

Covid-19 en mRNA-vaccinatie in/rondom zwangerschap

Margot van Dijk en Rebekka Visser (contactpersoon) namens werkgroep samenwerkende kleinschalige verloskundigen

Covid-19 en zwangerschap

Hebben zwangere vrouwen meer kans op complicaties door Covid-19?

De onderzoeken die tot nu toe gedaan, bevatten kleine aantallen deelnemers: enkele tot maximaal 300 zwangere vrouwen. De onderzoeken laten allemaal andere uitkomsten zien. In de bronvermelding (1,2) vind je de systematische reviews (waarin veel onderzoeken samen bekeken zijn) en het Nederlandse cohortonderzoek (3). Wat hierin opvalt:

- De behandeling van zwangeren met Covid-19 en ernstige klachten verschilt van antibiotica tot anti-virale middelen, corticosteroïden of hydroxychloroquine. Dit maakt dat uitkomsten lastig te vergelijken zijn. Wat is nu de juiste therapie en welke invloed heeft de therapie op de uitkomsten voor moeder en kind?
- Het is lastig om de verschillende onderzoeken te vergelijken omdat de verloskundige zorg totaal anders is in de verschillende landen waar de onderzoeken betrekking op hebben. In sommige onderzoeken is bijvoorbeeld een sectiopercentage van 78%, wat in Nederland rond de 20% ligt, alhoewel dit bij zwangeren met Covid-19 hoger zou kunnen zijn. Hierdoor zijn uitkomsten lastig te vergelijken.

We kiezen ervoor om het Nederlandse cohortonderzoek nader te bekijken (3):

- Het onderzoek werd gedaan bij 312 zwangeren, waarvan 139 geïncubeerden bevallen zijn ten tijde van het schrijven van het artikel. Het onderzoek loopt nog steeds. Daarvan zijn recent cijfers gepubliceerd in de Volkskrant, dit is echter zonder context en het is lastig om daar conclusies aan te verbinden.
- Het onderzoek is gestart in de tijd dat het testen op Covid-19 nog niet laagdrempelig toegankelijk was; de onderzoeksgroep is mogelijk dan ook niet volledig (veel zwangeren die wellicht wel Covid-19 hebben doorgemaakt zijn hier dus in het begin niet in meegenomen omdat zij geen complicaties hebben ondervonden, daarom niet getest zijn en dus ook niet gediagnosticeerd zijn met een besmetting op Covid-19).
- Van de 312 zwangeren met Covid-19 werden er 65 (21%) opgenomen in het ziekenhuis, 5 van de 65 vrouwen (1,6%) werden opgenomen op de IC en 9 van de 65 vrouwen hadden intensieve zorgen nodig zonder dat dat heeft geleid tot een opname op de IC. Dit tegenover 1,7% ziekenhuisopnames en 0,3% IC opnames bij niet zwangere vrouwen van dezelfde leeftijd.
- Er is naar een beperkt aantal uitkomsten gekeken: het percentage van spontane bevallingen, inleidingen, sectio's, pijnstilling en de termijn van bevallen zijn in kaart gebracht.
Er is geen informatie over andere parameters en mogelijke complicaties.
- Vrouwen met een hoger BMI en niet-Kaukasische achtergrond lijken een grotere kans te hebben op complicaties, echter:
 - o er mist veel data in de groep waarmee vergeleken wordt (bijv BMI, roken, etniciteit).
- Er kwamen meer sectio's en meer inleidingen voor in de groep van zwangeren met Covid-19. Echter kan uit het onderzoek niet geconcludeerd worden waarom deze

interventies meer optraden en of vrouwen door deze interventies betere of slechtere uitkomsten hadden. Oftewel: heeft de interventie geleid tot een betere uitkomst en was de interventie dus gerechtvaardigd?

- Er werden niet meer baby's opgenomen, er bleek niet meer babysterfte en men zag geen slechtere Apgarscores voor de baby in de groep van vrouwen die bevielden met Covid-19.
- Er werd geen verticale transmissie van moeder op baby bewezen.

Wat nog niet duidelijk is

- Is Covid-19 daadwerkelijk gevaarlijker voor zwangeren en zo ja, voor welke zwangeren dan precies? De huidige onderzoeken zijn daarvoor beperkt qua opzet (weinig vrouwen) en de data is vaak ontoereikend (1).
- Wat is de reden voor het mogelijk hogere sectiopercentage en het hoge percentage inleidingen? Hangt dit samen met de infectie zelf? Spelen risicofactoren zoals BMI daarbij een rol? En in hoeverre zou een andere benadering door artsen hierin een rol kunnen spelen?
- Als uit onderzoeken naar voren kwam dat Covid-19 voor meer vroeggeboortes zorgde, werd daarbij dan gecorrigeerd op iatrogene vroeggeboortes (inleidingen)?
- Is Covid-19 overdraagbaar door de placenta heen? (Uit andere onderzoeken dan het Nederlandse onderzoek, leek het wel via de placenta overdraagbaar). En heeft dit consequenties voor de baby?

