Identificatie van de factoren die bepalend zijn voor weerstand tegen COVID-19 vaccinatie bij de risicopatiënten in de huisartsenpraktijk

(Identification of factors determining resistance against COVID-19 vaccines among patients at risk for COVID-19 complications, in the general practitioners office)

Alexandre Stubbe

Promotor: Prof. Dr. Dirk Devroey

Co-promotor: Dr. Rita Vanobberghen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2022-2023

INHOUDSTAFEL:

Abstract ..... p. 4

1. Introductie ..... p. 5

2. Literatuurstudie ..... p. 6

2.1. Antivaxers en vaccintwijfelaars : een dynamisch gegeven ..... p. 6

2.2. Epidemiologische trends in de COVID-19 pandemie ..... p. 7

2.2.1. Daling van de mortaliteitsratio van COVID-19 ..... p. 7

2.2.2. Immuniteit door het natuurlijk doormaken van COVID-19 ..... p. 8

2.2.3. Een verhoogde mortaliteit door COVID-19 bij hoog risico patiënten ..... p. 9

2.3. De rol van vaccinkenmerken ..... p. 10

2.3.1. Risico op opname en overlijden in het ziekenhuis bij (niet-)gevaccineerden ..... p. 10

2.3.2. Duur van de protectie door het COVID-19 vaccin ..... p. 11

2.3.3. Afname van de bescherming tegen de verschillende COVID-19 varianten ..... p. 11

2.3.4. Ernstige en niet-ernstige bijwerkingen van de COVID-19 vaccins ..... p. 12

2.4. Het opzetten van een succesvolle vaccinatiecampagne ..... p. 13

2.4.1. Vaccinatie strategieën en communicatie door zorgverleners ..... p. 13

2.4.2. De rol van de huisarts (en andere zorgverleners) bij vaccinatiecampagnes ..... p. 14

2.5. De invloed van demografische factoren op vaccinatiecampagnes ..... p. 15

2.6. De politieke en socio-culturele context ..... p. 15

2.7. Psychologische determinanten en cognitieve processen ..... p. 16

2.7.1. Risicoperceptie van de patiënt over de gevaren van de ziekte en deze van het vaccin ..... p. 16

2.7.2. Interindividuele verschillen in het proces van besluitvorming ..... p. 17

2.8. Vaccintwijfel voor COVID-19 vaccinaties ..... p. 18

2.8.1. Een dalende interesse voor vaccinatie tegen COVID-19 ..... p. 18

2.8.2. Vaccinatietwijfel voor COVID-19 vaccinatie in de algemene populatie ..... p. 18

2.8.3. Vaccinatietwijfel voor COVID-19 vaccinatie bij hoog risico patiënten ..... p. 19

2.9. Sociale media en internet: de groei van online anti-vaccinatiebewegingen ..... p. 21

3. Materialen & methode ..... p. 21

3.1. Design van de VAXDOUBT studie ..... p. 21

3.2. Selectie voor deelname aan de studie ..... p. 22

3.2.1. Gehanteerde definities ..... p. 22

3.2.2. Selectie van patiënten en indeling in studiegroepen ..... p. 22

3.2.3. Inclusie criteria ..... p. 23

3.2.4. Exclusie criteria ..... p. 23

3.3. Interventies ..... p. 24

3.3.1. Uitnodiging tot deelname aan de studie, GDPR, informed consent ..... p. 24

3.3.2. Online enquête 'VAXDOUBT' ..... p. 24

3.3.3. Ethische commissie, GDPR en gegevensbescherming ..... p. 25

3.4. Collectie en verwerking van de data ..... p. 25
3.4.1. Data collectie ..... p. 25
3.4.2. Statistische verwerking van de data ..... p. 25
4. Resultaten ..... p. 26
4.1. Verloop van de studie ..... p. 26
4.2. Selectie en uitval van deelnemers aan de studie ..... p. 26
4.3. Analyse van de deelnemers aan de 'VAXDOUBT' enquête ..... p. 27
4.4. Vaccinatiegraad bij hoog risico patiënten in de huisartsenpraktijk ..... p. 29
4.5. Demografische factoren en comorbiditeiten die geassocieerd zijn met vaccinatietwijfel ..... p. 30
4.6. Huidige motivatie bij hoog risico patiënten om zich te laten inenten tegen COVID-19 ..... p. 34
4.7. Risicoperceptie bij hoog risico patiënten ..... p. 36
4.8. Invloed van de eigen ervaringen met COVID-19 op het vaccinatiegedrag ..... p. 36
4.9. Vertrouwen in het COVID-19 vaccin en andere preventieve maatregelen ..... p. 37
4.10. Redenen om zich niet te laten vaccineren tegen COVID-19 ..... p. 38
4.11. Kennis over de bijwerkingen van COVID-19 vaccins bij patiënten ..... p. 39
4.12. Manieren om niet-gevaccineerden alsnog te overtuigen ..... p. 40
4.13. Gebruik van infobronnen door (niet-)gevaccineerden ..... p. 40
4.14. Wens naar meer informatie over COVID-19 vaccinaties ..... p. 42
5. Discussie ..... p. 43
6. Conclusie ..... p. 50
7. Dankwoord ..... p. 51
8. Referenties ..... p. 52
9. Bijlagen ..... p. 67
9.1. Adviesrapport Ethische Commissie Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB) ..... p. 67
9.2. Amendement VAXDOUBT studie ..... p. 68
9.3. Protocol VAXDOUBT – Versie 6 (16/10/2022) ..... p. 68
9.4. Hoog risico patiënten zoals gedefinieerd door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) in België ..... p. 69

IDENTIFICATIE VAN DE FACTOREN DIE BEPALEND ZIJN VOOR WEERSTAND TEGEN COVID-19 VACCINATIE BIJ DE RISICOPATIENTEN IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

(Identification of factors determining resistance against covid-19 vaccines among patients at risk for COVID-19 complications, in the general practitioners office)

A. Stubbe, R. Vanobberghen, W. Cools, Delphine Vandamme, D. Devroey

ABSTRACT

Studievraag: Wat is de vaccinatiegraad voor COVID-19 bij patiënten (18 – 64 jaar) in de huisartsenpraktijk met een verhoogd risico op complicaties door dit virus? Zijn er factoren die voorspellend zijn voor weerstand tegen vaccinatie?

Wat is reeds geweten? Bij de introductie van elk vaccin zal er steeds een groep mensen bestaan die het vaccin resoluut weigert (antivaxers), wat de argumentatie ook moge zijn van de zorgverlener. Een veel grotere en slechter bestudeerde groep bestaat uit mensen die sterk twijfelen over de voor- en nadelen van vaccinatie (vaccintwijfelaars). De literatuur beschrijft talrijke demografische, socioculturele en psychologische factoren die een invloed hebben op de beslissing van het individu om zich al dan niet te vaccineren.

Studie design, grootte van de studiepopulatie, studieduur: Via de statistische module van CareConnect werden de risicopatiënten geïdentificeerd in twee huisartsenpraktijken in West-Vlaanderen. Alle risicopatiënten die niet of onvolledig gevaccineerd waren in de periode 20/06/2022 – 31/01/2023 werden toegewezen aan studiegroep A (n = 331). Daarnaast werden in totaal 1.381 risicopatiënten geïdentificeerd die wel volledig gevaccineerd waren (n = 1.381). Een representatief sample hiervan (n = 157) werd ingedeeld in studiegroep B. Het aantal subjecten voor de VAXDOUBT studie bedroeg na toepassing van de exclusiecriteria n = 109 (groep A) en n = 131 (groep B). Deze patiënten werden uitgenodigd voor deelname aan de (online) enquête. De vaccinatiegraad bij risicopatiënten werd bepaald, alsook het percentage patiënten dat uiteindelijk één of meerdere boosters kreeg. In beide groepen werd een enquête afgenomen (25 vragen verdeeld in 4 secties: demografische gegevens, detectie van vaccinatietwijfel, risicoperceptie bij de patiënt tegenover COVID-19 en het vaccin zelf, bronnen die de patiënt raadpleegt om zich te informeren over COVID-19).

Statistische verwerking van de data: Alle onderzochte variabelen werden binair gecodeerd voor analyse met de toepassing Python. Er werd eerst een chi-kwadraat test uitgevoerd om eventuele correlatie te detecteren tussen variabelen en de vaccinatiestatus. Vervolgens werd een multivariabele logistische regressie uitgevoerd met bepaling van de odds ratio's (OR), p-waarden (cutoff < 0.05) en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

Resultaten: De vaccinatiegraad bij risicopatiënten in de huisartsenpraktijk bedraagt respectievelijk 88,9% (praktijk Kortrijk) en 94,8% (praktijk Lendelede). De vaccinatiegraad neemt echter sterk af wat betreft de booster vaccinaties. De kenmerken Oost-Europese nationaliteit (OR 0.145, p-waarde 0.015, 95% CI 0.030 – 0.692) en Noord-Afrikaanse nationaliteit (OR 0.099, p-waarde 0.033, 95% CI 0.012 – 0.834) zijn statistisch geassocieerd met het weigeren van vaccinatie. Verder wijst de VAXDOUBT enquête erop dat lage scholing en een zelfstandig statuut geassocieerd zijn met het weigeren van vaccinatie. De variabelen BMI 25-30 (OR 2.813, p-waarde 0.026, 95% CI 1.135 – 6.973) en het hebben van meerdere morbiditeiten (OR 2.410, p-waarde 0.002, 95% CI 1.383 – 4.199) zijn statistisch significante voorspellers voor een hogere vaccinatiegraad. De aanwezigheid van risicofactoren lijkt echter niet de hoofdreden om te kiezen voor vaccinatie in de onderzochte populatie. Bij de niet-gevaccineerden geeft 75% aan enkel het COVID-19 vaccin te wantrouwen, in andere vaccins behouden zij het vertrouwen. De voornaamste reden om zich niet te laten vaccineren is de schrik voor bijwerkingen (58.3%), gevolgd door het reeds doorgemaakt hebben van COVID-19 (41.7%) en het niet geloven dat de COVID-19 vaccins een goede protectie tegen ziekte bieden (33.3%). Niet-gevaccineerden geloven frequenter in nooit bewezen bijwerkingen zoals onvruchtbaarheid (58.3%), autisme (16.7%) of het krijgen van COVID-19 als gevolg van het vaccin (50.0%). Driekwart van de niet-gevaccineerden geeft aan dat niets/niemand hen kan overtuigen om

zich alsnog te laten vaccineren. De risicoperceptie is laag zowel bij gevaccineerden als niet-gevaccineerden. Gevaccineerden doen vaker beroep op sociale media, websites, talk shows en vrienden/familie als bron van informatie over COVID-19 vaccinatie. Gevaccineerden richten zich hiervoor meer tot artsen, kranten en nieuwsberichten op televisie. Zo'n 94.1% van de gevaccineerden stelt vertrouwen te hebben in zijn huisarts als infobron, tegenover 50% van de niet-gevaccineerden. Slechts 17.6% van de gevaccineerden wenst meer wetenschappelijk geïnformeerd te worden over COVID-19, bij de niet-gevaccineerden is dit een luttele 8.3%. Het ideale kanaal hiervoor is voor de meesten een gesprek met de huisarts of een e-mail die informatie bevat over COVID-19.

Conclusie: Hoewel een hoge vaccinatiegraad voor COVID-19 bereikt werd bij hoog risico patiënten in de huisartsenpraktijk, lijkt een groot deel af te haken voor de herhalingsinentingen. Bepaalde risicogroepen dienen meer gestimuleerd te worden tot vaccinatie. Niet-gevaccineerden zijn vaker van Oost-Europese of Noord-Afrikaanse afkomst, laag geschoold, zelfstandig van beroep. Zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde hoog risico patiënten schatten het virus als 'soms gevaarlijk' in, echter het eigen risico wordt meestal als laag ingeschat. Niet-gevaccineerden geloven vaker in niet-bewezen bijwerkingen van COVID-19 vaccins, doen meer beroep op sociale media, talk shows en websites als infobronnen en hebben minder vertrouwen in artsen om hen correcte info te verschaffen. Zowel bij gevaccineerden als niet-gevaccineerden is de interesse om meer wetenschappelijke informatie te krijgen over de COVID-19 vaccinaties klein. De huisarts dient rekening te houden met de lage risicoperceptie en mogelijke psychologische of emotionele bekommernissen bij zijn patiënt in het maken van een beslissing omtrent vaccinatie. De ontwikkeling van COVID-19 vaccins met zo weinig mogelijk bijwerkingen lijkt essentieel.

Sponsering studie/Belangenconflict: Geen te vermelden. Alle gemaakte kosten werden door de onderzoeker zelf bezoldigd (kosten voor het gebruik van online platform Qualtrics).

Zoektermen: COVID-19, vaccinatiegraad, hoog-risico patiënt, antivaxer, vaccintwijfel, huisarts

1. INTRODUCTIE

In december 2019 ontwikkelde zich in de stad Wuhan een virus dat aan de bron zou liggen van een pandemie die ons tot op de dag van vandaag bezighoudt. Het virus werd in januari 2020 geïdentificeerd en SARS-CoV2 (COVID-19) gedoopt. Terwijl het virus wereldwijd stevig om zich heen greep en zelfs tijdelijk de derde doodsoorzaak werd (na hartziekten en kanker), ontstond een race tegen de klok om zo snel mogelijk een efficiënt vaccin te ontwikkelen (1). Ongeveer een jaar na de uitbraak bracht BionTech Pfizer ongelofelijk snel een eerste vaccin op de markt, dat bovendien berustte op een mRNA techniek, niet eerder gebruikt in het kader van vaccinaties (2). Niet lang daarna verschenen ook de Astra Zeneca, Moderna en Johnsson & Johnsson vaccins. Hoewel deze vaccins allen een zeer goede bescherming boden tegen sterfte en complicaties door COVID-19, bleek al snel dat deze bescherming slechts tijdelijk standhield. Het BNT162b2 (Pfizer) vaccin bijvoorbeeld vertoonde een 97% efficiënte bescherming tegen COVID-19 één maand na vaccinatie, echter weer snel afnemend tot 67% ongeveer 5 maand na vaccinatie (2). De farmaceutische bedrijven kondigden aan dat een driemaandelijkse booster nodig zou zijn om voldoende protectie tegen het virus te behouden. Daarenboven ontstonden nieuwe varianten van het virus, die erin slaagden om de bescherming door het vaccin gedeeltelijk te omzeilen. het Pfizer vaccin bood bijvoorbeeld slechts 93% bescherming tegen de recentere Delta variant van COVID-19, na vijf maand bedroeg dit nog 53% (2). Er doken steeds meer rapporten op over bijwerkingen van de COVID-19 vaccins. Sommige van deze bijwerkingen kenden een lethale afloop. De media verspreidden op ongebreidelde manier het nieuws dat de COVID-19 vaccins het zogenaamde 'Vaccine Induced Thrombotic

Thrombocytopenia (VITT)' kon veroorzaken. Wat zelden gerapporteerd werd was dat deze zeldzame complicatie slechts tussen 1/26.000 – 1/583.000 gevaccineerden treft (3).

Reeds snel werden patiënten geïdentificeerd die een verhoogd risico hebben op een gecompliceerd beloop bij het doormaken van een COVID-19 infectie. Hoewel de leeftijd de voornaamste risicofactor bleek te zijn spelen ook andere risicofactoren een rol.

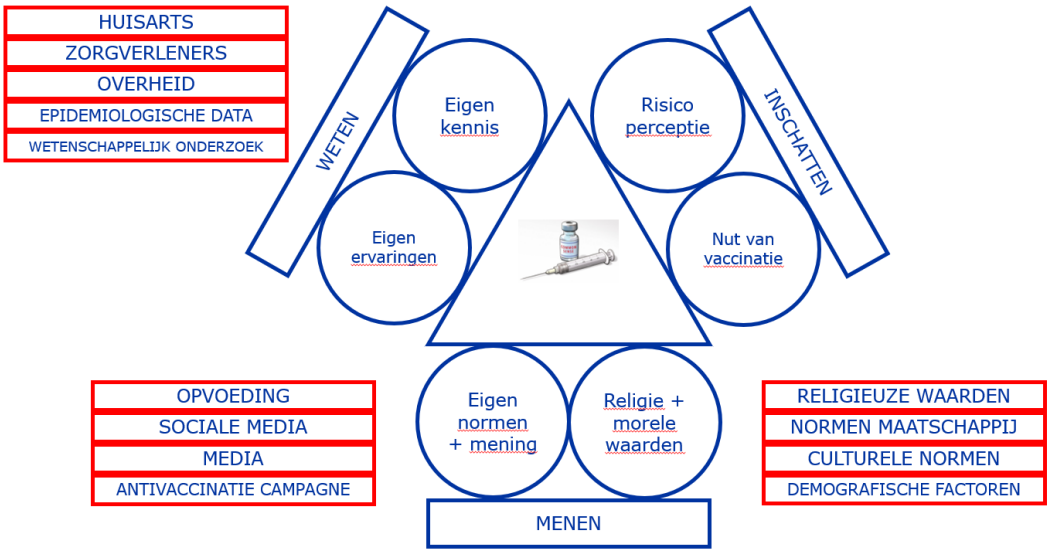
Heel wat patiënten gaven in de huisartsenpraktijk aan twijfels te hebben of ze zich wel zouden laten vaccineren tegen het virus, ook al behoorden zij tot de 'hoog risico' patiënten. Terwijl wetenschappelijke publicaties zich vooral op de oudere leeftijdsgroepen richtten, bleven de 'jongere' hoog risico patiënten grotendeels buiten schot. Nochtans hebben deze mensen het meest te verliezen indien zij komen te overlijden. In de huidige studie (VAXDOUBT) wordt dus enerzijds onderzocht wat de vaccinatiegraad is voor COVID-19 bij deze jonge hoog risico populatie (leeftijdscategorie 18-65 jaar) en anderzijds wordt getracht patiënten kenmerken te identificeren die voorspellend zijn voor weerstand tegen COVID-19 vaccinatie. Er wordt eerst een overzicht gegeven van de beschikbare wetenschappelijke publicaties rond voorspellers van vaccintwijfel in het algemeen, gevolgd door wat reeds gekend is over specifieke vaccintwijfel omtrent COVID-19 vaccinatie. Daarna wordt de vaccinatiegraad bepaald bij de hoog risico patiënten. Ook voor de booster vaccinaties wordt een analyse gemaakt. Vervolgens wordt gekeken of bepaalde aandoeningen meer frequent voorkomen bij niet-gevaccineerden dan bij gevaccineerden. Demografische determinanten worden tevens geanalyseerd. Ten slotte wordt een enquête gepresenteerd aan de deelnemers om ook andere determinanten voor vaccintwijfel te identificeren. Eens deze factoren gekend zijn zal de huisarts weten waar hij/zij rekening mee moet houden wanneer getracht wordt een niet-gevaccineerde hoog risico patiënt te overtuigen om zich toch te laten vaccineren.

2. LITERATUURSTUDIE

2.1. ANTIVAXERS EN VACCINTWIJFELAARS: EEN DYNAMISCH GEGEVEN

Reeds in het begin van de pandemie bood een vrij groot deel van de populatie weerstand tegen de COVID-19 vaccinatiecampagne. In de 5de enquête van Sciensano (12/2020) werd reeds gepolst naar de bereidwilligheid van de algemene bevolking voor vaccinatie tegen covid-19: 59,5% van de bevolking wilde zich laten vaccineren, 26% twijfelde en 15% stelde absoluut geen vaccin te wensen (4). In de beschikbare wetenschappelijke publicaties maakt men dan ook een onderscheid tussen de zogenaamde antivaxers en een veel grotere groep vaccintwijfelaars. De eerste groep zal altijd moeilijk te overtuigen blijven met argumenten, zij blijven ondanks tegenargumenten overtuigd van schadelijke effecten van het vaccin. De tweede groep omvat mensen die twijfelen over het nut van het vaccin enerzijds en over de mogelijke bijwerkingen anderzijds. Ondanks de beschikbaarheid van een vaccin zullen zij een afwachtende houding aannemen. De SAGE onderzoeksgroep stelde reeds een '**3C model**' voor dat het besluitvormingsproces van vaccintwijfelaars stuurt (5). Vaccintwijfel ontstaat volgens hen wanneer mensen 1) geen vertrouwen hebben in de efficiëntie of veiligheid van het vaccin en in diegenen die het beschikbaar stellen (regering, farmaceutische bedrijven, zorgverleners) (**confidence**), 2) ze het risico om de infectie op te lopen laag inschatten (of het risico om er zwaar ziek door te worden) (**complacency**) en 3) de vaccinatie hen slecht uitkomt (vaccin beschikbaarheid, kostprijs, verplaatsing nodig, timing van de

vaccinatie, geen match tussen principe van vaccinatie en de eigen of religieuze/culturele waarden) (**convenience**). Vaccinatietwijfel is een dynamisch gegeven, onderhevig aan tal van beïnvloedende factoren. In de 6de gezondheidsenquête van Sciensano gaf 9% van de bevolking aan nog te twijfelen, terwijl 6% stelde zich niet te willen vaccineren (6). De onderzoeksgroep van Dubé et al. stelde een interessant conceptueel model voor waarin de determinanten opgenomen zijn die van invloed zijn bij de beslissing van een individu om zich al dan niet te laten vaccineren (7). Een aangepast model wordt hieronder weergegeven. Merk op dat het model geen psychologische determinanten bevat, terwijl die mogelijks wel een belangrijke rol kunnen spelen.



Figuur 1: Determinanten voor vaccinatietwijfel zoals voorgesteld door Dubé et al.

2.2. EPIDEMIOLOGISCHE TRENDS IN DE COVID-19 PANDEMIE

2.2.1. DALING VAN DE MORTALITEITSRATIO VAN COVID-19

Het John Hopkins instituut wierp zich al snel op als verzamelaar voor epidemiologische data over COVID-19, onder de vorm van het Coronavirus Resource Center. Zij ontwierpen een online wereldkaart waarop het aantal nieuwe besmettingen, het aantal overlijdens door COVID-19 en het aantal vaccinaties per land gevolgd kon worden. Zij stopten met het verzamelen van data in maart 2023. Toen waren er reeds 6.881.955 geregistreerde overlijdens wereldwijd als gevolg van COVID-19. Er werden in totaal 676.609.955 gevallen van COVID-19 geregistreerd door het centrum. Dit betekent dat de cumulatieve mortaliteitsratio van COVID-19 over het ganse verloop van de epidemie 1,1% bedroeg. Een recente studie in de Lancet schatte het aantal doden wereldwijd als gevolg van COVID-19 op basis van de gemeten oversterfte in plaats van het aantal geregistreerde overlijdens: er zouden in totaal reeds 18.2 miljoen (95% CI 17.1 – 19.6) mensen overleden zijn aan de gevolgen van COVID-19 (8). Het Coronavirus Resource Center schat de huidige mortaliteitsratio (maart 2023) in België op 0.7%. Kanttekening bij deze cijfers is dat de testing en rapportering van COVID-19 gevallen niet alleen verschilde van land tot land, maar ook evolueerde in de tijd. Op heden wordt ook in België nog slechts zelden getest op COVID-

19 (behalve in de ziekenhuizen), waardoor men het aantal positieve gevallen sterk onderschat. Dit was anders in het begin van de epidemie, toen zelfs asymptomatische risicocontacten getest werden. Men bestudeert nu dan ook eerder de positiviteitsratio van de testen in plaats van het totaal aantal uitgevoerde testen. Recent is men ook begonnen met het bestuderen van de virusconcentratie in rioolwater als merker voor de aanwezigheid van het virus in de maatschappij. Ook de registratie van COVID-19 overlijdens verliep niet altijd zoals het hoort. Veel overlijdens werden initieel (toen de monitoring van de overlijdens nog niet volledig op poten stond) onterecht toegeschreven aan COVID-19. Men trachtte hiervoor te corrigeren door de cijfers te vergelijken met de oversterfte, volgens sommigen een betere parameter dan het aantal geregistreerde overlijdens.
In elk geval is geweten dat het virus in verschillende golven toesloeg en dat de mortaliteitsratio intussen sterk gedaald is. Sciensano registreerde in België 19.840 overlijdens door COVID-19 in 2020 (cumulatieve mortaliteitsratio 1.725/miljoen inwoners), 8560 overlijdens in 2021 (cumulatieve mortaliteitsratio 743/ miljoen inwoners) en 4977 overlijdens in 2022 (cumulatieve mortaliteitsratio 430/ miljoen inwoners). Oorzaken van deze verminderde virulentie zijn het ontstaan van nieuwe virusvarianten die besmettelijker maar minder dodelijk zijn (9). Daarnaast speelt ook de hoge vaccinatiegraad een rol en het ontstaan van immuniteit door het doormaken van de infectie. Naast de mortaliteit van de aandoening speelt ook de prevalentie van een aandoening een rol. Mensen geven aan meer bereid te zijn zich te laten vaccineren naarmate de aandoening meer prevalent is (of nog: naarmate men meer risico loopt de ziekte op te doen) (10).

