primaire uitkomstvariabelen bij Gurol-Urganci et al. (2022) zijn de volgende: foetale sterfte vanaf 24 weken zwangerschap (doodgeboorte), preterme geboorte (<37 weken zwangerschap), SGA (<10^{de} percentiel), (pre-) eclampsie, inductie van de arbeid, wijze van bevalling, gespecialiseerde neonatale zorg, *English Neonatal Adverse Outcomes Indicator* of E-NOAI (de definitie volgt in de resultatenbespreking), maternale verblijfsduur in het ziekenhuis na geboorte (drie of meer dagen), neonatale verblijfsduur in het ziekenhuis na geboorte (drie of meer dagen) en 28-dagen neonatale en 42-dagen maternale ziekenhuisopname. Timircan et al. (2022) onderzochten volgende uitkomstvariabelen: wijze van bevalling (vaginaal of spoedsectio), APGAR-score, anemie, infectie, perineumlaceratie, COVID-19 infectie bij de pasgeborene, prematuriteit, *Neonatal Intensive Care Unit* of NICU-opname, foetale malformaties, neonatale sepsis, neonatale sterfte, gestationele hypertensie, pre-eclampsie, gestationele diabetes mellitus en PROM. Wat bij deze twee onderzoeken gelijkaardig is aan bovenstaande vijf onderzoeken, is het gebruik van maternale karakteristieken. Het enige verschil is dat deze karakteristieken hier niet gelinkt worden aan de keuze voor het al dan niet ontvangen van het

COVID-19 vaccin, maar aan een positieve of negatieve COVID-19 PCR-test. Het gaat hier dus meer bepaald over de maternale karakteristieken gelinkt aan een COVID-19 infectie.

3.1.4 Meetinstrumenten

Bij de acht geïnccludeerde artikels komen verschillende meetinstrumenten aan bod, dit zijn gevalideerde vragenlijsten waar nadien de statistische toetsen op toegepast werden. Deze worden hier besproken en staan opgelijst in tabel 3. Ten eerste vergeleken Rottenstreich et al. (2021)^a de interventie- en controlegroep met elkaar op basis van demografische en obstetrische kenmerken. De analyse van de informatie werd uitgevoerd aan de hand van de *statistical package for the social sciences* of SPSS. Om deze informatie te kunnen vergelijken, werkten ze met de volgende statistische toetsen: *Chi-square test*, *Fisher's exact test*, *Mann-Whitney U-test* en de *T-test*. Vervolgens werd er getracht om met deze gegevensverzameling ook een mogelijke associatie vinden tussen een COVID-19 vaccin en de *composite adverse maternal- en neonatal outcomes*.

Ten tweede maakten Wainstock et al. (2021) gebruik van Clalit en SUMC computergestuurde database. Net zoals Rottenstreich et al. (2021)^a maakten ze gebruik van de *Chi-square test*. Daarnaast hebben zij ook gewerkt met de *T-test*, de *Mann-Whitney U-test* en multivariabele regressiemodellen. Dit met als doel een mogelijke associatie te vinden tussen de vaccinatiestatus (antwoorden: ja of nee) en de complicaties die besproken werden in hun onderzoek (maternale en neonatale complicaties).

Ten derde kwamen ook bij Theiler et al. (2021) grotendeels dezelfde statistische toetsen terug. Zij maakten namelijk gebruik van zowel de *T-test*, de *Mann-Whitney U-test*, de *Chi-square test* als de multivariabele regressiemodellen. Daarnaast gebruikten ze net zoals Rottenstreich et al. (2021)^a ook nog de *Fisher's exact test*. Opnieuw dienden deze statistische toetsen om verschillende gegevens en kenmerken van zwangere vrouwen te verzamelen. De *Chi-square test* en de *Fisher's exact test* werden gebruikt bij niet-geordende categorische variabelen. De *Wilcoxon ranksum test* werd gebruikt bij ordinale variabelen en de *2-sample test* voor continue variabelen. Als meetinstrument werd gebruik gemaakt van de Mayo Clinic vaccinatie registers. Het informatiebeheer en de statistische analyses werden uitgevoerd aan de hand van *Statistical Analysis Software* of SAS.

Ten vierde maken Magnus et al. (2022) in hun onderzoek gebruik van 'De Cox regressie analyse'. Dit is een fundamentele statistische toets om etiologische en prognostische hypothesen te onderzoeken. Ze is gebaseerd op het schatten van de *hazard ratio* die samenhangt met een specifieke risicofactor of voorspeller voor een bepaalde eindwaarde. Alle analyses in hun onderzoek werden afzonderlijk uitgevoerd voor de twee landen (Zweden en Noorwegen) volgens een gemeenschappelijk protocol en vervolgens werd een meta-analyse uitgevoerd met behulp van het *DerSimonian and Laird random effects model*. Dit model houdt rekening met eventuele verschillen in de schattingen tussen de twee landen.

Verschillen in de omvang van de overeenkomsten tussen de twee landen werden getest met behulp van de I^2 -statistiek. De meetinstrumenten die hier gebruikt werden zijn *Centers for Disease Control and Prevention's surveillance systems*, *Statistics Norway* en *Neonatal Quality Registers*.

Verder maakten Dick et al. (2022)^b gebruik van enkele statistische toetsen die bij bovenstaande onderzoeken reeds aangehaald werden zoals de *T-test*, *Mann-Whitney U-test*, *Chi-square test* en de *Fisher's exact test*. Verder maakten ze gebruik van de *Kolmogorov-Smirnov test* en een gevoeligheidstest. Dit houdt in dat variabelen gecontroleerd werden op normaliteit met behulp van deze test. Continue variabelen werden vergeleken met de *T-test* of de *Mann-Whitney U-test*. Categorische variabelen werden vergeleken met behulp van de *Chi-square test* of *Fisher's exact test*. De gebruikte meetinstrumenten zijn *American College of Obstetricians and Gynecologists* en *Stata 14* (StataCorp).

Vervolgens werden de basiskenmerken tussen gevaccineerde en niet-gevaccineerde patiënten vergeleken met elkaar met behulp van de *Mann Whitney U-test* of *Kruskall-Wallis-test* voor continue variabelen. Voor de categorische variabelen werd de *Chi-square* of *Fisher's exact test* gebruikt. Potentiële belemmeringen voor een verband tussen vaccinatie en de uitkomstvariabelen werden geïdentificeerd met behulp van gerichte acyclische grafieken. Vervolgens werd een multivariabele logistische regressie uitgevoerd, waarbij werd gecorrigeerd voor potentiële verwarrende factoren zoals leeftijd van de moeder, *body mass index* (BMI), nullipariteit en roken. Bij een multivariabele regressie model worden twee of meer verklarende variabelen gebruikt om de afhankelijke variabele (Y) te voorspellen of verklaren. Net zoals Dick et al. (2022)^b werd hier gebruik gemaakt van de *American College of Obstetricians and Gynecologists* als meetinstrument. (Dick et al., 2022^a)

Bovendien maakten Gurol-Urgancı et al. (2022) gebruik van *Hospital Episode Statistics* of HES om verschillende gegevens van patiënten die deelnamen aan het onderzoek te verzamelen. Deze gegevens hielden onder andere de demografische kenmerken en gegevens over de opname in. Naast HES maakten ze verder nog gebruik van *International Classification of Diseases*, *United Kingdom Office for Population Censuses and Surveys Classification of Surgical Operations and Procedures, fourth revision* of OPCS-4, *National Health Service of NHS Birth notifications data*, *Index of Multiple Deprivation* of IMD en *Office for National Statistics* of ONS. Ook maakten ze net zoals Wainstock et al. (2022), Theiler et al. (2022), Dick et al. (2022)^a en Gurol-Urgancı et al. (2022) gebruik van een multivariabele regressiemodel als statistische toets.

Ten slotte gebruikten Timircan et al. (2022) de X^2 test en *Fisher's exact test* voor categorische variabelen en *T-test* of de *Mann Whitney U-test* voor continue variabelen. Daarnaast hebben ook zij een multivariabele regressiemodel gebruikt. Zij gebruikten hierbij de *IBM SPSS v.26* statistical software als meetinstrument.

Tabel 3: eerste auteur, publicatiejaar, titel van het meetinstrument, doel en antwoordtype

Eerste auteur (publicatiejaar)	Titel van het meetinstrument	Doel	Antwoordtype
Rottenstreich et al. (2021) ^a	<p>statistical package SPSS</p> <p>Statistische toetsen:</p> <p>Chi-square test</p> <p>Fisher's exact test</p> <p>Mann-Whitney U-test</p> <p>T-test</p>	<p>Demografische en obstetrische gegevens van de zwangere vrouwen met elkaar vergelijken</p> <p>+</p> <p>mogelijke associatie vinden tussen een COVID-19 vaccin en de composite adverse maternal outcomes/composite adverse neonatal outcome</p>	p<0,05= significant
Wainstock et al. (2021)	<p>Clalit en SUMC computergestuurde database</p> <p>Statistische toetsen:</p> <p>T-test</p> <p>Mann-Whitney U-test</p> <p>Chi-square test</p> <p>multivariabele regressiemodellen</p>	Een mogelijke associatie vinden tussen de vaccinatiestatus (ja/nee) en de complicaties die aan bod komen in deze studie	p<0,05= significant
Theiler et al. (2021)	<p>Mayo Clinic vaccinatie registers</p> <p>SAS*</p> <p>Statistische toetsen:</p> <p>Chi-square test</p> <p>Fisher's exact test</p> <p>Wilcoxon ranksum test</p> <p>2- sample T test</p> <p>multivariabele regressiemodellen</p>	<p>Vergelijking tussen beide groepen op vlak van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - scholingsgraad van de vrouwen - graviditeit - pariteit - andere sociodemografische kenmerken 	p<0,05= significant
Magnus et al. (2022)	Centers for Disease Control and Prevention's surveillance systems	De verschillende resultaten van beide landen weergeven in een	/

	<p>Statistics Norway Neonatal Quality Registers</p> <p>Statistische toetsen: Cox regressie analyse (HR) Dersimonian and Laird random effects model I^2 statistic</p>	<p>gemeenschappelijk protocol.</p>	
Dick et al. (2022) ^b	<p>American College of Obstetricians and Gynecologists Stata 14 (StataCorp)</p> <p>Statistische toetsen: Kolmogorov-Smirnov test T-test Mann-Whitney U-test Chi-square test Fisher's exact test Sensitivity analysis</p>	<p>Variabelen (maternale karakteristieken, uitkomstvariabelen, etc.) controleren en vergelijken met elkaar. gevoeligheidsanalyse werd gebruikt om de timing tussen vaccinatie en bevalling te onderzoeken.</p>	P<0,001= significant
Dick et al. (2022) ^a	<p>American College of Obstetricians and Gynecologists</p> <p>Statistische toetsen: Mann-Whitney U-test Kruskall-Wallis test Chi-square test Fisher's exact test Directed Acyclic graph Multivariabel regressiemodel</p>	<p>Grafiek waarin verschillende onderdelen informatie uit dit onderzoek worden samengebracht wanneer ze dezelfde richting opstromen/uitgaan.</p>	P<0,001= significant
Guroi-Urgancy et al. (2022)	<p>HES* International Classification of Diseases</p>	<p>Gegevens verzamelen van patiënten die meededen aan het onderzoek.</p>	P<0,05= significant

	<p><i>OPCS-4*</i></p> <p><i>NHS* Birth notifications data</i></p> <p><i>ONS*</i></p> <p><i>IMD*</i></p> <p>Statistische toetsen:</p> <p><i>Multivariabel regressiemodel</i></p>		
<i>Timircan et al. (2022)</i>	<p><i>IBM SPSS* v.26 statistical software</i></p> <p>Statistische toetsen:</p> <p><i>X² test</i></p> <p><i>Fisher's exact test</i></p> <p><i>Mann-Whitney U-test</i></p> <p><i>T-test</i></p> <p><i>Multivariabel regressiemodel</i></p>	<p><i>Verzamelen van categorische variabelen waarvan de waarden niet meetbaar zijn (zoals namen) en continue variabelen, die wel gemeten kunnen worden in interval- of ratioschaal.</i></p>	<p><i>P<0,001= significant</i></p>

3.2 De invloed van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap op neonatale uitkomsten en een zwangerschapsverlies/maternale uitkomstvariabelen

3.2.1 Maternale uitkomstvariabelen na een COVID-19 vaccinatie

Als eerste worden de maternale uitkomstvariabelen na een COVID-19 vaccin besproken in dit literatuuronderzoek. Vervolgens wordt er gekeken naar de neonatale uitkomstvariabelen. De resultaten die in dit deel besproken worden geven een antwoord op de onderzoeksvraag “Wat is de invloed van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap op neonatale- en maternale uitkomsten?”. De verschillende uitkomstvariabelen, die volgens onder andere de p-waarde relevant zijn, worden hieronder afzonderlijk besproken.

Sectio (electief en/of niet-electief)

Vervolgens wordt in tabel 4 het aantal sectio's vergeleken tussen beide groepen. Electieve sectio's worden gedefinieerd als een sectio die gepland is voordat de zwangere in arbeid is en dit zonder complicaties die invloed hebben op de timing van deze sectio. Een niet-electieve sectio is een sectio die niet op voorhand ingepland werd. Tijdens de bevalling wordt vastgesteld dat een sectio noodzakelijk is omwille van een bepaalde complicatie. Een andere term voor een niet-electieve sectio is een spoedsectio (UZ Gent, z.j.).

Rottenstreich et al. (2021)^a merkten op dat ook daar een significant verschil te vinden is. In de interventiegroep beviel 15,6% met een sectio. In de controlegroep beviel 10,8% met een sectio ($p < 0,01$). In dit artikel werd verder nog een onderscheid gemaakt tussen electieve sectio's en niet-electieve sectio's, maar deze resultaten waren niet relevant ($p > 0,01$).

Gurol-Urgancı et al. (2021) maakten een onderscheid tussen zwangere vrouwen die positief en negatief testten op SARS-CoV-2 tijdens hun zwangerschap. Hier werd specifiek onderzocht welk effect een besmetting al dan niet heeft op het ondergaan van een electieve sectio. Zwangere vrouwen die negatief testten ondergingen vaker een electieve sectio dan patiënten die positief testten.

Naast een electieve sectio werd bij dit onderzoek ook onderzocht welk effect een COVID-19 besmetting heeft op een spoedsectio. Hier wordt duidelijk dat de trend van de electieve sectio niet gevolgd wordt, de COVID-19 positieve vrouwen ondergingen hier vaker een spoedsectio (Gurol-Urgancı et al., 2021).

Daarnaast was een spoedsectio in het onderzoek van Timircan et al. (2021) ook één van de uitkomstvariabelen. Hier wordt duidelijk dat 30% een spoedsectio kreeg in de groep van de COVID-19 positieve vrouwen en 17% kreeg een spoedsectio bij de COVID-19 negatieve vrouwen (tabel 4).

Tabel 4: onderscheid COVID-19 positief en COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
<p>10,8% onderging een electieve sectio</p> <p>(OR: 0,75 (0,67-0,85)) (aOR: 0,81 (0,71-0,91))</p> <p>Gurol-Urgancy et al. (2021)</p>	<p>13,8% onderging een electieve sectio</p> <p>(OR: 0,75 (0,67-0,85)) (aOR: 0,81 (0,71-0,91))</p>
<p>27,6% onderging een spoedsectio</p> <p>(OR: 1,69 (1,56-1,83)) (aOR: 1,63 (1,51-1,76))</p> <p>Gurol-Urgancy et al. (2021)</p>	<p>18,5% onderging een spoedsectio</p> <p>(OR: 1,69 (1,56-1,83)) (aOR: 1,63 (1,51-1,76))</p>
<p>Spoedsectio 30 vrouwen (30%) ondergingen een spoedsectio</p> <p>Timircan et al. (2021)</p>	<p>Spoedsectio 159 vrouwen (17%) ondergingen een spoedsectio</p>

Instrumentele tussenkomst (vacuüm, forceps...)

Verder keken Rottenstreich et al. (2021)^a ook naar het verschil in het aantal instrumentele bevallingen tussen de twee groepen. Er werd meer bepaald gekeken naar het verschil in tussenkomst met een vacuümpomp. Hier wordt een omgekeerde trend gezien ten opzichte van de twee bovenstaande uitkomstvariabelen. Het aantal vacuüm geassisteerde bevallingen ligt namelijk hoger bij de controlegroep (6,2%) dan bij de interventiegroep (3,2%). Deze percentages zijn significant verschillend ($p < 0,01$).

In tegenstelling tot bevallingen met instrumentele tussenkomst, onderzochten Gurol-Urgancy et al. (2021) de effecten van een COVID-19 besmetting op een niet-geassisteerde bevalling. Dit wil zeggen, een bevalling die thuis of ergens anders plaatsvond, waar er geen tussenkomst was van een zorgverlener. Bij de COVID-19 negatieve vrouwen waren er meer niet-geassisteerde bevallingen in vergelijking met de COVID-19 positieve groep (tabel 5).

Tabel 5: onderscheid COVID-19 positief en COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
<p>49,2% onderging een niet-geassisteerde bevalling</p> <p>(OR: 0,80 (0,75-0,86)) (aOR: 0,76 (0,70-0,82))</p> <p>Gurol-Urgancy et al. (2021)</p>	<p>54,6% onderging een niet-geassisteerde bevalling</p> <p>(OR: 0,80 (0,75-0,86)) (aOR: 0,76 (0,70-0,82))</p>

COVID-19 infectie tijdens zwangerschap

Tevens toonden Theiler et al. (2021) in hun onderzoek aan dat de interventiegroep, de zwangeren die gevaccineerd werden, een kleinere kans hadden op een COVID-19 infectie tijdens hun zwangerschap ($p < 0,001$). In onderstaande tabel 6 worden de resultaten weergegeven. 1,4% test positief in de interventiegroep en deze besmettingen werden opgelopen voordat de vrouwen gevaccineerd werden. Daarnaast test 11,3% positief in de controlegroep waarvan 26 besmettingen in het eerste trimester, 84 in het tweede trimester en 100 in het derde trimester.

Magnus et al. (2022) vergeleken in hun onderzoek zwangere vrouwen uit Zweden en Noorwegen waarbij ze onderzochten wat het aantal COVID-19 besmettingen was tussen de niet-gevaccineerden en de gevaccineerden. Hier valt op dat de percentages van COVID-19 positieve zwangere vrouwen, zowel voor Zweden als voor Noorwegen, hoger liggen bij de niet-gevaccineerde vrouwen.

Als laatste sloten Timircan et al. (2021) ook aan bij bovenstaande onderzoeken en evalueerden ze wat de percentages van COVID-19 besmettingen waren. Het enige verschil hierbij is dat er niet gekeken werd naar hoeveel patiënten positief testten in de gevaccineerde groep en in de niet-gevaccineerde groep. Er werd gekeken naar verschillende uitkomstvariabelen en per uitkomstvariabele werd er een verschil gemaakt tussen COVID-19 positieve en COVID-19 negatieve vrouwen.

Tabel 6: verschil in aantal positieve COVID-19 testen tussen beide groepen

Interventiegroep (gevaccineerd)	Controlegroep (niet-gevaccineerd)
1,4% test positief (2/140) 2 besmettingen voor de vaccinatie Theiler et al. (2021)	11,3% test positief (210/1861) 26 zwangeren besmet in trimester 1 84 zwangeren besmet in trimester 2 100 zwangeren besmet in trimester 3
Zweden: (6,6%) test positief (1390/157.521) Noorwegen: 1,1% test positief (123/157.521) Magnus et al. (2022)	Zweden: 11,8% test positief (9733/157.521) Noorwegen: 2,3% test positief (1255/157.521)

Postpartumbloeding

Een volgende uitkomstvariabele, besproken in tabel 7, is postpartumbloeding. Rottenstreich et al. (2021)^a toonden in hun onderzoek aan dat de niet-gevaccineerde zwangeren vaker een postpartumbloeding kregen. 7,3% kreeg een bloeding na de bevalling in de groep van de gevaccineerde zwangere vrouwen. In de controlegroep lag dit aantal op 10%.

Ook bij Dick et al. (2022)^b wordt een postpartumbloeding als gevolg van COVID-19 vaccinatie onderzocht. Hierbij werd echter een onderscheid gemaakt tussen zwangeren die niet gevaccineerd werden en zwangeren die gevaccineerd werden met het boostervaccin. Daarnaast werd ook een onderscheid gemaakt tussen zwangeren gevaccineerd met het

boostervaccin en zwangeren die slechts twee keer gevaccineerd werden. De zwangere vrouwen die gevaccineerd werden met een boostervaccin hadden meer kans op een postpartumbloeding dan diegene die niet of slechts tweemaal gevaccineerd werden. Een multivariabel logistisch regressiemodel uit het onderzoek van Dick et al. (2022)^b (=waarbij twee of meer verklarende variabelen worden gebruikt om de afhankelijke variabele (Y) te voorspellen of verklaren) toonde aan dat vrouwen in de gevaccineerde groep een bijna vier keer groter risico hadden op PPH na de bevalling dan de niet-gevaccineerde groep ([aOR], 3,88; 95% *confidence interval* of CI, 2,41–6,25) (tabel 8).

Tabel 7: onderscheid gevaccineerd met booster vs. niet-gevaccineerd

Gevaccineerd met booster N= 294	Niet-gevaccineerd N= 3368
28 (9,5%) had een PPH	108 (3,21%) had een PPH
<i>Dick et al. (2022)^b</i>	

Tabel 8: onderscheid gevaccineerd met boostervaccin vs. tweemaal gevaccineerd

Gevaccineerd met booster N= 294	Tweemaal gevaccineerd N=2845
28 (9,5%) had een PPH	99 (3,5%) had een PPH
<i>Dick et al. (2022)^b</i>	

Zwangerschapsverwikkelingen

Een andere uitkomstvariabele is zwangerschapsverwikkelingen, waarbij er sprake is van een correlatie tussen de zwangerschap en een bepaalde complicatie. Zo kan er bijvoorbeeld hypertensie optreden die dan in correlatie staat met de huidige zwangerschap. Enkele zwangerschapsverwikkelingen zoals gestationele diabetes mellitus en hypertensie werden onderzocht in het onderzoek van Dick et al. (2022)^b. Relevante resultaten werden gevonden bij de vergelijking tussen de niet-gevaccineerde groep en de groep die een boostervaccin kreeg. Gestationele diabetes mellitus komt meer voor bij de gevaccineerden met booster terwijl hypertensie vaker voorkomt bij de niet-gevaccineerden (tabel 9). Ook hier kan er een mogelijke link gelegd worden met de socio-economische context. Vrouwen die gevaccineerd werden, hebben vermoedelijk een betere toegang tot de gezondheidszorg waardoor ook verwikkelingen zoals diabetes mellitus sneller worden opgemerkt.

Tabel 9: onderscheid gevaccineerd met boostervaccin vs. niet-gevaccineerd

Gevaccineerd met boostervaccin N= 294	Niet-gevaccineerd N= 3368
Gestationele diabetes: 36 (12,2%)	Gestationele diabetes: 278 (8,3%)
Hypertensie tijdens zwangerschap: 0	Hypertensie tijdens zwangerschap: 47 (1,4%)
Dick et al. (2022) ^b	

Een andere zwangerschapsverwikkeling is pre-eclampsie. Gurol-Urgancy et al. (2021) toonden aan dat de percentages voor pre-eclampsie hoger lagen bij vrouwen die positief testten voor COVID-19. Zowel de odds ratio als de adjusted odds ratio tonen aan dat deze resultaten relevant zijn (tabel 10).

Tabel 10: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
3,9% had pre-eclampsie	2,5% had pre-eclampsie
(OR: 1,58 (1,32-1,89)) (aOR: 1,55 (1,29-1,85))	(OR: 1,58 (1,32-1,89)) (aOR: 1,55 (1,29-1,85))
Gurol-Urgancy et al. (2021)	

Een derde zwangerschapsverwikkeling komt aan bod bij Timircan et al. (2021). Hier werd anemie als gevolg van een al dan niet COVID-19 besmetting onderzocht. In de groep van de COVID-19 positieve vrouwen lag het percentage van anemie hoger dan bij de COVID-19 negatieve vrouwen.

Een vierde zwangerschapsverwikkeling die bij dit onderzoek aangehaald werd, is PROM. Opnieuw ligt het aantal casussen waar sprake is van PROM hoger in de COVID-19 positieve groep (tabel 11).

Tabel 11: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 101	COVID-19 negatief N= 938
Anemie 42 vrouwen (42%) hadden anemie	Anemie 263 vrouwen (28%) hadden anemie
Timircan et al. (2021)	
PROM 11 vrouwen (11%) kregen te maken met PROM	PROM 55 vrouwen (6%) kregen te maken met PROM
Timircan et al. (2021)	

Vervolgens maakten Timircan et al. (2021) ook gebruik van een multivariabel regressiemodel. Relevante uitkomstvariabelen na dit multivariabele regressiemodel zijn een spoedsectie en PROM. Deze resultaten worden vergeleken in tabel 12.

Tabel 12: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 101	COVID-19 negatief N= 938
<p><i>Spoedsectio:</i> OR: 1.12 (1,04-1,37) aOR: 1.24 (1,09-1,45)</p> <p>(Timircan et al., 2021)</p>	<p><i>Spoedsectio:</i> OR: 1 aOR: 1</p>
<p><i>PROM:</i> OR: 2.28 (1,65-3,01) aOR: 2.46 (2,00-3,19)</p> <p>(Timircan et al., 2021)</p>	<p><i>PROM:</i> OR: 1 aOR: 1</p>

Ziekenhuisverblijf

Vervolgens wordt de uitkomstvariabele ‘ziekenhuisverblijf’ besproken. Gurol-Urgancy et al. (2021) onderzochten in hun onderzoek wat het effect van een positieve COVID-19 test was op het ziekenhuisverblijf van de moeder. Het ging specifiek over een ziekenhuisverblijf van langer dan drie dagen postpartum. Hierbij werd duidelijk dat vrouwen die positief testten tijdens hun zwangerschap en/of bevalling meer kans hebben op een langer ziekenhuisverblijf na de bevalling. Ze toonden aan dat 25,8% van de vrouwen die COVID-19 positief testten langer dan drie dagen in het ziekenhuis verbleven.

Naast een langere ziekenhuisopname, kwam ook de uitkomstvariabele ‘maternale heropname’ aan bod. Dit zijn moeders die na ontslag uit het ziekenhuis opnieuw opgenomen moeten worden. Het gaat hier specifiek over een opname binnen 42 dagen na de bevalling. Ook hier wordt duidelijk dat COVID-19 positieve vrouwen vaker opnieuw worden opgenomen binnen deze termijn. Het gaat hier over 4,3% COVID-19 positieve vrouwen dat heropgenomen wordt tegenover 3,1% COVID-19 negatieve vrouwen (Gurol-Urgancy et al., 2021) (tabel 13).

Tabel 13: onderscheid tussen COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
<p>25.8% bleef langer dan drie dagen in het ziekenhuis na de bevalling.</p> <p>(OR: 1.70 (1,55-1,85)) (aOR: 1.57 (1,44-1,72))</p> <p>Gurol-Urgancy et al. (2021)</p>	<p>17% bleef langer dan drie dagen in het ziekenhuis na de bevalling.</p> <p>(OR: 1.70 (1,55-1,85)) (aOR: 1.57 (1,44-1,72))</p>
<p>4,3% had een heropname binnen 42 dagen na de bevalling</p>	<p>3,1% had een heropname binnen 42 dagen na de bevalling</p>

(OR: 1.41 (1.11-1.78)) (aOR: 1.39 (1.10-1.76)) Guroi-Urgancy et al. (2021)	(OR: 1.41 (1.11-1.78)) (aOR: 1.39 (1.10-1.76))
--	---

Vaginale partus

Ook vaginale partus is een uitkomstvariabele die als significant bevonden werd. Timircan et al. (2021) maakten in hun onderzoek een onderscheid tussen vrouwen die positief waren voor COVID-19 en vrouwen die negatief waren voor COVID-19. Tussen beide groepen werd het percentage van vaginale bevallingen vergeleken. Bij patiënten die positief testten, beviel 70% vaginaal. Daartegenover bevielen in de COVID-19 negatieve groep 83% van de vrouwen vaginaal (tabel 14).