Advies Nederland:

In Nederland is het advies vanuit de NVOG (in samenwerking met onder andere de KNOV en het RIVM) om zwangeren te vaccineren met één van de mRNA-vaccins (Pfizer of Moderna) (4). Zij volgen hierin het advies van zowel RCOG (Engeland, (5)) als ACOG (Verenigde Staten). Dit is gebaseerd op een onderzoek naar beide mRNA-vaccins in de Verenigde Staten (13) waaruit geen duidelijke bijwerkingen zouden blijken. Tevens baseren zij dit advies op onderzoeken die lijken uit te wijzen dat zwangeren een groter risico hebben op het ontwikkelen van ernstige en kritieke Covid-19, alhoewel de absolute kans hierop klein is. Het laatste argument wat wordt aangedragen als voordeel van de vaccinatie is meer bescherming van het kind door de passage van antistoffen door de placenta.

In het Nederlandse advies wordt specifiek de nadruk gelegd op het vaccineren van zwangeren indien er sprake is van onderliggende ziektes, omdat de voordelen hiervan opwegen tegen de mogelijke nadelen van vaccinaties. Er is geen bron vermeld (überhaupt niet in de hele standaard). Of zwangeren (met of zonder onderliggende ziektes) die gevaccineerd zijn daadwerkelijk minder risico hebben op het ontwikkelen van ernstige Covid-19 is op dit moment dus nog onbekend.

Omdat in het onderzoek enkel vaccinatie van zwangeren met mRNA-vaccins heeft plaatsgevonden, is het de aanbeveling om zwangeren vrouwen te vaccineren met een mRNA-vaccin. Er is nog te weinig bekend over vaccinatie van zwangeren met AstraZeneca of Janssen.

In het Nederlandse advies wordt genoemd dat vaccinatie kan plaatsvinden bij vrouwen die borstvoeding geven. Toekomstige studies moeten de veiligheid definitief bevestigen (dit

wordt ook zo benoemd in het standpunt) (4). Uit de Covid MILK studie van het AMC (14) blijkt dat er enkele dagen na de vaccinatie een stijging van antistoffen tegen Covid-19 wordt aangetroffen in de borstvoeding. Wat hiervan de klinische relevantie is, is nog niet duidelijk. Zij benoemen dat het mRNA-vaccin niet in de borstvoeding terecht komt, wij hebben geen onderzoek kunnen vinden wat deze conclusie bevestigt.

Werking mRNA-vaccins

Er zijn momenteel twee mRNA-vaccins geregistreerd en goedgekeurd door EMA (Europees Geneesmiddelen Bureau). mRNA-vaccins zijn gemaakt met een nieuwe technologie, welke gebaseerd is op gentechieken. Deze vaccins kunnen sneller worden ontwikkeld en geproduceerd worden dan de vaccins die bestaan uit dode of verzwakte ziekteverwekkers.

Het mRNA dat wordt ingespoten bij een vaccinatie bevat een instructie voor het eiwit dat ook aan de buitenkant van het virus Covid-19 zit. Het mRNA wordt opgenomen door de cellen en de cellen zullen dit eiwit aan gaan maken. Het immuunsysteem zal daarop reageren door het eiwit aan te vallen en te vernietigen. De geheugencellen onthouden dit eiwit. Op het moment dat je vervolgens besmet raakt met covid-19 zal je immuunsysteem dit herkennen en sneller aanvallen en vernietigen. Het mRNA wordt daarna in principe afgebroken.

Er heeft een onderzoek plaatsgevonden waarvan de uitkomsten nog niet gepubliceerd zijn, waarin getest werd of het RNA van Covid-19 in het DNA geïntegreerd kan worden. De conclusie van het onderzoek luidt dat dit mogelijk is. (10). De reacties hierop zijn dat de kans hierop extreem klein en/of onwaarschijnlijk is (11). Dit is nog niet nader bekeken.