2.2.2. IMMUNITEIT DOOR HET NATUURLIJK DOORMAKEN VAN COVID-19

Een studie in Qatar keek na of mensen die een COVID-19 infectie doormaakten drie maand later beter beschermd waren tegen re-infectie dan mensen die nog niet eerder positief testten (11). De bescherming tegen re-infectie werd geschat op 90,2% (95% CI 60,2 – 97,6) voor de Alfa variant, 85,7% (95% CI 75,8 – 91,7) voor de Bèta variant, 92,0% (95% CI, 87,9 – 94,7) voor de Delta variant en 56% voor de Omicron variant (95% CI 50,6 – 60,9). Gelijkaardige cijfers werden gezien na exclusie van de gevaccineerden. Men zag quasi geen ernstige re-infecties en geen van de re-infecties leidde tot de dood. Kanttekening bij deze studie is dat de populatie van Qatar vrij jong is. Uit de cohort studie van Nyberg et al. bleek het doormaken van COVID-19 een extra bescherming tegen overlijden door COVID-19 te bieden bij een volgende COVID-19 infectie, zowel bij gevaccineerden (HR 0,47 95% CI 0,32 - 0,68) als bij niet-gevaccineerden (HR 0,18 95% CI 0,06 – 0,57) (12). Voor gevaccineerden bood een doorgemaakte infectie geen extra bescherming tegen opname in het ziekenhuis boven de bescherming die men reeds kreeg via het vaccin zelf (HR 0,96 95% CI 0,88 – 1,04). Een doorgemaakte infectie bood een matige bescherming tegen opname bij ongevaccineerden (HR 0,55 95% CI 0,48 – 0,63).

2.2.3. EEN VERHOOGDE MORTALITEIT DOOR COVID-19 BIJ HOOG RISICO PATIENTEN

Er werden reeds verschillende 'hoog risico groepen' geïdentificeerd voor het ontwikkelen van een gecompliceerd verloop van een COVID-19 infectie, al dan niet met dodelijke afloop (13). De leeftijd is hierbij de voornaamste factor (14,15). Tijdens de eerste coronagolf bleek dat de mortaliteitsratio exponentieel steeg met de leeftijd (een verdubbeling van het risico op overlijden met elke stijging van de leeftijd met 6-7 jaren). De mortaliteitsratio bedroeg op een gegeven moment meer dan 1% voor de leeftijdsgroep van 65 – 75 jaar. Een meta-analyse door Andrew T Levin berekende de mortaliteitsratio (Infection Mortality Rate/IFR) voor de volgende leeftijdsgroepen: 10 jaar (IFR = 0.002%), 25 jaar (IFR = 0.01%), 55 jaar (IFR = 0.04%), 65 jaar (IFR = 1.4%), 75 jaar (IFR = 4.6%), 85 jaar (IFR = 15%) (16). Het mannelijk geslacht verhoogt tevens het risico (17–19). In een Amerikaanse studie werd aangetoond dat er in 2021 30% meer sterfte was bij diabetes patiënten dan in 2019 (20). Interessant hierbij is dat de toename in sterfte het hoogst was bij jonge personen, ook het ras speelde een rol (hoogste sterfte bij Hispanics). Ernstige obesitas, hypertensie, chronisch nierlijden, oudere leeftijd en mannelijk geslacht werden allen in verband gebracht met een verhoogd risico op opname in het ziekenhuis (21,22). Obesitas zou het risico verhogen op een 'cytokine storm' en overdreven inflammatoire respons zoals ARDS (23). Aangezien obesitas zeer prevalent is (49,3% in de volwassen bevolking in België in 2018 volgens zelfrapportering) kan de druk op de ziekenhuizen omwille van deze risicofactor belangrijk zijn (24). Cardiovasculaire ziekte is eveneens geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico. Tijdens de negende golf (periode oktober - december 2022) had 40% van de patiënten opgenomen op intensieve zorgen in België omwille van COVID-19 ook een cardiovasculaire aantasting (25). In grote studies lijkt astma een licht verhoogd risico op het optreden van COVID-19 te betekenen, maar geen verhoogd risico op gecompliceerd beloop in te houden (26). COPD daarentegen is wel duidelijk geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte door COVID-19 (27,28). Binnen de groep van psychische aandoeningen werd in sommige studies een verhoogd risico op sterfte gezien bij psychose, maar niet bij angst/stemmingsstoornissen (29,30). Bij kinderen zijn voornamelijk immunosuppressie, diabetes, overgewicht, hartaandoeningen, epilepsie en longaandoeningen (andere dan astma) gelinkt aan een gecompliceerd beloop van COVID-19 (31). Na correctie voor leeftijd en bepaalde comorbiditeiten stelde de groep van Nathaly Rozo et al. vast dat zwangerschap eveneens geassocieerd is met een verhoogd risico op sterfte door COVID-19 en ernstige ziekte/opname op de dienst intensieve zorgen (32). Bovendien zag men ook een verhoogd risico op pre-eclampsie, vroeggeboorte en doodgeboorte (33). Een recente review van Zsichla et al. geeft een overzicht van de voornaamste risicofactoren die het risico verhogen om in het ziekenhuis aan COVID-19 te overlijden (34). Een bondig overzicht wordt hieronder weergegeven in tabel 1. In België had slechts 20-25% van de omwille van COVID-19 opgenomen patiënten geen enkele comorbiditeit (25).

Risicofactor:	Effect op mortaliteit door COVID-19	Bron:
Leeftijd 50 – 64 jaar* Leeftijd 65 – 74 jaar* Leeftijd 75 – 84 jaar* Leeftijd > 84 jaar* *(t.o.v. leeftijd 18-39 jaar)	aRR 3.11 aRR 5.77 aRR 7.67 aRR 10.98	(35)
Mannelijk geslacht	HR = 1.81 (1.68 – 1.95) OR = 1.31 (1.07 – 1.60)	(17) (36)
Hypertensie	HR = 1.16 (1.07 – 1.26) OR = 1.39 (1.35 – 1.44) RR = 1.42 (1.30 – 1.54)	(37) (38) (39)
Cardiovasculaire ziekte	HR = 1.22 (1.15 – 1.30) OR = 1.06 (1.02 – 1.12) OR = 3.11 (2.55 – 3.79)	(37) (38) (40)
Obesitas	OR = 1.68 (1.62 – 1.73) RR = 1.45 (1.31 – 1.61) OR = 1.61 (1.29 – 2.01)	(38) (39) (41)
Diabetes	HR = 1.19 (1.12 – 1.26) OR = 1.82 (1.76 – 1.88) RR = 1.54 (1.44 – 1.64)	(37) (38) (39)
COPD	HR = 1.19 (1.12 – 1.26) OR = 1.35 (1.27 – 1.42) OR = 1.25 (1.08 – 1.34)	(37) (38) (27)
Kanker	HR = 1.17 (1.09 – 1.27) OR = 1.71 (1.539 – 1.905) RR = 1.44 (1.19 – 1.76)	(37) (42) (43)
Zwangerschap	RR = 1.82 (1.60 – 2.07)	(32)

Tabel 1: Effect van comorbiditeiten op het risico op overlijden na opname in het ziekenhuis omwille van COVID-19. De bronnen betreffen telkens grotere studies en meta-analyses. aRR = adjusted Relative Risk ; HR = Hazard Ratio ; OR = Odds Ratio; RR = Relative Risk.

2.3. DE ROL VAN VACCINKENMERKEN

In de studie van Kreps et al. werden hypothetische COVID-19 vaccins voorgesteld aan de ondervraagden (44). Hierbij bleken meer mensen bereid te zijn tot vaccinatie naarmate de efficiëntie van het vaccin hoger is, de beschermingsduur langer is, het risico op een major adverse event lager is en het vaccin een 'full approval' gehad heeft (in plaats van de 'FDA emergency authorization' die we zagen tijdens de COVID-19 pandemie). Specifieke vaccinkenmerken kunnen tevens specifieke angsten opwekken. Een voorbeeld is het HPV vaccin, dat bij 6-12% van de ouders de schrik naar boven bracht dat hun kinderen hierdoor sneller seksueel risicogedrag zouden vertonen (10). Dergelijke ideeën zouden ook kunnen ontstaan in het geval van de nieuwe mRNA vaccins.

2.3.1. RISICO OP OPNAME EN OVERLIJDEN IN HET ZIEKENHUIS BIJ (NIET)-GEVACCINEERDEN

In een grote Amerikaanse studie zag men dat niet-gevaccineerden in de periode van oktober tot november 2021 (toen nog de Delta variant) een risico hadden op een symptomatische COVID-19 infectie dat 13,9 maal hoger lag dan bij mensen die het basisvaccinatieschema met bijhorende boosters gekregen hadden (45). De niet-gevaccineerden hadden bovendien 53,2 maal meer risico op overlijden door COVID-19 dan de volledig gebooste patiënten. Ten opzichte van personen die enkel het basisvaccinatieschema (twee dosissen) hadden doorlopen, hadden niet-gevaccineerden 4 maal meer kans op symptomatische ziekte en 12,7 maal meer kans op overlijden

door COVID-19. In de studie van Nyberg et al. werd ook met de Omicron variant een duidelijk verlaagd risico gezien op opname en overlijden bij gevaccineerden ten opzichte van niet-gevaccineerden. Uit de studie bleek dat de mensen zo'n 8-11 weken na een mRNA booster vaccinatie veel beter beschermd waren dan niet-gevaccineerden tegen een opname en overlijden door omicron (HR 0·22, 95% CI 0·20-0·24) (12). In de studie van Tenforde et al. werd een gelijkaardige trend gezien waarbij gevaccineerden een veel lager risico hadden op opname in het ziekenhuis (adjusted OR 0.15; 95% CI, 0.13-0.18) (46). Bij COVID+ gehospitaliseerde patiënten was het risico op mechanische ventilatie of overlijden na 28 dagen eveneens veel lager voor gevaccineerden dan voor niet-gevaccineerden (12.0% vs 24.7%, aOR 0.33; 95% CI 0.19-0.58). Intussen is bekend dat COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap ook gedeeltelijk protectie biedt aan de pasgeborene: 52% bescherming tegen hospitalisatie en 70% bescherming tegen opname op intensieve zorgen (47). Voor de Omicron varianten liggen de percentages lager (respectievelijk 38% en 80%).

2.3.2. DUUR VAN DE PROTECTIE DOOR HET COVID-19 VACCIN

Een belangrijke review uit de Lancet in maart 2022 nam de efficiëntie van de vaccinatie onder de loep en vergeleek de bescherming 1 maand na de vaccinatie met deze 6 maand na vaccinatie (48). Over het algemeen zag men een gemiddelde afname van de bescherming tegen infectie met 21% in elke leeftijdscategorie en met 20.7% in de oudere populatie (> 50 jaar). Bescherming tegen symptomatische ziekte nam af met 24.9% over alle leeftijdscategorieën heen en met 32% in de oudere populatie (> 50 jaar). Voor ernstig symptomatische COVID-19 ziekte nam de bescherming af met 10% over alle leeftijden heen en 9.5% bij ouderen (> 50 jaar). De data hebben nog vooral betrekking op de delta variant. Ook de studie van Nick Andrews et al. toont een gelijkaardige trend (49). Bescherming tegen de delta variant piekt enkele weken na de tweede dosis van Pfizer/Astra Zeneca en men ziet 20 weken later een afname van de efficiëntie tegen symptomatische ziekte tot 44.3% (95% CI 43.2 - 45.4, Astra Zeneca) en 66.3% (95% CI 65.7 - 66.9, Pfizer). Belangrijker is dat men een minder sterk dalende trend ziet indien men de ernstig symptomatisch zieken en ziekenhuisopnames beschouwt. Na 20 weken zag men nog steeds 80% (95% CI 76.8 to 82.7, Astra Zeneca) en 91.7% (95% CI 90.2 - 93.0, Pfizer) bescherming tegen hospitalisatie. De bescherming tegen overlijden door COVID-19 bedroeg 20 weken na primovaccinatie 84.8% (95% CI 76.2 - 90.3) voor Astra Zeneca en 91.9% voor Pfizer (95% CI 88.5 - 94.3).

2.3.3. AFNAME VAN DE BESCHERMING TEGEN DE VERSCHILLENDE COVID-19 VARIANTEN

Terwijl de bescherming voor symptomatische ziekte door de deltavariant nog ongeveer 90% bedroeg na volledige primo vaccinatie met mRNA vaccins, is deze gedaald tot ongeveer 65-70% voor de omicron variant (Advies HGR N°9706). In de studie van Nick Andrews et al. werd geen bescherming tegen symptomatische omicron ziekte meer gezien 20 weken na vervollediging van de primo-vaccinatie met Astra Zeneca (49). Pfizer beschermt nog ongeveer 8.8% (95% CI 7.0 - 10.5) tegen symptomatische ziekte 25 of meer weken na primo-vaccinatie (11,49).
Het toedienen van een Pfizer booster na primovaccinatie met Astra Zeneca verhoogde de protectie tegen symptomatische ziekte door de Omicron variant tot 62.4% (95% CI 61.8 - 63.0) op 2-4 weken na de booster

toediening, echter deze bescherming daalde weer snel tot 39.6% (95% CI 38.0 - 41.1) 10 weken of meer na toediening van de booster. Patiënten die een primovaccinatie met Pfizer gekregen hadden, werden 67.2% (95% CI 66.5 - 67.8) beschermd tegen symptomatische Omicron ziekte 2-4 weken na toediening van een Pfizer booster, afnemend tot 45.7% (95% CI 44.7 - 46.7) bescherming 10 weken of meer na toediening van hun booster. Indien men een Moderna booster toediende, zag men bij patiënten die reeds het basisschema met Astra Zeneca kregen een toename van de bescherming tegen symptomatische Omicron ziekte tot 70.1% (95% CI 69.5 - 70.7) 2-4 weken na booster toediening, afnemend tot 60.9% (95% CI 59.7 - 62.1) op 5-9 weken na booster toediening. Voor mensen die een primovaccinatie met Pfizer kregen, waren deze cijfers respectievelijk 73.9% (95% CI 73.1 - 74.6) op 2-4 weken na hun booster, dalend tot 64.4% (95% CI 62.6 - 66.1) 5-9 weken na booster toediening. De huidige vaccins bieden dus een beperktere bescherming tegen symptomatische ziekte, die bovendien ook weer snel afneemt. Een grote cohort studie in Engeland vergeleek de risico's op hospitalisatie alsook overlijden tussen infecties met de delta en de Omicron variant (12). Zij beschouwden hierbij zowel gevaccineerden als niet-gevaccineerden. Ze stelden een significant lager risico vast op aanmelding in het ziekenhuis voor de Omicron variant ten opzichte van de Delta variant (aHR 0,56; 95% CI 0,54 - 0,58). Het risico op opname in het ziekenhuis was eveneens verlaagd voor de Omicron variant tegenover Delta (HR 0,41; 95% CI 0,39 – 0,43). Het risico op overlijden ten slotte was ook substantieel gereduceerd in geval van besmetting met de Omicron variant (HR 0,31; 95% CI 0,26 - 0,37). Naarmate de leeftijd van de patiënt hoger was, zag men een grotere risico reductie. Niet gevaccineerden zagen hun relatief risico voor opname door Omicron versus de Delta variant minder goed zakken dan de gevaccineerden (HR 0·30, 95% CI 0·28-0·32). Uit de studie bleek tevens dat de mensen die een mRNA booster kregen zo'n 8-11 weken na hun booster veel beter beschermd waren dan niet-gevaccineerden tegen een opname en overlijden door Omicron (HR 0,22; 95% CI 0,20 - 0,24). Hierbij maakte het weinig uit welk type vaccin gebruikt werd voor het basisschema.

2.3.4. ERNSTIGE EN NIET-ERNSTIGE BIJWERKINGEN VAN DE COVID-19 VACCINS

Een eerste belangrijke bijwerking die gelinkt werd aan de COVID-19 vaccins was het optreden van **Vaccine-associated Immune Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT)**. Er werden reeds meer dan 40 gevallen gemeld, vooral na vaccinatie van jonge vrouwen met Astra Zeneca. De incidentie wordt geschat tussen 1:125.000 – 1:1.000.000 gevaccineerden. Hoewel zeldzaam, betreft het een potentieel dodelijke complicatie (50). De mortaliteit van deze bijwerking bedraagt 41%. Na vaccinatie met het Astra Zeneca vaccin zou de incidentie van veneuze thrombo-embolie lichtjes verhoogd zijn (incidence rate ratio/IRR = 1.10, 95% CI 1.02 - 1.18 na 14 dagen) (51). Men mag echter niet vergeten dat ook het doormaken van een COVID-19 infectie dit risico verhoogt, met een veel grotere factor (IRR = 13.78, 95% CI 12.66 - 14.99 na 8-14 days). Met het Johnson & Johnson vaccin (net als Vaxzevria een adenovirus vector vaccin) werden eveneens gevallen van VITT gerapporteerd (3). **Thrombotische thrombocytopene purpura (TTP)** treedt naar schatting op bij 0.8/miljoen toedieningen van zowel Pfizer als Moderna vaccins (52). Bij jonge mannen werd dan weer de link gelegd tussen toedieningen van het Pfizer vaccin en het binnen de week daarop optreden van **myocarditis en pericarditis klachten**. Hiervan werden een vijftigtal gevallen gerapporteerd, die nog onderzocht worden. Indien deze allemaal causaal terug te brengen

zijn op het Pfizer vaccin, gaat het om een incidentie van 13.5:1.000.000 toegediende doses (53). Een COVID-19 infectie kan zelf ook bij 11/100.000 gevallen resulteren in myocarditis (54). Andere **cardiovasculaire events** (acuut myocardinfarct, hypertensie, palpitaties, circulatoire collapse) werden eveneens in verband gebracht met de vaccinatie in de leeftijdsgroep > 75 jaar, doch de causaliteit hiervan is nog niet aangetoond (55).

Allergische reacties op vaccins zijn niet uitzonderlijk. De meest gevreesde is de **anafylactische shock**, die bij het Pfizer vaccin zou optreden bij 11,1/1 miljoen vaccin toedieningen (56,57). Bij 80% van deze patiënten waren reeds allergieën gekend. Een verhoogd risico op **exacerbaties van inflammatoire darmziekte** kon niet weerhouden worden (58). Neurologische complicaties werden dan weer wel beschreven: **Bell's palsy (vooral na mRNA vaccinatie), re-activatie van zoster infecties, acute transverse myelitis, acute gedisseminеerde encephalomyelitis en acute demyeliniserende polyneuropathie**. 'Molecular mimicry'[1] speelt hierbij mogelijks een rol. De causaliteit van deze complicaties moet nog aangetoond worden en het betreft een heel klein aantal cases. De groep van Lucy Renaud et al. besloot dat het optreden van Bell's palsy na mRNA vaccinatie heel zeldzaam is en niet hoger dan bij andere bestaande vaccinaties (59). Een tijdelijke verandering in de menstruele cyclus werd ook reeds in verband gebracht met de COVID-19 vaccins, vermoedelijk als gevolg van het optreden van de immunologische respons (60). De meest frequente bijwerkingen van de nieuwe mRNA vaccins zijn eerder mild van aard. Unilaterale lymfadenopathie, koorts, hoofdpijn, vermoeidheid, lokaal erytheem of zwelling ter hoogte van de injectieplaats treden op bij 5 - 10% van de patiënten (61,62).

2.4. HET OPZETTEN VAN EEN SUCCESVOLLE VACCINATIECAMPAGNE

2.4.1. VACCINATIE STRATEGIEËN EN COMMUNICATIE DOOR ZORGVERLENERS

Met het verstrijken van de tijd neemt het aantal beschikbare vaccins op de wereldmarkt toe. Ook het aantal producenten blijft stijgen. In verschillende landen ziet men bovendien verschillende vaccinatiestrategieën voor eenzelfde ziekte. Dit kan de perceptie doen rijzen bij de bevolking dat men eigenlijk niet goed weet wat de beste vaccinatiestrategie is (63). In bepaalde landen worden sommige vaccins verplicht. In heel wat studies blijkt echter dat een significante 10-15% van de populatie tegen toediening van een verplicht vaccin is (64,65). Desondanks lijkt het merendeel van de bevolking in Amerika en Europa verplichte vaccinatie te ondersteunen, hoewel dit sterk varieert van vaccin tot vaccin (53-97%) (66,67).

Door de implementatie van succesvolle vaccinatieprogramma's is de incidentie van heel wat aandoeningen sterk gedaald. Hierdoor raakt de kennis over deze aandoeningen op de achtergrond zowel bij de zorgverlener als bij de patiënt. Automatisch riskeren hierdoor de bezorgdheden omtrent de veiligheid van het vaccin zelf groter te worden dan de angst voor de gevolgen van de ziekte zelf. Men stelt dan ook dat vaccinatie het slachtoffer is van haar succes (63,68).

De manier waarop wetenschappelijke info gecommuniceerd wordt kan ook desastreuze gevolgen hebben. Zo publiceerde Talwar et Al. een studie over een vaccin dat zwangerschap diende te voorkomen. Dit vaccin was

[1] 'Molecular mimicry': wanneer een lichaamsvreemd antigen op moleculair vlak sterk lijkt op een lichaamseigen antigen, kan een immuunrespons op gang komen die ook lichaamseigen weefsels beschadigt.

gebaseerd op het tetanus toxoid als carrier proteïne. Hierop lanceerde Human Life International de bewering dat tetanus vaccins infertiliteit veroorzaken (69).

Soms belandt een frauduleuze studie toch in een voornaam tijdschrift, wat het geloof in de wetenschap een flinke knauw kan toebrengen. Het bekendste voorbeeld is dat van Andrew Wakefield, die beweerde een link gevonden te hebben tussen het MMR vaccin en autisme, deze bewering stoelde hij op zijn studie op twaalf patiënten die in de Lancet gepubliceerd werd (70).

Ten slotte zijn wetenschappers vaak overtuigd van het feit dat het droog communiceren van kansen en risico's voldoende zijn om een individu tot de juiste beslissing omtrent vaccinatie te brengen. Echter is het proces van besluitvorming sterk verschillend van individu tot individu en mede bepaald door emoties, bestaande bezorgdheden en invloed van de omgeving. Anti-vaccinatie berichten spelen graag in op deze emoties van angst en woede (onder meer tegenover de vrijheidsbeperkende maatregelen van de overheid) en staan in schril contrast tot de droge informerende vorm van communiceren van de wetenschapper (71,72).

De anti-vaccinatie beweging maakt graag gebruik van heel toegankelijke platformen zoals Youtube, Twitter, Facebook en dergelijke. De wetenschapper blijft hierop vaak ondervertegenwoordigd en zou op een proactieve manier meer weerstand moeten bieden via social media, in plaats van reactief.

2.4.2. DE ROL VAN DE HUISARTS (EN ANDERE ZORGVERLENERS) BIJ VACCINATIECAMPAGNES

De vertrouwensband tussen artsen en hun patiënten vormt een essentiële basis voor het welslagen van een vaccinatiecampagne en het behoud van het vertrouwen in vaccinaties bij de patiënt. Het standpunt van de huisarts, de pediater en andere zorgverleners zoals verpleegkundigen tegenover het vaccin is van belang. De vaccinatiestatus van de zorgverlener zelf en het propageren van vaccinatie door de zorgverlener kunnen bij patiënten de vaccinatiegraad verhogen, dit werd reeds voor verschillende vaccins aangetoond (73–77).