Tabel 14: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 101	COVID-19 negatief N= 938
71 vrouwen (70%) bevielen langs de vaginale weg	779 vrouwen (83%) bevielen langs de vaginale weg
Timircan et al. (2021)	

3.2.2 Neonatale uitkomstvariabelen na een COVID-19 vaccinatie

Vervolgens werden in de acht artikels de neonatale uitkomstvariabelen besproken na COVID-19 vaccinatie. In het artikel van Rottenstreich et al. (2021)^a werd gebruik gemaakt van de term ‘*composite adverse neonatal outcome*’. Dit is een alomvattende term voor volgende uitkomstvariabelen: intra uterine sterfte, *Appearance Pulse Grimace Activity Respiration-score* of APGAR-score van minder dan 7 na één minuut, vijf minuten en tien minuten, opname op de NICU, neonatale asfyxie, geelzucht, neonatale hypoglycemie, meconiumaspiratie, transiënte tachypnoe van de neonat of TTN, mechanische ventilatie, sepsis, beroertes, intracraniale bloedingen en encefalopathie. Er werd gekeken naar zowel deze nadelige uitkomsten als andere uitkomstvariabelen. Naast de relevante uitkomstvariabelen voor dit literatuuronderzoek worden nog andere uitkomstvariabelen weergegeven. Aangezien deze niet relevant zijn, worden ze dus ook niet besproken.

Ongunstige neonatale uitkomstvariabelen (= composite adverse neonatal outcomes)

Een eerste voorbeeld van de neonatale uitkomstvariabelen zijn de ongunstige neonatale uitkomstvariabelen. Een ‘multivariabele logistische regressieanalyse voor significante kenmerken en beïnvloedende factoren’ toonde aan dat vaccinatie tegen COVID-19 deze samengestelde ongunstige neonatale outcomes verminderde. De zwangere vrouwen die gevaccineerd werden kregen opmerkelijk minder te maken met deze samengestelde

uitkomstvariabelen dan zwangeren die niet gevaccineerd werden ($p < 0,01$ en aOR: 0,52, 95% CI 0,36-0,74) (Rottenstreich et al., 2021^a).

Naast de samengestelde ongunstige neonatale outcomes bespraken Rottenstreich et al. (2021)^a ook de volgende uitkomstvariabelen: geboortegewicht > 4000 gram, geboortegewicht, *large for gestational age* of LGA, SGA en mannelijk geslacht. Ook in deze uitkomstvariabelen werden verschillen vastgesteld maar deze zijn niet significant.

Tot slot is bij Wainstock et al. (2021) het geboortegewicht wel relevant ($p < 0,05$). Het geboortegewicht ligt namelijk hoger in de groep die beide dosissen van het COVID-19 vaccin kreeg. In deze groep wegen de neonaten gemiddeld 3.255 gram. In de groep die slechts één dosis van het vaccin kreeg, bedroeg het gemiddelde geboortegewicht 3.122 gram (tabel 15).

Tabel 15: verschil in geboortegewicht bij neonaten van vrouwen die één of twee dosissen van het vaccin kregen

1 dosis (17%, N=155)	2 dosissen (83%, N=758)
Geboortegewicht: → gemiddeld 3.122 gram	Geboortegewicht: → gemiddeld 3.255 gram

Preterme geboorte

Verder vermeldden Theiler et al. (2021) in hun onderzoek dat de afwezigheid van preterme geboorte in hun studie suggereert dat vaccinatie waarschijnlijk niet tot preterme geboorte leidt. Daarnaast hadden Rottenstreich et al. (2021)^a en Wainstock et al. (2021) ook geen enkel geval van preterme geboorte in hun onderzoek.

Bij Dick et al. (2022)^b werd verder nog geconcludeerd dat bij zwangere vrouwen die drie dosissen van het vaccin kregen geen toename van het aantal vroeggeboorten of SGA-gevallen aangetoond werd in vergelijking met vrouwen die niet werden gevaccineerd of bij diegenen die slechts twee dosissen kregen.

Ook het tijdstip van vaccinatie maakt een verschil in neonatale uitkomstvariabelen. Dit wordt aangetoond bij Dick et al. (2022)^a. Het aantal preterme geboortes werd vergeleken tussen vrouwen die gevaccineerd werden in het tweede trimester, het derde trimester en vrouwen die helemaal niet gevaccineerd werden. Vrouwen gevaccineerd in het tweede trimester hadden het hoogste aantal preterme geboortes, gevolgd door vrouwen die helemaal niet gevaccineerd werden. Vrouwen gevaccineerd tijdens het tweede trimester hadden dus een hogere kans op preterme geboorte vergeleken met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen en vrouwen gevaccineerd in het derde trimester. Er vonden geen preterme geboortes plaats binnen de twee weken na het krijgen van het vaccin. Of preterme geboorte al dan niet gelinkt is aan de timing van het vaccin is niet duidelijk. Dit wordt in onderstaande tabel 16 vergeleken met elkaar.

Tabel 16: onderscheid vaccinatie in tweede trimester, vaccinatie in derde trimester en geen vaccinatie

Vaccinatie in tweede trimester N= 964	Vaccinatie in derde trimester N= 1329	Niet-gevaccineerd N= 3313
Preterme geboorte: 78 (8,1%)	Preterme geboorte: 40 (3%)	Preterme geboorte: 204 (6,2%)
Dick et al. (2022) ^a		

Voorts maakten Gurol-Urgancy et al. (2021) een onderscheid tussen twee groepen: een COVID-19 positieve groep en een COVID-19 negatieve groep. Hierbij vergeleken ze wat de percentages waren van preterme geboortes in beide groepen. In de COVID-19 positieve groep lag het aantal preterme geboortes opmerkelijk hoger (12,1%) ten opzichte van de COVID-19 negatieve groep (5,8%) (tabel 17).

Ook Timircan et al. (2021) haalden prematuriteit aan in hun onderzoek. Bij de COVID-19 positieve moeders ligt het percentage van premature baby's met 7% hoger dan bij de COVID-19 negatieve moeders (tabel 17).

Tabel 17: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
12,1% was preterm	5,8% was preterm
(OR:2,25 (2,03-2,50)) (aOR: 2,17 (1,96-2,42))	(OR:2,25 (2,03-2,50)) (aOR: 2,17 (1,96-2,42))
Gurol-Urgancy et al. (2021)	
COVID-19 positief N= 101	COVID-19 negatief N= 938
15 (15%) is prematuur	75 (8%) is prematuur
(p-waarde: <0,001)	(p-waarde: <0,001)
(Timircan et al. (2021))	

Lage APGAR-score

Magnus et al. (2022) onderzochten onder meer wat het effect van COVID-19 vaccinatie was op de APGAR-scores van de pasgeborene. Het ging in dit geval specifiek over de APGAR-score na vijf minuten en maternale vaccinatie tijdens het derde trimester. De verschillen in beide landen tussen de gevaccineerde groep en de niet-gevaccineerde groep zijn relevant (*risk difference* -0,05 (-0,2-0,1), 95% CI). Resultaten tonen dat de APGAR-scores zowel in Zweden als in Noorwegen iets lager liggen in de niet-gevaccineerde groep (tabel 18).

Tabel 18: onderscheid gevaccineerd vs. niet-gevaccineerd

Gevaccineerd	Niet-gevaccineerd
<p>Lage APGAR na 5 minuten</p> <p>ZWEDEEN → 318 (1,5%)</p> <p>NOORWEGEN → 111 (1,5%)</p> <p>Magnus et al. (2022)</p>	<p>Lage APGAR na 5 minuten</p> <p>ZWEDEEN → 1296 (1,6%)</p> <p>NOORWEGEN → 764 (1,6%)</p>

Daarnaast maakten Timircan et al. (2021) nog een verder onderscheid tussen APGAR-score ≥ 9 , tussen 7 en 8 en ≤ 6 . In de eerste kolom van tabel 19 ligt het percentage bij de COVID-19 negatieve vrouwen hoger dan bij de COVID-19 positieve groep. In de tweede kolom geldt het omgekeerde en ligt het percentage lager bij de COVID-19 negatieve vrouwen. Ook in de derde kolom ligt het percentage lager in de COVID-19 negatieve groep.

Tabel 19: onderscheid tussen APGAR ≥ 9 , tussen 7 en 8 en ≤ 6

APGAR-score ≥ 9	APGAR tussen 7 en 8	APGAR-score ≤ 6
<p>COVID-19 +: 83 (83%)</p> <p>(p-waarde: 0,020)</p>	<p>COVID-19 +: 8 (8%)</p> <p>(p-waarde: 0,020)</p>	<p>COVID-19 +: 1° (10%)</p> <p>(p-waarde: 0,020)</p>
<p>COVID-19 -: 835 (89%)</p> <p>(p-waarde: 0,020)</p>	<p>COVID-19 -: 66 (7%)</p> <p>(p-waarde: 0,020)</p>	<p>COVID-19 -: 37 (4%)</p> <p>(p-waarde: 0,020)</p>
<p>Timircan et al. (2021)</p>		

Na het multivariabel regressiemodel werd een APGAR-score van minder dan negen vergeleken tussen COVID-19 positieve en COVID-19 negatieve vrouwen (tabel 20).

Tabel 20: APGAR na multivariabel regressiemodel

APGAR-score < 9
<p>COVID-19 +:</p> <p>OR: 1,93 (1,21-2,40) αOR: 2,13 (1,46-2,91)</p>
<p>COVID-19 -:</p> <p>OR: 1 αOR: 1</p>
<p>Timircan et al. (2021)</p>

Small for Gestational Age (SGA)

Magnus et al. (2022) toonden vervolgens aan dat niet-gevaccineerde zwangere vrouwen een hogere kans hebben om te bevallen van een SGA-baby. Er is een relevant verschil op te merken in tabel 21. Vaccinatie tijdens het derde trimester wordt hier geassocieerd met een verminderd risico op een lagere APGAR-score.

Tabel 21: onderscheid gevaccineerd vs. niet-gevaccineerd voor SGA

Gevaccineerd	Niet-gevaccineerd
ZWEDEN → 1534 (7,7%)	ZWEDEN → 7017 (8,7%)
NOORWEGEN → 609 (8%)	NOORWEGEN → 3804 (8,2%)
Magnus et al. (2022)	

Opname op neonatale eenheid/NICU

Voor Noorwegen geldt dat vaccinatie tijdens het derde trimester geassocieerd wordt met een verminderd risico op een opname op een neonatale afdeling. Zweden volgt deze trend niet, daar ligt het percentage van opnames op de NICU bij de gevaccineerde groep iets hoger. Daarnaast toonden Magnus et al. (2022) aan dat vaccinatie met het mRNA-1273 vaccin ook geassocieerd wordt met een kleiner risico op opname op een neonatale afdeling (tabel 22).

Tabel 22: onderscheid gevaccineerd vs. niet-gevaccineerd voor opname neonatale eenheid/NICU

Gevaccineerd	Niet-gevaccineerd
ZWEDEN → 1777 (8,5%)	ZWEDEN → 6623 (8%)
NOORWEGEN → 641 (8,5%)	NOORWEGEN → 4398 (9,4%)
Magnus et al. (2022)	

Lage pH-waarde na geboorte

De percentages van een lage pH-waarde lagen lager bij baby's waarvan de moeders gevaccineerd werden met een boostervaccin. Het gaat hier over pH-waarden van arterieel bloed. De informatie over de pH-waarde van arterieel bloed was echter beschikbaar van 94 (=32%) van de zwangere vrouwen die een boostervaccin kregen en van 1616 (=57%) van de dubbel gevaccineerde zwangere vrouwen. Het verschil is ook hier relevant. (Dick et al., 2022^b) (tabel 23).

Tabel 23: onderscheid gevaccineerd met booster vs. tweemaal gevaccineerd pH-waarde

Gevaccineerd met booster N= 294	Tweemaal gevaccineerd N= 3368
Lage pH-waarde (arterieel): 0,7%	Lage pH-waarde (arterieel): 6,1%
Dick et al. (2022) ^b	

Aansluitend bij de pH-waarden, werd in het onderzoek van Dick et al. (2022)^a ook de ‘base excess’ als uitkomstvariabele onderzocht. Hier wordt een onderscheid gemaakt tussen gevaccineerde vrouwen en niet-gevaccineerde vrouwen. De resultaten in tabel 24 tonen aan dat er bij de gevaccineerde vrouwen een lagere ‘base excess’ is dan bij de niet-gevaccineerde groep. Naast een hogere waarde in umbilicale arteriële base excess, zijn er geen significante verschillen tussen de gevaccineerde groep en de niet-gevaccineerde groep op vlak van maternale en neonatale uitkomstvariabelen.

Tabel 24: onderscheid gevaccineerd vs. niet-gevaccineerd voor umbilicale arteriële base excess waarden

Gevaccineerd N= 2305=41%	Niet-gevaccineerd N= 3313=59%
Umbilicale arteriële base excess: -4,1	Umbilicale arteriële base excess: -3,9
→ (IKA*: -6,0 en 2,7) en P=0,007	→ (IKA*: -5,7 en -2,5) en P=0,007
Dick et al. (2022) ^a	

Foetale sterfte

Foetale sterfte is ook één van de uitkomstvariabelen in het onderzoek van Gurol-Urgancy et al. (2021). De resultaten in tabel 25 tonen aan dat de foetale sterfte hoger ligt in de groep van de COVID-19 positieve moeders dan bij de COVID-19 negatieve moeders.

Tabel 25: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief voor foetale sterfte

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
0,85% foetale sterfte	0,34% foetale sterfte
(OR: 2,54 (1,81-3,56)) (aOR: 2,21 (1,58-3,11))	(OR: 2,54 (1,81-3,56)) (aOR: 2,21 (1,58-3,11))
Gurol-Urgancy et al. (2021)	

English Neonatal Adverse Outcome Indicator

Vervolgens maken Gurol-Urgancy et al. (2021) in hun onderzoek onder meer gebruik van E-NAOI. Dit is de Engelse versie van de ‘composite Neonatal Adverse Outcome Indicator’. Dit is een manier om de incidentie van ongunstige neonatale uitkomsten in ziekenhuizen te

monitoren aan de hand van routinematig verzamelde gegevens. In dit onderzoek zaten in de E-NAOI 16 diagnoses en zeven procedures die op voorhand werden opgenomen in de HES. De relevante uitkomstvariabelen bij deze E-NAOI bij dit onderzoek waren: de nood aan gespecialiseerde neonatale zorg en een ziekenhuisverblijf van meer dan drie dagen voor de baby.

Beide uitkomstvariabelen, zowel de nood aan gespecialiseerde neonatale zorg als een ziekenhuisverblijf langer dan drie dagen voor de baby, liggen hoger bij de vrouwen die positief testten voor COVID-19 (Gurol-Urgancy et al., 2021) (tabel 26).

Tabel 26: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief voor gespecialiseerde neonatale zorg en ziekenhuisverblijf van meer dan drie dagen

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
<p>Gespecialiseerde neonatale zorg COVID-19 + : 13,7%</p> <p>(OR: 1,32 (1,04-1,67)) (aOR: 1,24 (1,02-1,51))</p>	<p>Gespecialiseerde neonatale zorg COVID-19 - : 10,7%</p> <p>(OR: 1,32 (1,04-1,67)) (aOR: 1,24 (1,02-1,51))</p>
<p>Ziekenhuisverblijf baby (3d +) COVID-19 + : 27,6%</p> <p>(OR:1,74 (1,62-1,87)) (aOR: 1,61 (1,49-1,75))</p>	<p>Ziekenhuisverblijf baby (3d +) COVID-19 - : 18%</p> <p>(OR:1,74 (1,62-1,87)) (aOR: 1,61 (1,49-1,75))</p>
Gurol-Urgancy et al. (2021)	

Daarnaast hebben Gurol-Urgancy et al. (2021) de analyse van de E-NAOI verder beperkt tot a terme bevallingen (>37 weken). Hierbij werden dezelfde uitkomstvariabelen bestudeerd, zijnde zowel neonatale zorg als een ziekenhuisverblijf langer dan drie dagen voor de baby. De resultaten van de gespecialiseerde neonatale zorg waren hierbij niet relevant. Ook hier lagen de percentages van een langer ziekenhuisverblijf voor de baby hoger in de groep van COVID-19 positieve vrouwen (tabel 27).

Tabel 27: onderscheid COVID-19 positief vs. COVID-19 negatief voor ziekenhuisverblijf van meer dan drie dagen

COVID-19 positief N= 3527	COVID-19 negatief N= 338.553
<p>Ziekenhuisverblijf baby (3d +) COVID-19 + : 21,1%</p> <p>(OR: 1,56 (1,42-1,74)) (aOR: 1.61 (1.49-1.75))</p>	<p>Ziekenhuisverblijf baby (3d +) COVID-19 - : 14,6%</p> <p>(OR: 1,56 (1,42-1,74)) (aOR: 1,61 (1,49-1,75))</p>
Gurol-Urgancy et al. (2021)	

3.3 Kenmerken van de geïncludeerde artikels

3.3.1 Methode, design en onderzoekspopulatie

Voordat er aan de slag werd gegaan met de artikels, werd er eerst gekeken naar hun kenmerken, zijnde de landen waarin het onderzoek plaatsvond, de gehanteerde methode en de populatie van de onderzoeken. Van de acht geïncludeerde artikels, vonden er vijf plaats in Israël (Beharier et al., 2021; Kashani-Ligumsky et al., 2021; Kugelman et al., 2021; Nir et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^b), twee in de USA (Ateyo et al., 2022; Gray et al., 2021) en één in Taiwan (Shen et al., 2022). Deze onderzoeken hadden allen een kwantitatieve onderzoeksmethode. Ook hadden de gebruikte artikels hetzelfde onderzoeksdesign en daarbij passende kwaliteitsniveau of ook 'level of evidence' genoemd: een prospectief cohort onderzoek met een kwaliteitsniveau B (Ateyo et al., 2022; Beharier et al., 2021; Gray et al., 2021; Kashani-Ligumsky et al., 2021; Kugelman et al., 2021; Nir et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^b; Shen et al., 2022) (tabel 28).

Binnen elke onderzoekspopulatie waren vrouwen aanwezig die tijdens hun zwangerschap een COVID-19 vaccin hebben ontvangen. In het volgende gedeelte van de kenmerken wordt er dieper ingegaan op het type vaccin. Bij enkele studies was het moment van vaccinatie tijdens de zwangerschap gelijk. Zowel Ateyo et al. (2022) als Gray et al. (2021) includeerden vrouwen die gevaccineerd werden gedurende één van de drie trimesters. Vier andere studies kozen er voor om een populatie te onderzoeken die tijdens het derde trimester gevaccineerd was, waarbij Rottenstreich et al. (2021)^b een specifiekere vergelijking maakten tussen het vroege en het late derde trimester (Kashani-Ligumsky et al., 2021; Nir et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^b; Shen et al., 2022). Beharier et al. (2021) hebben vrouwen geïncludeerd die gevaccineerd werden tijdens het tweede of het derde trimester. Kugelman et al. (2021) includeerden enkel vrouwen die gevaccineerd werden tijdens het tweede trimester van hun zwangerschap.

Tabel 28: overzicht van de eerste auteur, publicatiejaar, land, onderzoeksmethode, onderzoeksdesign en onderzoekspopulatie voor de acht geïncludeerde artikels

<i>Eerste auteur (publicatiejaar)</i> <i>land</i>	<i>Onderzoeksmethode en -design, level of evidence</i>	<i>Onderzoekspopulatie</i>
Ateyo et al. (2022) USA	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 158 vrouwen, gevaccineerd met Ad26.COVS.S vaccin (28) of mRNA-1273 vaccin (61) of BNT162b2 vaccin (69) tijdens de eerste trimester (18), tweede

		trimester (88) of derde trimester (52), 18j+
Beharier et al. (2021) Israël	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 213 vrouwen, gevaccineerd met BNT162b2 mRNA vaccin (86) of PCR positief (65) tijdens 2 ^{de} of 3 ^{de} trimester, 18j+
Gray et al. (2021) USA	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 131 vrouwen: zwanger (84), borstvoedende (31) & niet-zwanger (16), gevaccineerd met BNT162b2 of mRNA-1273 vaccin tijdens 1 ^{ste} trimester (11), 2 ^{de} trimester (39) of 3 ^{de} trimester (34)
Kashani-Ligumsky et al. (2021) Israël	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 79 vrouwen, gevaccineerd met BNT162b2 vaccin (29) in 3 ^{de} trimester, COVID-19 infectie doorgemaakt (29) of geen van beide (21)
Kugelman et al. (2021) Israël	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 129 vrouwen, 2 keer gevaccineerd met BNT162b2 vaccin in 2 ^{de} trimester
Nir et al. (2022) Israël	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 75 vrouwen: gevaccineerd met BNT162b2 vaccin (64) in 3 ^{de} trimester of hersteld van COVID-19 infectie (11), 18j+
Rottenstreich et al. (2021) ^b Israël	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 171 vrouwen, gevaccineerd met BNT162b2 vaccin in 'vroeg 3de trimester' (83) of in 'late 3de trimester' (88)
Shen et al. (2022) Taiwan	Kwantitatief, prospectief cohort onderzoek, B	n= 29 vrouwen, gevaccineerd met mRNA-1273 vaccin tussen 27 ^{ste} en 38 ^{ste} week, 25 met 2 dosissen, 4 met 1 dosis, 20j+

3.3.2 Interventiegroep en controlegroep bij geïncludeerde artikels

De interventie bij de gebruikte artikels bestond voornamelijk uit observaties van maternale en neonatale bloedstalen om de invloed van COVID-19 vaccinatie op de maternale-neonatale transfer van antistoffen te bekijken. Dit aangezien de vrouwen binnen elk onderzoek van de geïncludeerde artikels al gevaccineerd waren door het overheidsprogramma en niet met onderzoeksdoeleinden. De bloedstalen werden bekomen door een maternale bloedafname voor de bevalling en navelstrengbloedafname na de geboorte (Atyeo et al., 2022; Beharier et al., 2021; Gray et al., 2021; Kashani-Ligumsky et al., 2021; Kugelman et al., 2021; Nir et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^b; Shen et al., 2022). Bij het onderzoek van Atyeo et al. (2022) werden er daarnaast ook bloedstalen afgenomen bij de vrouw twee weken na de laatste dosis van het vaccin. Nir et al. (2022) maakten ook gebruik van opgedroogde neonatale bloedstalen, die verkregen werden bij de Guthrie-test. Beharier et al. (2021) onderzochten verder 14 placentabiopten om eventuele slechte perfusie op te sporen.

In alle geïncludeerde onderzoeken waren er vrouwen aanwezig die een mRNA-vaccin hebben ontvangen, met uitzondering bij Atyeo et al. (2022), daar werd er ook gebruik gemaakt van een Vector vaccin (Ad26.COV2.S, wat het COVID-19 vaccin van Johnson & Johnson is). In vijf artikels kregen de vrouwen het COVID-19 vaccin van BioNTech, Pfizer, dat verder vernoemd wordt als het BNT162b2 vaccin, toegediend tijdens de zwangerschap (Beharier et al., 2021; Kashani-Ligumsky et al., 2021; Kugelman et al., 2021; Nir et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^b). Gray et al. (2021) includeerden daarnaast ook vrouwen die het mRNA-1273 vaccin (COVID-19 vaccin van Moderna) hadden ontvangen. Bij Shen et al. (2022) waren er enkel vrouwen die het mRNA-1273 vaccin kregen tijdens de zwangerschap.

De onderzoekspopulatie bestond bij vier artikels uit vrouwen die gevaccineerd werden tijdens de zwangerschap of een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt tijdens de zwangerschap (Beharier et al., 2021; Gray et al., 2021; Nir et al., 2022; Kashani-Ligumsky et al., 2021). Bij drie studies werd er daarnaast met een derde groep vergeleken: zwangere vrouwen die geen vaccinatie ontvangen hebben en geen infectie hebben doorgemaakt (Beharier et al., 2021; Kashani-Ligumsky et al., 2021) of niet-zwangere vrouwen met een reproductieve leeftijd (18-45 jaar) die ook gevaccineerd werden (Gray et al., 2021). De overige studies onderzochten enkel gevaccineerde zwangere vrouwen: Rottenstreich et al. (2021)^b onderzocht specifiek het verschil in timing van het COVID-19 vaccin in het derde trimester en het onderzoek van Shen et al. (2022) maakte een vergelijking tussen twee dosissen en één dosis van het vaccin. Kugelman et al. (2021) hadden zwangere vrouwen die tweemaal gevaccineerd waren in het tweede trimester in hun onderzoekspopulatie (tabel 29).