Pfizer (Tozinameran)

Het Pfizer vaccin bestaat uit twee vaccinaties met een tussenpose van drie weken. In het gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek in 2020 werd het vaccin vergeleken met een placebo (fysiologisch zout). Het onderzoek vond plaats onder 37.706 personen. De effectiviteit van het vaccin (afhankelijk van de leeftijdsgroep) is 66,7%-97,6%. Bijwerkingen die gevonden werden: pijn op de injectieplaats (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), spierpijn en koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), koorts en zwelling van de injectieplaats (> 10%). De bijwerkingen waren licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie.

Dit onderzoek werd gefinancierd door Pfizer en BioNTech (6,7 8).

Moderna

Het Moderna vaccin bestaat uit twee vaccinaties met een tussenpoos van een maand. In het gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek in 2020 werd het vaccin vergeleken met een placebo (fysiologisch zout). Het onderzoek vond plaats onder 30.420 personen. Bijwerkingen die gevonden werden: pijn op de injectieplaats (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), spierpijn (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), misselijkheid en/of braken (23%), zwelling in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van de injectieplaats (10%) en roodheid injectieplaats (10%). De bijwerkingen waren licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie.

Dit onderzoek werd gefinancierd door Moderna (6,9).

Beide vaccins bevinden zich nog tot en met december 2023 in de onderzoeksfase. Wat hierbij opvallend is, is dat de fabrikanten zelf dit onderzoek doen (6-9). Het is bekend dat dit veelal leidt tot sponsorship bias, wat een vertekend beeld kan geven, de resultaten lijken daardoor positiever dan daadwerkelijk het geval is (12).

Tevens vallen beide vaccins onder 'aanvullende monitoring', wat betekent dat vermoedelijke bijwerkingen gemeld dienen te worden bij het Lareb (6).

Vooralsnog staat bij zowel Pfizer als Moderna in de bijsluiter de aanbeveling om dit vaccin niet toe te dienen tijdens de zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding (8,9).

Naam vaccin	Naam hulpstof	Bijzonderheden
Tozinameran	((4-hydroxybutyl)azaandiyloxy)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)	vet voor nanopartikels
	2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)	niet-ionogene oppervlakte actieve stof
	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)	fosfolipide voor bereiden nanopartikels
	cholesterol	
	kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, sucrose	zouten en suiker (als PH-buffer en om de injectie isotoon te maken)
	water voor injectie	
Moderna-COVID-19-vaccin	Lipid SM-102	vet voor nanopartikels
	cholesterol	
	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)	fosfolipide voor bereiden nanopartikels
	1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 (PEG2000 DMG)	gepegyleerd vet om nanopartikels te maken
	tromethamol, tromethamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatdihydraat, sucrose	zouten en suiker (als PH-buffer en om de injectie isotoon te maken)
	water voor injectie	

(6)

Wat nog niet duidelijk is:

- Wat zijn de effecten op lange termijn?
- Wat is de invloed op de vruchtbaarheid (= lange termijn)?
- Wat is de aard van de bescherming?
- Wat is de duur van de bescherming?
- Welke niet veel voorkomende bijwerkingen zullen er zijn?
- Wat is het effect op mutaties van covid-19?
- Wat is de invloed op de menstruele cyclus? *Er wordt hier een onderzoek naar gestart naar aanleiding van vele klachten rondom de menstruele cyclus na vaccinatie.*
- Kan het RNA daadwerkelijk niet in het DNA geïntegreerd worden? En als dit wel kan, wat is daarvan het effect?

Het onderzoek: mRNA Covid-19 vaccinatie bij kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

In de Verenigde Staten is een onderzoek gedaan naar mRNA Covid-19 vaccinatie rondom zwangerschap (13). Via een registratiesysteem werden 35.691 zwangeren onderzocht, 54% ontving het Pfizer vaccin, 46% ontving het Moderna vaccin. Er werd gekeken naar bijwerkingen van de injectie in de dagen na de vaccinatie. De zwangeren leken geen andere of meer bijwerkingen te hebben dan niet zwangere vrouwen.

5230 vrouwen werden benaderd om mee te doen aan uitgebreider onderzoek, zij waren zwanger ten tijde van de vaccinatie of werden kort daarna zwanger.

3958 vrouwen deden hieraan mee, 94% van hen waren zorgverleners.

2,3% had de vaccinatie ontvangen vlak voordat ze zwanger raakte, 28,6% in het eerste trimester, 43,3% in het tweede trimester en 25,7% in het derde trimester.

Van 872 vrouwen zijn gegevens van na de zwangerschap bekend: 85% van hen kreeg een vaccinatie in het derde trimester. Er is gekeken naar vroeggeboorte, miskraam, babysterfte, afwijkingen bij de baby en groeiachterstand. Deze uitkomsten lijken niet afwijkend maar zijn niet vergeleken met vrouwen die niet zijn gevaccineerd.