Aangezien de arts de meest vertrouwde bron van informatie blijft omtrent vaccinaties voor het gros van de mensen, werden heel wat tools en tips ontwikkeld die hulpverleners kunnen gebruiken om de discussie aan te gaan met vaccintwijfelaars. Het accent in de meeste van deze tools ligt op het behoud van een goede arts-patiëntrelatie, alsook het afstemmen van de boodschap op de zorgen en twijfels die de patiënt aanbrengt (63,78–82). Onder meer de WHO voorziet via haar website verschillende documenten en filmpjes waarmee patiënten geïnformeerd kunnen worden. Hoewel het griepvaccin gratis beschikbaar is in veel landen, laten heel wat gezondheidswerkers zich toch niet vaccineren (74,83). De huisartsen die zich niet laten vaccineren geven als frequente redenen aan overtuigd te zijn dat er vaccin tekorten zijn, dat de kosten voor hen niet gedekt zijn, dat ze de vaccinatie task force niet vertrouwen. Sommigen zijn van mening dat er reeds teveel vaccins zijn op de markt, het immuunsysteem hierdoor overladen wordt, of dat vaccins teveel schadelijke componenten bevatten (75,84,85). In een Australische studie bleek dat ongeveer één derde van de zorgverleners (huisartsen, verpleegkundigen e.d.) zich zorgen maakt omtrent deze potentieel nefaste additiva in de vaccins, hoewel 97% geloofde in het nut en de noodzaak van de vaccins (86). In een andere studie bleek dat 37% vond dat er teveel verschillende vaccins bestaan en 36% van de ondervraagden vond dat een gezonde levensstijl de nood aan vaccins zou kunnen vermijden (7).

Soms blijkt ook een gebrek aan kennis te bestaan bij de huisarts over de mogelijke risico's van het vaccin (77). Ook de complexiteit van het vaccinatieschema en de snelheid waarmee vooruitgang geboekt wordt op vlak van vaccinaties zorgen ervoor dat het soms moeilijk wordt voor de eerstelijnsartsen om up-to-date te blijven en goed geïnformeerd gesprekken aan te gaan met de patiënt over de nieuwste vaccins (85,87,88). Sommige artsen zullen hierbij de informatie die door de overheid verstrekt wordt enigszins wantrouwen, of op zijn minst kritisch staan tegenover de manier waarop deze gecommuniceerd wordt (89). Dit werd tevens gezien tijdens de uitrol van de COVID-19 vaccins, waarbij de media tal van berichten brachten over bijwerkingen van de vaccins en de arts in twijfel bleef over wat hij hierover diende te adviseren (90,91). Zorgverleners kunnen echter ook geremd zijn in het adviseren voor/tegen vaccinatie uit schrik om de vertrouwensband met de patiënt te verliezen of uit vrees voor mogelijke medicolegale consequenties indien er zich problemen zouden voordoen met de vaccins (92). Soms verbreekt de arts zelfs de therapeutische relatie met de patiënt die zijn vaccin weigert (93).

2.5. DE INVLOED VAN DEMOGRAFISCHE FACTOREN OP VACCINATIECAMPAGNES

In de studie van Gatwood et al. bleken patiënten uit verstedelijkte gebieden, democratische 'liberale' stemmers en mensen die een zekere basiskennis over gezondheid hebben vaker gevaccineerd te zijn met het pneumokokkenvaccin (94). Armere regio's en regio's met een gebrekkige toegang tot internet blijken minder goed gevaccineerd (95). Belangrijke culturele verschillen blijken onder meer uit een Israëlische studie die een veel hogere vaccinatiegraad toont bij Joden versus Arabieren in Israël (96). In heel wat studies wordt eveneens vastgesteld dat niet-blanken (vooral vrouwen) minder neiging hebben zich te laten vaccineren (97,98). Andere studies tonen dat patiënten die regelmatig hun huisarts bezoeken of comorbiditeiten hebben vaker gevaccineerd zijn (99). Ook een jonge leeftijd van de patiënt en een groot aantal gezinsleden worden frequent geassocieerd met een lagere vaccinatiegraad (97). Er bestaan belangrijke regionale verschillen in vaccinatiegraad. Ook in België ziet men een veel lagere vaccinatiegraad in Brussel en Wallonië dan in Vlaanderen (100).

2.6. DE POLITIEKE EN SOCIOCULTURELE CONTEXT

Als men vaccinatie louter ziet als één van de vele keuzes die een individu dient te maken binnen een zekere socio-culturele context, kan men zich inbeelden dat deze context een belangrijke invloed kan hebben op de patiënt (101). Een door hongersnood geteisterd gebied zal bijvoorbeeld andere prioriteiten stellen dan vaccinatie. De heersende opvattingen in de maatschappij over vaccinatie, de opinie van vrienden/familie, eerdere persoonlijke ervaringen met gezondheidszorg in het eigen land, de autonomie (of gebrek eraan) van het individu, de culturele interpretatie van wat ziekte inhoudt en wat de rol van de mens kan zijn om het verloop ervan te modificeren, kunnen allen een rol spelen bij het maken van een keuze omtrent vaccinatie. Er kan een 'lokale vaccinatiecultuur' ontstaan waarin het gros van de bevolking een bepaalde opinie deelt over de oorzaak van een ziekte, of over de noodzakelijkheid van preventieve middelen tegen deze ziekte. Een mooi voorbeeld hiervan is de weerstand in Frankrijk tegen hepatitis B vaccinatie (HBV). Een groot deel van de bevolking gelooft in een link tussen de HBV

vaccins en Multiple Sclerosis (MS), hoewel deze niet aangetoond is (102). Politieke statements kunnen evenzeer invloed hebben op de publieke opinie. Zo toonde een studie in Amerika aan dat mensen die politiek conservatieve infobronnen aanspreken over COVID-19 vaccinatie minder geneigd zijn zich te laten vaccineren dan mensen die politiek gematigde infobronnen aanspreken (103).

Ten slotte speelt ook de evolutie van de arts-patiënt relatie een rol. 'Shared decision making' staat in vele Westerse landen steeds meer centraal, waardoor de patiënt andere factoren mee zal betrekken in zijn beslissing dan het advies van zijn arts alleen. Toch toont shared decision making vaak een gunstig effect op de vaccinatiegraad (104) (105). De arts dient hier louter als informatiebron, de patiënt behoudt de controle over de beslissing, wat veiligheid biedt.

2.7. PSYCHOLOGISCHE DETERMINANTEN EN COGNITIEVE PROCESSEN

2.7.1. RISICOPERCEPTIE VAN DE PATIËNT OVER DE GEVAREN VAN DE ZIEKTE EN DEZE VAN HET VACCIN

Brewer et al. toonden reeds een sterke link tussen risico perceptie en vaccinatiegedrag (106).

De term 'risico perceptie' omvat twee elementen:

- De inschatting van de eigen kwetsbaarheid (self-perceived vulnerability) voor de aandoening indien men geen maatregelen neemt om de ziekte te voorkomen (de 'kans' dat men zelf de ziekte zal oplopen).
- De persoonlijke inschatting van de ernst van de consequenties indien men de ziekte dan toch oploopt (de inschatting van de ernst van de gevolgen/complicaties).

Ten opzichte van het vaccin kan men een gelijkaardige redenering opstarten waarbij door de patiënt de risico's van het vaccin ingeschat worden. Men kan angsten verminderen door het eigen risico dat men loopt voor het heersende gevaar lager in te schatten dan dat van een ander, wat verstaan wordt onder de term '**optimistic bias'** (107). Dit gebeurt onder meer door '**self enhancement'**: men voelt zich gelukkiger door te geloven dat slechte dingen niet bij zichzelf zullen gebeuren. Dit kan door de eigen gezondheid te overschatten. 'Mijn immuniteit is sterk genoeg voor COVID-19' wordt regelmatig gehoord in de huisartsenpraktijk. Hierbij is het belangrijk mee te nemen dat de beslissing om zich niet te vaccineren reversibel is, terwijl de beslissing om dit wel te doen irreversiebel is (men accepteert de blootstelling aan mogelijke risico's van het vaccin). Dit zou kunnen verklaren waarom individuen meer afkerig kunnen staan tegenover het ondernemen van actie (= een 'onveilig' vaccin krijgen) dan tegenover het niet krijgen van het vaccin (= het risico lopen om COVID-19 op te lopen, maar evengoed eraan kunnen ontsnappen). Men verkiest dus het risico om een fout te maken door niets te doen (inactie) boven het risico om een fout te maken door een actie te ondernemen (actie), in dit geval vaccineren. Dit wordt aangegeven met de term '**omission bias'** (108).

2.7.2. INTERINDIVIDUELE VERSCHILLEN IN HET PROCES VAN BESLUITVORMING

Elke vorm van besluitvorming is een sterk individueel proces dat door tal van factoren kan beïnvloed worden. Vandaar dat het zo moeilijk is om precies na te gaan waarom de ene zich wenst te vaccineren en de ander niet. De meeste onderzoeken hierover waren bevragingen bij ouders, over de klassieke kindvaccinaties. Zo werd onderzoek gedaan naar de determinanten voor het al dan niet vaccineren tegen kinkhoest (97), pneumokokken (94–96,99,109), griep (109–112), HPV (10,113–115) en het trio mazelen-bof-rode hond (116). Deze determinanten verschillen sterk afhankelijk van de heersende socio-culturele situatie. In Westerse landen waren onder meer 'niet-blanke ras', een lage socio-economische status, betalen voor een vaccin, afwezige ziekteverzekering, lage educatiegraad bij de ouders, oudere leeftijd van het kind, jongere leeftijd van de moeder, groot aantal gezinsleden, bevalling op oudere leeftijd, gebrek aan kennis over de ziekte en vaccinatie, negatieve opinies/standpunten over vaccinatie, schrik voor bijwerkingen, vergeten van afspraken voor vaccinatie, uitstel van vaccinatie omwille van een ziek kind en het weinig frequent bezoeken van de behandelende arts statistisch significant gekoppeld aan een lagere vaccinatiegraad. Ook twijfels over de verschafte medische info, het ondervinden van een gebrekkige ondersteuning door de hulpverleners en gebrek aan organisatie en transport van en naar vaccinatiecentra werden aangehaald als factoren die hierbij meespelen (117,118). In de review van Edward Mills et al. worden deze determinanten ingedeeld in een viertal groepen: schrik voor schade door het vaccin, wantrouwen in diegenen die het vaccin promoten/aanleveren, problemen bij de beschikbaarheid/ aanlevering van het vaccin en andere problemen (slechte communicatie tussen zorgverlener-patiënt, gebrekkige kennis over vaccins of over het vaccinatieschema, de opinie dat milde ziekten geen vaccin behoeven) (119). De groep van Sturm et al. identificeert enerzijds persoonlijke factoren gelinkt aan de ouders zelf (ideeën over gezondheid, kennis en attitude tegenover vaccinatie of andere vormen van gezondheidspreventie) alsook de kenmerken van de eigen individuele besluitvorming: voorbeelden die hierbij kunnen interfereren zijn 'omission bias', bescherming van de 'eigen waarden' en 'framing van informatie' (120). Met 'omission bias' bedoelt men dat een zekere voorkeur ontstaat voor het 'niet-ondernemen' van een actie ten opzichte van het 'wel-ondernemen' van deze actie. Hiervoor kunnen verschillende redenen bestaan doch vaak spelen psychologische inertie (het automatisch kiezen voor de 'niet-actie' alhoewel er aanwijzingen zijn dat 'actie' voordeliger is), financiële kosten of de noodzaak van input van energie een rol. De manier waarop informatie gepresenteerd wordt zal mede een invloed hebben op hoe de patiënt deze informatie zal verwerken, wat onder 'framing theory' verstaan wordt. Anderzijds spelen volgens Sturm ook omgevingsfactoren en sociale factoren mee: de manier waarop vaccins in de media gepresenteerd worden, de heersende sociale waarden in de maatschappij en de invloed van 'peers' (omgeving). De rol van altruïsme (zichzelf vaccineren om anderen te beschermen) werd in de literatuur zelden als primair eindpunt bestudeerd (121). Een tweetal studies onderzochten de rol van altruïsme door zichzelf te laten vaccineren. In de studie van Marshall et al. antwoordde 1% van de ondervraagden dat de schrik om anderen te besmetten voor hen de voornaamste reden was om gevaccineerd te worden (122). In de studie van Ann Chen Wu werden moeders bevraagd in het postpartum: 74% stelde het beschermen van de eigen baby tegen ziekte als voornaamste reden voorop om het vaccin te accepteren terwijl 37% vond dat het voorkomen van ziekte in de maatschappij de 2de reden was om dit te overwegen (123).

2.8. VACCINTWIJFEL VOOR COVID-19 VACCINATIES

2.8.1. EEN DALENDE INTERESSE VOOR VACCINATIE TEGEN COVID-19

Zowel in Amerika als in België ziet men een duidelijk neerwaarts trend in het aantal individuen dat zich nog laat vaccineren tegen COVID-19. Eind april 2023 had volgens de Center for Disease Control (CDC) 81.3% van de Amerikaanse bevolking minstens één COVID-19 vaccinatie gekregen. Zo'n 69.4% van de burgers doorliep het basis vaccinatieschema (twee dosissen). Slechts 16,8% kreeg reeds de aan de Omicron varianten aangepaste bivalente booster vaccinatie. Van diegenen die reeds een booster kregen, geeft 26.3% aan te twijfelen over een volgende booster, terwijl 27.3% aangeeft geen nieuwe booster meer te willen krijgen.
In België geven de cijfers van Sciensano eind april 2023 aan dat 79,4% van de bevolking minstens één dosis kreeg, 78,6% vervolledigde het basisschema. Slechts 62,4% van de bevolking kreeg een eerste booster, de vaccinatiegraad voor de tweede booster blijft hangen op 33,6%. Men moet bij deze cijfers rekening houden dat de tweede booster door de hoge gezondheidsraad slechts aanbevolen werd voor personen > 80 jaar alsook personen met comorbiditeiten die verblijven in de woonzorgcentra (HGR advies N° 9706).

2.8.2. VACCINATIETWIJFEL VOOR COVID-19 VACCINATIE IN DE ALGEMENE POPULATIE

In de studie van Pearl A McElfish in Arkansas werd door 38% van de deelnemers van de bevraging twijfel omtrent COVID-19 vaccinatie gerapporteerd (124). De twijfel was bij ouderen lager dan bij jongeren. Vrouwen twijfelden meer over het vaccin dan mannen (OR = 1.52; $p < 0,05$). Lager geschoolden vertoonden ook meer twijfel dan hooggeschoolden (OR = 2.58; $p < 0,001$). Mensen met een zwarte huidskleur/Afro-Amerikanen waren sterker in dubio dan blanken (OR = 3.08; $p < 0,001$). Respondenten die absoluut geen angst hadden voor COVID-19 rapporteerden ook een grotere twijfel omtrent vaccinatie dan mensen die een grote schrik hadden voor het virus (OR = 5.51; $p < 0,001$). Er werden geen verschillen in vaccinatietwijfel gezien tussen ruraal en stedelijk gebied. Verschillende andere studies schatten de omvang van de twijfel voor COVID-19 vaccinatie op 30-40% van de populatie (125–127). De groep van Gerretsen et al. baseerde zich op het 3C-model van de WHO (= confidence, complacency, and convenience) om determinanten bloot te leggen voor vaccinatietwijfel (128). Zij identificeerden vooral scepticisme tegenover het nut van het vaccin, alsook de inschatting dat COVID-19 niet zo gevaarlijk is, als voornaamste determinanten. Ook een hoge bereidheid tot het lopen van risico's (risk propensity), het stemmen op een rechts-politieke partij en het minder ervaren van negatieve mentale effecten van de COVID-19 pandemie waren gecorreleerd met een hogere graad van vaccintwijfel. Uiteindelijk besloten de auteurs dat het **gebrek aan vertrouwen in het vaccin** en de **lage risicoperceptie** bij mensen omtrent het doormaken van COVID-19 respectievelijk 38% en 21% van de variantie verklaren voor de aanwezige vaccinatietwijfel. Sociodemografische factoren zouden bijdragen tot 13% van de variantie, psychologische determinanten tot 11%. Ook in de studie van Mewhirter et al. blijkt het vertrouwen in het COVID-19 vaccin (= confidence) de belangrijkste predictor te zijn voor vaccinatie (129). Minder belangrijke factoren zijn leeftijd en de eigen risicoperceptie (zowel voor zichzelf als voor anderen) t.o.v. gezondheidsrisico's van COVID-19. Ook de

efficiëntie van het COVID-19 vaccin speelt een rol (125). In de studie van Shu-Fang Shi et al. zou 10.% een vaccin weigeren dat 95% efficiënt is, echter zou 32.4% een vaccin weigeren dat slechts 50% efficiënt is.

Wat **demografische factoren** betreft toonden reeds verschillende studies aan dat **niet-blanken** een hogere graad van vaccinatietwijfel vertonen (130,131). Sommige auteurs vermoeden dat dit verschil te wijten is aan een gebrek aan vertrouwen in het 'blanke, racistische' gezondheidssysteem. In een Amerikaanse bevraging gaf 7/10 van zwarte bevolking aan te denken dat discriminatie in het gezondheidssysteem frequent voorkomt (132). Een groot deel gaf ook aan zelf negatieve ervaringen te hebben gehad met zorgverleners. Verder ligt het koloniale verleden soms nog vers in het geheugen, wanneer blanken in Afrika een vaccin kwamen uittesten. Het feit dat de goed geteste vaccins voorbehouden blijven voor Westerse landen en de 'mindere' vaccins naar Afrika vertrekken, versterkt het gevoel dat Afrika een 'testcentrum' is voor de blanke onderzoekers (133).

Jonge leeftijd lijkt tevens de twijfel te doen toenemen voor COVID-19 vaccinatie (134,135). De invloed van **inkomen** blijft onduidelijk (130,134,136). De **vrouwelijke sekse** lijkt wel gerelateerd aan een hogere graad van vaccinatietwijfel (130,134). **Hoger opgeleiden** accepteren gemakkelijker het vaccin, bovendien blijkt een gebrek aan kennis over het virus/vaccin geassocieerd te zijn met een lagere vaccinatiegraad en hogere gevoeligheid voor desinformatie (136). **Tijdens de zwangerschap** wordt COVID-19 patiënt eveneens moeilijker geaccepteerd. (137).

Psychologische determinanten werden zelden goed bestudeerd in het kader van vaccinatietwijfel. Men kan zich inbeelden dat persoonlijkheidskenmerken, neurotische kenmerken, depressie, angststoornissen, alcohol/druggebruik, een verminderd bewustzijn over gezondheid allen kunnen bijdragen tot het ontstaan van vaccintwijfel (138–142). In Amerika bleek de invloed van **politieke uitspraken** eveneens van belang. Hannah A. Roberts et al. onderscheidden hierbij enerzijds de extreemlinkse vleugel van 'neo-hippies', die gelooft dat een gezonde voeding en levenswijze een betere bescherming biedt dan vaccins (131). Anderzijds was er de extreemrechtse vleugel van Donald Trump die de gezondheidsrisico's van COVID-19 minimaliseerde en de uitspraken van voorname virologen in twijfel trok. De groep van Renee Garett et al. waarschuwt voor de forse toename aan misinformatie via online sociale platforms, alsook voor de mogelijkheden van artificiële intelligentie (AI) om razendsnel verkeerde info te verspreiden over het internet (143).

2.8.3. VACCINATIETWIJFEL VOOR COVID-19 VACCINATIE BIJ HOOG RISICO PATIËNTEN

Hoe groot is de vaccinatietwijfel bij patiënten met een verhoogd risico op complicaties door COVID-19? Slechts weinig studies bestuderen deze subgroep, die uiteindelijk de hoogste gezondheidsrisico's loopt bij het doormaken van de infectie. Richard Tsai et al. voerden een enquête uit bij 21. 943 patiënten met **kanker, auto-immune aandoeningen en chronische longziekte** (144). In totaal gaf 18,6% van de respondenten aan te twijfelen over de vaccinatie. De vaccintwijfel bedroeg in deze subgroepen respectievelijk 13,4%, 19,4% en 17,8%. Als positieve predictoren weerhielden de onderzoekers het tevens gevaccineerd zijn voor influenza (OR 1,53) alsook het vertrouwen hebben in een correcte ontwikkeling van het vaccin (OR 14,04). Vaccintwijfel nam toe bij mensen die reeds COVID-19 doormaakten (OR 0,86), jongere leeftijd (OR 0,83), conservatief politiek gedachtengoed (OR 0,93) en lagere opleidingsgraad (OR 0,90).

Ook in de studie van Hathaway et al. bleek 13,2% van de kanker patiënten te twijfelen over COVID-19 vaccinatie (145). Jongere leeftijd, lagere risico perceptie voor het doormaken van COVID-19 en lage socio-economische status waren voorspellers voor meer vaccinatietwijfel. Kofi Clarke et al. peilden naar vaccintwijfel in een bevraging bij 239 personen met **inflammatoire darmziekte** (IBD) (146). Zo'n 35,6% van de bevraagden uitte twijfels over vaccinatie, met als voornaamste redenen bezorgdheid omtrent de veiligheid van het vaccin (49,4%) alsook twijfel over de efficiëntie van het vaccin (23,5%). Na uitvoering van een univariate regressie analyse waren een eerdere vaccinweigering (OR 8.13 CI 2.90-22.82 p = 0.0001), een eerder tijdstip van invullen van de enquête (OR 2.01 CI 1.17-3.44 p = 0.011) en het reeds doorgemaakt hebben van een COVID-19 infectie (OR 2.55 CI 1.16-5.61 p = 0.0056) geassocieerd met vaccinatietwijfel. De multivariate regressie analyse wees uit dat de leeftijd eveneens een rol speelt, alsook een eerdere weigering van vaccinatie door de patiënt. Een andere studie bij IBD patiënten (18,2% responsgraad) toonde vaccinatietwijfel bij slechts 11,9% van de respondenten (147). Bij jongeren en niet-blanken was de twijfel groter. Een vragenlijst werd gepresenteerd bij 701 **multiple sclerose** patiënten (148). Zo'n 23,4% gaf aan te twijfelen aan het vaccin. Ook hier betekende acceptatie van andere vaccins (griepvaccin) een voorspeller voor acceptatie van het COVID-19 vaccin. Oudere patiënten bleken gemakkelijker het vaccin te accepteren, mensen met een niet-blanke etniciteit boden meer weerstand tegen vaccinatie. Vreemd genoeg was een grotere fysieke handicap eveneens geassocieerd met grotere weerstand tegen vaccinatie (OR = 0,88; 95% CI = 0,80 – 0,96). De groep van Abbasi et al. onderzocht MS patiënten in Iran (149). Aan deze bevraging namen 1479 patiënten deel. Slechts 6.9% weigerde de vaccinatie. Vaccinatietwijfel werd in deze studie geassocieerd met jongere leeftijd, lagere opleidingsgraad, werkloosheid, eerdere vaccinatieweigering (influenza) en een lagere risicoperceptie tegenover het coronavirus. Mensen die niet eerder COVID-19 symptomen opliepen waren in deze studie meer geneigd te twijfelen over vaccinatie. De voornaamste reden voor vaccinweigering was de schrik voor bijwerkingen van het vaccin (58%). Priyanka Gaur et al. onderzochten vaccinatietwijfel bij **reumatoïde artritis** (**RA) patiënten** en bevroegen ook een controle groep. Interessant was dat slechts 54% van de RA patiënten het vaccin wilden, tegenover 67% van de controlegroep. De schrik voor bijwerkingen of het verslechteren van hun aandoening was de voornaamste reden voor twijfel. Een Italiaanse studie bevroeg 1019 **transplant patiënten (nier, lever, long)** (150)**.** Zo'n 5% gaf aan te twijfelen om een derde dosis van het vaccin te accepteren. De schrik voor bijwerkingen (58,8%) en het overtuigd zijn dat het vaccin niet efficiënt is (41,2%) werden als voornaamste redenen opgegeven voor de twijfel. De meta-analyse van Bianchi et al. ging na hoe groot de vaccinatietwijfel bedraagt bij **diabetes** patiënten . De vaccinatietwijfel bedroeg 27,8% in deze subgroep (95 %CI = 15.6-41.9 %). De deelnemers gaven het gebrek aan informatie, de schrik voor bijwerkingen en de schrik voor onveiligheid of inefficiëntie van de vaccins als voornaamste reden om zich niet te vaccineren. De studie van Kolobov et al. bevatte een controlegroep en toonde aan dat in Israël diabetes patiënten meer schrik hadden voor COVID-19 dan niet-diabeten en meer vertrouwen in het vaccin hadden (151). In beide groepen hadden vrouwen meer schrik voor COVID-19 dan mannen, maar ook meer schrik voor bijwerkingen door het vaccin en dus meer twijfel om zich te laten vaccineren. Een studie bij 300 **zwangere vrouwen** toonde aan dat slechts 37% van hen het COVID-19 vaccin wenste indien het vaccin hen aanbevolen werd (152). Vrouwen in het 1ste trimester van de zwangerschap accepteerden het vaccin gemakkelijker dan vrouwen in het derde trimester. **Psychiatrische comorbiditeiten** blijken ook geassocieerd te zijn met een hogere graad van vaccinatietwijfel

volgens een studie bij 14.365 patiënten. In het algemeen stelde 12.3% te twijfelen over het COVID-19 vaccin. De percentages lagen echter significant hoger bij patiënten met een middelen abusus (29,6%), Attention Deficit Hyperactivity Disorder/ADHD (23,3%), Posttraumatisch Stress Syndroom/PTSS (23,1%), bipolaire stoornis (18%), gegeneraliseerde angststoornis (16,5%) en majeure depressie (16,1%).

