

Folia Pharmacotherapeutica maart 2023

## Meer evidentie voor veiligheid van mRNA-vaccins tegen COVID-19 bij de zwangere vrouw

### Kernboodschap

Een grote observationele studie (BMJ, 2022<sup>1</sup>) voegt zich bij eerdere geruststellende gegevens dat het gebruik van mRNA-vaccins tegen COVID-19 tijdens de zwangerschap geen nadelige effecten heeft voor de zwangerschap en voor het kind. Een boodschap die overeenkomt met de adviezen in onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding: Lareb (Nederland) en LeCraT (Frankrijk).

Over de veiligheid van niet-mRNA Covid-19-vaccins tijdens de hele zwangerschap zijn er maar beperkte gegevens en hierover biedt deze studie geen informatie. Ook biedt ze weinig nieuwe gegevens over mRNA vaccins in het eerste trimester.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Grote en degelijke uitgevoerde observationele studies naar de veiligheid van vaccinatie tegen COVID-19 tijdens de zwangerschap zijn belangrijk. In de hier besproken observationele studie (BMJ, 2022<sup>1</sup>) werd onderzocht of een vaccinatie tegen SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht of doodgeboorte.

Een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op ziekenhuisopname, opname op intensieve zorgen en sterfte bij de zwangere vrouw, vooral bij infectie in het derde trimester<sup>2</sup>. Het absolute risico van een ernstig verloop blijft gering. Bovendien gaat een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap ook gepaard met een hoger risico op zwangerschapsvergiftiging, vroeggeboorte, intra-uteriene groeivertraging en doodgeboorte. Deze bevindingen zijn vooral gebaseerd op studies uitgevoerd in 2019-2021. Een meer recente studie (november 2021 tot en met juni 2022) toonde dat ook bij de circulatie van de minder ziekmakende omicron-varianten een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een verhoogd risico op ernstige maternale morbiditeit en mortaliteit, voornamelijk bij symptomatische en niet-gevaccineerde vrouwen<sup>3-5</sup>.

Observationele studies tonen dat gevaccineerde zwangere vrouwen een lager risico hebben op een ernstig verloop van COVID-19 vergeleken met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen<sup>5-9</sup>. Daarom beveelt de HGR vaccinatie tegen COVID-19 met mRNA-vaccins (Pfizer/Moderna) aan bij alle zwangere vrouwen die nog niet gevaccineerd zijn, ongeacht hun leeftijd en zwangerschapstrimester (Advies 9622, 2021). Dit op basis van geruststellende observationele studies, de meeste met de vaccins van Pfizer of Moderna. De HGR benadrukt dat de **aanwezigheid van co-morbiditeit** zoals verhoogde BMI voor de zwangerschap, hypertensie of diabetes, of **de aanwezigheid van een hoog blootstellingsrisico aan het SARS-COV-2 virus** een bijkomend argument is om vaccinatie aan de zwangere vrouw aan te bevelen [zie Folia mei 2021] <sup>10,11</sup>.

### Opzet van de studie

Het gaat over een grootschalige retrospectieve cohortstudie uit Canada waarbij doorheen de hele cohort gekeken werd naar een mogelijke relatie tussen COVID-19 vaccinatie en vroeggeboorte vóór 37 weken, extreme vroeggeboorte (<32 weken), laag geboortegewicht (<10de percentiel) en doodgeboorte.

### Resultaten in het kort

Tijdens de onderzoeksperiode (1/5/21 tot 31/12/21) waren er 85 162 bevallingen waarbij 43 099 vrouwen (50,6 %) minstens één dosis van een mRNA-vaccin tegen COVID-19 toegediend kregen tijdens de zwangerschap. Van de gevaccineerde vrouwen kregen 34 526 vrouwen (80,1 %) Comirnaty® (monovalent Pfizer-vaccin) en 8 453 vrouwen (19,6 %) Spikevax® (monovalent Moderna-vaccin). Minder dan 1 % kreeg een niet mRNA-vaccin.

De bevindingen waren vergelijkbaar voor vaccinatie in elk zwangerschapstrimester, het toegediende vaccin tijdens de zwangerschap en het aantal dosissen toegediend tijdens de zwangerschap. Er was bij de gevaccineerde vrouwen ten opzichte van de niet-gevaccineerde vrouwen **geen verhoogd risico op vroeggeboortes** (cumulatieve incidentie van 6,5% versus 6,9%), **laag geboortegewicht** (9,1% versus 9,2%) **of doodgeboorte** (0,25% versus 0,44%).

### Beperkingen van de studie

De onderzoekers corrigeerden voor een aantal confounders waarvan geweten is dat ze verband houden met vroeg- of doodgeboorte zoals bijvoorbeeld roken, lagere socio-economische status en middelengebruik. Ondanks deze correctie is er nog altijd de mogelijkheid dat er andere confounders waren waarvoor niet gecorrigeerd werd.

Zwangerschappen die eindigden vóór 20 weken werden niet geïncludeerd vanwege onvolledige gegevensregistratie in de onderzochte database. Voorgaande studies vonden echter geen verhoogd risico op een miskraam na vaccinatie met een mRNA vaccin tegen COVID-19 bij vrouwen wiens zwangerschap eindigde vóór 20 weken<sup>12,13</sup>.