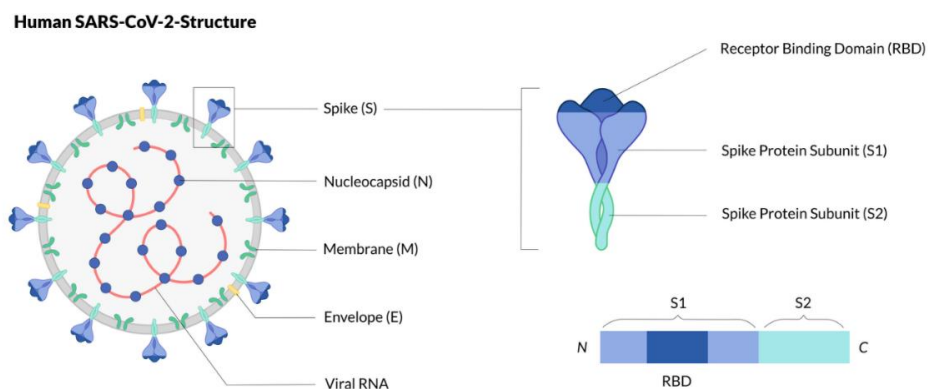
Tabel 29: overzicht van de eerste auteur, publicatiejaar, interventiegroep en controlegroep van de acht geïncludeerde artikels

<i>Eerste auteur (publicatiejaar)</i>	<i>Interventie</i>	<i>Controle</i>
<i>Atyeo et al. (2022)</i>	<i>Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden met Ad26.COV2.S vaccin, mRNA-1273 vaccin of BNT162b2 COVID-19 vaccin</i>	<i>/</i>
<i>Beharier et al. (2021)</i>	<i>Groep 1: Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden met BNT162b2 vaccin</i> <i>Groep 2: Zwangere vrouwen die een bevestigde COVID-19 infectie hebben doorgemaakt</i>	<i>Groep 3: Zwangere vrouwen die zowel niet gevaccineerd werden tegen COVID-19, als niet geïnfecteerd werden</i>
<i>Gray et al. (2021)</i>	<i>Groep 1: Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven die gevaccineerd werden met BNT162b2 of mRNA-1273 vaccin</i>	<i>Groep 2: niet-zwangere vrouwen met reproductieve leeftijd (18-45j) die gevaccineerd werden tegen COVID-19</i> <i>Groep 3: Zwangere vrouwen die een infectie met COVID-19 hebben doorgemaakt</i>
<i>Kashani-Ligumsky et al. (2021)</i>	<i>Groep 1: zwangere vrouwen gevaccineerd met 2 dosissen BNT162b2 vaccin</i>	<i>Groep 2: zwangere vrouwen hersteld van COVID-19 infectie</i> <i>Groep 3: zwangere vrouwen die niet gevaccineerd of geïnfecteerd zijn tegen/met COVID-19</i>
<i>Kugelman et al. (2021)</i>	<i>Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden met BNT162b2 vaccin tijdens 2^{de} trimester</i>	<i>/</i>
<i>Nir et al. (2022)</i>	<i>Zwangere vrouwen gevaccineerd met 2 dosissen BNT162b2 mRNA vaccin</i>	<i>Zwangere vrouwen die hersteld zijn van COVID-19 infectie</i>

<i>Rottenstreich et al. (2021)^b</i>	<i>Zwangere vrouwen die BNT162b2 vaccin kregen tijdens 'vroeg 3de trimester' (27-31 weken)</i>	<i>Zwangere vrouwen die BNT162b2 vaccin kregen tijdens 'late 3de trimester' (32-36 weken)</i>
<i>Shen et al. (2022)</i>	<i>Zwangere vrouwen gevaccineerd met 2 dosissen mRNA-1273 vaccin</i>	<i>Zwangere vrouwen gevaccineerd met 1 dosis mRNA-1273 vaccin</i>

3.3.3 Uitkomstvariabelen

De uitkomstvariabelen bestonden uit de hoeveelheid antistoffen voor SARS-CoV-2 die transplacentaal doorgegeven werden aan de neonat na maternale vaccinatie tijdens de zwangerschap. Er wordt echter een onderscheid gemaakt tussen deze antistoffen. Het mRNA vaccin zorgt ervoor dat het lichaam zelf de SARS-CoV-2 Spike of 'S' proteïne aanmaakt zodat het immuunsysteem antistoffen of immunoglobulinen G gaat produceren (Kashani-Ligumsky et al., 2021). Het Spike proteïne is opgebouwd uit twee subeenheden met S1 verantwoordelijk voor het hechten aan de gastheercel enerzijds en S2 voor de membraan fusie anderzijds (Atyeo et al., 2022). RBD staat voor 'receptor binding domain' of het receptor bindend gedeelte van de subeenheid S1 van het Spike-eiwit. Anti-RBD antistoffen gaan het hechten van het virus aan de cel voorkomen (Lo Sasso et al., 2021). De Nucleocapside of 'N' proteïne is enkel detecteerbaar bij het serum van patiënten die een infectie met het virus hebben doorgemaakt, aangezien het gelokaliseerd is in de virale kern (Kashani-Ligumsky et al., 2021). De structuren van SARS-CoV-2 worden weergegeven in onderstaande figuur 1. Neutraliserende antistoffen duiden op antilichamen die het virus inactiveren (Shen et al., 2022).



Figuur 1: Weergave van de structuur van het humane SARS-CoV-2 (Lubioscience, z.j.)

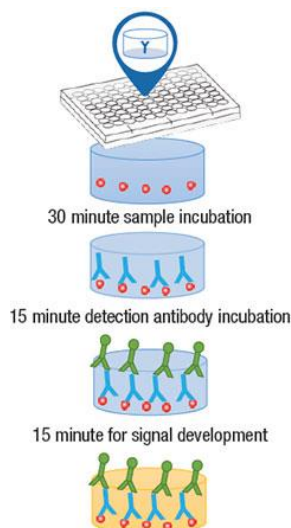
Twee studies bestudeerden enkel IgG (Kugelman et al., 2021; Nir et al., 2022). De anti-S IgG werden door drie artikels onderzocht (Gray et al., 2021; Kashani-Ligumski et al., 2021; Rottenstreich et al., 2021^b). Atyeo et al. (2022) en Beharier et al. (2021) onderzochten de transfer van de immunoglobulinen tegen de twee subeenheden van het Spike-eiwit. De anti-RBD IgG werd aangetoond door vijf studies (Aty eo et al., 2022; Beharier et al., 2021; Gray et al., 2021; Rottenstreich et al., 2021^b; Shen et al., 2022). De ‘N’ proteïne werd onderzocht door Beharier et al. (2021) en Kashani-Ligumsky et al. (2021). De aanwezigheid van neutraliserende antistoffen tegen SARS-CoV-2 werden in drie artikels aangetoond (Gray et al., 2021; Rottenstreich et al., 2021^b; Shen et al., 2022). Andere immunoglobulinen, waaronder IgM en IgA, kwamen aan bod bij Beharier et al. (2021) en Gray et al. (2021). Diverse functionele antistoffen werden aangehaald bij Atyeo et al. (2022), maar zullen omwille van de complexiteit hiervan niet verder aan bod komen in dit literatuuronderzoek (tabel 30).

Tabel 30: overzicht van de eerste auteur, publicatiejaar en verschillende soorten antistoffen van de acht geïncludeerde artikels

Eerste auteur (publicatiejaar)	IgG	IgGS	IgGS1	IgGS2	IgG-RBD	N	Neutraliserende antistoffen	IgM	IgA	Functionele antistoffen
Atyeo et al. (2022)			X	X	X					X
Beharier et al. (2021)			X	X	X	X		X		
Gray et al. (2021)		X			X		X	X	X	
Kashani- Ligumsky et al. (2021)		X				X				
Kugelman et al. (2021)	X									
Nir et al. (2022)	X									
Rottenstreich et al. (2021) ^b		X			X		X			
Shen et al. (2022)					X		X			

3.3.4 Meetinstrumenten

Zowel Atyeo et al. (2022), als Gray et al. (2021), als Nir et al. (2022) maakten gebruik van een test genaamd *ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)* om SARS-CoV-2 receptor-gebonden domein IgG te gaan opsporen. Dit duidt op een test waarbij het mogelijk is om antistoffen in stalen aan te tonen door een antistof met een antigeen te laten reageren. Dit gebeurt samen met een enzym, dat zorgt voor een kleur-reactie op een plastic oppervlak (Van Der Heijden, 2019). Figuur 2 geeft verduidelijking omtrent dit meetinstrument. Om het aantal neutraliserende antistoffen te bepalen, maakten Atyeo et al. (2022), Rottenstreich et al. (2021)^b en Shen et al. (2022) respectievelijk gebruik van *SARS-CoV-2 Omicron pseudovirus neutralization assay*, *Wild-type SARS-CoV-2 virus microneutralization assay* en *SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test (sVNT)*. De neutraliserende antistoffen specifiek voor de Delta Variant werden geëvalueerd door middel van *SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Detection (B.1.617.2 Variant)* door Shen et al. (2022). De hoeveelheid SARS-CoV-2 receptor-gebonden domein, S1 en S2 antistoffen werd gemeten door middel van een 'Multiplexed Luminex assay' (Atyeo et al., 2022; Gray et al., 2021). De hoeveelheid anti-Spike IgG werden gemeten met *Liaison SARS-CoV-2 S1/S2 IgG* bij de studie van Rottenstreich et al. (2021)^b. Specifieke testen om de receptor-domein-gebonden specifieke antistoffen op te sporen werden gedaan door middel van *Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S uses immunoassay (Roche Diagnostics)*, *SARS-CoV-2 IgG II Quant*, *Access SARS-CoV-2 IgG Assay* en *RayBio® COVID-19 Human IgG ELISA Kit* (Kashani-Ligumsky et al., 2021; Kugelman et al., 2021; Nir et al., 2022; Rottenstreich et al., 2021^b; Shen et al., 2022). Beharier et al. (2021) maakten gebruik van de *Milliplex MAP SARS-CoV-2 Antigen Panel* om immunoglobulinen G en M op te sporen (tabel 31).



Figuur 2: Schematisch diagram van het testprotocol voor de SARS-CoV-2 IgG ELISA Kit (Enzo Life Sciences., 2023)

Tabel 31: overzicht van eerste auteur, publicatiejaar, titel van het meetinstrument, doel, antwoordtype en opbouw

Eerste auteur (publicatiejaar)	Titel van het meetinstrument	Doel	Antwoordtype	Opbouw
Atyeo et al. (2022)	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) SARS-CoV-2 Omicron pseudovirus neutralization assay Multiplexed Luminex assay	Evaluëren hoeveelheid Spike IgG antistoffen Opsporen neutraliserende antistoffen Bepalen relatieve concentratie antigeen-specifieke antistoffen & Fc receptor binding		
Beharier et al. (2021)	Multiplex MAP SARS-CoV-2 Antigen Panel	Opsporen IgG & IgM		
Gray et al. (2021)	Multiplexed Luminex assay Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Bepalen relatieve hoeveelheid SARS-CoV-2 receptor-gebonden domein, S1 & S2 Opsporen antistoffen SARS-CoV-2 RBD & Spike		
Kashani-Ligumsky et al. (2021)	Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S uses immunoassay (Roche Diagnostics)	Tellen van IgG voor het SARS-CoV-2 'S' proteïne receptor-gebonden domein		Gebruik van recombinant proteïne als kunstmatig 'N' proteïne
Kugelman et al. (2021)	SARS-CoV-2 IgG II Quant	Opsporen IgG & neutraliserende antistoffen tegen receptor-gebonden domein van Spike eiwit van SARS-CoV-2 virus		
Nir et al. (2022)	Access SARS-CoV-2 IgG assay Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Opsporen van SARS-CoV-2 receptor-gebonden domein IgG	>1,1 = positief	
Rottenstreich et al. (2021) ^b	SARS-CoV-2 IgG II Quant Liaison SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	Evaluëren hoeveelheid receptor-gebonden domein specifieke IgG antistoffen Evaluëren hoeveelheid Spike eiwitten IgG antistoffen Opsporen neutraliserende		

	<i>Wild-type SARS-CoV-2 virus microneutralization assay</i>	<i>antistoffen tegen SARS-CoV-2</i>		
<i>Shen et al. (2022)</i>	<p><i>SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test (sVNT)</i></p> <p><i>SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Detection (B.1.617.2 Variant)</i></p> <p><i>RayBio® COVID-19 Human IgG ELISA Kit</i></p>	<p><i>Evaluatie neutraliserende antistoffen</i></p> <p><i>Evaluatie neutraliserende antistoffen voor Delta variant (B.1.617.2 variant)</i></p> <p><i>Opsporen SARS-CoV-2 receptor-gebonden domein IgG</i></p>		

3.4 Effect van COVID-19 vaccinatie tijdens zwangerschap op immunisatie kind

3.4.1 Timing vaccinatie tijdens zwangerschap

De onderzoekspopulatie van Kugelman et al. (2021) omvatte vrouwen die gevaccineerd werden in het tweede trimester van hun zwangerschap. De resultaten bij een univariabele analyse tonen aan dat bij elke toename van één week in de zwangerschapsduur, bij de tweede vaccinatiedosis, de niveaus van antilichamen bij de moeder en de baby met respectievelijk 10,5% (95% CI, 7,2%-13,9%) en 9,4% (95% CI, 5,1%-13,9%) stijgen. Dit wil zeggen dat hoe later in het tweede zwangerschapstrimester COVID-19 vaccinatie wordt toegediend, hoe hoger de antilichaamniveaus zijn in het maternale en neonatale bloed bij de bevalling. Daarnaast blijkt dat voor elke week die verstrijkt na de tweede vaccinatiedosis, de niveaus van antilichamen bij de moeder en de baby met respectievelijk -12,1% (95% CI, -15,6% tot -8,6%) en -11,3% (95% CI, -15,0 tot -6,9%) dalen. De resultaten zijn statistisch significant ($p < 0,001$). Bij een multivariabele analyse werd er aangetoond dat voor elke week die verstreek sinds de tweede vaccinatie, de antilichaamniveaus van de moeder en de pasgeborene respectievelijk veranderden met -10,9% (95% CI, -17,2% tot -4,2%; $p = 0,002$) en -11,7% (95% CI, -19,0% tot -3,8%; $p = 0,005$). De correlatiecoëfficiënt tussen de maternale en neonatale IgG antilichamen is positief ($r = 0,92$, 95% CI 0,89-0,94, $p < 0,001$), wat duidt op een sterke relatie tussen beide variabelen (Kugelman et al., 2021).

Atyeo et al. (2022) onderzochten het antistoffenniveau bij COVID-19 vaccinatie in elk trimester van de zwangerschap. Bij de bevalling zijn de antilichaamtiter (anti-Spike) in het navelstrengbloed hoger dan in het maternale bloed, wanneer vaccinatie plaatsvond in het eerste en tweede trimester, maar niet in het derde trimester. De analyse toonde hogere waarden voor de Transfer Ratio (TR) door vaccinatie in het eerste en tweede trimester (mediaan TR = 1,5 en 1,3) in vergelijking met vaccinatie in het derde trimester (mediaan TR = 1,0). Als er gekeken werd naar de absolute anti-Spike IgG titer in het navelstrengbloed bij de bevalling per trimester van vaccinatie, kon er aangetoond worden dat de totale anti-Spike IgG na vaccinatie in het eerste trimester significant lager was dan vaccinatie in het tweede trimester (Aty eo et al., 2022).

Het doel van het onderzoek van Rottenstreich et al. (2021)^b was om het verschil in antistoffen bij moeder en kind te onderzoeken na vaccinatie in het vroege (27 tot en met 31 weken) en het late derde trimester (32 tot en met 36 weken). Alle gepaarde moeder-kind stalen waren positief voor anti-Spike IgG en anti-RBD-specifieke IgG met een respectievelijke positieve correlatie ($r = 0,78$, $p < 0,001$ en $r = 0,66$, $p < 0,001$). De concentraties van anti-RBD-specifieke IgG antilichamen waren significant hoger in neonatale sera van moeders die vroeg in het derde trimester werden gevaccineerd in vergelijking met diegenen die in het late derde trimester werden gevaccineerd (mediaan: 9620 AU/ml (Interkwartielafstand of IKA 5131-15332 AU/ml) versus 6697 AU/ml (IKA 3157-14731 AU/ml); $p = 0,02$). Bovendien toonden de concentraties van anti-RBD-specifieke IgG antilichamen bij neonaten een positieve correlatie met de tijd

sinds vaccinatie ($r=0,26$; $p=0,001$). Daarentegen waren de concentraties van anti-Spike IgG antilichamen niet verschillend tussen de pasgeborenen van moeders die vroeg of laat in het derde trimester werden gevaccineerd. De mediane placentale transfer ratio van anti-Spike en anti-RBD-specifieke IgG waren significant hoger na vroege derde trimester vaccinatie in vergelijking met late derde trimester vaccinatie (anti-S ratio: 1,3 (IKA 1,1-1,6) versus 0,9 (IKA 0,6-1,1), anti-RBD-specifieke ratio: 2,3 (IKA 1,7-3,0) versus 0,7 (IKA 0,5-1,2); $p<0,001$) en direct geassocieerd met langere tijd sinds vaccinatie (respectievelijk $r=0,49$ en $r=0,83$; $p<0,001$). De placentale transfer ratio van neutraliserende SARS-CoV-2 antilichamen was significant hoger na immunisatie in het begin van het derde trimester in vergelijking met immunisatie later in het derde trimester (mediaan 1,9 (IKA 1,7-2,5) versus 0,8 (IKA 0,5-1,1); $p<0,001$) en was positief geassocieerd met toenemende tijd sinds vaccinatie ($r=0,77$; $p<0,001$) en anti-RBD placentale transfer ratio ($r=0,82$; $p<0,001$) (Rottenstreich et al., 2021^b).

3.4.2 Vaccinatie versus infectie

De bevindingen van Nir et al. (2022) wezen uit dat bij de gevaccineerde zwangere vrouwen alle maternale bloedstalen en 98,3% van de navelstrengbloedstalen positief waren voor SARS-CoV-2 immunoglobulinen G met mediane concentraties van 26,1 (IKA, 22,0-39,7) voor het maternaal serum en 20,2 (IKA, 12,7-29,0) voor het navelstrengbloed. De gedroogde bloedstalen van de neonaat gaven een mediane concentratie van 11,0 (IKA, 7,2-12,8). Vrouwen die hersteld zijn van een COVID-19 infectie hadden een mediane concentratie van 2,6 (IKA, 0,9-3,5) voor het maternaal serum en 3,27 (IKA, 0,5-4,6) voor het navelstrengbloed ($p<0,0001$) (Nir et al., 2022).

De correlatiecoëfficiënt tussen het aantal IgG in het maternaal serum en het navelstrengbloed is significant positief ($r=0,483$, $p=0,0001$) (Nir et al., 2022). Ook bij het onderzoek van Kashani-Ligumsky et al. (2021) werd er een positieve correlatie gevonden tussen de maternale antistoffen en de neonatale antistoffen voor SARS-CoV-2 ($r=0,94$, $p<0,05$). Bij de studie van Shen et al. (2022) werd er bij de groep die twee dosissen heeft ontvangen van het mRNA-vaccin ook een positieve correlatie gezien tussen het maternaal serum en de navelstrengbloedconcentraties voor de SARS-CoV-2 S1 receptor-gebonden domein IgG antistoffen met een waarde van $Rho=0,7669$ ($p<0,0001$).

Als er verder vergeleken wordt met het gemiddeld aantal antistoffen bij de neonaat, is er een significant verschil op te merken. Het gemiddeld aantal antistoffen bij de neonaat van gevaccineerde vrouwen bedroeg $225,5 \pm 64,3$ U/ml ($p<0,05$) tegenover $83,7 \pm 91,6$ U/ml ($p<0,05$) bij vrouwen die een infectie door SARS-CoV-2 hebben doorgemaakt tijdens hun zwangerschap (Kashani-Ligumsky et al., 2021).

Uit het onderzoek van Beharier et al. (2021) blijkt dat IgG-concentraties van de vrouwen voor S1 en RBD significant hoger waren bij gevaccineerde vrouwen (respectievelijk $p=0,0009$ en

$p=0,0045$), terwijl de IgG-concentraties voor S2 en N significant hoger waren bij vrouwen die PCR-positief voor COVID-19 waren tijdens de zwangerschap (respectievelijk $p=0,0016$ en $p<0,0001$). De foetale IgG-concentraties voor S2 en N waren significant lager in het navelstrengbloed bij vrouwen die gevaccineerd werden ($p<0,0001$ voor beide vergelijkingen), terwijl er geen verschil op te merken was voor de foetale IgG-concentraties voor S1 en RBD van COVID-19 PCR-positieve vrouwen (respectievelijk $p=0,7017$ en $p=0,6887$, niet statistisch significant). De correlatiecoëfficiënt van het maternaal-neonataal bloed was positief bij de gevaccineerde vrouwen voor de respectievelijke antistoffen IgG-S1, IgG-S2, IgG-RBD en IgG-N ($r=0,9438$, $r=0,9438$, $r=0,9194$ en $r=0,9361$, $p<0,0001$) (Beharier et al., 2021). Ook bij Gray et al. (2021) werd er een opvallend hoger aantal anti-Spike IgG antistoffen gevonden bij gevaccineerde vrouwen in vergelijking met vrouwen die een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt tijdens de zwangerschap ($p<0,001$). De correlatiecoëfficiënt tussen anti-Spike IgG antistoffen van het maternaal bloed en het navelstrengbloed bij gevaccineerde vrouwen was positief ($r=0,81$, $p=0,01$), alsook de transferratio hiervan ($TR=0,78$) (Gray et al., 2021).

3.4.3 Vaccinatie platform

In het onderzoek van Atyeo et al. (2022) werd er naast het tijdstip van vaccinatie in de zwangerschap gekeken naar drie gebruikte vaccinatie platformen. Het aantal IgG-S1 en de Fc-receptorbinding in het navelstrengbloed zijn statistisch gezien vergelijkbaar tussen de mRNA-1273 en BNT162b2 vaccins ($p=0,001$), terwijl het significant lager is bij het Ad26.COV2.S vaccin ($p=0,0031$). IgG2 anti-Spike was significant hoger in het navelstrengbloed bij ontvangers van het mRNA-1273 vaccin vergeleken met de ontvangers van het Ad26.COV2.S of BNT162b2 vaccin ($p<0,001$) (Aty eo et al., 2022).

3.4.4 Aantal dosissen van het vaccin

In het onderzoek van Shen et al. (2022) werd er een vergelijking gemaakt tussen het remmingspercentage van de neutraliserende antistoffen in het maternale serum en het navelstrengbloed bij vrouwen die één dosis of twee dosissen van het mRNA-1273 vaccin gekregen hebben. Er is een significant verschil tussen zowel het mediane remmingspercentage van de neutraliserende antistoffen voor de 'wildtype' variant in het maternale serum; 40,32% (IKA, 51,74-25,8) bij de groep met één dosis in vergelijking tot 97,46% (IKA, 97,73-97,18) bij de groep die twee dosissen heeft ontvangen, alsook het mediane remmingspercentage van de neutraliserende antistoffen in het navelstrengbloed; 43,3% (IKA, 43,74-28,80) in de groep die één dosis heeft ontvangen en 97,37% (IKA, 97,59-97,05) bij de zwangere vrouwen die twee dosissen hebben gekregen (Shen et al., 2022). Er werd ook gekeken naar de neutraliserende antistoffen voor de deltavariant van het huidige Coronavirus. Hierbij was het mediane remmingspercentage voor de neutraliserende antistoffen in het maternaal serum 4,01% (IKA, 7,51-0,87) bij de groep met één dosis en 80,49% (IKA, 85,50-55,78) bij de groep met twee dosissen. Bij het navelstrengbloed was het mediane remmingspercentage voor de neutraliserende antistoffen, opnieuw voor de deltavariant, bij de zwangere vrouwen die één

dosis hebben ontvangen 1,44% (IKA, 2,16-...) en bij de groep die twee dosissen heeft ontvangen 66,25% (IKA, 75,22-44,68) (Shen et al., 2022). Daarnaast werd er aangetoond dat bij de groep die twee dosissen heeft ontvangen alle maternale-neonatale paren positief waren voor de SARS-CoV-2 S1-RBD IgG antistoffen. Er werd een positieve correlatie gevonden tussen het maternale bloed en het navelstrengbloed ($Rho = 0,7669$, $p < 0,0001$) (Shen et al., 2022).

De studie van Gray et al. (2021) heeft aangetoond dat het navelstrengbloed met de laagste anti-Spike en anti-RBD-specifieke IgG gevonden werd bij een moeder die bevallen is tussen de eerste en tweede dosis van vaccinatie, waarbij de eerste dosis 17 dagen voor de bevalling werd toegediend. Maternale-neonatale bloedstalen werden ook bij Beharier et al. (2021) gegroepeerd voor een statistische analyse. De groepen die werden vergeleken met elkaar bestonden uit ongevaccineerde moeders, moeders die binnen de drie weken na de eerste vaccindosis bevielen, alsook moeders die bevielen gedurende de eerste week na de tweede dosis en de volledig gevaccineerde vrouwen die na meer dan één week na de tweede vaccinatie bevielen. Er werd een significante toename van maternale en foetale IgG ($p < 0,0001$) en maternale IgM ($p < 0,05$) tegen S1, S2 en RBD gevonden na de eerste vaccindosis en deze bleven aanwezig op latere tijdstippen (Beharier et al., 2021).

3.5 Beschikbare informatie voor zorgverlener en zorgvrager over COVID-19 vaccinatie in de zwangerschap

De geïncludeerde documenten in de documentanalyse werden eerst vergeleken met elkaar door de auteur, diens achtergrond en enkele aspecten van het document zelf op te sommen. De publicatiedatum alsook het motief en de omstandigheden voor de publicatie van het document werden in de tabel genoteerd. Het soort document, het doel en doelpubliek van het document en of het een bruikbaar document is, werden ook aangehaald.

Daarnaast kwamen er overige vergelijkingselementen aan bod om een antwoord op de subonderzoeksvraag te vinden. Deze elementen bestonden uit de manier van aanbrenge van informatie, of er gesproken werd over maternale en/of neonatale bescherming na COVID-19 vaccinatie, welk type vaccin er werd aangehaald in het document en of de implicaties ten opzichte van vruchtbaarheid en borstvoeding besproken werden. De documentanalyse is in zijn geheel terug te vinden in de bijlage.

Voor de productontwikkeling werd gebruikgemaakt van de resultaten uit deze literatuurstudie. De Instagrampagina werd gemaakt, waarop twee berichten met informatie over de twee onderzoeksvragen uit deze bachelorproef werden geplaatst. De naam van de pagina is '2vaccinateornot2vaccinate', waarmee er getracht werd om alle onderzoeksvragen in één naam onder te brengen. De '2' staat voor de voordelen voor zowel de zwangere vrouw als de pasgeborene, waarmee wordt bedoeld dat de voordelen voor twee personen zijn. Het staat ook voor de voordelen dat dubbele vaccinatie biedt. Verder stelt de naam van de pagina ook de vraag aan het doelpubliek of er gekozen wordt voor vaccinatie of niet. Er wordt benadrukt in het introductiebericht dat deze keuze volledig ligt bij de zwangere vrouw. Er werden daarnaast ook twee posters/flyers ontwikkeld, die verstuurd kunnen worden naar organisaties die bezig zijn met het welzijn van moeder en kind. Dezelfde informatie werd gebruikt als bij de twee berichten. Bovenstaande producten werden gemaakt met het bewerkingsprogramma 'Canva'. Voor de Reel (een kort filmpje van maximaal 60 seconden in een speciale vorm van Instagram) werden er fabeltjes verzameld op websites van de overheden van België en Nederland. De posters bevinden zich in de bijlage, waar ook een QR-code staat om naar de Instagrampagina gebracht te worden.

Als er een vergelijking werd gemaakt tussen het document van Agentschap Zorg en Gezondheid (2021) van de Vlaamse overheid en het document met richtlijnen van de Hoge Gezondheidsraad (2021) van de federale overheid, dan kon er opgemerkt worden dat het eerste als doelpubliek 'zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven' had. Daartegenover beoogde de Hoge Gezondheidsraad voornamelijk om professionals te bereiken. De manier van informatie overbrengen was daar een duidelijk voorbeeld van. Het document van de HGR (2021) bestond uit wetenschappelijk correct geformuleerde informatie waarbij bronvermelding in de tekst werd toegepast en een literatuurlijst aan het einde van het document stond.

Het document van de *World Health Organisation* of WHO (2021) hanteerde een andere manier van informatie overbrengen dan de overige documenten in de documentanalyse. Er werd gebruikgemaakt van een video, podcastaflevering en transcriptie van eenzelfde wetenschapsaflevering, waarin een interview werd afgenomen met vragen en bezorgdheden omtrent COVID-19 vaccinatie. Het interview met een hoofdwetenschapper van de WHO werd afgenomen door een WHO-medewerker. Er was sprake van beknopte en duidelijke informatie voor zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, vrouwen die wensen zwanger te worden in de nabije toekomst, vrouwen die hun menstruatie hebben op het moment van vaccinatie en vrouwen in de vruchtbare periode in hun leven. Bij het document van *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (2022) werd de informatie op een beknopte manier weergegeven. Er werden links geplaatst naar overige overheidswebsites waarop informatie omtrent COVID-19 vaccinatie te vinden is. De informatie was voornamelijk bedoeld voor inwoners van de EU, waaronder zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven behoren. Maar er was geen specifieke informatie met betrekking tot zwangerschap, borstvoeding en fertiliteit in relatie tot COVID-19 vaccinatie te vinden. Daarom kan er gesteld worden dat dit document zwangere vrouwen en borstvoedende vrouwen niet als doelpubliek had.