2.8.4. (SOCIALE) MEDIA EN INTERNET: DE GROEI VAN ONLINE ANTIVACCINATIE BEWEGINGEN

De rol van (sociale) media op beslissingen van het individu mag niet onderschat worden. In de studie van Abrar Al-Hasan et al. werd een negatief effect gezien van het gebruik van sociale media (P = 0.013) en lokale kranten/ TV-programma's (P = 0.006) op de intentie van het individu om zich te laten vaccineren tegen COVID-19 (153). Informatie wordt frequent verstrekt door niet-medisch geschoolde influencers. De onderzoeksgroep van Raquel G. Hernandez et al. onderzochten 1 miljoen tweets omtrent COVID-19 vaccins en stelden vast dat slechts 10% afkomstig was van gezondheidsmedewerkers of academici (154). De activiteit en verdere continue expansie van 'anti-vaccinatienetwerken' op Twitter bleek veel groter dan de netwerken van verdedigers van het vaccinatiebeleid. Op Youtube werd reeds aangetoond dat slechts 17% van de filmpjes over griepvaccinatie een 'pro'-vaccinatie boodschap brengen, tegenover bijna 50% voor filmpjes over mazelen (71). Vermoedelijk investeren anti-vaccinatiebewegingen vooral in aandoeningen die frequent zijn of veel aandacht krijgen. Een andere interessante observatie in deze studie is dat men een hogere tendens zag tot het bekijken van informerende 'pro'-vaccinatiefilmpjes tijdens een piek van de ziekte. Dit zou erop kunnen wijzen dat mensen meer interesse krijgen in positieve berichtgeving over vaccins naarmate de ziekte zwaarder toeslaat. Dezelfde observatie werd gemaakt in een Google Trends analyse, waarin een forse toename van het aantal zoekopdrachten in google gezien werd telkens wanneer COVID-19 piekte (155). Echter toonde deze analyse ook een prompt ontstaan van anti-vaccinatie zoektermen, zelfs nog voor de COVID-19 vaccins op de markt waren. Met de huidige onbeperkte toegang tot internetbronnen kan eender welke berichtgeving (zowel informatie als desinformatie) binnen een recordtijd verspreid raken over de wereld (68).

3. MATERIALEN EN METHODE

3.1. DESIGN VAN DE VAXDOUBT STUDIE

De huidige studie bestond uit het eenmalig aanbieden van een online enquête in de periode 01/12/2022 – 30/04/2023 aan patiënten met verhoogd risico op complicaties door COVID-19. De bevraging was beschikbaar in drie talen (Nederlands, Frans, Engels), dit om zoveel mogelijk patiënten te kunnen includeren. De enquête werd zowel aangeboden aan alle onvolledig gevaccineerde hoog risico patiënten (= groep A) uit twee verschillende huisartspraktijken als aan een controlegroep volledig gevaccineerde risicopatiënten (= groep B). De enquête bestond uit 25 vragen die vier domeinen bestreken:

- Domein 1 = inzameling van demografische gegevens in beide onderzoeksgroepen
- Domein 2 = polsen naar vaccinatiestatus en eventueel aanwezige vaccinatietwijfel

- Domein 3 = risicoperceptie die leeft bij de patiënten, alsook de redenen waarom zij twijfelen het vaccin te nemen.
- Domein 4 = polsen naar de infobronnen die de patiënten aanspreken om info over COVID-19 te vergaren. Wie vertrouwen ze het meest ? Onder welke vorm wensen zij info over de COVID-19 situatie te ontvangen? Deze info kan als basis dienen voor een kwaliteit verbeterend project.

De studie had zowel een kwantitatieve als een kwalitatieve component. Het kwantitatieve onderdeel trachtte de vaccinatiegraad bij de risicopatiënten op het ogenblik van de afname van de enquêtes in kaart te brengen, alsook factoren te identificeren die weerstand tegen vaccinatie kunnen voorspellen. Het kwalitatieve aspect van dit onderzoek uitte zich in de open vragen van de enquête, waarbij getracht werd te achterhalen waarom deze patiënten precies sceptisch staan t.o.v. vaccinatie en welke ideeën bij hen leven hieromtrent.

3.2. SELECTIE VOOR DEELNAME AAN DE STUDIE

3.2.1. GEHANTEERDE DEFINITIES

- Een **volledig gevaccineerde patient** kreeg reeds 1 dosis Johnson & Johnson, of ≥ 2 dosissen Pfizer/Moderna/ Astra Zeneca.
- Een **onvolledig gevaccineerde patiënt** kreeg slechts 1 dosis Pfizer/Moderna/Astra Zeneca toegediend.
- Een **ongevaccineerde patiënt** kreeg geen enkele dosis COVID-19 vaccin.
- Patiënten worden geselecteerd als zijnde **'hoog risico'** voor het optreden van complicaties door COVID-19 op basis van de risicocategorieën die opgesteld werden door de Hoge Gezondheidsraad (HGR). Dit zijn de HGR adviezen 9618, 9622, 9641 en 9655.

3.2.2. SELECTIE VAN PATIENTEN EN INDELING IN STUDIEGROEPEN

Via de statistische module van CareConnect werd in beide huisartspraktijken nagegaan wie in de praktijk hoog risico patiënt is en wie niet. De selectie gebeurde op basis van de bestaande gecodeerde voorgeschiedenis binnen het GMD alsook de voorgeschreven medicatie (bv. antihypertensiva gebruik) of opgemeten parameters (bv. BMI). Vervolgens werd manueel in het dossier nagegaan of de patiënt niet/onvolledig/volledig gevaccineerd is voor COVID-19 (informatie afkomstig van Vacinnet.be). De bestaande comorbiditeiten werden per patiënt geregistreerd alsook enkele demografische en persoonlijke gegevens: leeftijd, geslacht, nationaliteit en contactgegevens.

De niet-/onvolledig gevaccineerde hoog risico patiënten werden allen opgenomen in de studie binnen **studiegroep A**. Aangezien de controlegroep van volledig gevaccineerde hoog risico patiënten veel groter was dan de eerste, werd uit deze groep patiënten een representatief random sample genomen (even groot als studiegroep A). Dit sample vormde **onderzoeksgroep B**.

3.2.3. INCLUSIE CRITERIA

- **Groep A** = Alle risicopatiënten zoals gedefinieerd door de hoge gezondheidsraad (HGR) in april 2021 (inclusief de zwangere vrouwen), die zich niet wensen te laten vaccineren tegen COVID-19, of twijfelen of zij een vaccin wensen. Zij kunnen ongevaccineerd of reeds deels gevaccineerd zijn.
- **Groep B** = Alle risicopatiënten zoals gedefinieerd door de hoge gezondheidsraad (HGR) in april 2021 (inclusief de zwangere vrouwen), die zich wel wensen te laten vaccineren voor COVID-19, of reeds volledig gevaccineerd werden.

Een overzicht van de geïncludeerde comorbiditeiten kan u terugvinden in **bijlage 4.**

3.2.4. EXCLUSIE CRITERIA

- Patiënten < 18 jaar: zij kunnen zich niet laten vaccineren zonder toestemming van derden (ouders, voogd). In welke mate vaccinatie hun eigen keuze was en niet die van hun ouders, is moeilijk te onderzoeken zonder systematische bevraging, wat buiten de scope van deze studie ligt.
- Patiënten ≥ 18 jaar met hoog risico op COVID-19 complicaties die om één of andere reden nog geen kans kregen om zich te vaccineren (nieuwe inwijkelingen bijvoorbeeld) en dus slechts ongevaccineerd zijn omdat ze nog geen opportuniteit kregen om zich te laten vaccineren.
- Patiënten met dementie (Alzheimer, frontotemporaal, vasculair, Creutzfeldt-Jacob,…) behoren eveneens tot de risicopatiënten, doch afname van een enquête bij hen is niet op betrouwbare wijze mogelijk.
- Patiënten > 5 jaar na diagnose van kanker, die reeds in remissie zijn en geen immunosupressieve behandeling meer krijgen.
- Andere ziekten die genoemd worden op Orphanet dan diegenen die in **bijlage 4** van dit document opgesomd worden.
- Patiënten met zware psychiatrische aandoeningen (schizofrenie, depressie, persoonlijkheidsstoornissen, bipolaire stoornis, verstandelijke handicap en dergelijke) worden tevens genoemd in de adviezen van de hoge gezondheidsraad. Op basis van expert opinion werd geopperd dat zij mogelijks minder kunnen instaan voor hun eigen veiligheid ten opzichte van het virus. Aangezien deze populatie moeilijk te bevragen is en tevens geen aangetoond verhoogd risico op complicaties heeft, wordt zij niet opgenomen in de studie.
- Hetzelfde geldt voor de categorie ‘kwetsbare groepen’ (mensen die dicht opeen wonen, immigranten, daklozen, sekswerkers, bedlegerige patiënten en dergelijke) en risicoberoepen (HGR advies 9641). Het opsporen van deze mensen ter inclusie in de studie levert praktische moeilijkheden op, ook al door de vage definiëring van wat ‘kwetsbaar’ is en tevens is geen causaliteit aangetoond dat zij een verhoogd risico op COVID-19 complicaties hebben.
- Zeldzame aandoeningen (Syndroom van Down e.a.). Deze categorie wordt beschreven volgens de hoge gezondheidsraad, maar is dusdanig vaag gedefinieerd dat deze categorie niet in deze studie betrokken wordt.

- Patiënten bij wie de taalbarrière zodanig groot is, dat niet met zekerheid kan nagegaan worden of zij de vragen van de enquête goed begrijpen.

3.3. INTERVENTIES

3.3.1. UITNODIGING TOT DEELNAME AAN DE STUDIE, GDPR, INFORMED CONSENT

Patiënten werden door de hoofdonderzoeker telefonisch en/of per e-mail gecontacteerd. Hierbij werd hen kort uitgelegd dat het om een anonieme enquête gaat in het kader van een thesis, die zij ofwel in de dokterspraktijk ofwel thuis konden invullen. Wanneer de patiënt zich bereid toonde tot deelname, werden met hem/haar de informed consent en informatieformulieren overlopen. Ook de GDPR werd besproken. De patiënt kreeg vervolgens een 'deelname code' toegestuurd, waarmee hij/zij de enquête online en op anonieme wijze kon invullen.
Wanneer de patiënt niet wenste deel te nemen werd hem/haar gevraagd waarom, met de optie om hierop niet te antwoorden.

3.3.2. ONLINE ENQUÊTE 'VAXDOUBT'

Aan alle patiënten van zowel groep A als groep B werd een online enquête voorgelegd (platform Qualtrics), bestaande uit 25 vragen.
Deze waren ingedeeld in vier domeinen:

- Domein 1 = inzameling van demografische gegevens in beide onderzoeksgroepen
- Domein 2 = polsen naar vaccinatiestatus en eventueel aanwezige vaccinatietwijfel
- Domein 3 = risicoperceptie die leeft bij de patiënten, alsook de redenen waarom zij twijfelen het vaccin te nemen.
- Domein 4 = polsen naar de infobronnen die de patiënten aanspreken om info over COVID-19 te vergaren. Wie vertrouwen ze het meest ? Onder welke vorm wensen zij info over de COVID-19 situatie te ontvangen? Deze info kan als basis dienen voor een kwaliteit verbeterend project.

De vragen werden in een zo eenvoudig mogelijke taal geformuleerd, suggestieve vragen werden zoveel mogelijk vermeden. De vragen werden in willekeurige volgorde aangeboden, alsook de antwoordmogelijkheden. Antwoorden werden wel in een vaste volgorde aangeboden indien zij een gradatie/scoring impliceerden (vb. Absoluut ongevaarlijk – neutraal – extreem gevaarlijk). In geval van kwalitatieve vragen werd telkens ook de antwoordoptie 'andere' aangeboden. Deze optie voorkwam dat de patiënt gedwongen werd een antwoordmogelijkheid te kiezen waar hij/zij niet achter stond. Er werd een Nederlandstalige, Engelstalige en Franstalige versie van de enquête aangeboden, net als voor het informed consent formulier en de bijhorende informatie over GDPR.

3.3.3. ETHISCHE COMMISSIE, GDPR EN GEGEVENSBESCHERMING

Een gedetailleerd studieprotocol werd opgesteld en voorgelegd aan de Commissie Medische Ethiek (CME) van U.Z. Brussel. Goedkeuring werd bekomen op 25/05/2022. Ook de GDPR formulieren en informed consent formulieren werden door deze commissie beoordeeld en goedgekeurd. Deze formulieren werden met elke deelnemer overlopen en getoetst op begrip. In tweevoud werden zij ondertekend door de deelnemende patiënt alsook de onderzoeker.
De patiënt kreeg vervolgens een 'deelname code' die gegenereerd werd voor elke deelnemer. Deze codes lieten hem/haar toe op volledig anonieme wijze de online enquête in te vullen. De lijsten met deelname codes en bijhorende patiënten identiteiten werden enkel op niet-digitale wijze bewaard door de onderzoeker, op twee veilige niet-toegankelijke plaatsen, waarbij de identiteiten niet op dezelfde plaats bewaard werden als de deelname codes. De lijsten werden samen met de studieresultaten (excel spreadsheet) na afloop van de studie overhandigd aan de promotor (Prof. Dr. Dirk Devroey). De codes en bijhorende patiëntennamen worden niet langer dan noodzakelijk voor de studie bewaard.
Voor de data verwerking en presentatie van de resultaten werden enkel gecodeerde gegevens gebruikt.

3.4. COLLECTIE EN VERWERKING VAN DE DATA

3.4.1. DATA COLLECTIE

Demografische gegevens, contactgegevens en informatie over comorbiditeiten werden bekomen via de statistische module van CareConnect Home Practitioner. Zij werden eveneens bevraagd in het eerste deel van de enquête ter controle en aanvulling voor eventueel onvolledige medische dossiers.
De enquête verliep via het online platform Qualtrics. De resultaten werden na het beëindigen van de studie manueel overgenomen in een Microsoft Excel document en binair gecodeerd voor verdere statistische verwerking. De resultaten werden vervolgens voorgelegd aan mede-onderzoekers bedreven in het statistisch behandelen van deze studie data en het bepalen van de statistische relevantie van de studieresultaten.

3.4.2. STATISTISCHE VERWERKING VAN DE DATA

De vaccinatiegraad bij de hoog risico patiënten werd berekend, zowel voor de dokterspraktijk in Lendelede als voor deze in Kortrijk. Verdere statistische analyse gebeurde door middel van het software pakket Python.
De predictor variabelen (leeftijd, geslacht, BMI, comorbiditeiten, nationaliteiten) werden getest door middel van een chi-kwadraat test van onafhankelijkheid. Predictoren waarvoor de nulhypothese (= geen effect) verworpen kon worden werden hiermee gedetecteerd. Enkel de predictoren die een significantie cutoff van $p < 0.2$ bereikten werden opgenomen voor verdere analyse door middel van een multivariabel logistisch regressie model. Deze cutoff is iets minder streng dan de conventionele cutoff voor significantie aangezien het de bedoeling is om potentiële predictor variabelen te identificeren eerder dan een hypothese te testen. In de analyse werd een

nieuwe predictor variabele geïntroduceerd: 'het hebben van meer dan één risicofactor'. Dit was noodzakelijk aangezien niemand in de studie 'geen enkele risicofactor' had waardoor er geen referentie bestond voor analyse. Deze studie vergeleek dan ook patiënten met slechts één risicofactor tegenover patiënten die meer dan één risicofactor hebben. Aangezien de meeste mensen een Belgische nationaliteit hebben werden de odds ratio's van andere nationaliteiten (vb. Noord-Afrikaans) bepaald ten opzichte van het hebben van de Belgische nationaliteit. Op gelijkaardige wijze werd de leeftijdscategorie 50-59 jaar als referentie gebruikt om de andere leeftijdsgroepen te toetsen.

De resultaten van de multivariabele logistische regressie werden gepresenteerd als odds ratio's (OR) met bijhorende p-waarden (cutoff < 0.05) en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

4. RESULTATEN

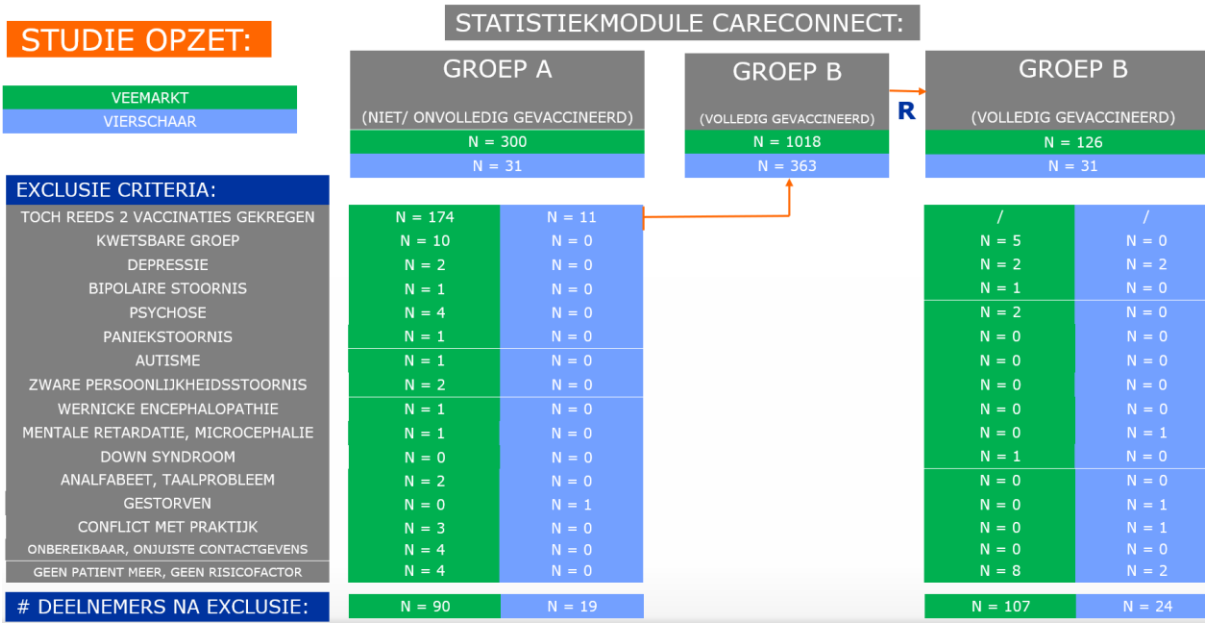
4.1. VERLOOP VAN DE STUDIE

Doordat na aanvang van de studie pas bleek dat de vaccinatiestatus, weergegeven door de geautomatiseerde statistische lijsten in het programma CC Home Practitioner (die ook door eerstelijns zorgverleners gebruikt werden tijdens de COVID-19 pandemie om risicopatiënten te detecteren) niet altijd overeenstemde met de werkelijkheid, moest deze informatie voor elke hoog risico patiënt manueel gecontroleerd worden in het globaal medisch dossier. Dit tijdrovende proces was niet ingerekend in het protocol, waardoor de studie vertraging opliep en de looptijd van de studie verlengd werd tot en met januari 2023, met goedkeuring van het ethisch comité. Het gevolg hiervan was dat niet-bestudeerde variabelen zoals epidemiologische veranderingen van het virus (verminderende virulentie) en veranderingen in risicoperceptie bij de ondervraagden mogelijks meer interfereren met de resultaten van de studie.

4.2. SELECTIE EN UITVAL VAN DEELNEMERS AAN DE STUDIE

De statistische module van CareConnect Home Practitioner gaf bij aanvang van de studie voor huisartsenpraktijk Veemarkt te Kortrijk aan dat 300 patiënten niet-gevaccineerd waren voor COVID-19 (zie figuur 2). Na manuele controle in het GMD van de patiënten bleek echter dat 174 van deze patiënten alsnog gevaccineerd zijn. Zij werden dan ook opgenomen in de groep volledig gevaccineerden voor verdere analyse. In werkelijkheid ging het dus om 126 niet-/onvolledig gevaccineerden. Zesendertig van hen werden geëxcludeerd omwille van zware psychische problemen, afwezigheid van risicofactoren voor COVID-19 na manuele controle in het GMD (of 'kwetsbare groep' als enige risicofactor), ontbrekende contactgegevens, analfabetisme en anderstaligheid of omwille van conflict met de praktijk/overstappen naar een andere praktijk. In totaal werden 90 patiënten toegewezen aan onderzoeksgroep A (niet-/onvolledig gevaccineerd). In dezelfde huisartsenpraktijk werden 1018 hoog risico patiënten gedetecteerd die volledig gevaccineerd waren voor COVID-19. Een random sample van 126 patiënten werd hieruit genomen voor deelname aan de studie in onderzoeksgroep B (volledig gevaccineerd).

Uiteindelijk werden 19 van hen geëxcludeerd uit groep B omwille van gelijkaardige redenen als in onderzoeksgroep A. Eén patiënt werd geëxcludeerd omwille van Down syndroom. In totaal werden 107 patiënten weerhouden voor deelname in onderzoeksgroep B.

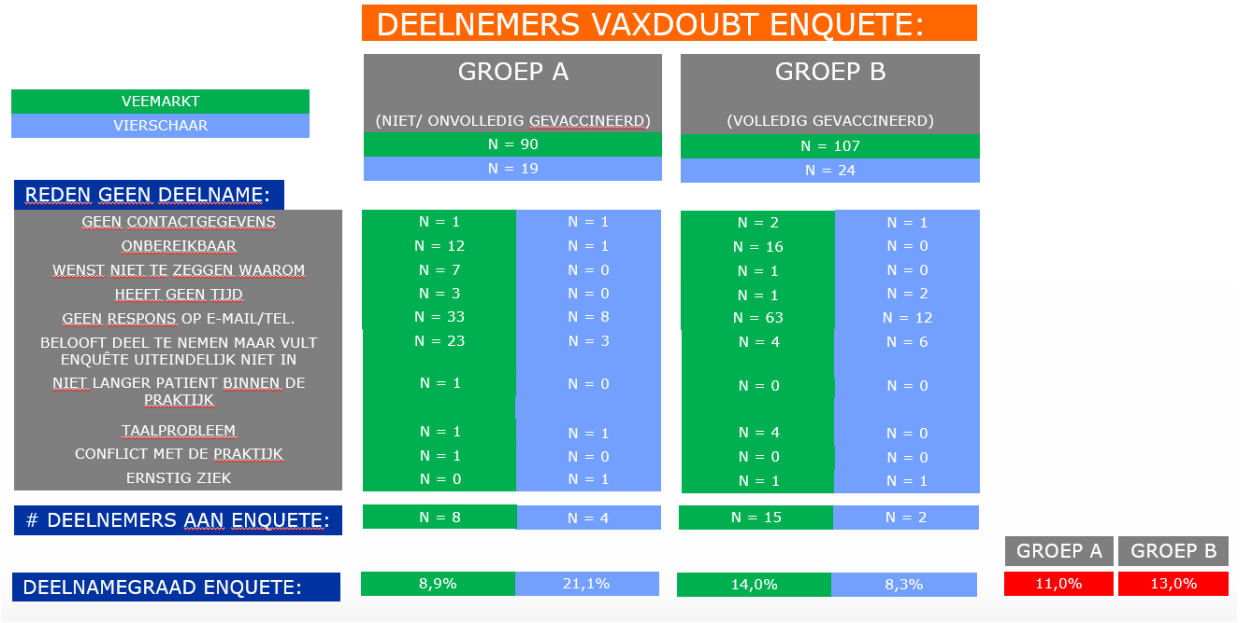


Figuur 2: Selectie en exclusie van deelnemers aan de VAXDOUBT enquête.