De VAERS is een Amerikaans systeem waar mogelijke bijwerkingen van vaccinaties gemeld worden. Hier werden 221 meldingen gedaan naar aanleiding van Covid-19 vaccinatie bij zwangeren. 66 (29,9%) waren zwangerschapsgerelateerd: miskramen (46), babysterfte (3), prematuur gebroken vliezen (3) en bloedverlies (3). Er is in het onderzoek te weinig informatie om een verband met de Covid-19 vaccinatie te bevestigen dan wel uit te sluiten.

In deze studie kon vanuit de voorlopige bevindingen niet worden vastgesteld dat vaccinatie leidde tot ernstiger bijwerkingen bij zwangeren dan bij niet-zwangeren.

Maar, zoals de studie zelf ook duidelijk aangeeft, er is nog niets bekend over de voor- of nadelen op langere termijn. Er is in het onderzoek niet gekeken naar de invloed op vruchtbaarheid of borstvoeding.

Naast dat de veiligheid van het vaccin relevant is (zowel bij zwangeren als niet-zwangeren), is een zeer essentiële vraag onbeantwoord gebleven in alle onderzoeken:

zorgt vaccinatie voor betere uitkomsten? In ons dagelijkse werk kiezen we ervoor om een medische interventie te doen omdat dit voor betere uitkomsten zorgt. Niet omdat het veilig is om de interventie te doen.

Of zwangeren die gevaccineerd zijn daadwerkelijk minder risico hebben op het ontwikkelen van ernstige Covid-19 is op dit moment dus nog onbekend.

Wat nog niet duidelijk is

- Wat zijn de effecten op lange termijn voor zowel moeder als kind?
- Heb je als zwangere minder kans op een IC-opname als je gevaccineerd bent?
- Wat is de invloed van in welk trimester je vaccineert op de uitkomsten?
- Zijn er meer miskramen wanneer je in het eerste trimester vaccineert? Of meer aangeboren afwijkingen?

Immuunsysteem

Op dit moment is er nog altijd vrijwel geen enkele suggestie over leefstijl waarmee de kans op ernstige Covid-19 verkleind wordt, terwijl er wél toenemend zicht is op risicofactoren. Dit beschouwen wij als een gemis, zeker als er al ingezet wordt op een interventie.

Bronnen (klik op bron voor verwijzing naar website)

Covid-19 en zwangerschap

1. [Juan, J. , Gil, M.M., Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H., Poon, L.C., Effect of coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jul;56\(1\):15-27](#)
2. [Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., & Kew, T. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:](#)
3. [Overtoom, E., Rosman, A., Zwart, J et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy during the first wave of COVID-19 in the Netherlands: a prospective nationwide population-based cohort study. *Authorea.* October 09, 2020.](#)

Advies Nederland vaccineren van zwangeren

4. [Standpunt NVOG: Vaccinatie tegen COVID-19 rondom kindervens, zwangerschap en kraambed. April 2021.](#)
5. [RCOG Covid-19 vaccines in pregnancy](#)

Werking van mRNA-vaccins

6. [Geneesmiddelenbulletin: mrna vaccins bij Covid-19](#)

Pfizer

7. [A phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity and efficacy of SARS-COV-2 RNS vaccine candidates against Covid-19 in healthy individuals.](#)
8. Bijsluit: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_nl.pdf

Moderna

9. Bijsluit: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210106150575/anx_150575_nl.pdf

Onderzoek RNA > DNA

10. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome
11. Reactie NTVG <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/genotoxisch-effect-mrna-vaccin-zeer-onwaarschijnlijk/volledig>
12. Sponsorship bias
<https://www.ge-bu.nl/artikel/sponsorship-bias-in-klinisch-onderzoek>

<https://www.ge-bu.nl/artikel/wie-het-geld-heeft-bepaalt-de-evidence-hoe-de-farmaceutische-industrie-de-uitkomsten-van-klinisch-onderzoek-met-geneesmiddelen-beinvloedt>

mRNA Covid-19 vaccinatie bij zwangeren

13. [Tom T. Shimabukuro, M.D., Shin Y. Kim, M.P.H., Tanya R. Myers, Ph.D., Pedro L. Moro, M.D., Titilope Oduyebo, M.D. & Lakshmi Panagiotakopoulos, M.D. et al. \(2021\) Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons.](#)

mRNA Covid-19 vaccinatie bij borstvoeding

14. <https://www.vumc.nl/nieuws/nieuwsdetail/covid-19-vaccinaties-en-borstvoeding.htm>