Informatie omtrent neonatale bescherming na maternale vaccinatie werd eerder kort vermeld bij het document van het Agentschap Zorg en Gezondheid (2021). De maternale bescherming werd niet vermeld in het document van ECDC (2022). Er werd enkel besproken welke types vaccins als veilig bevonden werden in Europa, waardoor het geen bruikbaar document is voor zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven. Hoewel de implicaties op de vruchtbaarheid en de borstvoeding niet rechtstreeks besproken worden, worden de veiligheid en processen voor goedkeuring voor vaccinatie-ontwikkeling besproken in het document. Er wordt verzekerd dat de beoordelingen even streng en kwalitatief hoogwaardig zijn als bij andere ontwikkelde vaccins. In de overige documenten in de documentanalyse werden deze implicaties wel aangehaald, het document van het Agentschap Zorg en Gezondheid (2021) eerder kort en bondig, het document van de HGR (2021) haalde dit onderbouwd met onderzoeken op dieren aan. Het document van de WHO (2021) was ook eerder bondig, maar sprak de lezer/kijker/luisteraar aan met geruststelling.

Op basis van deze documentanalyse kan er een motivatie gevonden worden om een product te ontwikkelen. De bevindingen geven aan dat er weinig laagdrempelige informatie te vinden is voor zwangere vrouwen aangaande COVID-19 vaccinatie in de zwangerschap. Aangezien er is aangetoond dat vrouwen die in de vruchtbare periode van hun leven zijn en ouders vaker grijpen naar sociale media om gezondheid gerelateerde informatie op te zoeken, is er nood aan wetenschappelijk correcte informatie voor zwangere vrouwen op sociale media platformen (Waring, Blackman Carr & Heerspring, 2023). Er werd een mediapakket gemaakt met als inhoud een Instagrampagina en twee posters/flyers. De Instagrampagina bevat vier berichten, waaronder één introductiebericht, twee wetenschappelijk onderbouwde berichten

met meerdere pagina's en één wetenschappelijk onderbouwd filmpje. De inhoud werd verstrekt uit de geïnccludeerde artikels van deze literatuurstudie. De producten zijn terug te vinden in de bijlage.

4 Discussie en aanbevelingen voor de praktijk

Een COVID-19 besmetting tijdens de zwangerschap brengt veel risico's met zich mee, zowel voor de moeder als voor het kind. Magnus et al. (2022) stellen dat een COVID-19 infectie niet alleen risico's inhoudt, maar dat een infectie geassocieerd wordt met negatieve zwangerschapsuitkomsten die een negatief effect hebben op de baby. Theiler et al. (2021) toonden dan ook aan dat het vaccin zorgt voor minder COVID-19 infecties tijdens de zwangerschap. Ook Dick et al. (2022)^a concludeerden dat vaccinatie het risico van symptomatische ziekte en de overdracht ervan met meer dan 85% vermindert.

Er kan gesteld worden dat vaccinatie tegen SARS-CoV-2, toegediend tijdens de zwangerschap, een positief effect heeft op het immuunsysteem van de neonat. Er is een positieve correlatie van antistoffen tussen het maternale serum en navelstrengbloed op te merken bij de onderzoeken, wat nogmaals het mechanisme van passieve immuniteit bevestigt (Beharier et al., 2021; Nir et al., 2022; Kashani-Ligumsky et al., 2021; Shen et al., 2022). De antistoffen, geïnduceerd door vaccinatie bij het maternale serum en het navelstrengbloed zijn hoger dan bij vrouwen die hersteld zijn van een COVID-19 infectie tijdens hun zwangerschap. Daarnaast wordt zowel bij Rottenstreich et al. (2021)^a, Wainstock et al. (2021) als bij Theiler et al. (2021) aangetoond dat een COVID-19 vaccin geen nadelige effecten heeft noch voor de zwangerschap noch voor het kind. Deze bevindingen kunnen de keuze ondersteunen om al dan niet te kiezen voor vaccinatie tijdens de zwangerschap, mede aangezien er een vergrote kans is op maternale morbiditeit en mortaliteit door COVID-19 (Nir et al., 2022).

Eveneens werd gezien dat het tijdstip van vaccinatie een verschil kan maken. Bij het onderzoek van Nir et al. (2022) was het gemiddelde tijdstip van vaccinatie bij de participanten rond de 33ste zwangerschapsweek. Kashani-Ligumsky et al. (2021) hun participanten werden ook gevaccineerd tijdens het derde trimester. Zij veronderstelden dat het hoger aantal antistoffen bij deze groep voor een langere bescherming tijdens de eerste levensmaanden van het kind zouden zorgen. Echter zou maternale vaccinatie tijdens het vroege tweede trimester volgens Nir et al. (2022) optimaal zijn voor de beste neonatale bescherming. Volgens de studie van Kugelman et al. (2021) zorgt vaccinatie tijdens het tweede trimester voor een hoog maternale antistoffenniveau en een hoger antistoffenniveau bij de neonat, meer bepaald 2,6 keer hoger dan het aantal antistoffen bij de moeder. Deze cijfers staan voor een actieve en passieve placentale antistoffentransfer met een mogelijke verklaring dat het maternale antistoffenniveau sneller zou afnemen omwille van de maternale leeftijd (Kugelman et al., 2021). Dit werd ook bij het onderzoek van Atyeo et al. (2022) gevonden bij vrouwen gevaccineerd in het eerste en tweede trimester, maar niet in het derde. Daarnaast werd er aangetoond dat indien de tweede vaccinatie vroeg werd toegediend in de zwangerschap, zowel de maternale en neonatale antistoffenniveaus lager waren bij de bevalling. Toch kon er een voordeel gevonden worden om te opteren voor vaccinatie tijdens het tweede trimester in plaats van het derde trimester (Kugelman et al., 2021). Er werd in het onderzoek van Atyeo

et al. (2022) een toegenomen immunogeniciteit bij zwangeren gevaccineerd in het eerste en derde trimester gevonden in vergelijking met zwangeren die gevaccineerd werden in het tweede trimester. Daarnaast werd er aangetoond dat er een verzwakte anti-Spike antilichamenreactie was bij vaccinatie in het tweede trimester vergeleken met vaccinatie in het derde trimester. Dit kan verklaard worden door de immunomodulerende veranderingen die ontstaan tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, waarbij er een moment van immunologische rust geconstateerd wordt om de maternale tolerantie van de groeiende foetus ten goede te laten komen. Hierdoor is er sprake van een gedempte reactie op antigenen, afkomstig buiten het lichaam (Atyeo et al., 2022). Bij Rottenstreich et al. (2021)^b werd er vastgesteld dat er hogere neonatale antistoffenniveaus zijn bij maternale vaccinatie in het vroege derde trimester (27-31 weken) in vergelijking met het late derde trimester (32-36 weken). Ze bevelen dan ook vaccinatie in de eerste helft van het derde trimester aan omwille van de optimale maternale-foetale antistoffentransfer en de beste neonatale seroprotectie. Een uitgebreider onderzoek naar de meest optimale timing voor COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap is nodig. Belangrijke aandachtspunten hierbij zijn de kinetiek en duurzaamheid van de passief verworven antistoffen bij de kinderen (Rottenstreich et al., 2021^b), mede omdat er nog geen consensus is tussen de verschillende studies over het beste tijdstip. Daarnaast is er meer onderzoek nodig naar de veiligheid en immuunrespons na vaccinatie tegen SARS-CoV-2 in het eerste trimester van de zwangerschap, aangezien dit evenwel weinig onderzocht is (Kugelman et al., 2021).

De studie van Atyeo et al. (2022) bestudeerde naast het tijdstip van de vaccinatie bijkomend de verschillende vaccinatieplatformen die momenteel beschikbaar zijn. Er kon geconcludeerd worden dat er een significant hoger aantal Spike-specifieke en FcR-gebonden antistoffen gevonden werden bij twee dosissen van de mRNA COVID-19 vaccins, zijnde het mRNA-1273 en BNT162b2 vaccin, in vergelijking met het Ad26.COVS vaccin. Desalniettemin zijn er bij een grote meerderheid van vrouwen die één dosis van Ad26.COVS hebben ontvangen tijdens de zwangerschap detecteerbare antilichaamtiters gevonden. Dit kan begrepen worden aan de hand van de theorie achter centrale en effector-geheugen T-cellen. Verder onderzoek naar het al dan niet aanhouden van de verschillen die momenteel gezien worden tussen de mRNA-vaccins en het Ad26.COVS-vaccin na twee dosissen van het Ad-vector vaccin is cruciaal. Dit zal ophelderen of de verschillen die waargenomen zijn tijdens de zwangerschap simpelweg te maken hebben met dosering en interval, of met het Ad-vector platform zelf (Atyeo et al., 2022).

Naast het tijdstip van vaccinatie, is ook het aantal dosissen van belang. Rottenstreich et al. (2021)^a merkten op dat vrouwen die twee dosissen kregen meer kans hadden op een electieve sectio ten opzichte van vrouwen die slechts één dosis kregen. Hierbij vermeldden ze dat een eventuele verklaring hiervoor kan zijn dat het aantal eerdere sectio's in deze groep reeds hoger lag dan in de andere groep. Een eerdere sectio kan een risicofactor zijn voor een sectio in de toekomst (Rottenstreich et al., 2021^a). Wainstock et al. (2021) konden in hun onderzoek

concluderen dat vaccinatie met twee dosissen leidt tot een langere zwangerschapsduur wat op zijn manier dan weer leidt tot een hoger geboortegewicht. Wainstock et al. (2021) evalueerden de zwangerschapsduur na één en twee dosissen en stelden hierbij ook vast dat de vrouwen die tweemaal gevaccineerd werden een langere zwangerschapsduur hebben. Of deze resultaten met betrekking tot de zwangerschapsduur klinisch relevant zijn, is moeilijk aan te tonen. Hierbij kan namelijk de link naar socio-economische factoren gemaakt worden waarbij het mogelijk is dat vrouwen die gevaccineerd werden een betere toegang hadden tot de gezondheidszorg waardoor er bijvoorbeeld sneller beslist kon worden om een zwangere in te leiden. Dit laatste zorgt dan automatisch voor een kortere zwangerschapstermijn bij een gevaccineerde zwangere vrouw. Bij het onderzoek van Shen et al. (2022) werd er een opmerkelijk verschil gezien op vlak van hoeveelheid antistoffen tussen zwangere vrouwen met één dosis en twee dosissen van het COVID-19 vaccin. De concentratie van neutraliserende antistoffen in het navelstrengbloed en maternaal serum was het hoogste indien de moeder gevaccineerd werd met twee dosissen. Tevens toonden Gray et al. (2021) aan dat het laagste anti-Spike en anti-RBD-specifieke immunoglobuline G in het navelstrengbloed gevonden werd bij vrouwen die bevallen waren tussen hun twee dosissen van het mRNA-vaccin. Uit deze gegevens kan geconcludeerd worden dat dubbele vaccinatie het beste is voor zowel moeder als kind. Er kon eveneens geconcludeerd worden dat vrouwen die gevaccineerd werden met een boostervaccin geen nadelige maternale en neonatale uitkomsten hadden (Dick et al., 2022^b).

Deze onderzoeken waren bij de eersten die de transfer van maternale antistoffen naar de neonaat hebben onderzocht bij vrouwen gevaccineerd tegen SARS-CoV-2. Dankzij de bevindingen is er meer info voor artsen, vroedvrouwen en andere obstetrische zorgverleners om een onderbouwde aanbeveling te geven omtrent vaccinatie tegen COVID-19. Wegens de kleine steekproef bij de artikels is een grootschaliger onderzoek aangeraden met eventuele langetermijnopvolging om de duur van de neonatale bescherming in te schatten en vaccinatie op verschillende momenten in de zwangerschap uit te voeren en met elkaar te vergelijken. De steekproef bij deze artikels was klein omwille van de tijdsperiode van de onderzoeken waarin de vaccinatiëgraad binnen deze populatie laag was. (Dick, et al., 2022^b; Kashani-Ligumsky et al., 2021; Magnus et al., 2022; Nir et al., 2022; Shen et al., 2022). Gurol-Urgancı et al. (2021) onderzochten foetale sterfte als gevolg van een COVID-19 vaccin en kwamen tot de conclusie dat deze uitkomstvariabele eerder een zwakte was in hun onderzoek. De databank van deze studie bevat namelijk niet voldoende informatie om een onderscheid te kunnen maken tussen foetale sterfte intrapartum of antepartum. De resultaten van hun onderzoek leveren wel bewijs dat een SARS-CoV-2 infectie het risico van foetale sterfte verhoogt, maar de mogelijke oorzaken hiervan kunnen zwangerschap specifiek zijn waaronder een placenta-aandoening waarbij er sprake is van een abnormale inflammatie/ontsteking in samenhang met maternale COVID-19. Het kan ook het gevolg zijn van een ernstig maternale ziekte tijdens de zwangerschap. Dit aangezien vrouwen die onwel worden tijdens hun zwangerschap door andere ziekten ook een verhoogd risico hebben op perinatale morbiditeit en mortaliteit.

Guroi-Urgancy et al. (2021) impliceren dat het belangrijk is om hun bevindingen zorgvuldig te contextualiseren bij het adviseren van zwangere vrouwen. De reden die ze hiervoor geven is het feit dat het aantal foetale sterfgevallen te klein is om het algemene nationale percentage doodgeborenen in het Verenigd Koninkrijk te beïnvloeden. Dit blijkt uit de voorlopige nationale rapporten voor 2020. Ditzelfde onderzoek verwijst ook naar de Verenigde Staten en Israël, hier wordt vaccinatie aangeraden voor diegenen met een verhoogd risico op ernstige ziekte. Data hebben daar aangetoond dat een vaccinatie veilig en werkzaam oogt voor zwangere vrouwen. Een grote sterkte van dit onderzoek volgens de auteurs, is de omvang van de populatie en het representatieve karakter ervan dat vrijwel de gehele populatie van geboortes in Engeland gedurende de periode dekt.

Er kan gesteld worden dat de informatie die momenteel beschikbaar is voor zwangere vrouwen goed is, maar er waren slechts twee documenten die de informatie op een laagdrempelige manier overbrachten (Agentschap Zorg en Gezondheid, 2021; WHO, 2021). Voor de professionals was er een wetenschappelijk correct document met richtlijnen waarin duidelijke informatie te vinden was (HGR, 2021). Er kan kritisch stilgestaan worden bij de publicatiedatum van deze documenten. Aangezien deze al van 2021 dateerden, kan men zich afvragen of de informatie nog relevant en correct is. Zo werd neonatale bescherming door middel van maternale vaccinatie enkel vermeld door het Agentschap Zorg en Gezondheid (2021). Deze literatuurstudie toonde aan dat er momenteel al meer informatie te vinden is wat betreft dit onderwerp. Vermoedelijk zal er alsmaar meer wetenschappelijk onderzoek gebeuren naar dit onderwerp. Er werd getracht om met de huidige informatie een literatuuronderzoek, documentanalyse en productontwikkeling te doen.

Aangezien er steeds meer argumenten zijn dat COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap als veilig kan beschouwd worden, moet er ingezet worden op het informeren van niet-gevaccineerde zwangeren (Theiler et al., 2021). Onwetendheid over het vaccin en de veiligheid hiervan tijdens de zwangerschap zaaien veel twijfel. Door het geven van de gepaste informatie en gezondheidsvoorlichting kan deze twijfel worden weggenomen. Er werd getracht om dit te voorzien aan de hand van het mediapakket als ontwikkeld product. Vrouwen begeleiden om een geïnformeerde keuze te maken is een belangrijke taak als vroedvrouw. Deze kan dan ook aangesteld worden om de verantwoordelijkheid op te nemen om *'evidence-based'* aanbevelingen en informatie te geven aan de vrouw en haar partner. De vroedvrouw is de juiste zorgverlener om de contact- en vertrouwenspersoon voor de zwangere te zijn indien er vragen en twijfels over vaccinatie aanwezig zijn.

5 Besluit

Antistoffen geïnduceerd door vaccinatie bij maternale serum en navelstrengbloed zijn hoger dan bij moeders die hersteld zijn van een COVID-19 infectie. Bijkomend is de concentratie antistoffen significant hoger bij vrouwen die gevaccineerd werden met een dubbele dosis ten opzichte van vrouwen die gevaccineerd werden met een enkele dosis van het vaccin. De meest optimale tijdsperiode om vaccinatie tegen SARS-CoV-2 toe te dienen tijdens de zwangerschap is moeilijk te bepalen, aangezien er zowel argumenten voor als tegen elk zwangerschapstrimester zijn. Meer onderzoek hierbij wordt aanbevolen. Daarnaast kan een COVID-19 vaccin niet meteen in verband gebracht worden met nadelige gevolgen voor de moeder tijdens of na de zwangerschap. Wat wel met zekerheid gezegd kan worden, is dat een vaccin geen nadelig effect heeft op de neonatale uitkomsten. Gepaste informatie op een laagdrempelige manier is belangrijk om onwetendheid en twijfel over de werking en veiligheid van COVID-19 vaccinatie weg te nemen. De taak van de vroedvrouw bestaat uit het geven van wetenschappelijk onderbouwde voorlichting, waardoor de zwangere een geïnformeerde keuze kan maken. Dankzij het ontwikkeld product kan hierbij hulp geboden worden.

6 Literatuurlijst

Agentschap Zorg en Gezondheid (2021). *Coronavaccinatie tijdens de zwangerschap*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://www.laatjevaccineren.be/COVID-19-vaccinatie/voor-wie/coronavaccinatie-tijdens-zwangerschap>

Atyeo, C. G., Shook, L. L., Brigida, S., De Guzman, R. M., Demidkin, S., Muir, C., Akinwunmi, B., Baez, A. M., Sheehan, M. L., McSweeney, E., Burns, M. D., Nayak, R., Kumar, M. K., Patel, C. D., Fialkowski, A., Cvrk, D., Goldfarb, I. T., Yonker, L. M., Fasano, A., Balazs, A. B., ... Edlow, A. G. (2022). Maternal immune response and placental antibody transfer after COVID-19 vaccination across trimester and platforms. *Nature communications*, 13(1), 3571. doi: 10.1038/s41467-022-31169-8

Beharier, O., Plitman Mayo, R., Raz, T., Nahum Sacks, K., Schreiber, L., Suissa-Cohen, Y., Chen, R., Gomez-Tolub, R., Hadar, E., Gabbay-Benziv, R., Jaffe Moshkovich, Y., Biron-Shental, T., Shechter-Maor, G., Farladansky-Gershnel, S., Yitzhak Sela, H., Benyamini-Raischer, H., Sela, N. D., Goldman-Wohl, D., Shulman, Z., Many, A., ... Kovo, M. (2021). Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *The Journal of clinical investigation*, 131(13), e150319. doi: 10.1172/JCI150319

Belgian Society of Infectiology and Clinical Microbiology (2023). *INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM*. KCE reports. Brussel: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg.

Center for Systems Science and Engineering (CSSE) (2020). *COVID-19 dashboard*. Geraadpleegd op 11 maart 2023 via <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

Dick, A., Rosenbloom, J., Gutman-Ido, E., Lessans, N., Cahen-Peretz, A. & Chill, H. H. (2022)^a. Safety of third SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy- obstetric outcomes from a large cohort study. doi: 10.1186/s12884-022-04505-5. doi: 10.1186/s12884-022-04505-5

Dick, A., Rosenbloom, J., Karavani, G., Gutman-Ido, E., Lessans, N. & Chill, H. H. (2022)^b. Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. Doi:10.1016/j.ajogmf.2022.100637. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100637

Digitaal Vlaanderen (z.j.). *Agentschap Zorg en Gezondheid*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://www.vlaanderen.be/organisaties/administratieve-diensten-van-de-vlaamse-overheid/beleidsdomein-welzijn-volksgezondheid-en-gezin/agentschap-zorg-en-gezondheid>

Enzo Life Sciences (2023). *SARS-CoV-2 Spike IgG ELISA Kit (RUO)*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://www.enzolifesciences.com/ENZ-KIT190/sars-cov-2-spike-igg-elisa-kit-ruo/>

European Centre for Disease Prevention and Control (2022). *COVID-19-vaccins*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://vaccination-info.eu/nl/COVID-19/COVID-19-vaccins>

European Centre for Disease Prevention and Control (2023). *Over ons*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://vaccination-info.eu/nl/over-ons>

European Centre for Disease Prevention and Control (2022). *Questions and answers on COVID-19: Basic Facts*. Geraadpleegd op 20 februari 2023 via <https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19/questions-answers/questions-answers-basic-facts>

Gray, K. J., Bordt, E. A., Atyeo, C., Deriso, E., Akinwunmi, B., Young, N., Baez, A. M., Shook, L. L., Cvrk, D., James, K., De Guzman, R., Brigida, S., Diouf, K., Goldfarb, I., Bebell, L. M., Yonker, L. M., Fasano, A., Rabi, S. A., Elovitz, M. A., Alter, G., ... Edlow, A. G. (2021). Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(3), 303.e1–303.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023

Guroł-Urganci, I., Jardine, J. E., Carroll, F., Draycott, T., Dunn, G., Fremeaux, A., Harris, T., Hawdon, J., Morris, E., Muller, P., Waite, L., Webster, K., Van der Meulen, J. & Khalil, A. (2021). Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: a national cohort study. *Volume 225, Issue 5, p522.E1-522.E11*. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.016

Hoge Gezondheidsraad (2021). *Aanbevelingen voor de vaccinatie tegen SARS-CoV-2 met messenger-RNA-vaccins (Pfizer/ Moderna) van vrouwen die zwanger zijn, willen worden of borstvoeding geven*. HGR advies nr. 9622. Brussel: Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

Kashani-Ligumsky, L., Lopian, M., Cohen, R., Senderovich, H., Czeiger, S., Halperin, A., Chaim, A. B., Kremer, I., Lessing, J. B., Somekh, E., & Neiger, R. (2021). Titers of SARS CoV-2 antibodies in cord blood of neonates whose mothers contracted SARS CoV-2 (COVID-19) during pregnancy and in those whose mothers were vaccinated with mRNA to SARS CoV-2 during pregnancy. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 41(11), 2621–2624. doi: 10.1038/s41372-021-01216-1

Kugelman, N., Nahshon, C., Shaked-Mishan, P., Cohen, N., Sher, M. L., Gruber, M., Marom, I., Zolotarevsky, A., Lavie, O., Damti, A., Zilberlicht, A., Bardicef, M., & Kedar, R. (2022). Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Antibody Levels at Delivery After Receipt of the

BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine During the Second Trimester of Pregnancy. *JAMA pediatrics*, 176(3), 290–295. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5683

Lo Sasso, B., Giglio, R. V., Vidali, M., Scazzone, C., Bivona, G., Gambino, C. M., Ciaccio, A. M., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2021). Evaluation of Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG Antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccine. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1135. doi: 10.3390/diagnostics11071135

Lubio Science (z.j.). *COVID-19 viral proteins*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://www.lubio.ch/applications/coronavirus-research/viral-proteins>

Magnus, M. C., Örtqvist, A. K. & Dahlqvist, E. (2022). Association of SARS-CoV-2 Vaccination during pregnancy with pregnancy outcomes. doi: 10.1001/jama.2022.3271.

Nir, O., Schwartz, A., Toussia-Cohen, S., Leibovitch, L., Strauss, T., Asraf, K., Doolman, R., Sharabi, S., Cohen, C., Lustig, Y., Regev-Yochay, G., & Yinon, Y. (2022). Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine during pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 4(1), 100492. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100492

Rottenstreich, M., Sela, H., Rotem, R., Kadish, E., Wiener-Well, Y. & Grisaru-Granovsky, S. (2021)^a. COVID-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG: an international Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 129 (2), 248-255. doi: 10.1111/1471-0528.16941.

Rottenstreich, A., Zerbiv, G., Oiknine-Djian, E., Vorontsov, O., Zigran, R., Kleinstern, G., Wolf, D. G., & Porat, S. (2022)^b. Timing of SARS-CoV-2 vaccination during the third trimester of pregnancy and transplacental antibody transfer: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(3), 419–425. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.003

Shen, C. J., Fu, Y. C., Lin, Y. P., Shen, C. F., Sun, D. J., Chen, H. Y., & Cheng, C. M. (2022). Evaluation of Transplacental Antibody Transfer in SARS-CoV-2-Immunized Pregnant Women. *Vaccines*, 10(1), 101. doi:10.3390/vaccines10010101

TDR (2023). *Women in science*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://tdr.who.int/global-health-matters-podcast/women-in-science/dr-soumya-swaminathan>

Theiler, R., Wick, M., Mehta, R., Weaver, A., Virk, A. & Swift, M. (2021). Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 3(6), 100467. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100467.

Timircan, M., Bratosin, F., Vidican, I., Suciu, O., Tirnea, L., Avram, V. & Marincu, I. (2021). Exploring pregnancy outcomes associated with SARS-CoV-2 infection. *Medicina Multidisciplinary Publishing Institute*, 57(8), 796. doi: 10.3390/medicina57080796

United Nations (z.j.). WHO. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via <https://www.un.org/en/messengers-peace/world-health-organization>

UZ Gent (z.j.). Keizersnede. Geraadpleegd op 26 mei 2023 via <https://www.uzgent.be/patient/zoek-eeen-arts-of-dienst/vrouwenkliniek/verloskunde/bevalling/keizersnede>

Van der Heijden, H. (2019). Elisa, wat is dat? *Gd Herkauwer / Gezondheidsdienst Voor Dieren (96): 18 - 19*. Geraadpleegd via <https://edepot.wur.nl/499417>

Wainstock, T., Yoles, I., Sergienko, R. & Sheiner, E. (2021). Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*, 39(41), 6037-6040. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.012.