In de praktijk Vierschaar te Lendelede detecteerde het programma CareConnect 31 niet-/onvolledig gevaccineerde hoog risico patiënten. Een manuele zoektocht in de GMD's leverde op dat 11 van hen toch gevaccineerd waren. Eén patiënt werd geëxcludeerd omwille van overlijden tijdens het verloop van de studie. In totaal werden 19 participanten toegewezen aan onderzoeksgroep A (niet-/onvolledig gevaccineerd). In praktijk Vierschaar waren 363 hoog risico patiënten volledig gevaccineerd voor COVID-19. Op volledig random wijze werden uit deze groep 31 patiënten geselecteerd en toegewezen aan onderzoeksgroep B (volledig gevaccineerd). Zeven patiënten hiervan werden geëxcludeerd omwille van psychische problemen, mentale retardatie, afwezigheid van risicofactoren of conflict met de praktijk of overlijden tijdens het verloop van de studie. In totaal werden 24 patiënten geïncludeerd in onderzoeksgroep B voor deelname aan de enquête.

4.3. ANALYSE VAN DE DEELNEMERS AAN DE 'VAXDOUBT' ENQUETE

De participatiegraad aan de VAXDOUBT vragenlijst bedroeg slechts 11.0% in groep A (niet gevaccineerd) en 13.0% in groep B (volledig gevaccineerd). De voornaamste redenen waarom patiënten niet deelnamen worden opgesomd in figuur 3. Een groot deel van de patiënten was onbereikbaar (zowel na twee telefonische contactpogingen als via e-mail) en kon dus niet uitgenodigd worden. Bovendien reageerden heel wat patiënten niet op de uitnodiging voor de enquête. Opvallend is dat voornamelijk in groep A heel wat patiënten beloofden deel te nemen, maar dit uiteindelijk niet deden. In totaal vulden 29 personen de VAXDOUBT enquête in.



Figuur 3: Deelnamegraad aan de VAXDOUBT enquête. Redenen voor het niet invullen van de enquête.

Tabel 2 geeft een overzicht van de demografische factoren van de deelnemers aan de VAXDOUBT enquête. De verhouding man/vrouw bij de deelnemers bleef goed bewaard per onderzoeksgroep wanneer men deze vergelijkt met de totale onderzoekspopulatie. Echter namen verhoudingsgewijs in groep A (niet-gevaccineerd) veel personen deel in de leeftijdsgroepen 30-39 jaar en 60-65 jaar. In onderzoeksgroep B (volledig gevaccineerd) waren de vijftigplussers oververtegenwoordigd ten opzichte van de overige leeftijdscategorieën. Zowat 82.7% van de deelnemers aan de VAXDOUBT bevraging had de Belgische nationaliteit. Drie personen waren van Oost-Europese origine (10% van de respondenten), één persoon had een West-Europese afkomst. Mensen met andere nationaliteiten (die nochtans aanwezig waren in de onderzochte populatie) werden ondanks het voorzien van een meertalige enquête en de mogelijkheid om een tolk in te roepen in het geheel niet bereikt. Wat comorbiditeiten betreft hadden de deelnemers vaker een BMI > 30 en hypertensie dan verwacht in de totale onderzoekspopulatie. Diabeten, patiënten met coronair syndroom/ angor/ thrombosen/ COPD of kanker waren enkel vertegenwoordigd in onderzoeksgroep B. Patiënten met chronisch leverlijden of astma werden enkel in onderzoeksgroep A gezien. Met uitzondering van arteriële hypertensie en obesitas waren er voor de overige comorbiditeiten slechts weinig deelnemers. Er nam niemand deel met diabetes type 1, CVA of een immuniteitsstoornis. Ook zwangeren onthielden zich volledig van deelname aan de studie.

KENMERK:	GROEP A (niet gevaccineerd)	GROEP B (volledig gevaccineerd)
Totaal aantal responsen:	12	17
Geslacht:		
Man	5 (41.6%)	8 (47.1%)
Vrouw	7 (58.3%)	9 (53.0%)
Leeftijd:		
18-29	1 (8.3%)	1 (5.9%)
30-39	4 (33.3%)	0
40-49	2 (16.7%)	3 (17.6%)
50-59	2 (16.7%)	7 (41.2%)
60-65	3 (25.0%)	6 (35.3%)
Nationaliteit:		
Belg	8 (66.7%)	16 (94.1%)
Oost-Europa	3 (25%)	0
West-Europa	0	1 (5.9%)
Noord-Afrika	0	0
Zuid-Afrika	0	0
Midden-Oosten	0	0
Noord-Amerika	0	0
Zuid-Amerika	0	0
Azië	0	0
Risicofactor:		
BMI > 25	1 (8.3%)	1 (5.9%)
BMI > 30	6 (50.0%)	7 (41.2%)
BMI > 35	2 (16.7%)	4 (23.6%)
AHT	5 (41.7%)	8 (47.0%)
Diabetes type 2	0	3 (17.6%)
Diabetes type 1	0	0
CNI	0	1 (5.9%)
AMI, angor, coronair syndroom, thrombose	0	5 (29.4%)
Hartfalen, kleplijden	1 (8.33%)	1 (5.9%
Hartritmestoornis	1 (8.33%)	1 (5.9%)
Astma	1 (8.33%)	0
COPD, interstitiële pneumonie	0	1 (5.9%)
CVA	0	0
Epilepsie, neuropathie, MS	1 (8.33%)	2 (11.8%)
Chronische hepatitis, leverlijden, ethyl	2 (16.7%)	0
Zwangerschap	0	0
Kanker	0	4 (23.5%)
Immuniteitsstoornis	0	0

Tabel 2: Demografische kenmerken en verdeling van comorbiditeiten bij de deelnemers aan de VAXDOUBT bevraging.

4.4. VACCINATIEGRAAD BIJ HOOG RISICOPATIËNTEN IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

In huisartsenpraktijk Veemarkt werden in totaal 1144 hoog risicopatiënten geïdentificeerd. Onder hen bleken 1018 volledig gevaccineerd voor COVID-19. Dit leverde een vaccinatiepercentage van 88,9% op. In praktijk Vierschaar te Lendelede werden in totaal 383 patiënten gedetecteerd als hoog risico patiënten. Hiervan waren 363 individuen gevacccineerd, wat resulteerde in een vaccinatiegraad van 94,8%.

De vaccinatiegraad bij hoog risico patiënten tussen 18 – 65 jaar bleek dus hoog in beide huisartsenpraktijken (88,9% en 94,8% respectievelijk). Toch was een niet te verwaarlozen aandeel van deze patiënten onvolledig of niet-gevaccineerd. Bovendien wees een verdere analyse van de data uit dat 23.7% van de initieel gevaccineerden geen enkele booster kreeg (tabel 3). Een groot aandeel (41.2%) van de volledig gevaccineerden hield het bij één booster en kreeg geen tweede boosterprik. Slechts 35.1% van de patiënten die het volledige basisschema van de COVID-vaccinatie doorlopen hadden, kreeg uiteindelijk een tweede boosterprik.

Vaccinatiestatus:	GROEP A (niet gevaccineerd)	Groep B (volledig gevaccineerd)
Vaccinatiestatus:		
0 keer gevaccineerd	102 (93.6%)	0 (0%)
1 keer gevaccineerd	7 (6,4%)	1 (0,8%)
2 keer gevaccineerd	0 (0%)	30 (22,9%)
3 keer gevaccineerd	0 (0%)	54 (41,2%)
4 keer gevaccineerd	0 (0%)	44 (33,6%)
5 keer gevaccineerd	0 (0%)	2 (1,5%)

Tabel 3: Vaccinatiestatus van alle geïncludeerde patiënten bij aanvang van de studie. Weergave met absolute (relatieve) aantal patiënten binnen elke onderzoeksgroep.

4.5. DEMOGRAFISCHE FACTOREN EN COMORBIDITEITEN DIE GEASSOCIEERD ZIJN MET VACCINATIETWIJFEL

Tabel 4 geeft een overzicht van de verschillen tussen onderzoeksgroepen A en B betreffende de demografische factoren en comorbiditeiten. Voor de variabelen waarvoor een afhankelijkheid aangetoond werd door de chi-kwadraat test worden tevens de odds ratio (OR), p-waarde en 95% betrouwbaarheidsintervallen weergegeven (na multivariabele logistische regressie). Er werd voor de variabele '**leeftijd**' gezien dat zij multicollineariteit vertoont ten opzichte van de comorbiditeiten. Met andere woorden beïnvloeden de leeftijd en de comorbiditeiten elkaars effecten op de vaccinatiestatus. Men kan in tabel 5 duidelijk zien dat het aantal andere risicofactoren toeneemt met de leeftijd. Er werd er dus voor gekozen om de variabele 'leeftijd' uit het model weg te laten, om de betrouwbaarheid van de analyse van andere risicofactoren te verhogen. Het **vrouwelijke geslacht** en een **jongere leeftijd** van de patiënt lijken op het eerste zicht geassocieerd te zijn met het weigeren van vaccinatie, echter is dit verschil niet significant. De odds om volledig gevaccineerd te zijn is zo'n 85% lager indien men de **Oost-Europese nationaliteit** heeft, indien alle andere variabelen constant blijven (OR 0.145, p-waarde 0.015, 95% CI 0.030 – 0.692). **Ook Noord-Afrikanen** (gebieden rond de Middellandse Zee) zijn meer geneigd zich niet te laten vaccineren (OR 0.099, p-waarde 0.033, 95% CI 0.012 – 0.834). **Aziaten** lijken eveneens meer te twijfelen, maar deze conclusie is moeilijker te trekken aangezien slechts twee deelnemers aan de studie van Aziatische oorsprong waren. Er werd geen effect aangetoond voor mensen **van West-Europese, Zuid-Afrikaanse** (gebieden ten zuiden van de Middellandse zeegordel) en **Zuid-Amerikaanse oorsprong**. Er waren geen **Noord-Amerikaanse deelnemers**, conclusies voor Zuid-Amerika kunnen ook niet getrokken worden door het kleine aantal deelnemers.

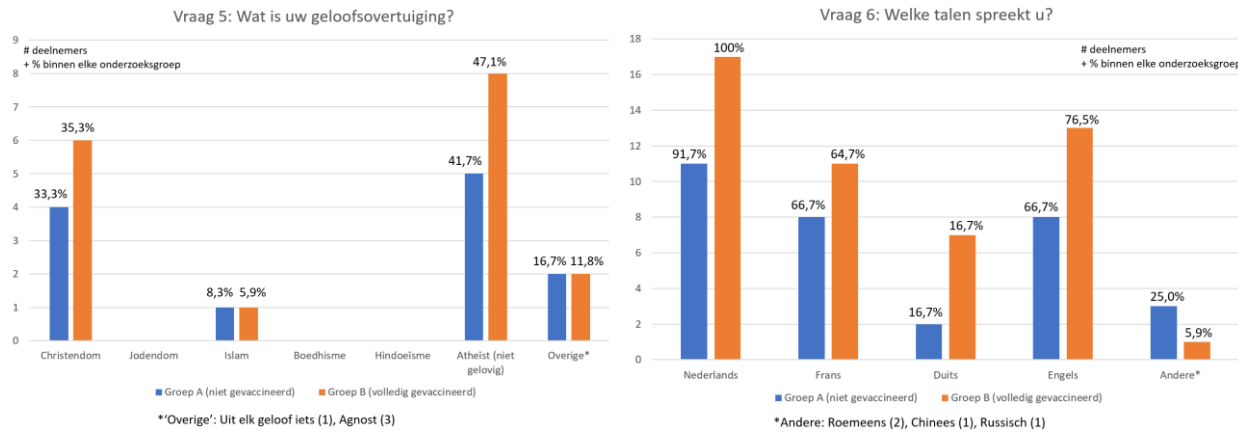
Variabele:	GROEP A (niet/onvolledig gevaccineerd)	GROEP B (volledig gevaccineerd)	OR	p-waarde	CI (95%)
Aantal deelnemers:	109 (45,4%)	131 (54,6%)			
Geslacht:					
- **Man**	46 (42,2%)	65 (49,6%)			
- **Vrouw**	63 (57,8%)	66 (50,4%)			
Leeftijd:					
- **18-29**	17 (15,6%)	18 (13,7%)	0.689	0.387	0.297 – 1.602
- **30-39**	26 (23,9%)	18 (13,7%)	0.484	0.079	0.215 – 1.088
- **40-49**	25 (22.9%)	25 (19%)	0.748	0.455	0.349 – 1.603
- **50-59**	29 (26,6%)	45 (34,4%)			
- **60-65**	12 (11%)	25 (19%)	1.275	0.580	0.539 – 3.019
Nationaliteit:					
- **Belg**	66 (60,6%)	101 (77,1%)			
- **Oost-Europa**	10 (9,2%)	2 (1,5%)	0.145	0.015	0.030 – 0.692
- **West-Europa**	10 (9,2%)	13 (9,9%)	0.834	0.691	0.340 – 2.044
- **Noord-Afrika**	8 (7,3%)	1 (0,8%)	0.099	0.033	0.012 – 0.834
- **Zuid-Afrika**	8 (7,3%)	8 (6,1%)	0.887	0.828	0.300 – 2.619
- **Midden-Oosten**	4 (3,7%)	5 (3,8%)	0.784	0.727	0.199 – 3.080
- **Noord-Amerika**	0 (0%)	0 (0%)	/	/	/
- **Zuid-Amerika**	1 (0,9%)	1 (0,8%)	0.626	0.744	0.038 – 10.409
- **Azië**	2 (1,8%)	0 (0%)	0	0.998	0.000 - ∞

Tabel 4: Verdeling van de demografische factoren voor beide onderzoeksgroepen. De onafhankelijk variabelen zijn dichotoom van aard en werden door middel van logistische regressie geanalyseerd. Ze worden in de tabel weergegeven als absolute frequentie (relatieve frequentie) in elke studiegroep.

Meer dan 1 risicofactor: Leeftijd:	Ja	Nee	Verhouding Ja/Nee
18-29 jaar	8	27	0.30
30-39 jaar	13	31	0.42
40-49 jaar	19	31	0.61
50-59 jaar	53	21	2.52
60-65 jaar	22	15	1.47
Totaal:	115	125	240

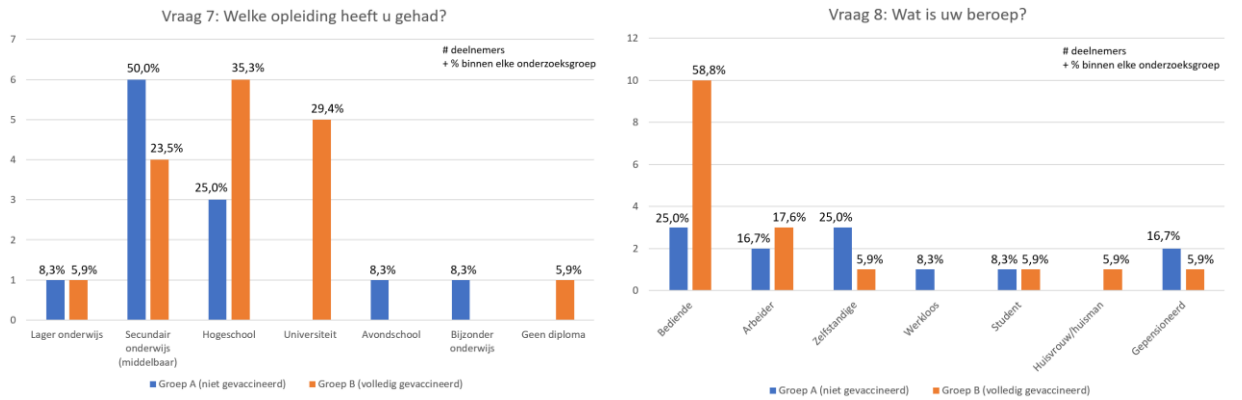
Tabel 5: Effect van de leeftijd op het hebben van multimorbiditeit (= aanwezigheid van meerdere andere risicofactoren).

Uit de resultaten van de enquête (figuur 4) blijkt dat **geloofsovertuiging** weinig invloed heeft op het al dan niet gevaccineerd zijn van een individu. Men dient wel op te merken dat heel wat godsdiensten niet vertegenwoordigd waren bij de deelnemers (jodendom, boedhisme, hindoeïsme), de meeste deelnemers waren atheïsten en christenen. Gevaccineerden lijken de **Germaanse talen (Nederlands, Engels, Duits)** vaker machtig te zijn dan niet-gevaccineerden. Zo'n 25% van de niet-gevaccineerden spreekt talen die verschillend zijn van de Belgische landstalen.



Figuur 4: invloed van geloofsovertuiging en de taal op vaccinatiegedrag.

Ook de **scholingsgraad** heeft een invloed op de vaccinatiegraad (figuur 5). Zo'n 25% van de niet-gevaccineerden werd opgeleid aan de hogeschool, de overige niet-gevaccineerden bezitten hoogstens een diploma secundair onderwijs. Dit staat in schril contrast tegenover de gevaccineerden, bij wie 29.4% universitair opgeleid is en 35.3% in bezit is van een diploma aan de hogeschool. Het jobstatuut lijkt ook richtinggevend te zijn. Circa 59% van de gevaccineerden heeft een bediendenstatuut, bij de niet-gevaccineerden bedraagt dit slechts 25%. Zelfstandigen lijken dan weer eerder geneigd om zich niet te laten inenten.



Figuur 5: invloed van de opleidingsgraad en het jobstatuut op de vaccinatiegraad voor COVID-19.

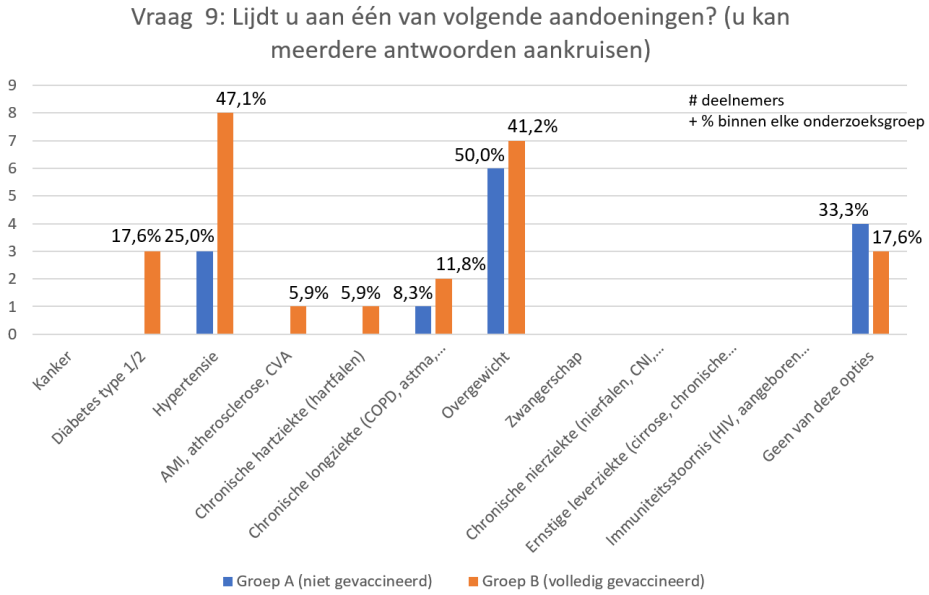
In tabel 6 kan men de verdeling zien van **de comorbiditeiten** in beide onderzoeksgroepen (op basis van gegevens uit de globale medische dossiers). Aangezien patiënten met een hogere leeftijd doorgaans meer comorbiditeiten hebben, werd de variabele leeftijd niet mee betrokken in het model. Men kan daarnaast niet uitsluiten dat de verschillende comorbiditeiten elkaars effecten onderling beïnvloeden. Voor de variabelen 'BMI > 25' en '> 1 morbiditeit hebben' werden statistisch significante effecten gemeten. **Mild overgewicht (BMI > 25)** (OR 2.813, p-waarde 0.026, 95% CI 1.135 – 6.973) spoort mensen aan tot vaccinatie. Ook **het hebben van meer dan één aandoening (OR 2.410, p-waarde 0.002, 95% CI 1.383 – 4.199)** verhoogt sterk de kans dat iemand gevaccineerd is tegen COVID-19. Hoewel voor de variabele '**coronair en perifeer arterieel vaatlijden'** (OR 3.150, p-waarde 0.061, 95% CI 0.948 – 10.469) net geen statistische significantie bereikt wordt, kan men een mogelijk verband vermoeden. Andere statistisch niet-significante voorspellers van vaccinatie zijn **chronisch nierlijden** (OR 1.878, p-waarde 0.479,

95% CI 0.328 – 10.742), **kanker** (OR 2.630, p-waarde 0.141, 95% CI 0.726 – 9.528) en **auto-immuunstoornissen** (OR 2.026, p-waarde 0.315, 95% CI 0.511 – 8.032). Opvallend is dat het hebben van **ernstig overgewicht (BMI > 30)** , **diabetes** of **hypertensie (AHT)** geen rol lijkt te spelen in het feit of mensen zich laten vaccineren of niet. Ook **zwangerschap** lijkt geen voorspeller voor COVID-19 vaccinatie, er bevinden zich echter weinig zwangeren in de analyse. Er werden meer patiënten met **chronisch leverlijden (hepatitis, cirrose, pancreatitis, leverfalen)** (OR 0.690, p-waarde 0.497, 95% CI 0.236 – 2.018) gezien bij de niet-gevaccineerden dan bij de gevaccineerden! Ook voor patiënten met **chronisch longlijden (COPD, astma)** of **neurologische aandoeningen (CVA, epilepsie, neuropathieën)** lijkt die trend te bestaan, doch ze is statistisch niet significant. **Hartfalen patiënten** lijken ook wat sceptischer te zijn tegenover vaccinatie, hoewel deze conclusie onzeker is aangezien weinig deelnemers hartfalen hadden.

Variabele:	GROEP A (niet/onvolledig gevaccineerd)	GROEP B (volledig gevaccineerd)	OR	p-waarde	95% CI
- **Aanwezigheid van > 1 comorbiditeit**			2.410	0.002	1.383 – 4.199
- **BMI > 25**	12 (11%)	24 (18,3%)	2.813	0.026	1.135 – 6.973
- **BMI > 30**	33 (30,3%)	43 (32,8%)	1.758	0.106	0.888 – 3.483
- **BMI > 35**	19 (17.4%)	24 (18,3%)	1.528	0.308	0.677 – 3.450
- **AHT, pulmonale AHT**	29 (26,6%)	41 (31,3%)			
- **Diabetes type 2/1, prediabetes, zwangerschapsdiabetes**	17 (15,6%)	25 (19,1%)			
- **CNI**	2 (1,8%)	6 (4,6%)	1.878	0.479	0.328 – 10.742
- **AMI, angor, coronair syndroom, thrombose, longembolie, perifeer arterieel lijden, aorta aneurysma**	4 (3,7%)	16 (12,2%)	3.150	0.061	0.948 – 10.469
- **Hartfalen, kleplijden, ritmestoornis**	3 (2,8%)	2 (1,5%)			
- **Astma, COPD, OSAS, idiopathische interstitiële pneumonie**	14 (12,8%)	12 (9,2%)			
- **CVA, epilepsie, neuropathie, MS, spina bifida, congenitale paraplegie, Marie-Charcot-Tooth, Hirsschprung**	9 (8,3%)	7 (5,3%)			
- **Chronische hepatitis, leverlijden, hemochromatose, cirrose, pancreatitis**	12 (11%)	8 (6,1%)	0.690	0.497	0.236 – 2.018
- **Zwangerschap**	3 (2,8%)	3 (2,3%)			
- **Kanker (borst CA, long, colon, blaas, acute leukemie, MGUS, cervix, choriocarcinoma, maligne melanoma, spino, prostaat)**	4 (3,7%)	13 (9,9%)	2.630	0.141	0.726 – 9.528
- **Auto-immune stoornissen, splenectomie, tbc, HIV, MGUS, psoriasis, bechterew, acute leukemie, sjögren)**	3 (2,8%)	11 (8,4%)	2.026	0.315	0.511 – 8.032

Tabel 6: Verdeling van de comorbiditeiten voor beide onderzoeksgroepen. De onafhankelijk variabelen zijn dichotoom van aard en werden door middel van logistische regressie geanalyseerd. Ze worden in de tabel gepresenteerd in hun absolute frequentie (relatieve frequentie) in elke studiegroep. Daarnaast worden ook de odds ratio (OR), p-waarde en het 95% betrouwbaarheidsinterval weergegeven. BMI (body mass index), AHT (arteriële hypertensie), CNI (chronische nierinsufficiëntie, AMI (acuut myocard infarct), COPD (chronic obstructive lung disease), OSAS (obstructief slaap apneu syndroom), CVA (cerebrovasculair accident), MS (multiple sclerosis), CA (carcinoma), MGUS (Monoclonal gammopathy of undertermined significance), tbc (tuberculosis), HIV (human immunodeficiency virus).