Er werden relatief weinig vrouwen gevaccineerd in het eerste trimester van de zwangerschap (12,1 %). Hierdoor zijn er te weinig gegevens beschikbaar om een betrouwbare uitspraak te doen over het effect van COVID-19 vaccinatie in het eerste trimester van de zwangerschap.

Binnen deze studie werd enkel de veiligheid van mRNA-vaccins tijdens de zwangerschap onderzocht. Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over de veiligheid van het gebruik van de andere COVID-19-vaccins tijdens de zwangerschap.

### Commentaar van het BCFI

Deze observationele studie bevestigt de conclusies van voorgaande onderzoeken. Na vaccinatie van de zwangere vrouw tegen COVID-19 is er geen verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht en doodgeboorte. De conclusie dat COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap met een mRNA-vaccin veilig is, komt overeen met de adviezen in onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding: Lareb en Le Crat.

De huidige vaccinatie-aanpak van een zwangere blijft dus (HGR:Advies 9724, 06/07/22):

1. Zwangere vrouwen die nog nooit gevaccineerd zijn: een volledige primovaccinatie en de eerste boosterdosering 6 maanden na de primovaccinatie.
2. Zwangere vrouwen die al één boosterdosering ontvangen hebben: een tweede boosterdosering, met een minimum interval van 3 maanden, maar bij voorkeur 6 maanden tussen de boosterdoseringen.
3. Zwangere vrouwen die twee boosters ontvangen hebben: op moment van aanbeveling (februari 2023) is geen bijkomende boosterdosering nodig.

De auteur van een recent editoriaal in de *British Medical Journal*<sup>14</sup> somt enkele prangende en onbeantwoorde vragen op over COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap in de huidige fase van de pandemie/epidemie. Dit editoriaal verscheen bij een BMJ-studie<sup>15</sup> die toonde dat vaccinatie van de moeder in het derde trimester het kind in de eerste levensmaanden beschermt tegen infectie en hospitalisatie door COVID-19 (kinderen geboren tussen mei 2021 en maart 2022).

De onbeantwoorde vragen zijn de volgende.

1. De huidig circulerende virusvarianten verschillen van de varianten in deze en voorgaande studies bij zwangere vrouwen [voor België zijn de meest actueel circulerende varianten omicron BQ (63,1%), omicron BA.2.75 (11,5 %) en omicron XBB.1.5 (4,9%), situatie in februari 2023<sup>16</sup>]. Of de bescherming dezelfde is tegen de huidig circulerende varianten is niet duidelijk. Noch is geweten welke bescherming de bivalente vaccins bieden voor moeder en kind.
2. De optimale timing van vaccinatie tijdens de zwangerschap is nog niet bepaald. De huidige

evidentie toont een betere bescherming van de pasgeborene bij toediening van een boostervaccinatie in het derde trimester. Dit voordeel van toediening in het 3<sup>de</sup> trimester moet afgewogen worden tegenover de potentiële risico's van COVID-19 infectie vóór het derde trimester.

3. Bij vrouwen die minstens het basisvaccinatieschema voltooid hebben, moet het bijkomend voordeel van (nog) een boostervaccinatie tijdens de zwangerschap nog bepaald worden. [N.v.d.r.: daarenboven maakt de verworven natuurlijke immuniteit door het zeer sterk circuleren van de recentere Omikron-varianten het mogelijk dat een bijkomende booster bij zwangere vrouwen minder bijkomend voordeel zal bieden.]

## Bronnen

- 1 Fell DB, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2022;378:e071416. Published 2022 Aug 17. doi:10.1136/bmj-2022-071416
- 2 Coronavirus infectie (COVID-19) tijdens de zwangerschap. Website Lareb. (laatst geraadpleegd op 21 februari 2023)
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Precautions for people with certain medical conditions. Website CDC (laatst geraadpleegd op 22 juni 2022)
- 4 Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al, for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320. doi:10.1136/bmj.m3320
- 5 Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021;175:817-26. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
- 6 Morgan, J.A., et al., Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstet Gynecol*, 2022. 139(1): p. 107-109.
- 7 Eid, J., et al., Decreased severity of COVID-19 in vaccinated pregnant individuals during predominance of different SARS-CoV-2 variants. *Am J Reprod Immunol*, 2022.
- 8 Dagan, N., et al., Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*, 2021.
- 9 de Freitas Paganoti, C., et al., COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)*, 2022. 10(5).
- 10 Lareb. Coronavaccin tijdens de zwangerschap. Website Lareb (laatst geraadpleegd op 14 december 2022)
- 11 Le Crat. Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement Website Le Crat (laatst geraadpleegd op 5 januari 2022)
- 12 Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 vaccination during pregnancy and first-trimester miscarriage. *N Engl J Med* 2021;385:2008-10. doi:10.1056/NEJMc2114466
- 13 Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA* 2021;326:1629-31. doi:10.1001/jama.2021.15494
- 14 Danino D, Youngster I. Protecting infants through covid-19 vaccination during pregnancy. *BMJ*. 2023;380:p241. Published 2023 Feb 8. doi:10.1136/bmj.p241
- 15 Jorgensen S C J, Hernandez A, Fell D B et al. Maternal mRNA covid-19 vaccination during pregnancy and delta or omicron infection or hospital admission in infants: test negative design study *BMJ* 2023; 380 :e074035 doi:10.1136/bmj-2022-074035
- 16 Belgium COVID-19 Epidemiological Situation 2022 Sciensano. Website Sciensano (laatst geraadpleegd op 14 februari 2023).

## **Colofon**

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.