WHO (2021). *Episode #41 - Vaccines, pregnancy, menstruation, lactation and fertility*. Geraadpleegd op 17 mei 2023 via https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-41---vaccines-pregnancy-menstruation-lactation-andfertility?gclid=Cj0KCQiAtvSdBhD0ARIsAPf8oNm0kua5_M7LBDSvg2va6l-k0K62HR9JkCbemkqjoMWd_bvx4f82Hr4aAs-TEALw_wcB

Waring, M.E., Blackman Carr, L.T., Heersping, G.E. (2023). Social Media Use Among Parents and Women of Childbearing Age in the US. *Preventing Chronic Disease*, 20(7). doi: 10.5888/pcd20.220194

7 Bijlage

7.1 Afkortingenlijst

AD = amenorroeduur

Ad26.COV2.S vaccin = COVID-19 vaccin van Johnson & Johnson

aOR = adjusted odds ratio

AU/ml = arbitrary units per milliliter

B.1.617.2 Variant = Delta variant van SARS-CoV-2

BNT162b2 vaccin = COVID-19 vaccin van BioNTech, Pfizer

BV = borstvoeding

CI = confidence interval

COVID-19 = Coronavirus Disease 2019

ECDC = European Centre for Disease Prevention and Control

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay

Fc-receptor = fragment crystallizable receptor

HES = hospital episode statistics

HR = hazard ratio

IgG = immunoglobuline G

IgM = immunoglobuline M

IgA = immunoglobuline A

IgG-S1 = immunoglobuline G van de subeenheid 1 van het Spike-eiwit

IgG-S2 = immunoglobuline G van de subeenheid 2 van het Spike-eiwit

IKA = interkwartielafstand

IMD = Index of Multiple Deprivation

LGA = large for gestational age

MIC = maternal intensive care

mRNA = messenger ribonucleic acid

mRNA-1273 vaccin = COVID-19 vaccin van Moderna

NHS = National Health Service

NICU = neonatal intensive care unit

N-proteïne = Nucleocapsid-proteïne

ONS = Office for National Statistics

OPCS-4 = United Kingdom Office for Population Censuses and Surveys Classification of Surgical Operations and Procedures, fourth revision

PCR = polymerase chain reaction

PPH= postpartum hemorragie

PROM = premature rupture of membranes

RBD = receptor-binding-domain

SAS = Statistical Analysis Software

SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SGA = small for gestational age

S-proteïne = Spike-proteïne

SPSS = statistical package for the social sciences

sVNT = SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test

TR = transfer ratio

TTN = transiënte tachypnoe van de neonaat

U/ml = units per milliliter

USA = United States of America

7.2 Documentanalyse

	Document 1: COVID-19-vaccins	Document 2: Coronavaccinatie tijdens zwangerschap	Document 3: Vaccinatie tegen COVID-19 bij de zwangere vrouw	Document 4: Episode #41 - Vaccines, pregnancy, menstruation, lactation and fertility
Auteur document	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/Europees Centrum voor ziektepreventie	Agentschap Zorg en Gezondheid	Hoge Gezondheidsraad (HGR)	WHO (World Health Organisation)
Achtergrond auteur	Wetenschappelijk EU-agentschap met als taak de bescherming van Europa tegen infectieziekten te versterken, surveillancegegevens en wetenschappelijk advies over vaccins te verstrekken, ziekte-uitbraken te monitoren en voorlichtingsmateriaal over immunisatie te ontwikkelen	Beoordelen kwaliteit van zorgvoorzieningen, voorlichting omtrent gezonde voeding, drinkbaar water, giftige stoffen voorzien, grootschalige preventieve onderzoeken doen, vaccinatie voorzien, ingrijpen bij lokale 'epidemieën', betaalbare zorg voorzien dmv Vlaamse zorgverzekeringen, cijfermateriaal verzamelen, zwembaden controleren, innoveren met IT-oplossingen	De Raad vormt een hoogstaand wetenschappelijk expertisecentrum met als doel de bescherming en verbetering van de volksgezondheid. Geven adviezen als leidraad voor beleidsmakers en gezondheidswerkers. Voor dit document werd een ad-hocwerkgroep opgericht waarin expertise op het gebied van gynaecologie-verloskunde, farmacologie en farmacovigilantie, infectiologie, vaccinologie, algemene geneeskunde, geriatrie, immuniteit tijdens de zwangerschap en epidemiologie van infectieziekten, vertegenwoordigd waren	WHO's Dr Soumya Swaminathan (hoofdwetenschapper WHO sinds 2019, gaf tweewekelijks persconferenties tijdens COVID-19 pandemie, ook kinderarts en klinisch wetenschapper in India) & interviewer: Vismita Gupta-Smith (hoofd van strategie, planning en coördinatie bij dienst Communicatie van WHO), WHO: In samenwerking met 194 lidstaten, verspreid over zes regio's en vanuit meer dan 150 kantoren, zijn de medewerkers van de WHO verenigd in een gedeelde inzet om overal en voor iedereen een betere gezondheid te bereiken.
Publicatiedatum	(Laatste update op) 24/11/2022	30/04/2021	(Laatste update op) 21/05/2021	04/06/2021

Motief + omstandigheden voor publicatie document	Uitbraak van nieuw coronavirus zorgt voor de nood aan een vaccin en informatie	Bezorgdheid bij zwangeren over de veiligheid van het vaccin tijdens zwangerschap en borstvoedingsperiode zorgt voor nood aan informatie	Bezorgdheid bij zwangeren over de veiligheid van het vaccin tijdens zwangerschap en borstvoedingsperiode zorgt voor nood aan informatie	Bezorgdheid omtrent vaccinatie bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, vrouwen die wensen zwanger te worden, vrouwen tijdens hun menstruatie & misinformatie omtrent de relatie tussen vaccinatie en (in)fertiliteit zorgt voor nood aan informatie
Soort document	Webpagina Europese overheid op website over vaccinatie in EU	Webpagina Vlaamse overheid op website over vaccinatie	Advies door HGR van de federale overheid in PDF formaat	Video- en audioserie omtrent wetenschap, getranscribeerd op webpagina van WHO
Bruikbaar document?	Ja, maar niet voor zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven	Ja	Ja, maar vooral voor professionals	Ja
Doel document?	Het doelpubliek informeren over de werking en veiligheid van COVID-19 vaccins	Het doelpubliek informeren over de werking en veiligheid van COVID-19 vaccins, voornamelijk in combinatie met zwangerschap & borstvoeding	Het doelpubliek informeren over de werking en veiligheid van COVID-19 vaccins, voornamelijk in combinatie met zwangerschap & borstvoeding	Doelpubliek informeren over de werking en veiligheid van COVID-19 vaccins, voornamelijk in combinatie met zwangerschap & borstvoeding
Doelpubliek?	Inwoners van de EU	Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven	Professionals werkzaam in de gezondheidszorg, maar ook voor zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden en borstvoedende moeders	Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, vrouwen die willen zwanger worden in de nabije toekomst, vrouwen die hun menstruatie hebben op moment van vaccinatie, vrouwen in de vruchtbare periode in hun leven
Manier van aanbrenge informatie	Beknopte informatie voorzien met linken naar andere overheidsbedrijven die informatie verschaffen	Beknopte en laagdrempelige informatie op een webpagina met een filmpje waarin adjunct-kliniekhoofd van de Vrouwenkliniek van UZ Gent, dr. Isabelle Dehaene, uitleg geeft en een link naar het dossier van de HGR	Wetenschappelijk correct geformuleerde informatie in de vorm van aanbevelingen voor zorgverleners, met bronvermelding en literatuurlijst	Video, podcast en transcriptie van een wetenschapsaflevering waarin interview gedaan wordt met vragen van het volk, die beantwoord worden door WHO-medewerkers

Maternale bescherming	(Niet vermeld)	Belang bescherming moeder, ovv complicaties tijdens zwangerschap (premature bevalling en keizersnede) indien COVID-19 infectie	Bescherming door vaccinatie + prioritair vaccineren is belangrijk, ovv complicaties tijdens zwangerschap (premature bevalling, vroegtijdige zwangerschapsonderbreking, sectio) indien COVID-19 infectie, meer risico op ernstige maternale morbiditeit en mortaliteit en neonatale complicaties door COVID-19 infectie	Voordelen van vaccinatie wegen zeker op tegen de risico's, ovv complicaties tijdens zwangerschap (premature bevalling) en indien de infectiedreiging hoog is (landelijk en bv obv werk in gezondheidszorg)
Neonatale bescherming	(Niet vermeld)	Antistoffen transfer via placenta als bescherming tegen infectieziekten, verdwijnen langzaam in de maanden na geboorte	(Niet vermeld)	Antistoffen via moedermelk en kan het kind minimale bescherming bieden. Niets vermeld over transplacentale overdracht van antistoffen na maternale vaccinatie
Type vaccin aangehaald	Door de EU goedgekeurde vaccins: Bimervax, Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Jcovden (Janssen-Cilag), Nuvaxovid (Novavax), Spikevax (Moderna), Valneva (Valneva), Vaxzevria (Astrazeneca), Vidprevtyn Beta (Sanofi Pasteur)	mRNA-vaccins (PfizerBioNTech of Moderna in Vlaanderen), veilig bevonden, geen ernstige bijwerkingen gemeld door studies	Zwangerschapsgegevens bij mensen in onderzoek van mRNA-vaccins nog beperkt, bij onderzoek op dieren (ratten) geen impact in preconceptiefase of lopende zwangerschappen gezien, in VS gaven 87 000 vrouwen via online databank aan dat er sprake was van zwangerschap op moment van vaccinatie & gedetailleerde analyse van 4400 vrouwen: geen sprake van veiligheidsproblemen	Huidige vaccinatieplatformen in gebruik zijn mRNA-vaccins, geïnactiveerde virussen of Vector-vaccin, geen enkel platform bevat een levend virus dat vermenigvuldigd kan worden in het lichaam en daarbij problemen kan veroorzaken, het is veilig voor zwangeren

<p>Implicaties vruchtbaarheid besproken</p>	<p>(Niet vermeld), wel besproken dat COVID-19-vaccins ontwikkeld zijn volgens dezelfde wettelijke kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidseisen als alle andere vaccins. Europese geneesmiddelenbureau (EMA) beoordeelt COVID-19-vaccins aan de hand van dezelfde hoge normen die ook gelden voor alle andere vaccins, voordat ze voor gebruik kunnen worden vrijgegeven. Het enige verschil is dat het ontwikkelings- en goedkeuringsproces voor COVID-19-vaccins in reactie op de door het virus veroorzaakte volksgezondheids crisis veel sneller verloopt dan normaal. Het EMA evalueert kwalitatief hoogwaardige aanvragen van bedrijven die COVID-19-vaccins ontwikkelen zo snel mogelijk, maar ziet erop toe dat alleen gedegen beslissingen worden genomen.</p>	<p>Geen invloed op vruchtbaarheid en aanleg placenta, aangetoond door toxiciteitsstudies</p>	<p>Geen bezwaar tegen systematische vaccinatie van vrouwen op vruchtbare leeftijd die zwanger willen worden, beperkt aantal gegevens in deze materie, geen effect bij ratten in de preconceptiefase, volledige vaccinatie voorafgaand aan Medisch Begeleide Voortplanting aanbevolen door BSRM en FAGG, MBV is geen contra-indicatie voor toediening COVID-19 vaccin</p>	<p>Geen wetenschappelijk bewijs of waarheid dat vaccins de fertiliteit aantasten, bij mannen noch vrouwen, immuunrespons opgewekt door vaccin gaat in geen geval interfereren met functie van de reproductieve organen</p>
--	---	--	--	--

<p>Implicaties borstvoeding besproken</p>	<p>(Niet vermeld), wel besproken dat COVID-19-vaccins ontwikkeld zijn volgens dezelfde wettelijke kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidseisen als alle andere vaccins. Europese geneesmiddelenbureau (EMA) beoordeelt COVID-19-vaccins aan de hand van dezelfde hoge normen die ook gelden voor alle andere vaccins, voordat ze voor gebruik kunnen worden vrijgegeven. Het enige verschil is dat het ontwikkelings- en goedkeuringsproces voor COVID-19-vaccins in reactie op de door het virus veroorzaakte volksgezondheids crisis veel sneller verloopt dan normaal. Het EMA evalueert kwalitatief hoogwaardige aanvragen van bedrijven die COVID-19-vaccins ontwikkelen zo snel mogelijk, maar ziet erop toe dat alleen gedegen beslissingen worden genomen.</p>	<p>Geen aanwijzingen dat vaccin in moedermelk komt en via borstvoeding bij kind komt</p>	<p>Aanbevolen om gevaccineerd te worden, geen gegevens over passage van mRNA of vaccin Spike-eiwitten via moedermelk (indien toch gebeuren, zouden ze waarschijnlijk vernietigd worden in spijsverteringskanaal neonat en/of geen schadelijke effecten hebben), geen bijzonder risico verwacht bij BV voor mRNA-vaccins, gebrek aan klinische gegevens over toxisch effect bij zuigelingen die BV krijgen en aannemelijkheid hiervan is gering, zo niet onbestaand</p>	<p>Aanbevolen om vaccin te krijgen tijdens borstvoedingsperiode indien beschikbaar, geen schade aan het kind, geen levend virus in het vaccin, antistoffen geproduceerd door de moeder gaan door de moedermelk en kan het kind minimale bescherming bieden, zeer veilig</p>
--	---	--	--	---

COVID-19 VACCINATIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Alle voordelen op een rijtje

1

Betere APGAR score

Vaccinatie zorgt voor een betere APGAR score bij je baby na de geboorte.

2

Minder instrumentele tussenkomst

Vaccinatie zorgt voor minder bevallingen waar een vacuüm of forceps nodig is.

3

Minder hypertensie

Vaccinatie zorgt voor een minder groot risico op een hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap.

4

Grotere kans op vaginale bevalling

Vaccinatie zorgt voor een grotere kans op een vaginale bevalling

5

Minder kans op laag geboortegewicht

Vaccinatie zorgt voor minder risico op een baby met een te laag geboortegewicht.

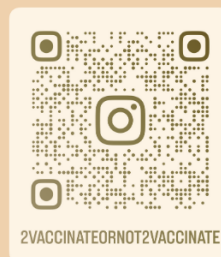
6

Minder kans op een COVID-19 infectie

Vaccinatie zorgt voor een kleiner risico op een COVID-19 infectie en alle negatieve gevolgen ervan voor mama en baby.



Neem contact op met je arts of vroedvrouw bij verdere vragen omtrent het COVID-19 vaccin tijdens je zwangerschap.



2VACCINATEORNOT2VACCINATE

- (1) Dick et al. (2022)
- (2) Dick et al. (2022)
- (3) Guroi-Urgançi et al. (2021)
- (4) Magnus et al. (2022)
- (5) Rottenstreich et al. (2021)
- (6) Theiler et al. (2021)
- (7) Timircan et al. (2021)
- (8) Wainstock et al. (2021)

Hannelore Bursens
Margo Van der Smissen

COVID-19 VACCINATIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Bescherm je baby nog voor de geboorte

.....
Alle voordelen op een rijtje



1

Antistoffen worden doorgegeven via de placenta

Bij een COVID-19 vaccinatie worden antistoffen doorgegeven via de placenta waardoor ook je baby van een goeie bescherming geniet.

2

Hoger aantal antistoffen bij baby na vaccinatie

Bij COVID-19 vaccinatie liggen het aantal antistoffen bij de baby hoger dan na een COVID-19 infectie.

3

Dubbele vaccinatie geeft een betere bescherming

Bij een dubbele COVID-19 vaccinatie gaat er een betere bescherming zijn voor de baby.

4

mRNA vaccins zijn de beste keuze tijdens zwangerschap

Bij een COVID-19 mRNA vaccin gaan de deeltjes niet doordringen in de celkern van de mama waardoor het dus ook gescheiden blijft van je DNA. Zowel Pfizer-bioNTech als Moderna maken gebruik van mRNA vaccins en zijn aan te raden tijdens de zwangerschap.



Neem contact op met je arts of vroedvrouw bij verdere vragen omtrent het COVID-19 vaccin tijdens je zwangerschap.



2VACCINATEORNOT2VACCINATE

Atyeo et al. (2022)
Beharier et al. (2021)
Gray et al. (2021)
Kashani-Ligumsky et al. (2021)
Kugelman et al. (2022)
Nir et al. (2022)
Rottenreich et al. (2022)
Shen et al. (2022)

Hannelore Burssens
Margo Van der Smissen

7.4 Geplaatste berichten Instagram

COVID-19 VACCINATIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Alle voordelen op een rijtje

- 1 Betere APGAR score**

COVID-19 vaccinatie gaat voor een **betere APGAR-score** zorgen bij je baby na de geboorte. Dit wil zeggen dat je baby beter zal scoren op zijn **ademhaling**, zijn **spierspanning**, zijn **reactie op prikkels**, zijn **hartslag** en zijn **kleur**.

HANNELORE BURSENS
MARGO VAN DER SMISSEN

MAGNUS ET AL. (2022)
TIMIRGAN ET AL. (2021)
- 2 Minder instrumentele tussenkomst**

COVID-19 vaccinatie gaat zorgen voor **minder** bevallingen waar **instrumentele tussenkomst** nodig is. Dit wil zeggen dat je baby vaginaal geboren wordt maar met hulp van een forceps of vacuümpomp, hetgeen de bevalling meteen een stuk ingrijpender maakt.

HANNELORE BURSENS
MARGO VAN DER SMISSEN

GUROL-URGANCI ET AL. (2021)
ROTTENSTREICH ET AL. (2021)
- 3 Minder hypertensie**

COVID-19 vaccinatie zorgt voor een **minder groot risico** op een **hoge bloeddruk** tijdens de zwangerschap. Een te hoge bloeddruk kan namelijk schadelijk zijn voor zowel mama als baby.

MAGNUS ET AL. (2022)
TIMIRGAN ET AL. (2021)

DICK ET AL. (2022)
- 4 Grotere kans op vaginale bevalling**

COVID-19 vaccinatie zorgt voor een **grotere kans** op een **vaginale bevalling**. Zwangere vrouwen die **positief testen** op COVID-19 hebben een **kleinere kans** om vaginaal te bevallen. Een COVID-19 vaccin gaat zo een besmetting tegen.

TIMIRGAN ET AL. (2021)
- 5 Minder kans op laag geboortegewicht**

COVID-19 vaccinatie zorgt voor **minder groot risico** op een baby met een **te laag geboortegewicht**. Dit worden ook wel 'small for gestational age' baby's genoemd. Het geboortegewicht van deze baby's ligt lager dan het gemiddelde geboortegewicht van baby's op dezelfde leeftijd.

MAGNUS ET AL. (2022)

6

Minder kans op een COVID-19 infectie



COVID-19 vaccinatie zorgt voor een **lager risico** op een **COVID-19 infectie** en alle negatieve gevolgen ervan voor mama en baby.



NEEM CONTACT OP MET JE ARTS OF VROEDVROUW BIJ VERDERE VRAGEN OF BEZORGDHEDEN OMTRENT COVID-19 VACCINATIE TIJDENS JE ZWANGERSCHAP.



MAGNUS ET AL. (2022)
THEILER ET AL. (2021)
TIMIRCAN ET AL. (2021)

REFERENTIES

DICK, A., ROSENBLOOM, J. I., KARAVANI, G., GUTMAN-IDO, E., LESSANS, N., & CHILL, H. H. (2022). SAFETY OF THIRD SARS-COV-2 VACCINE (BOOSTER DOSE) DURING PREGNANCY. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY* MFM, 4(4), 100637. DOI:10.1016/J.AJOGMF.2022.100637

GUROL-URGANCJI, I., JARDINE, J. E., CARROLL, F., DRAYCOTT, T., DUNN, G., FREMEAUX, A., HARRIS, T., HAWDON, J., MORRIS, E., MULLER, P., WAITE, L., WEBSTER, K., VAN DER MEULEN, J., & KHALIL, A. (2021). MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES OF PREGNANT WOMEN WITH SARS-COV-2 INFECTION AT THE TIME OF BIRTH IN ENGLAND: NATIONAL COHORT STUDY. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 225(5), 522.E1-522.E11. DOI:10.1016/J.AJOG.2021.05.016

MAGNUS, M. C., ÖRTQVIST, A. K., DAHLQWIST, E., LJUNG, R., SKÅR, F., OAKLEY, L., MACSALI, F., PASTERNAK, B., GJESSING, H. K., HÄBERG, S. E., & STEPHANSSON, O. (2022). ASSOCIATION OF SARS-COV-2 VACCINATION DURING PREGNANCY WITH PREGNANCY OUTCOMES. *JAMA*, 327(15), 1469-1477. DOI:10.1001/JAMA.2022.3271

ROTTENSTREICH, M., SELA, H. Y., ROTEM, R., KADISH, E., WIENER-WELL, Y., & GRISARU-GRANOVSKY, S. (2022). COVID-19 VACCINATION DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY: RATE OF VACCINATION AND MATERNAL AND NEONATAL OUTCOMES. A MULTICENTRE RETROSPECTIVE COHORT STUDY. *BJOG: AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY*, 129(2), 248-255. DOI:10.1111/1471-0528.16941

THEILER, R. N., WICK, M., MEHTA, R., WEAVER, A. L., VIRK, A., & SWIFT, M. (2021). PREGNANCY AND BIRTH OUTCOMES AFTER SARS-COV-2 VACCINATION IN PREGNANCY. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY* MFM, 3(6), 100467. DOI:10.1016/J.AJOGMF.2021.100467

TIMIRCAN, M., BRATOSIN, F., VIDICAN, I., SUCIU, O., TIRNEA, L., AVRAM, V., & MARINCU, I. (2021). EXPLORING PREGNANCY OUTCOMES ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION. *MEDICINA (KAUNAS, LITHUANIA)*, 57(8), 796. DOI:10.3390/MEDICINA57080796

COVID-19 VACCINATIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Bescherm je baby nog voor de geboorte



ALLE VOORDELEN OP EEN RIJTJE

1

Antistoffen worden doorgegeven via de placenta

Bij een COVID-19 vaccinatie worden **antistoffen doorgegeven** via de **placenta**. Op deze manier geniet ook je baby van een **goeie bescherming** tijdens de **eerste levensmaanden**.



ATYEO ET AL. (2022)
BEHARIER ET AL. (2021)
GRAY ET AL. (2021)
KASHANI-LIGUMSKY ET AL. (2021)
KUGELMAN ET AL. (2022)
NIR ET AL. (2022)
ROTTENSTREICH ET AL. (2022)
SHEN ET AL. (2022)

HANNELORE BURSSENS
MARGO VAN DER SMISSEN



2

Hoger aantal antistoffen bij baby na vaccinatie

Bij COVID-19 vaccinatie liggen het aantal **antistoffen** bij de baby **hoger** dan na een COVID-19 infectie. Voor je baby is het dus **voordeliger** je te laten **vaccineren** dan een COVID-19 infectie door te maken.



3

Dubbele vaccinatie zorgt voor een betere bescherming

Wanneer je als zwangere vrouw een **dubbele COVID-19 vaccinatie** krijgt, gaat je baby een **betere bescherming** genieten tijdens zijn eerste levensmaanden.



BEHARIER ET AL. (2021)
GRAY ET AL. (2021)
KASHANI-LIGUMSKY ET AL. (2021)
NIR ET AL. (2022)

BEHARIER ET AL. (2021)
GRAY ET AL. (2021)
SHEN ET AL. (2022)

4

mRNA-vaccins zijn de beste keuze tijdens je zwangerschap

Bij een COVID-19 mRNA-vaccin gaan de deeltjes **niet doordringen in de celkern** van de mama waardoor het dus ook gescheiden blijft van je DNA. Zowel **Pfizer-bioNTech** als **Moderna** maken gebruik van mRNA-vaccins en zijn aan te raden tijdens de zwangerschap.



NEEM CONTACT OP MET JE ARTS OF VROEDVROUW BIJ VERDERE VRAGEN OF BEZORGDHEDEN OMTRENT COVID-19 VACCINATIE TIJDENS JE ZWANGERSCHAP.



ATYEO ET AL. (2022)

REFERENTIES

ATYEO, C. G., SHOOK, L. L., BRIGIDA, S., DE GUZMAN, R. M., DEMIDKIN, S., MUIR, C., AKINWUNMI, B., BAEZ, A. M., SHEEHAN, M. L., MCSWEENEY, E., BURNS, M. D., NAYAK, R., KUMAR, M. K., PATEL, C. D., FIALKOWSKI, A., CVRK, D., GOLDFARB, I. T., YONKER, L. M., FASANO, A., BALAZS, A. B., ... EDLOW, A. G. (2022). MATERNAL IMMUNE RESPONSE AND PLACENTAL ANTIBODY TRANSFER AFTER COVID-19 VACCINATION ACROSS TRIMESTER AND PLATFORMS. *NATURE COMMUNICATIONS*, 13(1), 3571. DOI: 10.1038/S41467-022-31169-8

BEHARIER, O., PLITMAN MAYO, R., RAZ, T., NAHUM SACKS, K., SCHREIBER, L., SUISSA-COHEN, Y., CHEN, R., GOMEZ-TOLUB, R., HADAR, E., GABBAY-BENZIV, R., JAFFE MOSHKOVICH, Y., BIRON-SHENTAL, T., SHECHTER-MAOR, G., FARLADANSKY-GERSHNABEL, S., YITZHAK SELA, H., BENYAMINI-RAISCHER, H., SELA, N. D., GOLDMAN-WOHL, D., SHULMAN, Z., MANY, A., ... KOVO, M. (2021). EFFICIENT MATERNAL TO NEONATAL TRANSFER OF ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AND BNT162B2 MRNA COVID-19 VACCINE. *THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION*, 131(13), E150319. DOI: 10.1172/JCI150319

GRAY, K. J., BORDT, E. A., ATYEO, C., DERISO, E., AKINWUNMI, B., YOUNG, N., BAEZ, A. M., SHOOK, L. L., CVRK, D., JAMES, K., DE GUZMAN, R., BRIGIDA, S., DIOUF, K., GOLDFARB, I., BEBELL, L. M., YONKER, L. M., FASANO, A., RABI, S. A., ELOVITZ, M. A., ALTER, G., ... EDLOW, A. G. (2021). CORONAVIRUS DISEASE 2019 VACCINE RESPONSE IN PREGNANT AND LACTATING WOMEN: A COHORT STUDY. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 225(3), 303.E1-303.E17. DOI: 10.1016/J.AJOG.2021.03.023

KASHANI-LIGUMSKY, L., LOPIAN, M., COHEN, R., SENDEROVICH, H., CZEIGER, S., HALPERIN, A., CHAIM, A. B., KREMER, I., LESSING, J. B., SOMEKH, E., & NEIGER, R. (2021). TITERS OF SARS COV-2 ANTIBODIES IN CORD BLOOD OF NEONATES WHOSE MOTHERS CONTRACTED SARS COV-2 (COVID-19) DURING PREGNANCY AND IN THOSE WHOSE MOTHERS WERE VACCINATED WITH MRNA TO SARS COV-2 DURING PREGNANCY. *JOURNAL OF PERINATOLOGY: OFFICIAL JOURNAL OF THE CALIFORNIA PERINATAL ASSOCIATION*, 41(11), 2621-2624. DOI: 10.1038/S41372-021-01216-1

REFERENTIES

KUGELMAN, N., NAHSHON, C., SHAKED-MISHAN, P., COHEN, N., SHER, M. L., GRUBER, M., MAROM, I., ZOLOTAREVSKY, A., LAVIE, O., DAMTI, A., ZILBERLICHT, A., BARDICEF, M., & KEDAR, R. (2022). MATERNAL AND NEONATAL SARS-COV-2 IMMUNOGLOBULIN G ANTIBODY LEVELS AT DELIVERY AFTER RECEIPT OF THE BNT162B2 MESSENGER RNA COVID-19 VACCINE DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY. *JAMA PEDIATRICS*, 176(5), 290-295. DOI: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2021.5683

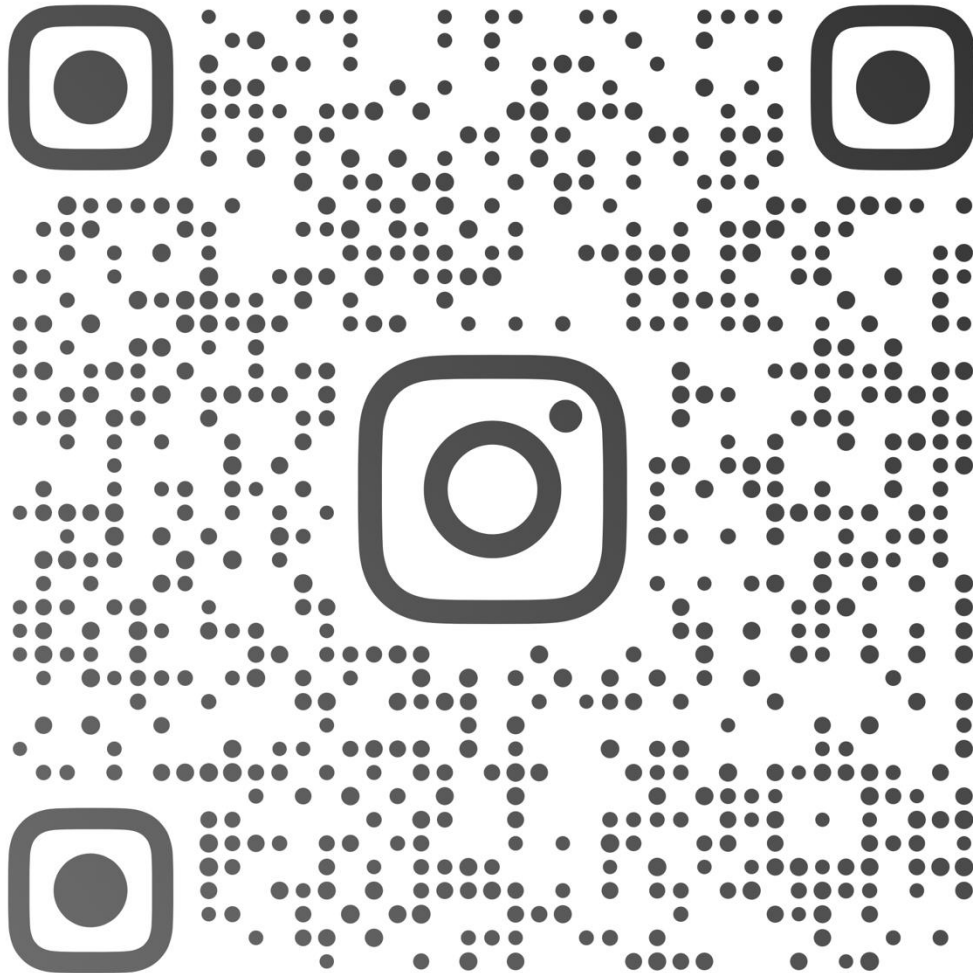
NIR, O., SCHWARTZ, A., TOUSSIA-COHEN, S., LEIBOVITZ, L., STRAUSS, T., ASRAF, K., DOOLMAN, R., SHARABI, S., COHEN, C., LUSTIG, Y., REGEV-YOCHAY, G., & YINON, Y. (2022). MATERNAL-NEONATAL TRANSFER OF SARS-COV-2 IMMUNOGLOBULIN G ANTIBODIES AMONG PARTURIENT WOMEN TREATED WITH BNT162B2 MESSENGER RNA VACCINE DURING PREGNANCY. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, 4(1), 100492. DOI: 10.1016/J.AJOGMF.2021.100492

ROTTENSTREICH, A., ZARBIV, G., OIKNINE-DJIAN, E., VORONTSOV, O., ZIGRON, R., KLEINSTERN, G., WOLF, D. G., & PORAT, S. (2022). TIMING OF SARS-COV-2 VACCINATION DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY AND TRANSPLACENTAL ANTIBODY TRANSFER: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. *CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION: THE OFFICIAL PUBLICATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES*, 28(3), 419-425. DOI: 10.1016/J.CMI.2021.10.003

SHEN, C. J., FU, Y. C., LIN, Y. P., SHEN, C. F., SUN, D. J., CHEN, H. Y., & CHENG, C. M. (2022). EVALUATION OF TRANSPLACENTAL ANTIBODY TRANSFER IN SARS-COV-2-IMMUNIZED PREGNANT WOMEN. *VACCINES*, 10(1), 101. DOI: 10.3390/VACCINES10010101

7.5 Instagramaccount praktijkdeel

QR-code:



2VACCINATEORNOT2VACCINATE

Screenshots:

2vaccinateORnot2vaccinate 4 Berichten 2 Volgers 2 Volgend

2vaccinateORnot2vaccinate
 Nood aan wetenschappelijk onderbouwde info over het COVID-19 vaccin tijdens je zwangerschap en geen zin in die moeilijke medische termen? We got you!