De comorbiditeiten werden niet enkel opgehaald via het globaal medisch dossier (GMD), maar ook actief bevraagd tijdens de enquête. Interessant hierbij is dat 17.6% van de gevaccineerden beweert geen comorbiditeiten te hebben, bij niet-gevaccineerden bedraagt deze negatieve autorapportage zelfs 33.3%. Een controle in het globaal medisch dossier van deze patiënten wees daarentegen wel degelijk op aanwezigheid van risicofactoren.



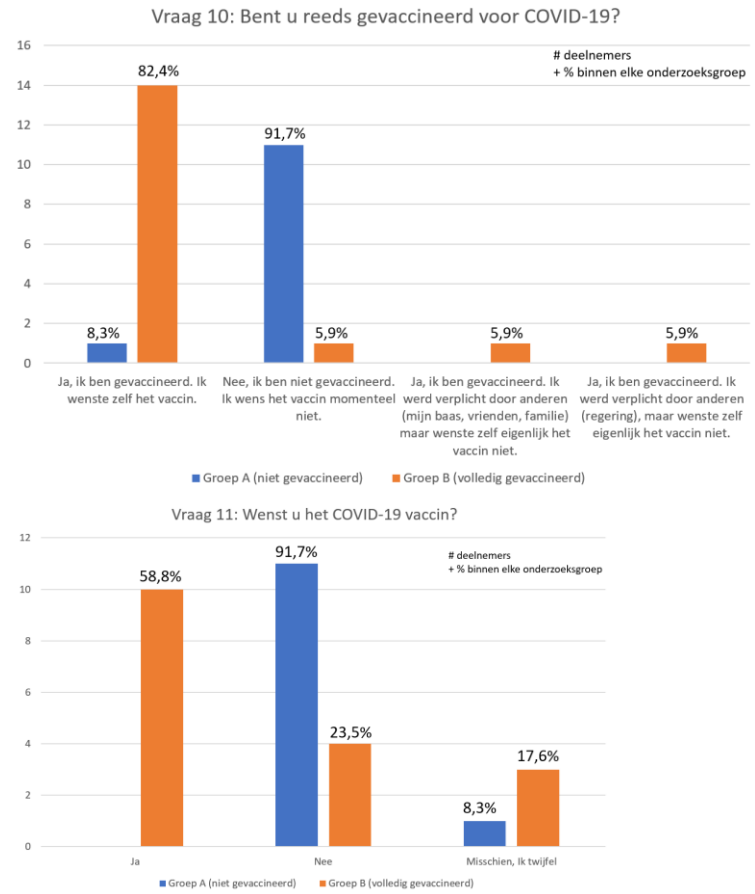
*Geen van deze opties: BMI > 30 (3), BMI > 35 (1), AHT (1), hartritmestoornis (2), hartklepinsufficiëntie (2), acute leukemie (1), cervix carcinoma (1)

Figuur 6: zelfgerapporteerde comorbiditeiten bij de deelnemers aan de VAXDOUBT studie.

4.6. HUIDIGE MOTIVATIE BIJ HOOG RISICO PATIENTEN OM ZICH TE LATEN INENTEN TEGEN COVID-19

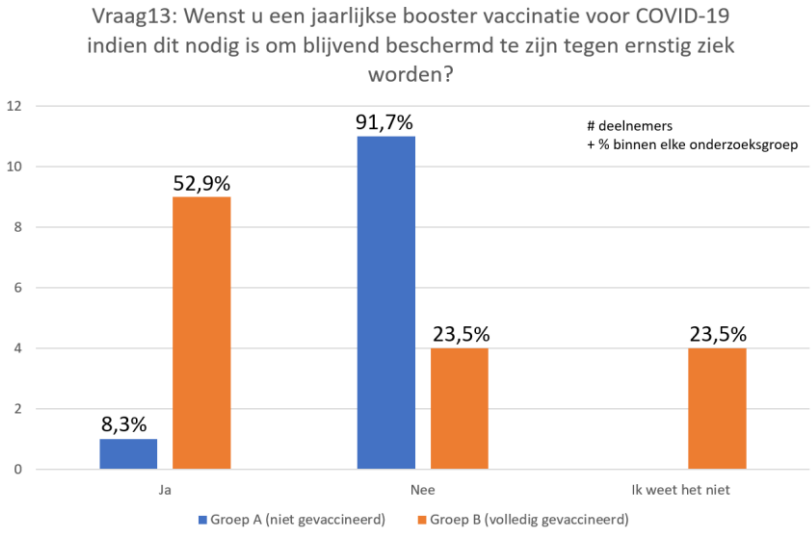
De VAXDOUBT studie ging na of gevaccineerden **intrinsiek gemotiveerd** waren om zich te laten vaccineren tegen COVID-19, of dit deden onder druk van anderen. Het goede nieuws is dat 82.4% van de gevaccineerden aangeven dat ze zelf kozen voor vaccinatie. Amper 5.9% geeft aan verplicht geweest te zijn door de nabije omgeving (vrienden, familie). Eenzelfde percentage geeft aan dat de overheid hen verplichtte tot vaccinatie, hoewel ze zelf het vaccin niet wensten.

Ondanks het feit dat de onderzoekspopulatie hoog risico patiënten betreft, neemt de **motivatie voor verdere inenting door middel van booster vaccinaties** sterk af. Bij de initieel volledig gevaccineerden geeft 58.8% aan nog steeds kandidaat te zijn voor COVID-19 vaccinatie. Echter geeft 23.5% aan dit niet meer te wensen en 17.6% van de gevaccineerden twijfelt of ze nog verdere vaccinaties zullen accepteren. Bij de niet-gevaccineerden is 91,7% nog steeds rotsvast overtuigd om zich niet te laten vaccineren, nog geen tien procent laat weten te twijfelen hieromtrent.



Figuur 7: Intrinsieke motivatie voor COVID-19 vaccinatie, huidige motivatie voor COVID-19 vaccinatie.

In onderzoeksgroep A (niet-gevaccineerden) stelt 91.7% van de deelnemers een **jaarlijkse booster voor COVID-19** niet te willen overwegen, ook al blijkt dit nodig om blijvend beschermd te zijn tegen de gevolgen van COVID-19. Eén persoon (8.3%) geeft aan dit wel te doen. Bij de volledig gevaccineerden (groep B) wenst amper de helft (52.9%) van de patiënten een jaarlijkse booster om blijvende protectie te verkrijgen. Bijna een kwart (23.5%) van de gevaccineerden ziet een jaarlijkse booster niet zitten, hetzelfde aantal (23.5%) heeft twijfels hieromtrent.

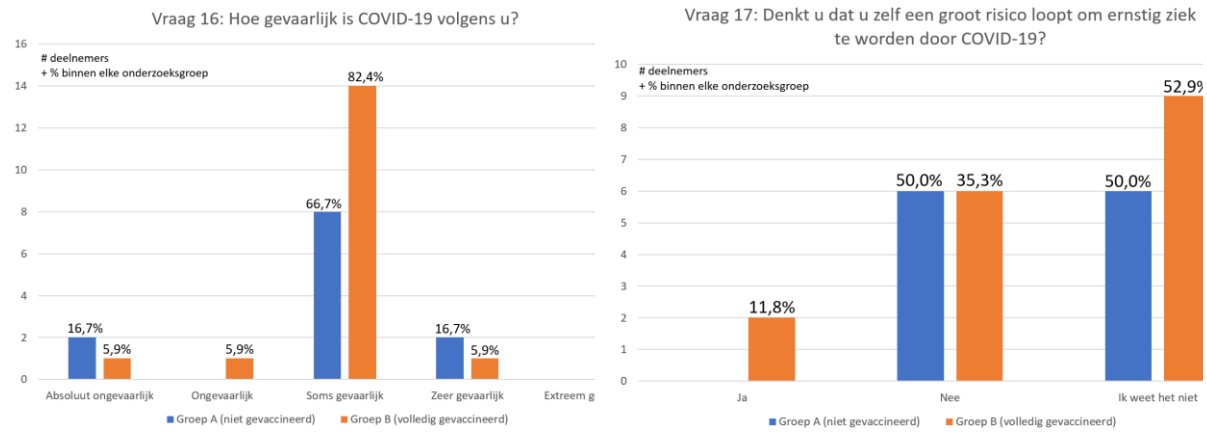


Figuur 8: Motivatie van hoog risico patiënten voor een eventuele jaarlijkse booster vaccinatie tegen COVID-19.

4.7. RISICOPERCEPTIE BIJ HOOG RISICO PATIËNTEN

Op de vraag 'Hoe gevaarlijk is COVID-19 volgens u?' antwoordt 82,4% van de gevaccineerden dat het virus soms gevaarlijk kan zijn. Bij de niet-gevaccineerden is 66,7% hiervan overtuigd. De meerderheid van de patiënten schat dus toch in dat het virus enig gevaar kan inhouden. Slechts een minderheid stelt dat het virus absoluut ongevaarlijk is.

Wanneer men de patiënten daarnaast vraagt om het risico in te schatten dat zijzelf lopen op een ernstig ziektebeloop antwoordt 50% van de niet-gevaccineerden dat dit risico laag is. De andere helft kan dit niet inschatten. Ook bij gevaccineerden kan 52,9% van de deelnemers het eigen risico moeilijk inschatten, 35,3% schat het risico laag in.



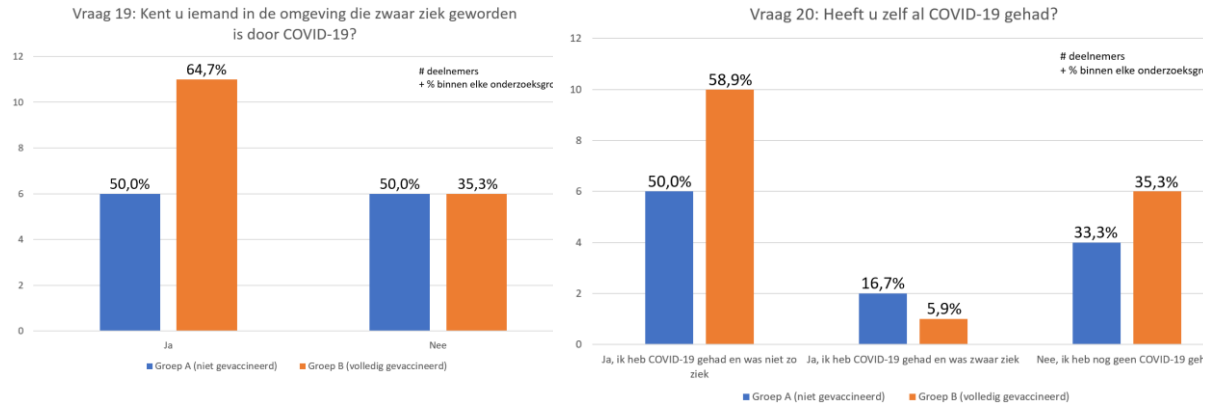
Figuur 9: Risico perceptie bij de deelnemers over de gevaren van COVID-19.

4.8. INVLOED VAN DE EIGEN ERVARINGEN MET COVID-19 OP HET VACCINATIEGEDRAG

Bij de volledig gevaccineerden kennen beduidend meer patiënten iemand in de naaste omgeving die zwaar ziek geworden is door de gevolgen van COVID-19. Niettemin heeft ook 50% van de niet-gevaccineerden weet van iemand in de omgeving die ernstig ziek werd door het virus.

In beide onderzoeksgroepen rapporteert ongeveer een derde van de participanten dat ze zelf nog geen COVID-19 doormaakten. Twee niet-gevaccineerden geven aan zwaar ziek geweest te zijn als gevolg van het coronavirus, ten opzichte van slechts één deelnemer bij de volledig gevaccineerden.

Bij de gevaccineerden meldt 58,9% een milde vorm van COVID-19 doorgemaakt te hebben, bij de niet-gevaccineerden bedraagt dit percentage 50,0%.

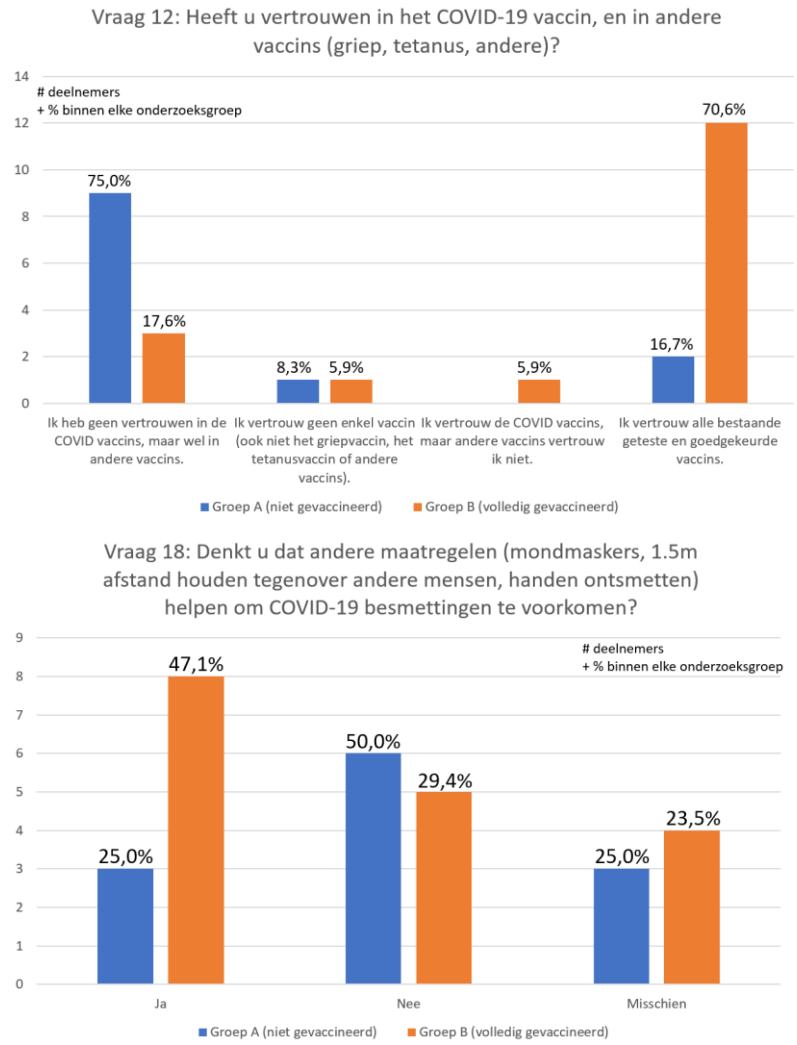


Figuur 10: Invloed van de eigen ervaringen met COVID-19 op het vaccinatiegedrag.

4.9. VERTROUWEN IN HET COVID-19 VACCIN EN IN ANDERE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Uit de VAXDOUBT bevraging blijkt dat het vertrouwen in vaccinaties groot blijft bij volledig gevaccineerde hoog risico patiënten. Zo'n 70,6% zegt in alle bestaande en goedgekeurde vaccins vertrouwen te hebben. Toch zegt een substantieel deel (17,6%) geen vertrouwen te hebben in de COVID-19 vaccins, ondanks het feit dat ze het volledige vaccinatieschema doorliepen. Zij geven aan wel vertrouwen te stellen in andere vaccins zoals het griep- en tetanusvaccin. De situatie is sterk verschillend bij de niet-gevaccineerden, waar 75% van de bevraagden geen vertrouwen heeft in COVID-19 vaccins. Belangrijk te vermelden is dat deze mensen wel vertrouwen hebben in andere bestaande vaccins. Het wantrouwen lijkt dus sterk gebonden aan de COVID-19 vaccins. Opvallend is ook dat 16,7% van de niet-gevaccineerden stelt te vertrouwen in alle bestaande en goedgekeurde vaccins, ook al zijn zij zelf niet gevaccineerd.

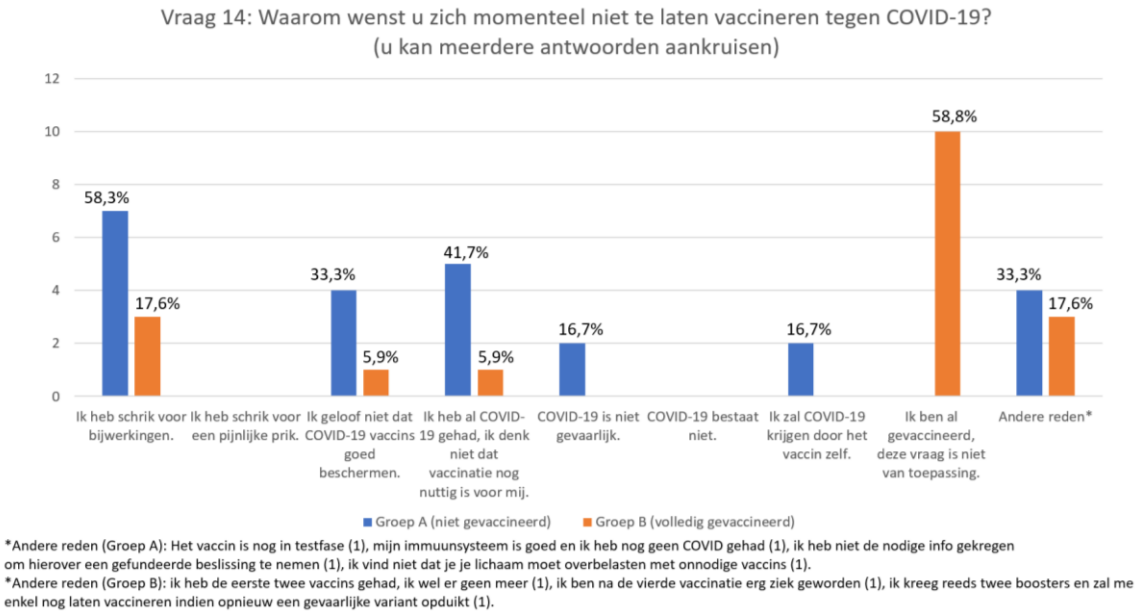
Bij de volledig gevaccineerde risicopatiënten meent minder dan vijftig procent van de participanten dat andere preventieve maatregelen tegen COVID-19 (zoals mondmaskers, anderhalve meter afstand houden, handen ontsmetten) nuttig zijn om de verspreiding van het virus tegen te gaan. Bij de niet-gevaccineerden is het geloof in deze preventieve acties nog veel kleiner: slechts 25% is ervan overtuigd dat ze nut hebben. Zowel bij gevaccineerden als niet-gevaccineerden zegt een kwart van de deelnemers niet te weten of mondmaskers nuttig kunnen zijn. De helft van de niet-gevaccineerden gelooft niet in de preventieve maatregelen, bij de volledig gevaccineerden is dit 29,4%.



Figuur 11: Vertrouwen in COVID-19 vaccins en andere preventieve maatregelen bij hoog risico patiënten.

4.10. REDENEN OM ZICH NIET TE LATEN VACCINEREN TEGEN COVID-19

Er werd de respondenten van de enquête ook gevraagd wat de precieze reden is dat zij het COVID-19 vaccin weigeren. Hierbij kregen zij ook de optie om zelf extra redenen aan te brengen. Zowel de volledig gevaccineerden als de niet-gevaccineerden geven als majeure reden voor vaccinweigering de schrik voor bijwerkingen op (17,6% versus 58,3%). Bij de niet-gevaccineerden is 41,7% van de participanten ervan overtuigd dat vaccinatie niet langer nuttig is voor hen aangezien ze reeds COVID-19 doormaakten. Bovendien gelooft 33,3% van de niet-gevaccineerden niet dat de COVID-19 vaccins een goede protectie bieden tegen het virus. Eén persoon denkt dat COVID-19 niet gevaarlijk is, een ander heeft schrik dat hij COVID-19 zal krijgen als gevolg van het vaccineren. Andere bezorgdheden bij niet-gevaccineerden en gevaccineerden worden vermeld in figuur 12.

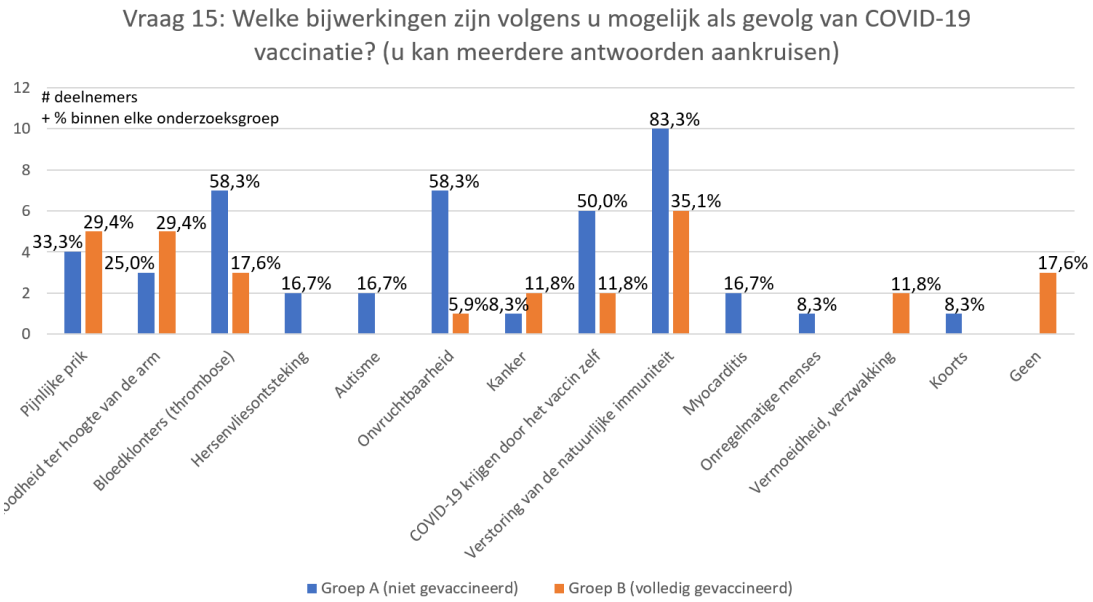


Figuur 12: redenen voor weigering van vaccinatie tegen COVID-19 bij hoog risico patiënten.

4.11. KENNIS OVER DE BIJWERKINGEN VAN COVID-19 VACCINS BIJ PATIENTEN

In de vijftiende enquêtevraag werd nagegaan hoe goed patiënten op de hoogte zijn van de mogelijke bijwerkingen van COVID-19 vaccinaties. Hierbij werden bewezen bijwerkingen opgenomen in de bevraging, maar ook niet-bewezen bijwerkingen die vaak door antivaccinatie campagnes verspreid worden online.

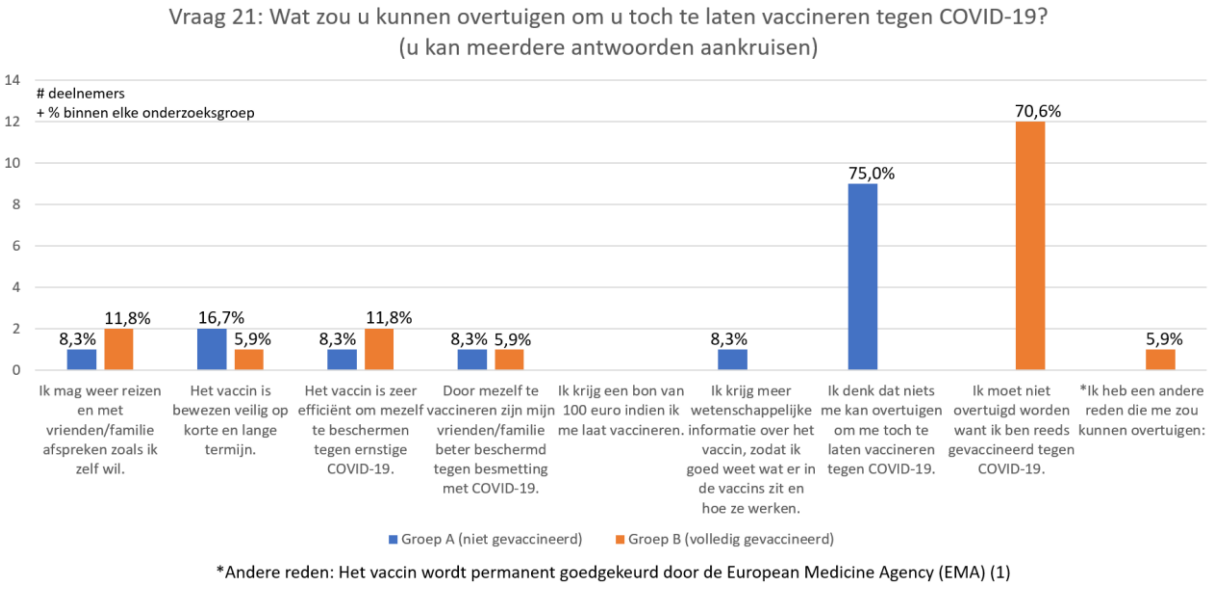
Reeds wetenschappelijk bewezen bijwerkingen zoals een pijnlijke prik, lokaal erytheem ter hoogte van de injectieplaats, koorts, trombose en myocarditis worden slechts hoogstens door een derde van respondenten erkend als mogelijke neveneffecten. Van myocarditis zijn slechts twee mensen op de hoogte. De bewezen bijwerkingen worden over het algemeen minder frequent erkend door de niet-gevaccineerden, met uitzondering van de meest ernstige bijwerkingen: vorming van bloedklonters en myocarditis.



Figuur 13: Kennis over bijwerkingen van COVID-19 vaccinaties bij hoog risico patiënten.

4.12. MANIEREN OM NIET-GEVACCINEERDEN ALSNOG TE OVERTUIGEN

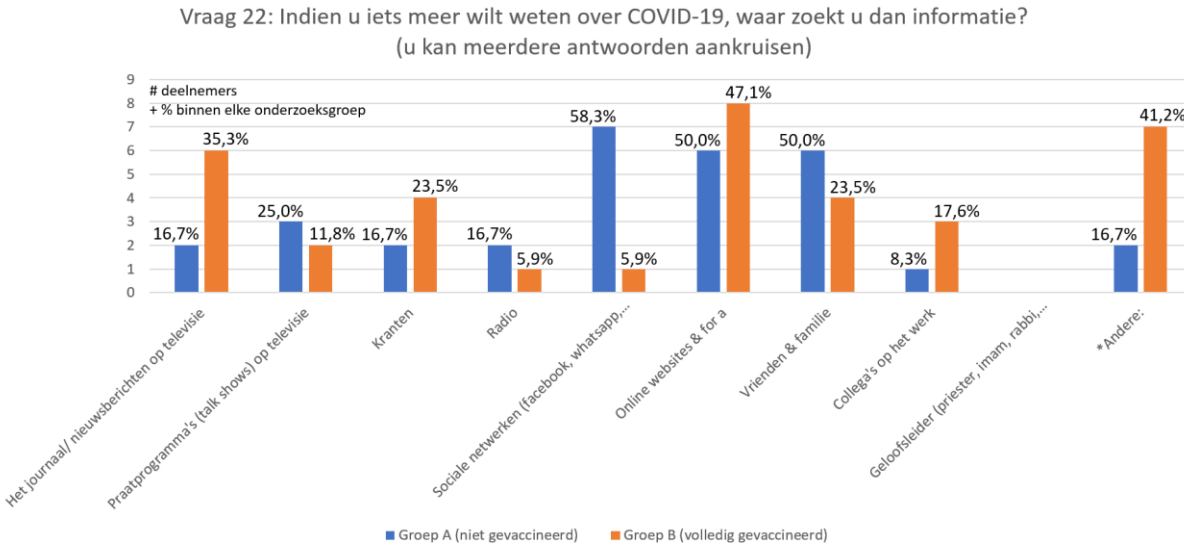
In de bevraging werd gepolst naar mogelijkheden om niet-gevaccineerden alsnog te overtuigen om zich te laten inenten. Meer dan 70% van de gevaccineerden stelt niet overtuigd te moeten worden. Echter 75% van de niet-gevaccineerden beweert dat niemand hen kan overtuigen om zich te laten vaccineren tegen COVID-19. De veiligheid en efficiëntie van het vaccin op korte en lange termijn, de vrijheid om te reizen en vaccineren om de eigen familieleden te beschermen zijn andere redenen die vernoemd worden. Niemand is te stimuleren door middel van een bon van 100 euro.



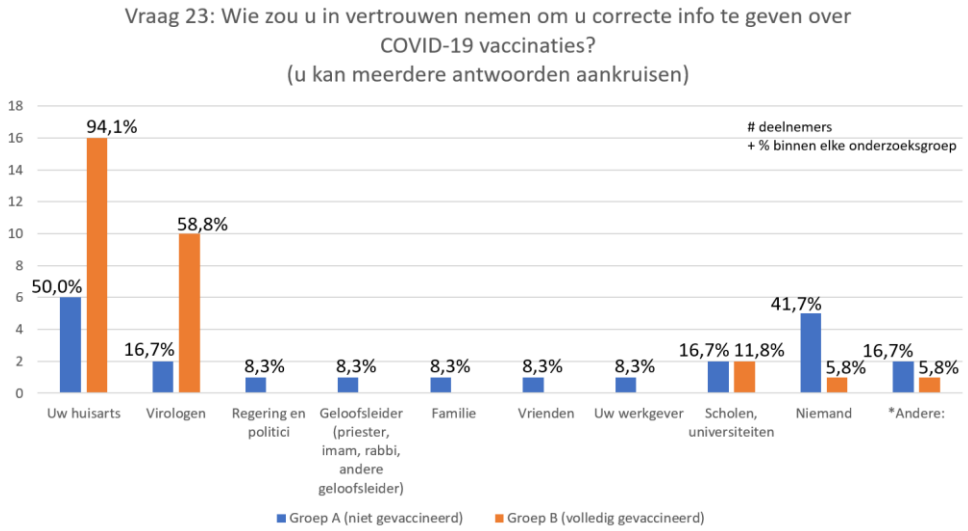
Figuur 14: Manieren om niet-gevaccineerden alsnog te overtuigen om zich te laten inenten.

4.13. GEBRUIK VAN INFOBRONNEN DOOR (NIET)-GEVACCINEERDEN

Gevaccineerden informeren zichzelf voornamelijk over COVID-19 en vaccinaties via online websites & fora (47.1%), artsen en wetenschappelijke studies (41.2%), het journaal op televisie (35.3%) en kranten of vrienden/familie (elk 23.5%) (figuur 15). Een groot verschil bestaat met niet-gevaccineerden, die zich vooral beroepen op sociale netwerken zoals facebook (58.3%), online websites & fora (50%), vrienden/familie (50%) en talk shows (25%).



*Andere (Groep A): Arts-specialist (1), ik ben blij dat we niet meer dagelijks bestookt worden met info over COVID-19 (1)
*Andere (Groep B): Huisarts (4), Arts-specialist (1), Wetenschappelijke studies (1), Virologen (1), hoe minder ik wist over COVID hoe geruster ik was (1)



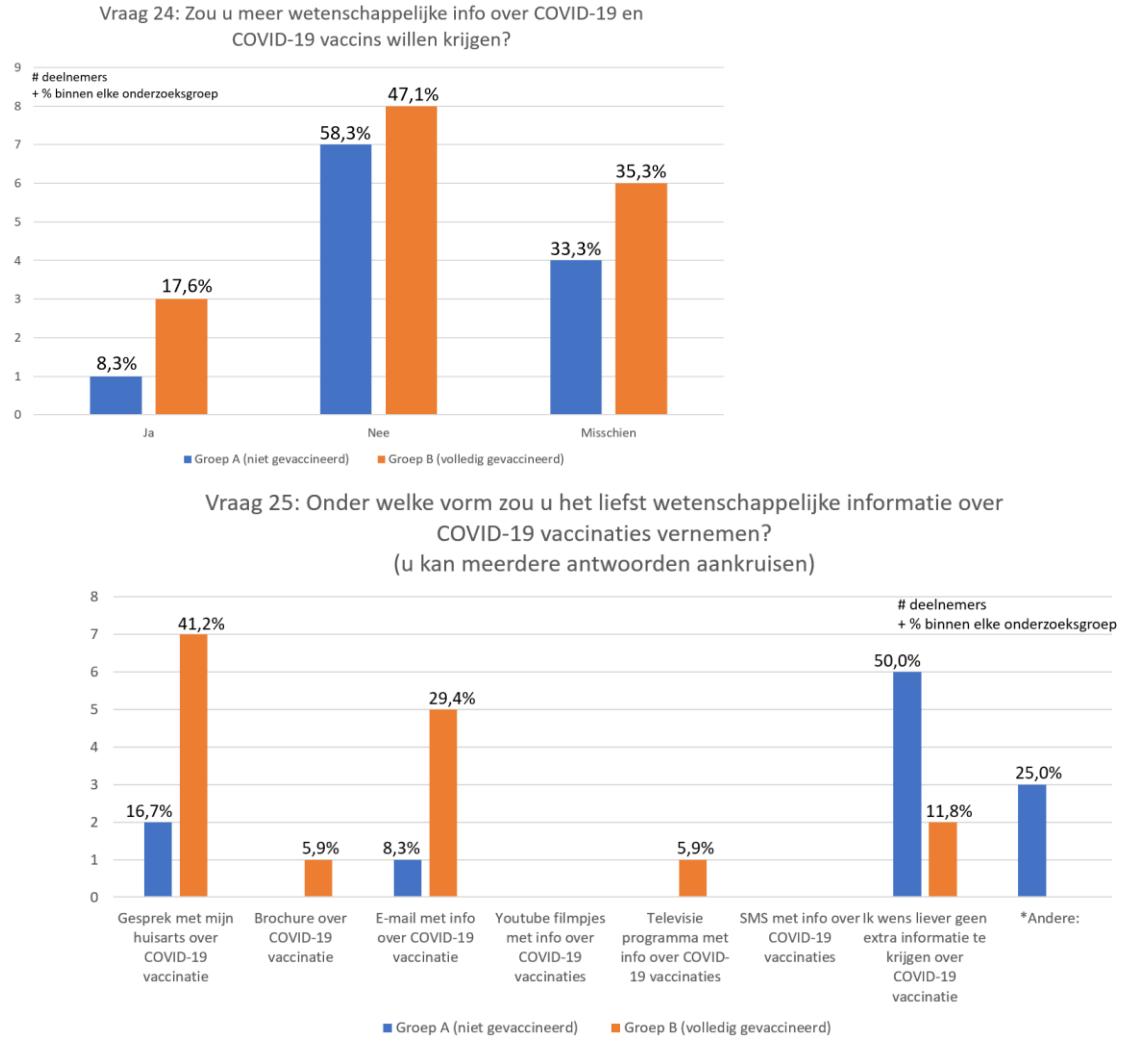
*Andere (Groep A): Eén infobron zou ik in elk geval nooit vertrouwen (1), ik zou verschillende infobronnen vergelijken: indien er geen match is dan klopt er iets niet (
*Andere (Groep B): Arts-specialist (1)

Figuur 15: Gebruik van infobronnen door (niet)-gevaccineerden. Wie wordt als infogever vertrouwd?

De overgrote meerderheid van de gevaccineerden (94.1%) zou eerst en vooral zijn/haar huisarts in vertrouwen nemen om juiste info te verschaffen over COVID-19 vaccinaties. Ook het vertrouwen in virologen ligt redelijk hoog (58.8%). Bij de niet-gevaccineerden blijft de huisarts de voorkeurspersoon, hoewel het vertrouwen veel lager ligt (slechts 50% van de bevraagden). Het vertrouwen in virologen is nog veel lager (slechts 16.7% en bijna de helft (41.7%) van de niet-gevaccineerden stelt niemand te vertrouwen.

4.14. WENS NAAR MEER INFORMATIE OVER COVID-19 VACCINATIES

Zowel bij gevaccineerden als bij niet-gevaccineerden geeft ongeveer de helft van de respondenten aan liever geen info meer te krijgen over COVID-19 vaccinaties (figuur 16). Ongeveer éénderde van de deelnemers in beide onderzoeksgroepen laat de deur op een kier en stelt misschien meer info te wensen. Bij de gevaccineerden verlangt slechts 17.6% naar meer informatie, ten opzichte van 8.3% bij de niet-gevaccineerden. De volledig gevaccineerde deelnemers verkiezen een gesprek met hun huisarts (41.2%) of een e-mail met informatie over COVID-19 vaccinaties (29.4%) als format voor infoverstrekking. Bij de niet-gevaccineerden geeft 75% van de respondenten aan geen info te wensen of deze niet te betrouwen.



*Andere: Optreden van bijwerkingen bij mensen in mijn omgeving (1), Debat/programma waarin mensen die weten waarover ze praten vertegenwoordigd zi van verschillende plaatsen/disciplines en waarbij iedereen kan meekijken (1), Geen enkele info die gestuurd is door media/ politiek/ farma industrie. Het is moeilijk om de dag van vandaag nog betrouwbare info te verkrijgen (1).

Figuur 16: Wens naar informatie over COVID-19 vaccinatie, alsook het geprefereerde format hiervoor.

5. DISCUSSIE

Wanneer men specifiek de **vaccinatiegraad voor COVID-19** evalueert voor het basisschema bij de 'jongere' hoog risico patiënten (18-65 jaar) blijkt deze in beide huisartspraktijken hoog te zijn (94.8% voor Lendelede, 88.9% voor Kortrijk). Dit percentage ligt zelfs hoger dan de algemene vaccinatiegraad binnen deze huisartspraktijken, wat erop wijst dat ook de jongere hoog risico patiënten (< 65 jaar) initieel sterk gemotiveerd waren om zich te laten vaccineren. Zorgwekkend is dat 23.7% van de initieel volledig gevaccineerden geen enkele boosterprik kreeg. De **interesse in vaccinatie tegen COVID-19** leek bij deze patiënten tijdens het verloop van de pandemie verder te dalen: 41% van de gevaccineerde hoog risico patiënten hield het bij één booster vaccin, slechts 33.6% kreeg een vierde prik. Een klein percentage (1.5%) kreeg vijf vaccins. Bij de interpretatie van deze data moet met verschillende dingen rekening gehouden worden. Enerzijds werd er op het ogenblik van verdelen van de tweede booster voor COVID-19 niet langer door de overheid aanbevolen de volledige populatie te vaccineren: vooral 80-plussers met comorbiditeiten (zowel in rusthuizen als erbuiten), immuun-gecompromitteerde patiënten en zorgverleners waren toen de doelwitgroepen (156). Vervolgens sloten ook de vaccinatiecentra, wat de drempel voor vaccinatie verhoogd kan hebben. Patiënten konden vanaf 1 januari 2023 wel nog terecht bij hun huisarts of apotheker indien zij een COVID-19 booster wensten (157). Bovendien was de distributie van de derde booster op het moment van registreren van studiedata nog maar pas van start gegaan. Mogelijks boden de onderzochte patiënten zich dus nadien nog aan voor vaccinatie. De virulentie van het virus nam in deze periode sterk af wat de risicoperceptie bij de patiënt kan beïnvloed hebben (158). Niet te onderschatten is de verandering in vaccinatiestrategie in deze periode: de patiënt werd niet langer actief uitgenodigd om zich te laten vaccineren, maar diende op eigen initiatief deze stap te ondernemen. Het mogelijke voordeel van een 'nudge'[2] bij wijze van een tekstboodschap gericht aan hoog risico patiënten werd hiermee verloren terwijl reeds aangetoond werd, onder meer voor griepvaccinatie, dat dergelijke boodschap de vaccinatiegraad kan verhogen (159,160). In deze studies werd een tweemalige volledig vrijblijvende uitnodiging per sms (waarbij benadrukt werd dat het vaccin voor de patiënt klaarligt) als meest efficiëntie interventie gezien.

De cijfers voor de vaccinatiegraad in de huidige studie zijn enigszins lager dan deze die Sciensano in haar rapport van 04/04/2023 naar voor bracht: zij stelden bij personen met minimum één risicofactor een vaccinatiegraad vast van 90% voor het basisschema, dalend tot 83% voor de eerste booster en 53% voor de tweede booster (100). Hun cijfers hadden echter betrekking op alle risicopatiënten, inclusief de 65-plussers. Dit zou erop kunnen wijzen dat de jongere risicopatiënten die in de VAXDOUBT studie onderzocht werden sneller het touw laten vieren dan de oudere risicopatiënten. In elk geval lijkt de groep jongere patiënten met comorbiditeiten een doelgroep die verder gesensibiliseerd dient te worden tot vaccinatie tegen COVID-19 in komende (winter)perioden. Niet enkel is het risico op complicaties en overlijden als gevolg van het virus toegenomen bij deze patiënten, echter is ook het verlies aan levensjaren bij hen groot indien zij komen te overlijden aan COVID-19. Daarenboven komt dat de frequentie van risicofactoren zoals obesitas en hypertensie bij de jongere populatie

[2] 'Nudging' = motivatietechniek waarbij met een kleine banale stimulus getracht wordt de patiënt te motiveren tot het stellen van het gewenste gedrag.

enkel maar toeneemt en dat het bewustzijn van jongere mensen over de aanwezigheid van deze risicofactoren bij zichzelf lager is dan bij ouderen (24,161). In het laatste adviesrapport van de hoge gezondheidsraad vormen ook deze jongere hoog risico patiënten opnieuw een doelgroep voor vaccinatie in de komende winterperiode (vanaf september 2023) (162). Het zal een belangrijke taak zijn van eerstelijns zorgverleners (huisartsen, apothekers, verpleegkundigen) om de risicopatiënten hiervoor te motiveren.

Hoewel slechts 29 respondenten de VAXDOUBT enquête invulden, bleven de **demografische gegevens** van de 240 geïncludeerde patiënten beschikbaar voor analyse. Uit deze analyse blijkt **de leeftijd** sterk het effect van andere potentiële risicofactoren te beïnvloeden. Dat de leeftijd de voornaamste risicofactor is voor het optreden van complicaties en overlijden door COVID-19 is intussen algemeen bekend (163). Bijgevolg werd een statistisch model gecreëerd dat de leeftijd niet bevatte als predictor, om zo de weerslag op andere potentiële voorspellers van vaccinatie voor COVID-19 te minimaliseren. Niettegenstaande dat de oorspronkelijke volledige dataset wees op een hogere weerstand tegen vaccinatie bij vrouwen en jongeren, bleek dit effect niet significant. De leeftijd werd echter categorisch geregistreerd (arbitrair per tien levensjaren). Men kan niet uitsluiten dat hierdoor kostbare informatie verloren gegaan die bekomen had kunnen worden door de leeftijd als continue variabele te registreren. Uit verschillende studies blijkt er wel degelijk een verband te bestaan tussen **vrouwelijk geslacht, jonge leeftijd** en het weigeren van vaccinaties (124,164–166). Anderzijds werd tijdens de VAXDOUBT studie wel een verband met de variabele **'nationaliteit'** geconstateerd, in concordantie met andere studies (166–168). Hoewel verschillende nationaliteiten niet vertegenwoordigd waren in het onderzoek, blijkt de odds om volledig gevaccineerd te zijn 85% lager indien men de **Oost-Europese origine** heeft (OR 0.145, p-waarde 0.015, 95% CI 0.030 – 0.692). Een gelijkaardige weerstand tegen vaccinatie wordt ook bij **Noord-Afrikanen**[3] geobserveerd (OR 0.099, p-waarde 0.033, 95% CI 0.012 – 0.834). Bij deze cijfers moet men in ogenschouw nemen dat de huidige studie een 'lokale studie' betreft (slechts twee praktijken), waardoor een 'community'-effect[4] niet uitgesloten kan worden. Daarnaast heeft Marokko zelf sterk ingezet op vaccinatie van haar burgers en lange tijd was vaccinatie er verplicht voor bezoekers of om binnenlandse verplaatsingen te maken (169). Bijgevolg is het niet uitgesloten dat Marokkaanse participanten aan de studie overzees reeds gevaccineerd werden, wat niet terug te vinden is in de gegevens van Vaccinnet. Er kon in de huidige studie geen verband aangetoond worden tussen **religie** en vaccinatiegraad voor COVID-19. Dit stemt overeen met de bevindingen van een recente studie die louter het effect van religie op de vaccinatiegraad voor COVID-19 onderzocht. Dit onderzoek detecteerde slechts een negatieve correlatie tussen het Christendom en vaccinatie voor COVID-19 (andere godsdiensten vertoonden geen effect) (170,171). Religieuze motieven lijken dus geen voorname rol te spelen in de beslissing van een individu om zich te laten vaccineren, hoewel men moet opmerken dat de meeste deelnemers aan de VAXDOUBT studie christenen of atheïsten waren. Uit de enquête lijken patiënten die de **Germaanse talen machtig zijn** vaker gevaccineerd te zijn dan anderstaligen. Deze variabele kan echter correleren zowel met opleidingsgraad (hoe hoger de opleidingsgraad, hoe meer talen men machtig is) als met socioculturele aspecten (Belgen versus

[3] Marokko, Tunesië, Algerije en andere gebieden rond de Middellandse Zee
[4] m.a.w. dat Oost-Europeanen in Kortrijk elkaar goed kennen en elkaar sterk beïnvloeden, maar dat de conclusies niet doorgetrokken kunnen worden voor alle Oost-Europeanen in België

migranten, Nederlandstaligen versus Franstaligen). Amerikaans onderzoek toonde reeds aan dat de vaccinatiegraad kan variëren tussen 26,2 – 88,0% indien men de patiënten indeelt in groepen op basis van moedertaal (172). Dit kan ook een aanwijzing zijn dat minoriteiten slechter bereikt worden als gevolg van taalproblemen. De **scholingsgraad** van patiënten blijkt een invloed te hebben op het feit of zij openstaan voor COVID-19 vaccinatie of niet (134,173). Zo'n 75% van de niet-gevaccineerde deelnemers behaalde hoogstens een diploma secundair onderwijs. Geen enkele universitair gediplomeerde deelnemer aan de VAXDOUBT enquête is niet gevaccineerd voor COVID-19. Het verband met de scholingsgraad werd reeds in andere studies aangetoond en wijst op het belang van onderwijs (174). Toch is het in deze studies onduidelijk of het verschil in vaccinatiegraad ontstaat doordat hoogopgeleiden meer correcte info krijgen over vaccinatie, of dat zij via hun studies betere methodes aanleren om baten en risico's in te kunnen schatten. Verder speelt **het jobstatuut** mogelijks een rol. Deze variabele is natuurlijk niet onafhankelijk van de opleidingsgraad. De deelnemers aan de enquête met een bediende statuut zijn vaker geneigd zich te laten vaccineren. Bij arbeiders ziet men geen duidelijke voorkeur, zelfstandigen lijken daarentegen meer sceptisch tegenover vaccinatie (75% niet gevaccineerd). Studies op grotere patiënten aantallen zouden kunnen aantonen in welke mate de werkomgeving (die een sociaal netwerk op zich vormt) een invloed heeft op de opinie over vaccinatie (175). Zowel de collega's op de werkvloer als de leidinggevende kunnen de opinie van de werknemer in theorie beïnvloeden op positieve manier beïnvloeden (176). De baas dient er echter voor op te passen om niet verdacht te worden van manipulatie indien hij/zij de rol van vaccin promotor op zich neemt (177).