Gevolgd door **margo.vds**

Volgend ▾ Bericht

Van het COVID-19 vaccin kan je COVID-19 krijgen

COVID-19 VACCINATIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP Bescherm je baby nog voor de geboorte. Alle voordelen op een rijtje.

COVID-19 VACCINATIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP Alle voordelen op een rijtje.

2vaccinateORnot2vaccinate

2vaccinateORnot2vaccinate Welkom op deze pagina 🌟

Wij zijn Hannelore en Margo, twee studenten vroedkunde aan de Erasmushogeschool Brussel.

2vaccinateORnot2vaccinate Welkom op deze pagina 🌟

Wij zijn Hannelore en Margo, twee studenten vroedkunde aan de Erasmushogeschool Brussel.

In het kader van het praktijkdeel uit onze bachelorproef hebben we deze pagina gemaakt. Hier kunnen jullie informatie omtrent COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap terugvinden en dit zonder al die moeilijke medische termen. 🙄🙄

De informatie in de berichten komen uit wetenschappelijke artikels. We zorgen altijd voor bronvermelding en een literatuurlijst. Zo ben je gerust dat er geen 'fake news' verspreid wordt op dit kleine stukje van het internet! 📄🔍

Wij kozen voor de naam '2vaccinateORnot2vaccinate', de betekenis hiervan is drievoudig:

- de 2 staat voor vaccinatie die voor zowel mama als baby voordelen inhoudt. 🙄🙄
- de 2 staat ook voor dubbele vaccinatie. ✍️✍️
- de titel geeft ook de vraag weer: 'kies ik voor vaccinatie of niet?' en deze keuze ligt volledig bij de zwangere! 🟢🔴🟡

We hopen jullie op deze manier grondig en correct te informeren zodat jullie een geïnformeerde keuze kunnen maken! 😊



7.6 Protocol praktijkdeel

Titel bachelorproef:	De invloed van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap op moeder en kind
Probleemstelling	Ondanks dat zwangere vrouwen meer kans hebben op complicaties door een COVID-19 infectie, werden ze gedurende een lange tijd niet geïncubeerd in onderzoeken naar veiligheid en effectiviteit van COVID-19 vaccin. Hierdoor zijn de aanbevelingen omtrent vaccinatie voor zwangere vrouwen zeer ongelukkig verlopen, aangezien vele vrouwen op weinig tot geen info konden berusten of het al dan niet veilig was om gevaccineerd te worden tijdens hun zwangerschap. Het gebrek aan duidelijke en laagdrempelige informatie heeft op die manier tot veel onduidelijkheid geleid waardoor veel zwangere vrouwen terughoudend waren ten opzichte van het vaccin.
Doel bachelorproef:	Het doel van deze bachelorproef is de veiligheid en efficiëntie van het COVID-19 vaccin bij zwangeren in kaart brengen, zodat ze een geïnformeerde keuze kunnen maken.
Onderzoeksvraag - bachelorproef - praktijkdeel	Bachelorproef: <ul style="list-style-type: none"> - Effect van COVID-19 vaccinatie tijdens zwangerschap op immunisatie van het kind - Invloed van COVID-19 vaccinatie op maternale en neonatale uitkomsten Praktijkdeel: “Welke informatie is er beschikbaar voor zowel de zorgverlener als de zorgvrager omtrent COVID-19 vaccinatie en zwangerschap en hoe kan deze informatie op een laagdrempelige manier overgebracht worden?”
Steekproef:	De steekproef bij dit praktijkdeel bestaat uit zwangere vrouwen, ongeacht welke leeftijd, alsook vrouwen en mannen met een zwangerschapswens en fertiliteitspatiënten. Ook zorgverleners worden betrokken, voornamelijk gynaecologen, pediaters, vroedvrouwen, kinesisten en huisartsen.
Grootte van de steekproef:	Nvt
Stageplaats	Nvt
Methode	Voor het praktijkdeel zal een product ontwikkeld worden. Deze productontwikkeling zal onderbouwd worden met een grondige documentanalyse. Het is de bedoeling dat er gaat gekeken worden welke informatie er op dit moment voor handen is omtrent het vaccineren van zwangere vrouwen en de veiligheid ervan aan de hand van de volgende documenten. Het product zelf heeft als doel om de informatie over te brengen. https://vaccination-info.eu/nl/covid-19/covid-19-vaccins https://www.laatjevaccineren.be/covid-19-vaccinatie/voor-wie/coronavaccinatie-tijdens-zwangerschap

	<p>https://www.health.belgium.be/nl/avis-9622-vaccinatie-tegen-covid-19-bij-de-zwangere-vrouw?fbclid=IwAR2q3AazvA7Oo0FAwa1rFqGd8-Ql8jHOLHd6Nw7prpuNhQl3VELGLnuYjmM</p> <p>https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-41---vaccines-pregnancy-menstruation-lactation-and-fertility?gclid=Cj0KCQiAtvSdBhDOARIsAPf8oNm0kua5_M7LBDSvg2va6l-k0K62HR9JkCbemkqjoMwd_bvx4f82Hr4aAs-TEALw_wcB</p> <p>Het product dat ontwikkeld zal worden zal bestaan uit een mediapakket. Er zal een Facebook of Instagram pagina aangemaakt worden waarop er een video en/of flyer zal gepost worden met laagdrempelige en duidelijke informatie omtrent het vaccineren van zwangere vrouwen en de veiligheid en efficiëntie ervan. Op die manier kan er informatie aangeboden worden, waarmee het doel van dit praktijkdeel bereikt zal worden.</p>
Land:	België
Inclusie criteria	<ul style="list-style-type: none"> -Inhoud bevatten over COVID-19 vaccinatie en zwangerschap -Wetenschappelijk onderbouwde informatie -Gemakkelijk bereikbaar -Primaire bron (bij voorkeur een overheidsplatform)
Exclusie criteria	-Secundaire bronnen (bv: op website van een ziekenhuis)
Start- en einddatum dataverzameling	29/11/2022 tot 06/02/2023

7.7 Literatuurmatrixen

Onderzoeksvraag: “Wat is de invloed van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap op neonatale- en maternale uitkomsten?”

Bron	Methode	Resultaat in functie van onderzoeksvraag	Resultaat in functie van onderzoeksvraag	Discussie
		Maternale uitkomsten	Neonatale uitkomsten	
<p>Titel: “COVID-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study.”</p> <p>Auteurs: Rottenstreich, M., Sela, H.,</p>	<p>Onderzoeksmethode: Kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: non-experimenteel, retrospectief cohort onderzoek</p> <p>PICO: P: 1775 zwanger vrouwen die bevielden na minimum 24 weken zwangerschap waarvan een deel gevaccineerd en een deel niet gevaccineerd</p> <p>I: observatie van het effect van COVID-19 vaccinatie bij zwangere vrouwen</p>	<p><u>Gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bevielden gemiddeld op 39w1d (P<0,01) 15,6% bevield met via secundaire sectio (P<0,01) 11,5% bevield via een electieve sectio (P=0,01) 3,2% vacuüm geassisteerde bevalling (P<0,01) 7,3% deed een postpartumbloeding (P=0,05) <p><u>Niet gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bevielden gemiddeld op 39w4d (P<0,01) 10,8% bevield via een secundaire sectio (P<0,01) 7,6% bevield via een electieve sectio (P=0,01) 	<p><u>Gevaccineerd:</u> Het aantal ongunstige neonatale resultaten was lager bij vrouwen die het vaccin kregen (P=0,02)</p>	<p>Alle P<0,05 is significant</p> <p>Bij de neonatale uitkomsten was er geen enkel individueel neonataal resultaat dat verschilde tussen vrouwen die het vaccin wel kregen en vrouwen die het vaccin niet kregen.</p> <p>Vrouwen die beide dosissen van het vaccin ontvingen hadden meer risico op een electieve sectio maar hadden wel minder risico op een vacuüm geassisteerde bevalling.</p> <p>Het effect van een COVID-19 vaccinatie tijdens de conceptieperiode of tijdens de</p>

<p>Rotem, R., Kadish, E., Wiener-Well, Y., Grisaru- Granovsky, S.</p> <p>Publicatiedatum: 6/10/2021</p> <p>Land van onderzoek: Israël</p>	<p>C: niet gevaccineerde zwangere vrouwen</p> <p>O: het al dan niet effect van een COVID-19 vaccinatie in het derde zwangerschapstrimester op de neonatale- en zwangerschapsuitkomst en</p> <p>Kwaliteitsniveau: Niveau B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6,2% vacuüm geassisteerde bevalling (P<0,01) ▪ 10% deed een postpartumbloeding (P=0,05) 	<p>eerste weken zwangerschap blijven onduidelijk.</p>
	<p>Statistische methode: Standaarddeviatie, odds ratio (betrouwbaarheidsinterval), p-waarde, mediaan, interkwartielafstand</p>		
	<p>Inclusiecriteria: alle vrouwen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ met de leeftijd van 18 of ouder ▪ zonder een eerdere positieve PCR-test 		

- die bevielen tussen 19/01/2021 en 27/04/2021

Exclusiecriteria:

- eerdere covid-infectie
- niet gedocumenteerde gegevens over covid-infecties of vaccinatie status

N:
1775

<p>Titel: “Pregnancy and birth uitkomsten after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy.”</p> <p>Auteurs: Theiler, R., Wick, M., Mehta, R., Weaver, A., Virk, A., Swift, M.</p>	<p>Onderzoeksmethode: Kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: non-experimenteel, retrospectief cohort onderzoek</p> <p>PICO: P= 2002 zwangere vrouwen waarvan een deel niet gevaccineerden, een deel wel gevaccineerden en een deel zwangere vrouwen die een</p>	<p><u>Gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ slechts 1,4% had covid-infectie (P<0,001) <p><u>Niet gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11,3% had een covid-infectie (P<0,001) <p>Er was geen significant verschil bij de AOI tussen de gevaccineerden en de niet gevaccineerden.</p> <p>Er was geen enkel geval van maternale sterfte in deze studie.</p>	<p>Er was geen significant verschil bij de AOI tussen de gevaccineerden en de niet gevaccineerden.</p> <p>Er was geen enkel geval van neonatale sterfte in deze studie.</p> <p>COVID-19 vaccinatie bij zwangere was geassocieerd met minder COVID-19 infecties tijdens de zwangerschap en resulteerde niet in een detecteerbare toename van nadelige uitkomsten tijdens de</p>	<p>Alle P<0,05 zijn significant</p> <p>Gevaccineerde personen worden gedefinieerd als diegenen die een dosis van het vaccin ontvingen.</p> <p>AOI= “Adverse Outcome Index” en betreft volgende zaken:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maternale sterfte tijdens hospitalisatie ▪ Intrapartum neonatale sterfte binnen de 7 dagen na geboorte
---	--	---	--	--

<p>Publicatiedatum: 2021</p> <p>Land van onderzoek: United States of America</p>	<p>COVID-19 infectie doormaakte</p> <p>I= observatie van het effect van COVID-19 vaccinatie bij zwangere vrouwen</p> <p>C= niet gevaccineerde zwangere vrouwen</p> <p>O= het al dan niet effect van een COVID-19 vaccinatie op de neonatale- en zwangerschapsuitkomsten</p>	<p>COVID-19 vaccinatie bij zwangere was geassocieerd met minder COVID-19 infecties tijdens de zwangerschap en resulteerde niet in een detecteerbare toename van nadelige uitkomsten tijdens de zwangerschap, bevalling, of bevallingshospitalisatie.</p>	<p>zwangerschap, bevalling, of bevallingshospitalisatie.</p> <p>De afwezigheid van preterme geboorte in deze studie suggereert dat vaccinatie waarschijnlijk niet tot preterme geboorte leidt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoxische ischemische encephalopathie ▪ Uterusruptuur ▪ Ongeplande maternale IZ opname ▪ Terugkeer naar het OK binnen de 72u na bevalling ▪ Postpartumbloeding met bloedtransfusie ▪ 3^{de} of 4^{de} -graads ruptuur ▪ APGAR na 5 minuten van <7, met geboortegewicht van ≥ 2500 en $\geq 37w$ ▪ Opname op NICU ▪ Neonataal geboortetrauma
	<p>Kwaliteitsniveau: Niveau B</p> <p>Statistische methode: P-waarde, mediaan, interkwartielafstand en standaarddeviatie</p>			<p>Er zijn zeker meer studies nodig.</p>
	<p>Inclusiecriteria: Alle vrouwen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tussen 16 en 55 jaar oud ▪ die bevallen tussen 			

10/12/2020 en
19/04/2021

Exclusiecriteria:

Patiënten die hun medische gegevens niet wouden delen voor het onderzoek

N=2002

Titel:

“Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy uitkomsten.”

Auteurs:

Wainstock, T.,
Yoles, I.,
Sergienko, R.
& Sheiner, E.

Publicatiedatum:

7/09/2021

Land van onderzoek:
Israël

Onderzoeksmethode:
Kwantitatief

Type onderzoek:
non-experimenteel,
retrospectief cohort
onderzoek

PICO:

P= 4399 zwangere vrouwen waarvan een deel gevaccineerd in het derde zwangerschapstrimester en een deel niet gevaccineerden

I= observatie van het effect van COVID-19 vaccinatie bij zwangere vrouwen

Gevaccineerd:

- 19,9% beviel via sectio (OR= 1.19: 0.99-1.44)
- 0,3% placentaloslating (OR=1.04: 0.29-3.74)
- 1,1% Postpartumbloeding (OR=1.28: 0.62-2.62)

Niet gevaccineerd:

- 17,2% beviel via sectio (OR= 1.19: 0.99-1.44)
- 0,3% placentaloslating (OR=1.04: 0.29-3.74)
- 0,9% Postpartumbloeding (OR=1.28: 0.62-2.62)

Gevaccineerd:

- 0,2% koorts (OR=1.27: 0.26-6.31)

Niet gevaccineerd:

- 0,2% koorts (OR=1.27: 0.26-6.31)

Alle vrouwen in deze studie kregen hun vaccin tijdens het derde zwangerschapstrimester.

Vaccinatie werd niet in verband gebracht met nadelige onmiddellijke zwangerschapsuitkomsten of complicaties bij pasgeborenen

C= niet gevaccineerde
zwangere vrouwen

O= het al dan niet
effect van een COVID-
19 vaccinatie in het
derde
zwangerschapstrimest
er op de neonatale- en
zwangerschapsuitkom
sten

Kwaliteitsniveau:

Niveau B

Statistische methode:

odds ratio (95%
betrouwbaarheidsinte
rval)

Inclusiecriteria:

Alle vrouwen die:

- bevelen van een
eenling
- bevelen tussen
januari en juni
2021

Exclusiecriteria:

- vrouwen
gediagnosticeerd
met COVID-19 in
het verleden

- meerlingenzwangerschap
- niet gekende vaccinatiestatus
- niet opgevolgde zwangerschap

N:
4399

<p>Titel: "Association of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy with pregnancy uitkomsten"</p> <p>Auteurs: Magnus, M. C., Örtqvist, A.K., Dahlgvist, E., Ljung, R., Skar, F., Oakley, L., Macsali, F., Pasternak, B.,</p>	<p>Onderzoeksmethode: Kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: Retrospectieve cohortstudie</p> <p>PICO: P: 157.521 zwangere vrouwen waarvan een deel gevaccineerd en een deel niet gevaccineerd</p> <p>I: observatie van het effect van COVID-19 vaccinatie bij zwangere vrouwen</p> <p>C: niet gevaccineerde zwangere vrouwen</p> <p>O: het al dan niet effect van een COVID-19 vaccinatie in het derde</p>	<p>ZWEDEN</p> <p><u>Gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 tijdens zwangerschap: 1390 (6,6%) <p><u>Niet gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 tijdens zwangerschap: 9733 (11,8%) <p>NOORWEGEN</p> <p><u>Gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 tijdens zwangerschap: 123 (1,1%) <p><u>Niet gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 tijdens zwangerschap: 1255 (2,3%) 	<p>ZWEDEN</p> <p><u>Gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lage APGAR na 5min. → 318 (1,5%) - SGA → 1534 (7,7%) - Opname N* → 1777 (8,5%) <p><u>Niet gevaccineerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lage APGAR na 5min. → 1296 (1,6%) - SGA → 7017 (8,7%) - Opname N* → 6623 (8%) 	<p>In deze studie werd gebruik gemaakt van: zwangerschapsuitkomsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preterme geboorte (<37w) - Heel preterme geboorte (<32w) - Doodgeboorte - SGA - Lage APGAR-score (<7 na 5 minuten) <p>De Cox regressie analyse is een fundamentele statistische methode om etiologische en prognostische hypothesen te onderzoeken. Zij is gebaseerd op het schatten van de HR die samenhangt met een specifieke risicofactor of voorspeller voor een bepaalde eindwaarde.</p> <p>Vaccinatie tijdens het derde trimester werd hier geassocieerd met een (klein) verminderd risico op een opname op een neonatale</p>
---	---	--	---	--

<p>Gjessing, H. K., Haberg, S. E., Stephansson, O.</p>	<p>zwangerschapstrimester op de neonatale- en zwangerschapsuitkomsten</p>		<p>afdeling en een lagere APGAR-score.</p>
<p>Publicatiedatum:</p>	<p>Kwaliteitsniveau: → niveau B</p>	<p>NOORWEGEN</p>	<p>Vaccinatie met het 'mRNA-1273 vaccin' werd ook geassocieerd met een kleiner risico op opname op een neonatale afdeling.</p>
<p>24/03/2022</p>	<p>Statistische methode: Odd Ratio (OR: 95% betrouwbaarheidsinterval), P-waarde, Cox regressie analyse (HR: hazard ratio), I^2 statistic</p>	<p><u>Gevaccineerd:</u></p>	<p>Een COVID-19 infectie is geassocieerd met negatieve zwangerschapsuitkomsten die een negatief effect hebben op de baby</p>
<p>Land van onderzoek: Zweden Noorwegen</p>		<p>- Lage APGAR na 5min. → 111 (1,5%)</p>	<p>→ een vaccinatie kan een infectie tegengaan!</p>
		<p>- SGA → 609 (8%)</p>	<p>→ daarnaast worden bij vaccinatie antistoffen doorgegeven aan de baby waardoor deze tot enkele maanden na de geboorte geniet van immuniteit.</p>
		<p>- Opname N* → 641 (8,5%)</p>	<p>Implicaties voor de praktijk:</p>
	<p>Inclusiecriteria:</p>	<p><u>Niet gevaccineerd:</u></p>	<p>→ de totale vaccinatiegraad onder de in deze studie opgenomen zwangere personen was relatief laag en de vaccinatie vond het vaakst plaats in het derde trimester, hetgeen waarschijnlijk wijst op een vertraagde vaccinatieopname onder zwangere personen. Dit kan de generaliseerbaarheid van de bevindingen beperken.</p>
	<p>Alle vrouwen die zwanger waren van een eenling die:</p>	<p>- Lage APGAR na 5min. → 764 (1,6%)</p>	
	<p>- Eindigen na 22 volledige zwangerschapsweken</p>	<p>- SGA → 3804 (8,2%)</p>	
	<p>- Die de mogelijkheid hadden om de 42 weken te halen</p>	<p>- Opname N* → 4398 (9,4%)</p>	
	<p>Exclusiecriteria:</p>		

- Meerlingzwangerschappen
- Zwangere vrouwen gevaccineerd voor hun zwangerschap
- Zwangere vrouwen die gevaccineerd werden met Johnson & Johnson

N:
157.521

<p>Titel: "Safety of SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy"</p> <p>Auteurs: Dick, A., Rosenbloom, J., Karavani, G., Gutman-Ido, E.,</p>	<p>Onderzoeksmethode: Kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: Retrospectieve cohortstudie</p> <p>PICO: P: 6507 zwangere vrouwen waarvan een deel het derde booster vaccin krijg en een deel niet</p>	<p>VERGELIJKING BOOSTER vs NIET GEVACCINEERD:</p> <p>Gevaccineerd met booster:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PPH: 28 (9,5%) - Gestationele diabetes: 36 (12,2%) - Hypertensie tijdens zwangerschap: 0 <p>Niet gevaccineerd met booster:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PPH: 108 (3,21%) 	<p>VERGELIJKING BOOSTER vs NIET GEVACCINEERD:</p> <p>Gevaccineerd met booster: Niet gevaccineerd met booster:</p> <p>→ er werden geen significante verschillen aangetoond tussen beide voor preterme geboorten en SGA.</p> <p>VERGELIJKING BOOSTER vs SLECHT 2 KEER GEVACCINEERD:</p>	<p>In deze studie werd gebruik gemaakt van:</p> <p>Primaire uitkomsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preterme geboorte (<37w) - SGA <p>Secundaire uitkomsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gestationele diabetes mellitus - Wijze van bevalling - Zwangerschapshypertensie - PPH (>500ml vaginaal of >1000ml sectio) - 5-minuten APGAR-score
--	--	--	---	--

<p>Lessans, N. & Chill, H. H.</p> <p>Publicatiedatum: Juli 2022</p> <p>Land van onderzoek: Israël</p>	<p>I: observatie van het effect van COVID-19 vaccinatie bij zwangere vrouwen</p> <p>C: niet gevaccineerde zwangere vrouwen</p> <p>O: het al dan niet effect van een COVID-19 vaccinatie in het derde zwangerschapstrimester op de neonatale- en zwangerschapsuitkomsten</p> <p>Kwaliteitsniveau: → niveau B</p> <p>Statistische methode: Interkwartielafstand, p-waarde, adjusted odds ratio (aOR: betrouwbaarheidsinterval 95%), multivariabele logistisch regressiemodel, t-test, Mann-Whitney U test, Chi-square test, Fisher exact test</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gestationele diabetes: 278 (8,3%) - Hypertensie tijdens zwangerschap: 47 (1,4%) <p>VERGELIJKING BOOSTER vs SLECHT 2 KEER GEVACCINEERD:</p> <p>Gevaccineerd met booster:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PPH: 28 (9,5%) <p>Slechts 2x gevaccineerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PPH: 99 (3,5%) <p><u>Multivariabele logistisch regressiemodel</u> (=waarbij twee of meer verklarende variabelen worden gebruikt om de afhankelijke variabele (Y) te voorspellen of verklaren.) toonde aan dat: vrouwen in de gevaccineerde groep een bijna 4 keer groter risico hadden op PPH na de bevalling dan de niet-gevaccineerde groep → (adjusted odds ratio [aOR], 3.88; 95% confidence interval [CI], 2.41–6.25)</p>	<p>Gevaccineerd met booster:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lage PH-waarde (arterieel): 0,7% <p>Slechts 2x gevaccineerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lage PH-waarde (arterieel): 6,1% 	<ul style="list-style-type: none"> - Umbilicale arteriële PH base-overschot <p>→ informatie over de Ph-waarde van arterieel bloed was maar beschikbaar voor 94 (=32%) van de geboosterde zwangere vrouwen en voor 1616 (=57%) van de dubbel gevaccineerde zwangere vrouwen!</p> <p>Zwangere vrouwen die een derde (booster) vaccin krijgen werden vergeleken met zwangere vrouwen die helemaal niet gevaccineerd waren. → daarnaast werd er een bijkomende vergelijking gemaakt tussen zwangere vrouwen die een booster kregen en zwangere vrouwen die slechts twee keer gevaccineerd werden.</p> <p>Bij patiënten die 3 vaccindoses kregen, werd geen toename van het aantal vroeggeboorten of SGA-gevallen aangetoond in vergelijking met vrouwen die niet werden gevaccineerd of met degenen die slechts 2 vaccindoses kregen.</p>
---	--	---	--	--

Inclusiecriteria:

Zwangere vrouwen die:

- Een eenlingzwangerschap doorgaan
- Een derde/boostervaccin gekregen hadden
- Die bevielen tussen juli 2021 en oktober 2021

Exclusiecriteria:

- Meerlingenzwangerschap
- COVID-19 infectie voor of tijdens de zwangerschap
- Ongekende timing van vaccinatie

N:

6507

Uit recente andere studies blijkt dat bij wie vroeg in de zwangerschap gevaccineerd wordt, de antilichamen afnemen naarmate de zwangerschap vordert. Diegene die een booster kregen hadden een hoger maternaal en neonataal aantal antilichamen.

Implicaties voor de praktijk:

→ Maternale en neonatale resultaten volgend uit het toedienen van een extra vaccin dosis tijdens de zwangerschap moeten nog verder geëvalueerd worden. Deze studie doet hier al onderzoek naar maar grootschaligere studies moeten verricht worden om de bevindingen uit dit onderzoek te staven/bevestigen.

Titel:

“Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy-obstetrics

Onderzoeksmethode:

Kwantitatief

Type onderzoek:

Retrospectieve cohortstudie

GEVACCINEERD (2305=41%):

→ geen significante verschillen aan te tonen

NIET GEVACCINEERD (3313=59%):

GEVACCINEERD (2305=41%):

- Umbilicale arteriële base-verschot: -4,1

→ (IKA: -6,0 en 2,7) en P=0,007

In deze studie werd gebruik gemaakt van:

Primaire uitkomsten:

- Preterme geboorte (<37w)
- SGA

<p>uitkomsten from a large cohort study”</p>	<p>PICO: P: 5618 zwangere vrouwen waarvan een deel gevaccineerd in het tweede of derde trimester en een deel niet gevaccineerd</p>	<p>→ geen significante verschillen aan te tonen</p>	<p>NIET GEVACCINEERD (3313=59%): - Umbilicale arteriële base-overschot: -3,9</p>	<p>Secundaire uitkomsten: - Geboortegewicht - Gestationele leeftijd op moment van bevalling - Doodgeboorte - Wijze van bevalling - PPH - 5-minuten APGAR-score - Umbilicale arteriële PH</p>
<p>Auteurs: Dick, A., Rosenbloom, J., Gutman-Ido, E., Lessans, N., Cahen-Peretz, A. & Chill, H. H.</p>	<p>I: observatie van het effect van COVID-19 vaccinatie bij zwangere vrouwen</p>		<p>→ (IKA: -5,7 en -2,5) en P=0,007</p> <p>→ verschil in timing van vaccinatie:</p>	
<p>Publicatiedatum: 28/02/2022</p>	<p>C: niet gevaccineerde zwangere vrouwen</p>		<p>TWEEDE TRIMESTER vaccinatie 964): - Preterme geboorte: 78 (8,1%)</p>	<p>Buiten een kleine hogere waarde in umbilicale arteriële base-overschot, zijn er geen significante verschillen tussen de gevaccineerde groep en de niet gevaccineerde groep op vlak van maternale en neonatale uitkomsten.</p>
<p>Land van onderzoek: Israël</p>	<p>O: het al dan niet effect van een COVID-19 vaccinatie in het derde zwangerschapstrimester op de neonatale- en zwangerschapsuitkomsten</p>		<p>DERDE TRIMESTER vaccinatie (1329): - Preterme geboorte: 40 (3%)</p>	<p>Vrouwen gevaccineerd tijdens het tweede trimester hadden een hogere kans op preterme geboorte vergeleken met niet gevaccineerde zwangere vrouwen en vrouwen gevaccineerd in het derde trimester</p>
	<p>Kwaliteitsniveau: → niveau B</p>		<p>NIET GEVACCINEERD (3313): - Preterme geboorte: 204 (6,2%)</p>	<p><> MAAR → er vonden geen preterme geboortes plaats binnen de 2 weken na het krijgen van het vaccin dus of deze preterme</p>
	<p>Statistische methode:</p>			

Mediaan,
interkwartielafstand, P-
waarde, multivariabele
logistisch regressiemodel,
Mann Whitney U test,
Kruskall-Wallis test

Inclusiecriteria:

Vrouwen die:

- Zwanger waren van
een eenling
- Bevielen tussen
december 2020 en
juli 2021

Exclusiecriteria:

Vrouwen die:

- Meerlingzwangerscha
p hadden
- Vaccinatie voordat ze
zwanger waren
- COVID-19 infectie
tijdens of voor de
zwangerschap
- Niet gekende timing
van vaccinatie

N: 5618

geboorte al dan niet gelinkt is aan
de timing van het vaccin is nog
maar de vraag.

Vaccinatie vermindert het risico
van symptomatische ziekte en de
overdracht ervan met meer dan
85%.

Implicaties voor de praktijk:

→ Meer onderzoek naar de
timing van vaccinatie en de
gevolgen van vaccinatie in eerste,
tweede of derde trimester zodat
een nauwkeuriger patiënten
advies over de risico's en
voordelen van vaccinatie tijdens
de zwangerschap kan gegeven
worden.

Conclusie van dit onderzoek:
SARS-CoV-2 vaccin blijkt veilig te
zijn tijdens de zwangerschap en
er zijn geen hogere risico's op
preterm geboorte en SGA.

<p>Titel: "Maternal and perinatal uitkomsten of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: a national cohort study"</p> <p>Auteurs: Gurol-Urganci, I., Jardine, J. E., Carroll, F., Draycott, T., Dunn, G., Fremeaux, A., Harris, T., Hawdon, J., Morris, E., Muller, P., Waite, L., Webster, K., Van der Meulen, J.,</p>	<p>Onderzoeksmethode: Kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: Retrospectieve cohortstudie</p> <p>PICO: P: 342.080 vrouwen waarvan een deel een COVID-19 infectie doormaakte tijdens de zwangerschap en een deel niet.</p> <p>I: observatie van het effect van een COVID-19 infectie.</p> <p>C: zwangere vrouwen die geen COVID-19 infectie doormaakten.</p> <p>O: het effect van een COVID-19 infectie op de zwangerschaps- en neonatale uitkomsten.</p> <p>Kwaliteitsniveau: → Niveau B</p>	<p>MATERNALE UITKOMSTEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preterme geboorte COVID + : 12.1% COVID - : 5.8% <p>(OR: 2.25 (2.03-2.50)) (aOR: 2.17 (1.96-2.42))</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Pre-) Eclampsie COVID + : 3.9% COVID - : 2.5% <p>(OR: 1.58 (1.32-1.89)) (aOR: 1.55 (1.29-1.85))</p> <ul style="list-style-type: none"> - Electieve sectio COVID + : 10.8% COVID - : 13.8% <p>(OR: 0.75 (0.67-0.85)) (aOR: 0,81 (0.71-0.91))</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spoedsectio COVID + : 27.6% COVID - : 18.5% <p>(OR: 1.69 (1.56-1.83)) (aOR: 1.63 (1.51-1.76))</p>	<p>NEONATALE UITKOMSTEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Foetale sterfte COVID + : 0,85% COVID - : 0,34% <p>(OR: 2.54 (1.81-3.56)) (aOR: 2.21 (1.58-3.11))</p> <p>E-NAOI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gespecialiseerde neonatale zorg COVID + : 13.7% COVID - : 10.7% <p>(OR: 1.32 (1.04-1.67)) (aOR: 1.24 (1.02-1.51))</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziekenhuisverblijf baby (3d +) COVID + : 27.6% COVID - : 18% <p>(OR: 1.74 (1.62-1.87)) (aOR: 1.61 (1.49-1.75))</p>	<p>In deze studie werd gebruik gemaakt van: Primaire uitkomsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Foetale sterfte vanaf 24weken zwangerschap (dodgeboorte) - Preterme geboorte (<37 weken zwangerschap) - SGA (<10^{de} percentiel) - (pre-) eclampsie - Inductie van de arbeid - Wijze van bevalling - Gespecialiseerde neonatale zorg - E-NAOI (zie uitleg hieronder) - Maternale verblijfsduur in het ziekenhuis na geboorte (3 of meer dagen) - Neonatale verblijfsduur in het ziekenhuis na geboorte (3 of meer dagen) - 28-dagen neonatale en 42-dagen maternale ziekenhuisopname <p>Aangepaste odds ratio vs onaangepaste odds ratio: → onaangepaste odds ratio zijn niet aangepast en houden bij deze geen rekening met andere</p>
--	--	--	--	---

<p>Khalil, A., Publicatiedatum: November 2021 Land van onderzoek: Engeland</p>	<p>Statistische methode: Adjusted Odds ratio (betrouwbaarheidsinterval 95%), P-waarde, E-NAOI, logistisch regressiemodel (zie uitleg eerder)</p> <p>Inclusiecriteria: Vrouwen die: - Zwanger waren van een eenling - Bevallende tussen 29 mei 2020 en 31 januari 2021</p> <p>Exclusiecriteria: - Meerlingzwangerschap</p> <p>N: 342.080</p>	<p>- Niet geassisteerde bevalling COVID + : 49.2% COVID - : 54.6%</p> <p>(OR: 0.80 (0.75-0.86) (aOR: 0.76 (0.70-0.82))</p> <p>- Ziekenhuisverblijf mama (3d +) COVID + : 25.8% COVID - : 17%</p> <p>(OR: 1.70 (1.55-1.85)) (aOR: 1.57 (1.44-1.72))</p> <p>- Maternale heropname (42d) COVID + : 4.3% COVID - : 3.1%</p> <p>(OR: 1.41 (1.11-1.78)) (aOR: 1.39 (1.10-1.76))</p>	<p>E-NAOI (wanneer de analyse wordt beperkt tot bevallingen a term >37weken):</p> <p>- Gespecialiseerde neonatale zorg: → Niet Significant!</p> <p>- Ziekenhuisverblijf baby (3+d) COVID + : 21.1% COVID - : 14.6%</p> <p>(OR: 1.56 (1.42-1.74)) (aOR: 1.61 (1.49-1.75))</p>	<p>voorspellende variabelen in het model aangezien de onaangepaste odds ratio de enige voorspellende variabele is in het model. → de aangepaste odds ratio houdt wel rekening met andere voorspellende variabelen.</p> <p>E-NAOI= Engelse versie van de “composite Neonatal Adverse Outcome Indicator”. Dit is een manier om de incidentie van ongunstige neonatale uitkomsten in ziekenhuizen te monitoren aan de hand van routinematig verzamelde gegevens. In dit onderzoek zaten in de E-NAOI 16 diagnoses en 7 procedures die op voorhand werden opgenomen in het HES (=Hospital Episode Statistics).</p> <p>De databank van deze studie bevat niet voldoende informatie om een onderscheid te kunnen maken tussen foetale sterfte intrapartum of antepartum.</p> <p>De resultaten van dit onderzoek leveren bewijs dat SARS-CoV-2-infectie het risico van foetale sterfte verhoogt.</p>
--	---	---	--	--

MAAR:

- De potentiële mechanismen kunnen zwangerschap specifiek zijn waaronder een placenta-aandoening waarbij er sprake is van een abnormale inflammatie/ontsteking in samenhang met maternale COVID-19

OF

- De associatie kan ook het gevolg zijn van een ernstig maternale ziekte tijdens de zwangerschap, aangezien het geweten is dat vrouwen die onwel worden tijdens hun zwangerschap door andere ziekten een verhoogd risico hebben op perinatale morbiditeit en mortaliteit.

Implicaties voor de praktijk:

→ De totaal aantallen foetale sterfgevallen zijn te klein om het algemene nationale percentage doodgeborenen in het Verenigd Koninkrijk te beïnvloeden, zoals blijkt uit de voorlopige nationale rapporten voor 2020. Daarom is

het belangrijk om deze bevindingen zorgvuldig te contextualiseren bij het adviseren van zwangere vrouwen.

→ in de USA en Israël (waar vaccinatie wordt aangeraden aan diegenen met een verhoogd risico) hebben data aangewezen dat ze veilig en werkzaam zijn voor zwangere vrouwen.

→ Verder bewijs over het verband tussen een COVID-19 infectie en een verhoogd risico op foetale sterfte kan een aanleiding zijn om prioriteit te geven aan vaccinatie en zwangere vrouwen aan te moedigen zich te laten vaccineren.

Een grote sterkte van dit onderzoek is de omvang van de populatie en het representatieve karakter ervan, die vrijwel de gehele populatie van geboortes in Engeland gedurende de periode bestrijkt.

<p>Titel: “Exploring pregnancy outcomes associated with SARS-CoV-2 infection”</p> <p>Auteurs: Timircan, M., Bratosin, F., Vidican, I., Suci, O., Tirnea, L., Avram, V., Marincu, I.</p> <p>Publicatiedatum: 1/08/2021</p> <p>Land van onderzoek: Roemenië</p>	<p>Onderzoeksmethode: Kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: Prospectieve cohortstudie</p> <p>PICO: P: 1039 zwangere vrouwen waarvan een deel een COVID-19 infectie doormaakte tijdens de zwangerschap en een deel niet. I: observatie van het effect van een COVID-19 infectie. C: zwangere vrouwen die geen COVID-19 infectie doormaakten. O: het effect van een COVID-19 infectie op de zwangerschaps- en neonatale uitkomsten.</p> <p>Kwaliteitsniveau: → Niveau B</p>	<p>MATERNALE UITKOMSTEN:</p> <p>101 zwangere vrouwen testten positief voor COVID-19. 938 zwangere vrouwen testten negatief voor COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaginale bevalling COVID +: 71 (70%) COVID - : 779 (83%) (p-waarde: 0,001) - Spoedsectio COVID +: 30 (30%) COVID - : 159 (17%) (p-waarde: 0,001) - Anemie COVID +: 42 (42%) COVID - : 263 (28%) (p-waarde: 0,004) - PROM COVID +: 11 (11%) COVID - : 55 (6%) (p-waarde: 0,049) 	<p>NEONATALE UITKOMSTEN:</p> <p>101 zwangere vrouwen testten positief voor COVID-19. 938 zwangere vrouwen testten negatief voor COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> - APGAR-score \geq 9: COVID +: 83 (83%) COVID - : 835 (89%) (p-waarde: 0,020) - APGAR-score 7-8: COVID +: 8 (8%) COVID - : 66 (7%) (p-waarde: 0,020) - APGAR-score \leq 6: COVID +: 1° (10%) COVID - : 37 (4%) (p-waarde: 0,020) - Prematuriteit COVID +: 15 (15%) COVID - : 75 (8%) (p-waarde: <0,001) 	<p>In deze studie werd gebruik gemaakt van:</p> <p>Primaire uitkomsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wijze van bevalling (vaginaal of spoedsectio) - APGAR-score - Anemie - Infectie - Perineumlaceratie - COVID-19 infectie bij de baby - Prematuriteit - NICU opname - Foetale malformaties - Neonatale sepsis - Neonatale sterfte - Gestationele hypertensie - Pre-eclampsie - Gestationele diabetes mellitus - PROM <p>Dit onderzoek beweert in hun inleiding dat: “zwangere vrouwen die achterblijven voor prenatale observatie en zorg wegens de tijdens de COVID-19 pandemie opgelegde beperkingen/maatregelen,</p>
---	---	--	--	---

<p>Statistische methode: X²-test, t-test, Mann-Whitney U-test, Fisher's exact test, odds ratio (betrouwbaarheidsinterval van 95%) en P-waarde</p>	<p>Resultaten na het multivariabel regressiemodel:</p>	<p>Resultaten na het multivariabel regressiemodel:</p>	<p>nadelige zwangerschapsresultaten zullen hebben, zoals een hoger aantal premature bevallingen en andere belangrijke neonatale ziekten".</p>
<p>Inclusiecriteria: Vrouwen die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwanger waren van een eenling - Die een informed consent document getekend hebben waarin ze een akkoord gaven om deel te nemen in de studie - Die positief of negatief getest hebben (via PCR-test) voordat ze opgenomen werden in het ziekenhuis of op moment van opname in het ziekenhuis 	<ul style="list-style-type: none"> - Preterme geboorte: COVID +: <ul style="list-style-type: none"> • OR: 1.43 (1.08-1.79) • aOR: 1.61 (1.19-2.04) COVID - : <ul style="list-style-type: none"> • OR: 1 • aOR: 1 - Spoedsectio COVID +: <ul style="list-style-type: none"> • OR: 1.12 (1.04-1.37) • aOR: 1.24 (1.09-1.45) COVID - : <ul style="list-style-type: none"> • OR: 1 • aOR: 1 - PROM COVID +: <ul style="list-style-type: none"> • OR: 2.28 (1.65-3.01) • aOR: 2.46 (2.00-3.19) COVID - : <ul style="list-style-type: none"> OR: 1 aOR: 1 	<ul style="list-style-type: none"> - APGAR <9: COVID +: <ul style="list-style-type: none"> • OR: 1.93 (1.21-2.40) • aOR: 2.13 (1.46-2.91) COVID - : <ul style="list-style-type: none"> • OR: 1 • aOR: 1 	<p>Vervolgens beweren ze ook het volgende: "De maternale overdracht van SARS-CoV-2 lijkt onwaarschijnlijk, maar er lijkt een niet te verwaarlozen gevaar van placentaire insufficiëntie te bestaan door de protrombotische eigenschappen van de COVID-19-infectie".</p> <p>Deze studie gaf geen significante of sluitende bevindingen betreffende de verticale overdracht van SARS-CoV-2, aangezien er slechts twee pasgeborenen met COVID-19 werden gediagnosticeerd. Ander onderzoek over dit onderwerp stelde echter een besmettingspercentage van ongeveer 3,2% vast door verticale overdracht in het derde trimester. Daar waren in totaal 22 van de 936 pasgeborenen zeker besmet met SARS-CoV-2 omdat zij kort na de geboorte hoge IgM-</p>

Exclusiecriteria:

Vrouwen die:

- Een
meerlingzwangerschap
doormaakten
- COVID-19
symptomen
vertoonden, niet
bevielen in de
periode van het
onderzoek en die
minimum twee
negatieve PCR-testen
aflegden

N:

1039

titers hadden, terwijl de IgM-antilichamen niet via de placenta worden overgedragen. De bevindingen van ons onderzoek wijken dus niet ver af van dit besmettingspercentage, met 2% waarschijnlijke verticale infecties.

Implicaties voor de praktijk:

→ vroege waarnemingen van COVID-19 gevolgen tijdens de zwangerschap suggereerden dat moeders zich moesten onthouden van borstvoeding totdat werd vastgesteld dat ze niet langer besmet waren met COVID-19. Ook hun pasgeborene zouden moeten worden geïsoleerd om neonatale overdracht te voorkomen.

MAAR:

“In een later onderzoek van Lubbe et al. werd echter in een literatuuroverzicht het effect van borstvoeding op pasgeborenen van COVID-19-positieve moeders bestudeerd en werd geconcludeerd dat SARS-CoV-2 volgens de bestaande bevindingen niet door

borstvoeding wordt verspreid. De voordelen van borstvoeding zijn groter dan de gevaren die verbonden zijn aan de COVID-19-pandemie en kunnen zelfs het kind en de moeder beschermen, hoewel algemene maatregelen ter bestrijding van infecties moeten worden genomen en zorgvuldig moeten worden gevolgd, zoals handen wassen vóór de borstvoeding. Borstvoeding moet worden bevorderd, moeders en kind moeten worden ondersteund en het huid-op-huidcontact moet tijdens de COVID-19-pandemie worden gehandhaafd. Dezelfde onderzoeksresultaten suggereren dat vrouwen die wegens ziekte geen borstvoeding kunnen geven, moeten worden aangemoedigd hun melk op te vangen en dat het kind door een gezonde persoon moet worden gevoed.”

Onderzoeksvraag: “Wat is het effect van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap op de immunisatie van het kind?”

Bron	Methode	Outcome 1: mate van immunisatie van het kind dmv COVID-19 vaccinatie moeder	Outcome 2: mate van immunisatie van het kind dmv COVID-19 infectie moeder	Besluit en discussie
<p>Artikel 1:</p> <p>Auteurs: Omer Nir, MD; Anat Schwartz, MD; Shlomi Toussia-Cohen, MD; Leah Leibovitch, MD; Tzipi Strauss, MD; Keren Asraf, PhD; Ram Doolman, PhD; Sivan Sharabi, MSc; Carmit Cohen, DVM, PhD; Yaniv Lustig, PhD; Gili Regev-Yochay, MD, MPH; Yoav Yinon, MD:</p> <p>Publicatiedatum: januari 2022</p> <p>Titel: Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p> <p>Steekproef: 75 vrouwen</p> <p>PICO: P: zwangere vrouwen van 18 jaar of ouder die gedurende hun zwangerschap 2 dosissen van een COVID-19 vaccin hebben gekregen I: observatie van de invloed van vaccinatie op maternale-neonatale transfer van</p>	<p>Vrouwen gevaccineerd met BNT162b2 mRNA vaccin: Maternale serum IgG: 26.1 (22.0-39.7) (p<0.0001) Neonatale navelstreng bloed: 20.2 (12.7-29.0) (p<0.0001) Gedroogde bloedmonsters neonaat: 11.0 (7.2-12.8) Mediane placentale transfer ratio van SARS-CoV-2 IgG: 0.77 Correlatiecoëfficiënt tussen maternale serum van SARS-CoV-2 IgG & navelstrengbloed: r=0.483 (p=0.0001)</p>	<p>Vrouwen die COVID-19 infectie hebben doorgemaakt: Maternale serum IgG : 2.6 (0.9-3.5) (p<0.0001) Neonatale navelstrengbloed: 3.27 (0.5-4.6) (p<0.0001) Gedroogde bloedmonsters neonaat: nvt</p>	<p>Discussie:</p> <ul style="list-style-type: none"> -positieve correlatie van antistoffen concentraties tussen maternale serum en navelstrengbloed -Antistoffen geïnduceerd door vaccinatie bij maternale serum en navelstrengbloed zijn hoger dan bij moeders hersteld van COVID-19 infectie -BNT162b2 mRNA vaccin kan de neonatale immuniteit boosten, maar de humorale afweerreactie is niet efficiënt genoeg

<p>immunoglobulin G antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine during pregnancy</p> <p>Land van onderzoek: Israël</p> <p>Tijdschrift: American Journal of Obstetrics & Gynecology: Maternal-Fetal Medicine</p>	<p>antistoffen door middel van bloedafnames bij de moeder, de navelstreng en opgedroogde bloedstalen van de guthrie test bij de neonat</p> <p>C: zwangere vrouwen die hersteld zijn van een COVID-19 infectie</p> <p>O: Bepalen van de hoeveelheid antistoffen van SARS-COV-2 er transplacentaal naar de neonat is gegaan door de vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap</p> <p>Statistische methode: Gemiddelde, standaarddeviatie, mediaan, interkwartielafstand</p>	<p>Correlatiecoëfficiënt tussen maternale serum van SARS-CoV-2 IgG & neonatale bloedmonsters: $r=0.515$ ($p=0.004$)</p>		<p>Opmerking: bij de verstreken tijd tussen infectie of vaccinatie en de bevallingsdatum was de tijd tussen COVID-19 infectie en bevalling langer : kan verklaring zijn voor het verschil in antistoffen in navelstrengbloed en gedroogde bloedmonsters tussen 2 groepen</p> <p>-Vaccinatie bij alle participanten in 3^{de} trimester (gemiddelde zwsweek:33.5) => maternale vaccinatie is optimaal in vroege 2^{de} trimester voor beste neonatale bescherming</p> <p>Implicaties: naast maternale bescherming door COVID-19 vaccin, kan mRNA vaccin ook neonatale bescherming bieden, verder OZ is nodig (op grotere schaal)</p> <p>Sterktes: verschillende markers van maternale-</p>
---	---	---	--	---

				<p>neonatale transfer van antistoffen</p> <p>Zwaktes: geen lange termijn opvolging van de participanten, alle zwangere in derde trimester gevaccineerd, geen klinisch bewijs dat maternale vaccinatie het jonge kind kan beschermen tegen COVID-19, alsook de duur van de neonatale bescherming</p>
<p>Artikel 2:</p> <p>Auteurs: : Lior Kashani-Ligumsky, Miriam Lopian, Ronnie Cohen, Hila Senderovich, Shelly Czeiger, Ariel Halperin, Adina Bar Chaim, Irit Kremer, Joseph B. Lessing, Eli Somekh en Ran Neiger</p> <p>Publicatiedatum: 25 september 2021</p> <p>Titel: : Titers of SARS CoV-2 antibodies in cord blood of</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p> <p>Steekproef: 79 vrouwen</p> <p>PICO: P:zwangere vrouwen die een COVID-19 vaccin hebben gekregen & zwangere vrouwen die een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt</p>	<p>Gemiddelde neonatale antistoffen (U/ml): 225.5 +/- 64.3 (p<0.05)</p> <p>Correlatie tussen maternale antistoffen en neonatale antistoffen: r=0.94 (p<0.05)</p>	<p>Gemiddelde neonatale antistoffen (U/ml): 83.7 +/- 91.6 (p<0.05)</p>	<p>Discussie: -vaccinatie tijdens zwangerschap is belangrijk aangezien de transplacentale transfer van antistoffen de enige bescherming biedt tegen SARS-CoV-2 voor neonaten</p> <p>Veronderstelling: langere bescherming tijdens de eerste levensmaanden van de neonaat bij gevaccineerde moeder dan moeders die hersteld zijn van COVID-19 infectie</p>

<p>neonates whose mothers contracted SARS CoV-2 (COVID-19) during pregnancy and in those whose mothers were vaccinated with mRNA to SARS CoV-2 during pregnancy</p> <p>Land van onderzoek: Israël</p> <p>Tijdschrift: Journal of Perinatology</p>	<p>I: observatie van neonatale bloedresultaten (navelstreng) voor eventuele maternale-neonatale transfer van COVID-19 antistoffen</p> <p>C: zwangere vrouwen die geen COVID-19 vaccin hebben gehad en geen COVID-19 infectie hebben doorgemaakt</p> <p>O: neonatale immuniteit op basis van het aantal titers antistoffen dat zijn doorgegeven via de placenta</p> <p>Statistische methode: P-waarde, gemiddelde, standaarddeviatie, betrouwbaarheidsinterval</p>			<p>Implicatie praktijk: grotere studie met een langere opvolging van de participanten nadien, immuniteit boosten dmv vaccinatie tegen COVID-19 tijdens de zwangerschap heeft ook voordelen voor het kind</p> <p>Sterkte: één van de eerste studies die de antistoffen bepaald heeft van navelstrengbloed bij COVID-19 vaccinatie of herstel van infectie</p> <p>Zwaktes: relatief kleine steekproef, weinig stalen die adequaat genoeg zijn voor testen, weinig data over periode van infectie (moeilijk aangezien sommige vrouwen asymptomatische infectie hebben doorgemaakt)</p>
---	---	--	--	--

<p>Artikel 3:</p> <p>Auteurs: Ching-Ju Shen , Yi-Chen Fu , Yen-Pin Lin , Ching-Fen Shen , Der-Ji Sun , Huan-Yun Chen en Chao-Min Cheng</p> <p>Publicatiedatum: 10 januari 2022</p> <p>Titel: : Evaluation of Transplacental Antibody Transfer in SARS-CoV-2-Immunized Pregnant Women</p> <p>Land van onderzoek: Taiwan</p> <p>Tijdschrift: Vaccines</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p> <p>Steekproef: 29 vrouwen</p> <p>PICO: P:zwangere vrouwen van 20 jaar of ouder die vrijwillig gevaccineerd zijn met ten minste 1 mRNA vaccin tegen COVID-19 tussen zwangerschapsweek 27 en 38 I: observatie van de invloed van vaccinatie op de transplacentale transfer van antistoffen door middel van maternale bloedafname en navelstrengbloed C: zwangere vrouwen die enkel 1 vaccinatie hebben gekregen tegen COVID-19 O: evaluatie van neutraliserende antilichamen (delta-type of andere), S1 receptor gebonden IgG antilichamen</p>	<p>2 dosissen: remmingspercentage van de neutraliserende antistoffen in matернаal en navelstrengbloed voor <i>Delta variant</i> op aantal weken tussen 2^{de} vaccinatie en de bevalling=> -0-2 weken:49,96% (51.06-48.87) en 41,86% (53.26-30.46) -2-4 weken: 80,72% (84.74-62.42) en 57,48% (63.47-47.82) -4-8 weken: 81,76% (87.51-68.61) en 70,60% (80.78-61.16) Correlatiecoëfficiënt tussen matернаal serum en navelstrengbloed concentratie van S1 RBD IgG antistoffen: $r=0.7669$ ($p<0.0001$) 2 dosissen: remmingspercentage van de neutraliserende antistoffen in matернаal en navelstrengbloed voor <i>andere varianten</i> op aantal</p>	<p>Nvt</p>	<p>Discussie: er wordt verwacht dat de foetus bescherming krijgt door passieve immuniteit door transplacentale maternale antistoffen -de concentratie van neutraliserende antistoffen in navelstrengbloed heeft de hoogste waarde op 4-8 weken na de laatste maternale vaccinatie, zeker voor de Delta variant</p> <p>Implicatie praktijk: meer info voor gynaecologen en andere obstetrische zorgverleners voor de aanbevelingen op vlak van vaccinatie tijdens de zwangerschap dankzij deze studie</p> <p>Sterktes: een goede studie om de transplacentale antistoffen van moeder op kind te beoordelen, aangezien zwangere vrouwen bij testfases van</p>
---	---	---	------------	---

	<p>in het maternaal en navelstrengbloed</p> <p>Statistische methode: P-waarde, mediaan, standaarddeviatie</p>	<p>weken tussen 2^{de} vaccinatie en de bevalling=></p> <p>-0-2 weken: 95,99% (96.41-95.58) en 95,78% (96.38-95.81)</p> <p>-2-4 weken: 97,45% (97.61-97.23) en 97,16% (97.40-96.57)</p> <p>-4-8 weken: 97,48% (97.74-97.30) en 97,57% (97.76-97.91)</p> <p>-8-10 weken: 97,72% (97.72-97.72) en 97,30% (97.30-97.30)</p>		<p>het vaccin werden uitgesloten</p> <p>-Zwaktes: kleine steekproef en allemaal gevaccineerd in het 3^{de} trimester van de zwangerschap, immunogeniciteit tussen zwangere en niet-zwangere werd niet vergeleken, participanten die zowel COVID-19 vaccin als het kinkhoest vaccin kregen, werden enkel de antistoffen voor COVID-19 gecontroleerd, dus er kan niet gezegd worden of het kinkhoest vaccin nog voldoende effectief werkt</p>
<p>Artikel 4:</p> <p>Auteurs: Gray, K. J., Bordt, E. A., Atyeo, C., Deriso, E., Akinwunmi, B., Young, N., Baez, A. M., Shook, L. L., Cvrk, D., James, K., De Guzman, R., Brigida, S., Diouf, K., Goldfarb, I., Bebell, L. M., Yonker, L. M., Fasano, A.,</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p> <p>Steekproef: 131 vrouwen (84 zwangere vrouwen, 31</p>	<p>Correlatiecoëfficiënt tussen Spike IgG antistoffen maternaal bloed en navelstrengbloed: $r=0.81$, $p=0.01$</p> <p>Transferratio IgG Spike: 0.78</p> <p>Correlatiecoëfficiënt tussen IgG3 spike antistoffen maternaal bloed en</p>	<p>Nvt (geen cijfers, enkel statements: hoger aantal antistoffen bij vaccinatie dan bij infectie met COVID-19 ($p<0.001$))</p>	<p>Conclusies:</p> <p>-2^{de} vaccinatie ('boosting') resulteerde in verhoogd aantal IgG antistoffen in maternaal bloed en dus transfer van IgG naar neonaat via placenta</p> <p>-Bepalen van de meest optimale timing van vaccinatie tijdens de</p>

<p>Rabi, S. A., Elovitz, M. A., Alter, G., Edlow, A. G.</p> <p>Publicatiedatum: september 2021</p> <p>Titel: Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study</p> <p>Land van onderzoek: USA</p> <p>Tijdschrift: American Journal of Obstetrics & Gynecology</p>	<p>vrouwen die borstvoeding geven, 16 niet-zwangere vrouwen)</p> <p>PICO:</p> <p>P: vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of niet-zwanger zijn met een reproductieve leeftijd (18-45 jaar) en in de mogelijkheid zijn om een geïnformeerde toestemming te geven en COVID-19 vaccin (Pfizer/BioNTech of Moderna) te krijgen</p> <p>I: observatie van de immunogeniciteit en de reactogeniciteit van COVID-19 vaccinatie door middel van onderzoek bij bloedstalen van de vrouw, moedermelkstalen, navelstrengbloedstalen, ook een vragenlijst werd afgenomen voor postvaccinatie symptomen</p> <p>C: niet-zwangere vrouwen en zwangere vrouwen die</p>	<p>navelstrengbloed: $r=0.93$, $p=0.02$</p> <p>Correlatiecoëfficiënt tussen RBD-specifieke IgG antistoffen maternaal bloed en navelstrengbloed: $r=0.50$, $p=0.17$ (niet significant)</p> <p>Transferratio IgG RBD: 0.91</p> <p>Correlatiecoëfficiënt tussen IgG3 RBD-specifieke antistoffen maternaal bloed en navelstrengbloed: $r=0.81$, $p=0.07$ (niet significant)</p> <p>Vaccin-geïnduceerde antistoffen bij zwangere vrouwen: mediaan 5.59, IKA 4.68-5.89, bij niet-zwangere vrouwen: mediaan 5.62, IKA: 4.77-5.98, $p=0.24$</p>		<p>zwangerschap is belangrijk voor de meest geoptimaliseerde neonatale humorale immuniteit</p> <p>Implicaties praktijk & verder onderzoek:</p> <p>-OZ naar T-cellen & andere immuun functies kunnen verdere inzichten bij mRNA vaccins en de immuunreactie bij zwangerschap en lactatie brengen</p> <p>-COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap induceert een gelijkaardige humorale reactie zoals bij niet-zwangere vrouwen</p> <p>Sterktes: vergelijking van vaccinatie geïnduceerde IgG antistoffen met COVID-19 infectie geïnduceerde IgG antistoffen, aantonen transplacentale transfer IgG antistoffen na vaccinatie alsook opmerking van verbetering van aantal</p>
---	--	--	--	--

	<p>een infectie met COVID-19 hebben doorgemaakt</p> <p>O: Vergelijking tussen de spike en receptor-gebonden domein IgG, IgA en IgM van maternaal bloed, navelstrengbloed en moedermelk</p> <p>Statistische methode: standaard deviatie, interkwartielafstand, P-waarde, gemiddelde, correlatiecoëfficiënt</p>			<p>antistoffen bij vergroot interval vaccinatie</p> <p>Zwaktes: kenmerken van de steekproef beperkt tot vooral zorgverleners binnen 1 stad in USA, tijds kader was beperkt & hierdoor klein aantal bevallen vrouwen meegerekend, langdurige immuniteit niet beoordeeld, focus op aantal antistoffen & niet op T-cellen of andere kenmerken van functionele immuniteit</p>
<p>Artikel 5:</p> <p>Auteurs: Kugelman, N., Nahshon, C., Shaked-Mishan, P., Cohen, N., Sher, M. L., Gruber, M., Marom, I., Zolotarevsky, A., Lavie, O., Damti, A., Zilberlicht, A., Bardicef, M., & Kedar, R.</p> <p>Publicatiedatum: 21 december 2021</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p> <p>Steekproef: 129 vrouwen</p> <p>PICO: P: vrouwen met zwangerschapsleeftijd >24</p>	<p>Positieve correlatiecoëfficiënt tussen maternale en neonatale antistoffen: $r=0.92$, (95% CI 0.89-0.94), $p<0.001$</p> <p>Univariabele analyse: Voor elke week na 2^{de} vaccinatie, Maternale antistoffen: - 12.1% (95% CI -15.6 tot - 8.6%), $p<0.001$</p>	Nvt	<p>Discussie:</p> <p>-Aantal neonatale antistoffen waren zelfs 2.6 keer hoger dan aantal maternale antistoffen tegen SARS-CoV-2, staat voor 100% placentale antistoffen transfer: mogelijke actieve en passieve placentale antistoffen (verklaring: maternale antistoffen niveau sneller afnemen ovw leeftijd)</p>

<p>Titel: Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Antibody Levels at Delivery After Receipt of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine During the Second Trimester of Pregnancy</p> <p>Land van onderzoek: Israël</p> <p>Tijdschrift: JAMA Pediatrics</p>	<p>weken, 2^{de} vaccinatie met BNT162b2 mRNA COVID-19 (Pfizer/BioNTech) in afgelopen 7 dagen gekregen, geen geweten COVID-19 infectie doorgemaakt, opname op verloskamer</p> <p>I: 2 vaccinaties tegen COVID-19 (laatste vaccin tijdens 2^{de} trimester), om antistoffen te evalueren werden maternale bloedstalen en navelstrengbloedstalen afgenomen en getest</p> <p>C:/ O: de hoeveelheid SARS-CoV-2 IgG antistoffen bij moeder en kind na geboorte na 2 vaccinaties tijdens 2^{de} trimester</p> <p>Statistische methode: standaard deviaties, gemiddelde, mediaan, interkwartielafstand, percentages, correlatiecoëfficiënt, betrouwbaarheidsinterval</p>	<p>Neonatale antistoffen: -11.3% (95% CI -15.0 tot -6.9%), p<0.001</p> <p>Multivariabel analyse: Voor elke week na de 2^{de} vaccinatie,</p> <p>Maternale antistoffen: -10.9% (95% CI -17.2% tot -4.2%)</p> <p>Neonatale antistoffen: -11.7% (95% CI -19.0% tot -3.8%)</p>		<p>-2^{de} vaccinatie vroeger in de zwangerschap kan wijzen op lagere maternale en neonatale antistoffen bij meting bij bevalling</p> <p>-vaccinatie tijdens het 2^{de} trimester is geassocieerd met hoge hoeveelheid maternale antistoffen en hogere hoeveelheid neonatale antistoffen: vroege timing vaccinatie tijdens zwangerschap is het beste voor moeder en kind</p> <p>Implicaties praktijk & OZ: -vaccinatie aangeraden tijdens zwangerschap aangezien de kans op slechte uitkomst owv mogelijke COVID-infectie groot is</p> <p>-vaccinatie tijdens 2^{de} trimester is het meest gunstige, voordeel tijdens de zwangerschap voor langere duur</p> <p>-<u>verder OZ nodig:</u> beoordeling veiligheid & immunrespons na COVID-</p>
--	---	--	--	---

				<p>19 vaccinatie tijdens 1^{ste} trimester, verschillende soorten antistoffen tegen SARS-CoV-2 & mate van bescherming na vaccinatie, duur van de periode waarin maternale antistoffen (door vaccinatie) hoger zijn dan beschermende antistoffen bij het kind verder onderzoeken</p> <p>Sterktes:</p> <ul style="list-style-type: none">-prospectief cohort onderzoek, waardoor accurate data en geen vooroordeel bekomen werd-relatief grote steekproef waardoor correlaties gevonden werden-objectieve & academische resultaten waarop conclusies konden gebaseerd worden <p>Zwaktes:</p> <ul style="list-style-type: none">-mogelijk selectief vooroordeel owv slechts 1 ziekenhuis geïncludeerd als plaats onderzoek
--	--	--	--	---

				<ul style="list-style-type: none">-enkel 2^{de} trimester vaccinatie, vergelijking van antistoffen met vaccinatie 1^{ste} en 3^{de} trimester niet mogelijk-vergelijking met vrouwen met COVID-19 infectie niet mogelijk owv kleinschalig onderzoek-mogelijks vrouwen wel COVID-19 infectie doorgemaakt, enkel obv anamnese en voorgeschiedenis (kans op asymptomatische of milde infectie zonder weten)-gebruikte antistoffentest kan ook IgG nucleocapside eiwitten detecteren, dus sommige vrouwen kunnen vergrootte immuunrespons hebben owv infectie + vaccinatie
--	--	--	--	---

<p>Artikel 6:</p> <p>Auteurs: Rottenstreich, A., Zarbiv, G., Oiknine-Djian, E., Vorontsov, O., Zigron, R., Kleinstern, G., Wolf, D. G., & Porat, S.</p> <p>Publicatiedatum: 3 november 2021</p> <p>Titel: Timing of SARS-CoV-2 vaccination during the third trimester of pregnancy and transplacental antibody transfer: a prospective cohort study</p> <p>Land van onderzoek: Israël</p> <p>Tijdschrift: Clinical Microbiology and Infection</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p> <p>Steekproef: 171 vrouwen</p> <p>PICO: P: vrouwen die hun eerste COVID-19 vaccinatie kregen tussen 27 en 36 weken zwangerschap, verdeeld in groep 1 (83 vrouwen) 'vroeg 3^{de} trimester' (vaccinatie tussen 27-31 zwangerschapsweken) en groep 2 (88 vrouwen) 'late 3^{de} trimester' (vaccinatie tussen 32-36 zwangerschapsweken) I: maternale bloedafname & navelstrengbloedafname om aantal Spike eiwitten RBD-specifieke IgG te evalueren C: /</p>	<p>Positieve correlatie tussen maternaal serum en neonataal navelstrengbloed voor Anti-S IgG : $r=0.78$, $p<0.001$ Anti-RBD specifieke IgG: $r=0.66$, $p<0.001$</p> <p><u>Vaccinatie vroege 3^{de} trimester:</u> <i>Mediane placentale transfer ratio:</i> - Anti-S IgG: 1.3 (IKA 1.1-1.6) - Anti-RBD-specifieke IgG: 2.3 (IKA 1.7-3.0)</p> <p><u>Vaccinatie late 3^{de} trimester:</u> <i>Mediane placentale transfer ratio:</i> - Anti-S IgG: 0.9 (IKA 0.6-1.1) - Anti-RBD-specifieke IgG: 0.7 (IKA 0.5-1.2)</p> <p>Correlatiecoëfficiënt tussen placentale transfer ratio van anti-RBD-specifieke IgG antistoffen en verstreken tijd sinds vaccinatie: $r=0.83$, $p<0.001$</p>	<p>Nvt</p>	<p>Discussie:</p> <p>-vaccinatie in het vroege 3^{de} trimester is belangrijk voor de meest optimale maternale-foetale antistoffen transfer en neonatale seroprotectie</p> <p>-Ernstige COVID-19 infectie kan bij kinderen voorkomen, ook al is het zelden, dus oww de mogelijkheid om neonatale bescherming te verkrijgen, alsook verminderde verspreiding in de samenleving via maternale vaccinatie moet er nagedacht worden over de beste timing van prenatale vaccinatie</p> <p>-transplacentale antistoffen transfer is een dynamisch proces, beginnende in het 2^{de} trimester, maar werkt het meest efficiënt in het 3^{de} trimester, bestudeerd voor vaccinatie tegen kinkhoest en griep, SARS-CoV-2 geeft een volledig nieuwe immuun respons</p>
---	---	---	------------	---

	<p>O: aantal neonatale SARS-CoV-2 antistoffen en placentale transfer ratio</p> <p>Statistische methode: mediaan, interkwartielafstand (IKA), P-waarde, correlatiecoëfficiënt,</p>	<p>Correlatiecoëfficiënt tussen placentale transfer ratio van anti-S IgG antistoffen en verstreken tijd sinds vaccinatie: $r=0.49$, $p<0.001$</p> <p><u>Placentale transfer ratio > 1 tijdens vroege 3^{de} trimester</u> -Anti-S-specifieke IgG: 83.1% (69/83) -Anti-RBD-specifieke IgG: 96.4% (80/83)</p> <p><u>Placentale transfer ratio >1 tijdens late 3^{de} trimester</u> -Anti-S-specifieke IgG: 38.6 % (34/88) -Anti-RBD-specifieke IgG: 38.6% (34/88)</p> <p><u>Neutraliserende antistoffen:</u> Placentale transfer ratio in vroege 3^{de} trimester: mediaan 1.9 (IKA 1.7-2.5), $p<0.001$ Placentale transfer ratio in late 3^{de} trimester: mediaan 0.8 (IKA 0.5-1.1), $p<0.001$ Correlatiecoëfficiënt tussen neonatale neutraliserende</p>		<p>-Neonataal bloed is verrijkt met goed functionerende antistoffen, doorgegeven door de placenta</p> <p>Implicaties praktijk & OZ: -Aanbeveling voor vaccinatie tijdens vroege derde trimester voor optimale maternale-foetale antistoffen transfer en beste neonatale seroprotectie -Verder OZ naar ideale timing voor COVID-19 vaccinatie tijdens zwangerschap voor meest optimale bescherming moeder en neonaat, alsook duurzaamheid van deze passief ontvangen antistoffen</p> <p>Sterktes: -relatief grote streekproef, zorgt voor uitgebreide analyse van 3^{de} trimester vaccinatie</p> <p>Zwaktes:</p>
--	---	---	--	--

		<p>antistoffen en maternale neutraliserende antistoffen: $r=0.43$, $p=0.01$</p> <p>Correlatiecoëfficiënt tussen neonatale neutraliserende antistoffen en neonatale anti-RBD concentraties: $r=0.68$, $p<0.001$</p>		<p>-slechts 1 ziekenhuis als plaats van onderzoek: kan zorgen voor generaliseren van de resultaten</p> <p>-vaccinatie op een vroeger tijdstip in de zwangerschap zou voor langdurige maternale en vroege neonatale immunisatie kunnen zorgen, moet nog bepaald worden</p> <p>-maternale antistoffen doorgegeven aan neonaat kan de humorale respons op toekomstige COVID-19 vaccinatie van het kind afzwakken, weinig over geweten en dient verder onderzocht te worden!!</p>
<p>Artikel 7:</p> <p>Auteurs: Beharier, O., Plitman Mayo, R., Raz, T., Nahum Sacks, K., Schreiber, L., Suissa-Cohen, Y., Chen, R., Gomez-Tolub, R., Hadar, E., Gabbay-Benziv, R., Jaffe Moshkovich, Y., Biron-</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p>	<p>Maternale IgG-S1 ($p=0.0009$) en IgG-RBD ($p=0.0045$) antistoffen hoger bij gevaccineerde vrouwen</p> <p>Correlatiecoëfficiënt maternaal-neonataal bloed</p>	<p>Maternale IgG-S2 ($p=0.0016$) en IgG-N ($p<0.0001$) significant hoger bij geïnfecteerde vrouwen</p>	<p>Discussie:</p> <p>-dit onderzoek zorgt voor overtuigend bewijs van capaciteiten COVID-19 mRNA vaccinatie voor humorale maternale immuniteit neonatale immuniteit tijdens zwangerschap</p>

<p>Shental, T., Shechter-Maor, G., Farladansky-Gershnel, S., Yitzhak Sela, H., Benyamini-Raischer, H., Sela, N. D., Goldman-Wohl, D., Shulman, Z., Many, A., Barr H., Yagel, S., Neeman, M. & Kovo, M.</p> <p>Publicatiedatum: 20 mei 2021</p> <p>Titel: Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine</p> <p>Land van onderzoek: Israël</p> <p>Tijdschrift: The Journal of Clinical Investigation</p>	<p>Steekproef: 213 (86 gevaccineerd, 65 PCR positief in zwangerschap & 62 geen infectie + vaccinatie)</p> <p>PICO: P: zwangere vrouwen die gingen bevallen in 1 van de 8 participerende medische centra vanaf april 2020, 18 jaar of ouder, bereidwillig om te participeren met geïnformeerde toestemming, ofwel gevaccineerd met BNT162b2 mRNA vaccin tijdens zwangerschap ofwel bevestigde COVID-infectie (PCR +) tijdens zwangerschap</p> <p>I: maternale veneuze bloedafname vlak voor bevalling, navelstreng bloedafname vlak na bevalling om aantal antistoffen (IgG, IgM, S1, S2, RBD, N) te bepalen, 14 stalen van placentaal weefsel werden microscopisch onderzocht door een</p>	<p>IgG-S1: $R^2=0.9438$ ($p<0.0001$)</p> <p>Correlatiecoëfficiënt maternaal-neonataal bloed IgG-S2: $R^2=0.9348$ ($p<0.0001$)</p> <p>Correlatiecoëfficiënt maternaal-neonataal bloed IgG-RBD: $R^2=0.9194$ ($p<0.0001$)</p> <p>Correlatiecoëfficiënt maternaal-neonataal bloed IgG-N: $R^2=0.9361$ ($p<0.0001$)</p>		<p>-veel instanties raden aan om na een COVID-19 infectie te vaccineren, owv afname antistoffen maanden na de infectie => in zws nog niet bewezen, maar de bevindingen hier tonen aan dat aangezien er een persisterende humorale immuniteit na infectie in 2^{de} trimester is, aangeraden om antistoffen titer te bepalen alvorens vaccinatie bij zwangere vrouwen die al geïnfecteerd zijn geweest te overwegen, tenzij boostvaccin nodig is owv nieuwe varianten</p> <p>- 7% van de foetussen van moeders die COVID-19 infectie hebben doorgemaakt hadden IgM reactiviteit op de meeste virale antigenen: oorzaak is een defect aan placentale barrière, foetale blootstelling aan virale antigenen of verticale transmissie, bij foetus van gevaccineerde</p>
--	--	---	--	---

	<p>ervaren patholoog om slechte perfusie op te sporen</p> <p>C: zwangere vrouwen die zowel niet gevaccineerd als niet geïnfecteerd werden tijdens de zwangerschap</p> <p>O: Maternale productie van antistoffen en de placentale transfer na vaccinatie met BNT162b2 mRNA vaccinatie en na natuurlijke SARS-CoV-2 infectie tijdens zwangerschap</p> <p>Statistische methode: P-waarde, betrouwbaarheidsinterval, correlatiecoëfficiënt, mediaan,</p>			<p>moeder geen foetale IgM gevonden</p> <p>Implicaties praktijk & OZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> -verder onderzoek naar veiligheid vaccinatie is nodig -onderzoek bij parturiënten die zeer onlangs infectie hebben (max 1 week voor bevalling) doorgemaakt is nodig om beeld te hebben van maternale humorale respons op COVID-19 binnen enkele dagen na infectie <p>Sterktes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -multicenter onderzoek -relatief grote steekproef -diverse patiëntenpopulatie <p>Zwaktes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -mogelijk vooroordeel in selecteren populatie (aangezien het rekruteren van patiënten plaatsvond tijdens de dag), niet includeren van spoedgevallen
--	---	--	--	--

				<p>-verschillende duur van staalafname bij alle groepen</p> <p>Conclusie: Robuuste maternale humorale immuun respons gecombineerd met een stijging van aantal beschermende antistoffen in foetale circulatie, zelf 15 dagen na vaccinatie. SARS-CoV-2 infectie in het midden van de zwangerschap geeft langdurige maternale en foetale humorale immuniteit (te zien bij de bevalling)</p>
<p>Artikel 8:</p> <p>Auteurs: Atyeo, C. G., Shook, L. L., Brigida, S., De Guzman, R. M., Demidkin, S., Muir, C., Akinwunmi, B., Baez, A. M., Sheehan, M. L., McSweeney, E., Burns, M. D., Nayak, R., Kumar, M. K., Patel, C. D., Fialkowski, A., Cvrk, D., Goldfarb, I. T., Yonker, L. M., Fasano, A., Balazs, A. B.,</p>	<p>Kwaliteitsniveau: B</p> <p>Onderzoeksmethode: kwantitatief</p> <p>Type onderzoek: prospectief cohort onderzoek</p> <p>Steekproef: 158 zwangere vrouwen (& 175 maternale-neonatale duo stalen)</p>	<p><u>Antistoffen in navelstrengbloed na vaccinatie type/merk:</u></p> <p>-Aantal IgG-S1 is vergelijkbaar bij mRNA-1273 en BNT162b2 vaccin ($p=0.001$), lager bij Ad26.COV2.S vaccin ($p=0.0031$)</p> <p>- Aantal FcR2a is vergelijkbaar bij mRNA-1273 en BNT162b2 vaccin</p>	Nvt	<p>Discussie:</p> <p>-hoogste transfer efficiëntie van functionele antistoffen van moeder naar kind door vaccinatie in eerste trimester, ondanks laag totaal aantal Spike-specifieke antistoffen gevonden in navelstreng (wss oorzaak afnemende maternale antistoffen)</p>

<p>Elovitz, M. A., Gray, K. J., Alter, G. & Edlow, A. G.</p> <p>Publicatiedatum: 28 juni 2022</p> <p>Titel: Maternal immune response and placental antibody transfer after COVID-19 vaccination across trimester and platforms</p> <p>Land van onderzoek: USA</p> <p>Tijdschrift: Nature Communications</p>	<p>PICO:</p> <p>P: zwangeren, 18 jaar of ouder en gevaccineerd met Ad26.COVS2.S vaccin of mRNA-1273 vaccin of BNT162b2 COVID-19 vaccin tijdens de zwangerschap</p> <p>I: bloedstalen afgenomen 2 weken na toediening dosis 1 (bij Ad26.COVS2.S vaccin) of dosis 2 (mRNA-1273 en BNT162b2 vaccin), maternale bloedafname voor de bevalling, navelstrengbloed afname na bevalling</p> <p>C: /</p> <p>O: invloed van timing vaccinatie tijdens zwangerschap & type en merk van vaccin op transplacentale transfer van antistoffen en de maternale humorale immuunrespons</p> <p>Statistische methode: P-waarde, interkwartielafstand,</p>	<p>(p=0.00036), lager bij Ad26.COVS2.S vaccin (p=0.00018)</p> <p>- Aantal FcR2b is vergelijkbaar bij mRNA-1273 en BNT162b2 vaccin (p=0.00012), lager bij Ad26.COVS2.S vaccin (p=0.00009)</p> <p>- Aantal FcR3a is vergelijkbaar bij mRNA-1273 en BNT162b2 vaccin (p=0.000072), lager bij Ad26.COVS2.S vaccin (p=0.00006)</p> <p>-Functionele antistoffen (ADCP, ADNP, ADCD, ADNKA) lager in navelstrengbloed bij ontvangers van Ad26.COVS2.S vaccin dan bij mRNA-1273 en BNT162b2 vaccin</p> <p>Mediane transferratio anti-S IgG maternaal-neonataal 1^{ste} trimester vaccinatie: 1.5 (p<0.0001)</p>		<p>-significant hoger aantal Spike-specifieke antistoffen, FcR-gebonden antistoffen en functionele antistoffen bij 2 dosissen mRNA COVID-19 vaccin ivm Ad26.COVS2.S</p> <p>-Toegenomen immunogeniciteit (anti-Spike antistoffen, FcR-gebonden capaciteit en functionaliteit) bij zwangere vrouwen gevaccineerd in 1^{ste} en 3^{de} trimester ivm 2^{de} trimester: belangrijk om naast IgG & neutraliserende antistoffen ook functionele antistoffen te bepalen (aangezien vele varianten ontsnappen aan de neutraliserende antistoffen (geïnduceerd door vaccinatie))</p> <p>Implicaties praktijk & OZ:</p> <p>OZ:</p> <p>-verdere evaluatie van de verschillen tussen mRNA vaccins & Ad26.COVS2.S en of deze blijven aanhouden na 2 dosissen van het vector</p>
---	--	--	--	--

	<p>betrouwbaarheidsinterval, mediaan</p>	<p>Mediane transferratio anti-S IgG maternaal-neonataal 2^{de} trimester vaccinatie: 1.3 (p<0.0001)</p> <p>Mediane transferratio anti-S IgG maternaal-neonataal 3^{de} trimester vaccinatie: 1.0 (p<0.0001)</p>		<p>vaccin (ophelderen of de verschillen in zwangerschap aan dosis en interval of aan vector vaccin ligt)</p> <p>-booster vaccinatie in zwangerschap, zeker bij casussen die Ad26.COVS.2.S hebben ontvangen</p> <p>-deze inzichten kunnen gebruikt worden om tot rationele vaccinatie ontwikkeling en vaccinatie strategie te komen, waarbij het uitermate belangrijk is dat zwangere vrouwen geïnccludeerd worden in vaccinatie onderzoeken</p> <p>Sterktes:</p> <p>-hun benadering zorgt voor zorgvuldige kijk op diverse componenten van maternale humorale immuniteit</p> <p>-dit onderzoek geeft een bijdrage aan het begrijpen hoe maternale en neonatale immuunsysteem reageert op vaccinatie tegen een gloednieuw antigen en</p>
--	--	---	--	--

				<p>nieuwe vaccinatie types, mRNA en Advectored vaccins, die niet specifiek gemaakt om maternale en neonatale bescherming te bieden</p> <p>Zwaktes: -geen correlatie tussen serologische data en bewijs klinische effectiviteit van het vaccin mogelijk door dit onderzoek: geen bewijs van bescherming door antistoffen tegen ernstige infectie</p>
--	--	--	--	--