De mortaliteit bij patiënten die opgenomen worden in het ziekenhuis als gevolg van de Omicron variant (4,9%) is sterk gedaald ten opzichte van de mortaliteit die men zag tijdens de Delta golf (15,1%), dit voor alle leeftijdsgroepen en comorbiditeiten (178). De patiënten die alsnog opgenomen dienen te worden en/of overlijden aan de gevolgen van COVID-19 zijn gemiddeld gezien ouder dan tijdens de Delta golf. De CDC[5] zag niettemin 18,1% van de overlijdens optreden in de leeftijdscategorie < 65 jaar, de doelgroep van de huidige studie. Men weet intussen dat verschillende **comorbiditeiten** het risico op een gecompliceerd verloop van een COVID-19 infectie gevoelig verhogen (179). Bijgevolg zou men bij deze patiënten een zeer hoge vaccinatiegraad verwachten. Dit blijkt echter een voorbarige gedachte te zijn. Uit de VAXDOUBT studie blijkt enkel **een BMI = 25-30** (OR 2.813, p-waarde 0.026, 95% CI 1.135 – 6.973) statistisch significant geassocieerd te zijn met een hogere vaccinatie intentie. Ook patiënten met **meer dan één comorbiditeit** zijn duidelijk frequenter gevaccineerd dan niet (OR 2.410, p-waarde 0.002, 95% CI 1.383 – 4.199). Andere risicofactoren lijken evenzeer aan te sporen tot vaccinatie, maar geen van deze verbanden bleek statistisch significant: **coronair en perifeer arterieel vaatlijden**, **kanker**, **auto-immuunstoornissen** en **chronisch nierlijden**. Verschillende internationale publicaties detecteerden reeds aanzienlijke twijfel in deze patiënten populaties (144,180–182). Opmerkelijk is dat condities zoals **arteriële hypertensie, BMI > 30, diabetes** geen van allen bepalend zijn voor de vaccinatiestatus. Dit is opvallend aangezien hypertensie en obesitas de meest frequente risicofactoren zijn. Daarenboven zijn obesitas en diabetes de belangrijkste risico-verhogende factoren (naast de leeftijd) (163). Hypertensie blijkt vooral bij jongere patiënten

[5] CDC: Center of Disease Control

het risico op mortaliteit te verhogen. Er lijkt een rol weggelegd voor de huisarts om bij deze patiënten het bewustzijn voor de aanwezigheid van deze risicofactoren te vergroten. Voor **zwangeren** kan men geen conclusies trekken aangezien er weinig deelneemsters zwanger waren. In andere studies werd echter reeds sterke twijfel gedetecteerd in deze doelgroep (152,183). Voor bepaalde aandoeningen wordt zelfs een eerder tegenovergestelde relatie gezien: zij zijn negatief geassocieerd met een volledige vaccinatiestatus, echter geen van allen op statistisch significante wijze**: chronisch lever & pancreaslijden**, **CVA & neurologische aandoeningen**, **chronisch longlijden** en **hartfalen**. In het onderzoek van Hedberg et al. werd de sterkste negatieve correlatie gevonden met chronisch leverlijden (aRR 0.90, 95% CI 0.88-0.92) (184). Een Amerikaanse studie stelde zelfs een odds vast voor vaccinatie die 1.4x hoger lag bij individuen zonder risicofactoren dan bij personen met morbiditeiten (185). Een dalende interesse in vaccinatie bij hoog risico patiënten werd ook reeds in grootschaliger onderzoek van Sciensano opgemerkt (100). Men vroeg overigens tijdens de VAXDOUBT enquête aan de deelnemers om zelf de aandoeningen aan te duiden waaraan zij lijden. Dit werd nadien gecontroleerd in het globaal medisch dossier om de kennis over de eigen gezondheid te toetsen. Een interessant element is dat 17.6% van de gevaccineerden **zich niet bewust is (of zich mogelijks niet bewust wenst te zijn) van het feit dat zij risicofactoren hebben** voor complicaties door COVID-19. Bij de niet-gevaccineerden loopt dit aantal zelfs op tot 33.3% van de ondervraagden. Een belangrijke taak van de huisarts lijkt dan ook te zijn om deze patiënten te wijzen op de gezondheidsrisico's die zij lopen.

De enquête detecteerde **groeiende vaccinatietwijfel bij de hoog risico patiënten**. Zo geeft 23,5% van de volledig gevaccineerden aan geen jaarlijkse booster te willen en een even groot aantal deelnemers twijfelt er stevig aan om een nieuwe booster te halen. Bij de niet-gevaccineerden bevinden zich amper 10% twijfelaars, 91,7% blijft overtuigd weigeraar van vaccinatie. Vaccintwijfel is een dynamisch proces, afhankelijk van het ogenblik in de pandemie en de beschouwde regio ziet men de vaccintwijfel tussen 17-60% variëren in andere studies (134,137,186). Een wisselende prevalentie en epidemiologie van het virus, een veranderende risico-inschatting bij de patiënt, verlaagde toegang tot vaccinatie (nu enkel nog mogelijk via apotheek die de juiste koeleenheden bezit voor het COVID-19-vaccin) en een verminderde sensibilisering door de overheid en zorgverleners (hoog risico patiënten < 50 jaar werden niet langer uitgenodigd voor een tweede boosterprik) kunnen allen de indruk creëren bij de patiënt dat 'het probleem opgelost is'. Niettemin stierven in 2022 nog 468 personen jonger dan 65 in België aan de gevolgen van COVID-19 (187).

De risicoperceptie werd tijdens de enquête op twee manieren onderzocht: eerst werd de deelnemers gevraagd om algemeen te evalueren of COVID-19 gevaarlijk is of niet. De grote meerderheid (zowel bij gevaccineerden als niet-gevaccineerden) antwoordde hierop dat het virus 'soms gevaarlijk' is. Wanneer men echter vervolgens vroeg hoe groot men het risico op een ernstig ziektebeloop voor zichzelf inschatte, antwoordde 50% van de niet-gevaccineerden dat dit risico laag is. De overige niet-gevaccineerden stelden dit risico niet te kunnen inschatten. Niemand in de groep niet-gevaccineerden schatte het eigen risico hoog in, wat opmerkelijk is aangezien het hier wel degelijk hoog risico patiënten betreft. De gedaalde virulentie van de Omicron variant kan van invloed zijn op de risicoperceptie bij patiënten. Een andere mogelijke verklaring hiervoor kan in de psychologie gevonden

worden. Er werd reeds onderzoek gedaan naar de invloed van '**optimistische bias'** (onrealistisch optimisme) op COVID-19 vaccinatie (107,188,189). Deze theorie stelt dat een individu onterecht inschat zelf minder risico te lopen op een 'negatief event' dan andere individuen. Ook het hoge percentage respondenten dat in de enquête antwoordde geen risicofactoren te hebben zou middels deze theorie verklaard kunnen worden, hoewel men natuurlijk dient uit te sluiten dat deze mensen werkelijk niet op de hoogte zijn van hun aandoeningen. Mensen hechten zich mogelijks aan persoonlijke ervaringen die ze opdoen die dit overoptimistische beeld over de eigen gezondheid bevestigen. 'Zie je wel, ik maakte COVID-19 ongevaccineerd door en had amper een loopneus'. Door te geloven dat ze beter af zijn dan anderen kunnen mensen hun angsten onder controle houden. In dit geval zou dit de angst voor bijwerkingen van het vaccin kunnen zijn, waardoor mensen op zoek gaan naar redenen om zichzelf niet te hoeven vaccineren. Dit zou evenzeer kunnen verklaren waarom deze patiënten meteen een anoniem individu op Facebook wensen te geloven wanneer deze beweert dat vaccinaties infertiliteit veroorzaken, maar hun arts niet willen geloven indien deze zegt dat de vaccins veilig zijn. Het werd dan ook reeds in wetenschappelijk onderzoek aangetoond dat 'het bespreken van de bezorgdheden en achterliggende angsten van de patiënt' één van de meest efficiënte manieren is om negatieve standpunten tegenover vaccinatie om te keren. Anderzijds werd het ook reeds aangetoond dat pogingen om de optimistische bias te verkleinen vaak contraproductief zijn en zelfs de optimistische bias kunnen vergroten.

Een element dat bij dezelfde theorie aansluit is het concept van '**perceived control'**. Dit stelt dat de optimistische bias groter zal zijn indien het individu de controle behoudt over het event. In het geval van vaccinatie zal de niet-gevaccineerde dus eerder kiezen voor het weigeren van het vaccin (en de eventuele hieraan verbonden risico's op bijwerkingen) omdat dit controle geeft over de situatie. Het virus kan sowieso niet vermeden worden, de patiënt kan hierover geen controle verkrijgen. Men hoort een niet-gevaccineerde wel vaker zeggen: 'ik let wel op, het komt wel goed met dit virus,' een uitspraak die in strictu sensu geen steek houdt maar wel het gevoel geeft aan de patiënt dat deze 'controle heeft over de situatie'. In het begin van de pandemie werden strikte maatregelen opgelegd door de overheid. Onder meer was het slechts mogelijk om te reizen naar heel wat landen indien men volledig gevaccineerd was tegen COVID-19. Indirect had dit een verplichtend effect. In de enquête werd bevraagd of de gevaccineerden dit **uit vrije wil** deden of niet. De meerderheid (82,4%) geeft aan dat dit de eigen keuze was. De druk van de omgeving (vrienden, familie, regering) bleek voor deze studiegroep mee te vallen. '**Omission bias**' ten slotte kan tevens een factor in het spel vormen: het houdt in dat de patiënt verkiest een fout te maken door niets te doen (zich niet laten vaccineren) aangezien dit reversiebel is, eerder dan een fout te maken door actie te ondernemen (zich te laten vaccineren), wat irreversiebel is.
De huidige VAXDOUBT studie is niet ontworpen om deze psychologische determinanten te analyseren, echter kunnen deze wel een deel van de resultaten van de enquête verklaren. De 'outcome' waarnaar de niet-gevaccineerde patiënt verlangt en waarbij hij/zij zich bewust/onbewust goed voelt, zou dus in theorie kunnen zijn: 'Ik ben gezond en heb een goede immuniteit, mijn risico is laag, het vaccin houdt wel degelijk ernstige risico's in maar het ligt in mijn macht om dit risico te ontlopen'.

De eigen ervaringen met het virus kunnen de optimistische bias in theorie verkleinen. Indien **iemand zwaar ziek wordt in de omgeving**, kan de inschatting van het eigen risico stijgen en het gevoel van controle over de situatie verminderen bij de patiënt. In de enquête gaven volledig gevaccineerden vaker aan iemand te kennen die zwaar ziek werd als gevolg van COVID-19. Meer onderzoek is nodig om de invloed van patiënteigen observaties van het ziekteverloop bij de naaste omgeving op het vaccinatiegedrag te bestuderen. **De eigen ervaringen met de ziekte** lopen gelijkaardig op in beide onderzoeksgroepen: de helft van de ondervraagden geeft aan COVID-19 doorgemaakt te hebben en weinig symptomen gehad te hebben, een derde geeft aan nog geen COVID-19 gehad te hebben. Deze resultaten slagen er dus niet in om aan te tonen dat het doormaken van ernstige COVID-19 stimuleert tot vaccinatie.

Er werd bij de bevraagden gepolst naar **hun vertrouwen in COVID-19 vaccins** alsook in andere goedgekeurde vaccins (tetanus, griep en dergelijke). Het merendeel van de niet-gevaccineerden stelt geen vertrouwen te hebben in de COVID-19 vaccinaties, maar wel in andere vaccins. Het wantrouwen is dus specifiek gelinkt aan de COVID-19 vaccins en niet noodzakelijk aan vaccinaties in het algemeen. Ook bij volledig gevaccineerden is enig wantrouwen aanwezig (17,6%) tegenover COVID-19 vaccinaties. In deze groep behoudt de meerderheid echter het vertrouwen (70,6%), niet alleen in COVID-19 vaccins maar in alle geteste en goedgekeurde vaccins. **Het vertrouwen in andere preventieve maatregelen (onder meer mondmaskers, anderhalve meter afstand houden)** is dubbel zo groot bij gevaccineerden (47,1%) dan bij niet-gevaccineerden (25%). Wanneer men vraagt **waarom de patiënt niet gevaccineerd is,** wordt als voornaamste reden gegeven dat men schrik heeft voor bijwerkingen. Dit is in overeenstemming met de resultaten van andere studies. Daarnaast gelooft een belangrijk deel van deze patiënten dat COVID-19 vaccins onvoldoende beschermen of dat vaccinatie niet langer nuttig is voor hen aangezien ze reeds COVID-19 doormaakten. De laatste bewering vindt men haast niet terug bij volledig gevaccineerden. Ze kan opnieuw verschillende verklaringen hebben: ofwel ontbreekt het aan kennis bij niet-gevaccineerden (die mogelijks niet weten dat men opnieuw geïnfecteerd kan raken en dat men bij een volgende infectie wel zwaar ziek kan worden), ofwel kadert de bewering in 'self-enhancement': 'Ik maakte reeds succesvol COVID-19 door dus dit bewijst dat ik het aankan zonder vaccinatie'.

Er werd in een volgende vraag nagegaan wat **de kennis is bij patiënten over bijwerkingen van de COVID-19 vaccinaties**. De reeds wetenschappelijk aangetoonde bijwerkingen (pijn, roodheid ter hoogte van de arm, moeheid, trombose) werden frequent aangeduid door de gevaccineerden. De niet-gevaccineerden gaven echter vooral niet-aangetoonde bijwerkingen op: verstoring van de natuurlijke immuniteit (83,3%), onvruchtbaarheid (58,3%) , COVID-19 krijgen door het vaccin zelf (50%), autisme (16,7%). Dit kan duiden op een gebrek aan kennis, een gebruik van verkeerde 'anti-vaccinatie' bronnen om zich te informeren, of opnieuw een onderdeel zijn van 'optimism bias' ('Ik geloof dat het onvruchtbaarheid kan veroorzaken wat mij een betere reden geeft om mij niet te laten vaccineren'). De tweede verklaring wordt enigszins ondersteund door vraag 22 waarin aan de ondervraagden gevraagd werd **welke infobronnen** zij aanspreken om meer te weten te komen over COVID-19. Terwijl gevaccineerden vooral vertrouwen op websites, artsen, het journaal en kranten, doen niet-gevaccineerden frequent beroep op sociale netwerken zoals Facebook, online websites & fora, talk shows en

vrienden/familie. Het is moeilijker om na te gaan of niet-gevaccineerden de slechte gewoonte hebben om verkeerde bronnen aan te spreken waardoor ze foutieve kennis opdoen over vaccinaties, of dat ze bewust de bronnen opzoeken die bevestigen wat zij wensen te geloven (namelijk dat vaccins vreselijke bijwerkingen geven waardoor het beter is om zich niet te laten vaccineren). Het lijkt er in elk geval wel op te wijzen dat het niet via de krant is dat men deze specifieke populatie kan bereiken. Zo'n 75% van de niet-gevaccineerden geeft aan dat **niets of niemand hen kan overtuigen** om zich alsnog te laten vaccineren. Dit toont enerzijds aan dat het moeilijk kan worden om met hen in dialoog te gaan als arts. Er wordt weinig ruimte geboden om in gesprek te gaan. Anderzijds kan dit ook een uiting zijn van de zoektocht naar controle ('Niemand moet mij vertellen wat ik moet doen'). 'Het vaccin moet bewezen veilig zijn op korte en lange termijn' wordt als tweede reden aangegeven, het belang van het geruststellen van de patiënt over potentiële ernstige bijwerkingen lijkt dus ook in deze vraag van groot belang.

In een laatste onderdeel van de VAXDOUBT bevraging wordt gepeild naar de **interesse bij de bevraagden om meer correcte wetenschappelijke info te vergaren over COVID-19**. Enigszins teleurstellend is dat bijna 60% van de niet-gevaccineerden (en de helft van de gevaccineerden) aangeeft geen informatie te willen krijgen. In beide groepen antwoordt een derde van de bevraagden dat ze 'misschien' meer info wensen. Men zou in verder onderzoek kunnen nagaan waarom de weerstand tegen correcte informatie zo hoog is. Er wordt geopperd dat er een zeker fenomeen van '**coronamoeheid**' heerst waardoor de bevolking verzadigd is met nieuws over COVID-19 (190). Een andere mogelijkheid is dat zowel bij gevaccineerden als niet-gevaccineerden het idee bestaat dat hun opinie reeds sterk genoeg onderbouwd is en dat verdere vergaring van informatie niet meer nodig is. Ten derde kan men niet uitsluiten dat hier wantrouwen speelt tegenover de informatie die aangeboden wordt.

Het format van informatie dat verkozen wordt bij gevaccineerden is een gesprek met de huisarts of een e-mail die informatie bevat over COVID-19 vaccinaties. Het vertrouwen in de huisarts als infobron is hoog bij gevaccineerden (94,1%) en veel lager bij niet-gevaccineerden (50%). Echter ook in deze laatste groep blijft de huisarts de meest vertrouwde persoon.

De huidige studie is de eerste die specifiek de jongere hoog risico patiënten benadert, bij wie het aantal verloren levensjaren in geval van overlijden door COVID-19 het grootst is. Een voordeel van de VAXDOUBT studie tegenover andere gezondheidsenquêtes zoals deze van Sciensano of de Coronabarometer, is dat hier wel patiënten van alle opleidingsniveaus bereikt werden (191). Op vlak van leeftijd waren de deelnemers minder representatief voor de onderzochte populatie. Ondanks de moeite die gestoken werd in het betrekken van vreemde nationaliteiten in het onderzoek, is dit voor veel nationaliteiten niet gelukt. Dit kan te wijten zijn aan gebrek aan infrastructuur (ontbreken van PC/internet bij de patiënt), echter werd de enquête ook op papier aangeboden en zelfs 'aan huis'. Een andere reden kan zijn dat deze patiënten meer wantrouwig staan tegenover de 'blanke' maatschappij en haar zorgverleners, zoals reeds in ander onderzoek aangetoond werd (192–194). Het zal belangrijk blijven om te trachten deze mensen mee te betrekken in toekomstig onderzoek. De participatiegraad aan de studie was eerder laag (11% bij de niet-gevaccineerden, 13% bij de gevaccineerden). Hierdoor kon statistisch weinig aangetoond worden in de resultaten van de online enquête. Men kon echter wel trends identificeren die in toekomstig onderzoek verder geëxploreerd kunnen worden. Er zijn verschillende

redenen die de lage participatiegraad kunnen verklaren. Ten eerste bleken heel wat contactgegevens in de globale medische dossiers bij nazicht ongeldig te zijn. Dit wijst op het belang van het up-to-date houden van deze contactgegevens. Ten tweede namen veel patiënten de telefoon niet op, ook al werd op verschillende momenten van de dag gebeld (rekening houdend met het feit dat veel mensen overdag aan het werk zijn en dus dan niet opnemen). Bovendien gaf een deel van de patiënten aan geen interesse te hebben om deel te nemen. Initieel werd gevreesd dat het concept van een 'relatief onbekende arts' die telefonisch uitnodigt tot het geven van een verklaring waarom men niet gevaccineerd is bepaalde niet-gevaccineerde patiënten zou kunnen afschrikken. De responsgraad was echter quasi gelijk in beide onderzoeksgroepen. Een bijkomend nadeel van de huidige studie is dat het verloop ervan meerdere maanden bestreek, waardoor een veranderende epidemiologie van het virus de responsen op de vragen kan beïnvloed hebben (onder meer de dalende virulentie van het virus).

6. CONCLUSIE

De VAXDOUBT studie is de eerste studie die de determinanten voor vaccinatietwijfel onderzocht specifiek bij de jongere hoog risico patiënten, bij wie het potentiële verlies aan levensjaren door overlijden als gevolg van COVID-19 het grootst is. De studie toont echter aan dat in deze jongere risicopopulatie de vaccinatiegraad aan het afnemen is. De aanwezigheid van risicofactoren lijkt geen voorspeller te zijn voor een volledige vaccinatie. Men ziet wel een verband voor de variabelen BMI 25-30 en voor de aanwezigheid van meer dan één ziekte/aandoening bij de patiënt. Bepaalde nationaliteiten (Oost-Europa, Noord-Afrika) werden in de huidige studie gelinkt aan meer resistentie tegen vaccinatie. De risicoperceptie lijkt eerder laag te zijn bij de studiepopulatie. Een gebrek aan kennis kan hier aan de basis van liggen, psychologische determinanten zoals 'optimism bias' en 'perceived control' kunnen echter een sterk onderschatte rol spelen. Het bepalen van het gewicht van 'emoties', 'attitudes rond vaccinatie' en 'psychologische determinanten' bij het nemen van beslissingen door de patiënt versus dat van een 'gebrek aan kennis' (dat veel vaker het onderwerp is van wetenschappelijke studies) dient het mikpunt te zijn van verder onderzoek in de toekomst. Er blijkt in de huidige studie immers een belangrijke weerstand te bestaan tegen het krijgen van wetenschappelijke informatie. Dit kan erop wijzen dat niet-gevaccineerden minder vaak dan gevaccineerden op basis van kennis tot beslissingen overgaan en eerder vertrouwen op hun gevoel en mening.

De VAXDOUBT studie wijst er in elk geval op dat bepaalde risicopopulaties mogelijks onderbelicht blijven in de vaccinatiecampagne en dat de aanwezigheid van een verhoogd risico op mortaliteit niet noodzakelijk betekent dat de patiënt zich laat vaccineren tegen COVID-19. De huisarts blijft de persoon bij uitstek om het bewustzijn bij patiënten met comorbiditeiten te verhogen dat zij een verhoogd risico lopen op complicaties. Daarbij dient de arts aandacht te hebben voor mogelijke achterliggende angsten en bezorgdheden van de patiënt (bijwerkingen van de COVID-19 vaccins) en vermijden dat hij/zij het gevoel van controle bij de patiënt laat in het maken van een juiste beslissing. Anderzijds lijkt het een belangrijke taak voor de farmaceutische industrie om COVID-19 vaccins te ontwikkelen die resulteren in zo weinig mogelijk bijwerkingen.

7. DANKWOORD

Ik wens een aantal mensen graag te bedanken voor de ondersteuning tijdens het uitvoeren van deze studie. Eerst en vooral dank aan mijn promotor, prof. Dirk Devroey, alsook mijn co-promotor, dr. Rita Vanobberghen, voor de begeleiding en raadgeving in het kader van mijn thesis. Daarnaast wens ik van harte Delphine Vandamme te bedanken, om me te helpen bij het zien van het bos door alle statistische bomen heen. De thesis werd grondig doorgelicht en voorzien van de nodige kritieken door Margaux Maes (de beste vriendin), Lydie Vanthournout (de beste verpleegster) en dr. Else Spillebeen (de beste P.O.). Ik wens hen grondig te bedanken voor de moeite die zij hierin gestoken hebben. Uiteindelijk wens ik ook mijn ouders, Brigitte Vandeleene en Jacques Stubbe, alsook mijn zus, Anne-Valérie Stubbe, te bedanken. Niet enkel in het kader van deze thesis maar ook voor het feit dat ze mij verdragen hebben in alle stressvolle momenten die een artsenopleiding rijk is. Hun blijvend geduld en vertrouwen wordt tot op de dag van vandaag sterk geapprecieerd.

8. REFERENTIES

1. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. JAMA. 2021 May 11;325(18):1829.

2. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. The Lancet. 2021 Oct;398(10309):1407–16.

3. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. The Lancet Haematology. 2022 Jan;9(1):e73–80.

4. Braekman E, Charafeddine R, Demarest S, Drieskens S, Gisle L, Hermans L. Vijfde COVID-19 gezondheidsenquête. Eerste resultaten [Internet]. Sciensano; 2020 [cited 2023 Apr 25]. Available from: https://www.sciensano.be/node/65731

5. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. Vaccine. 2015 Aug;33(34):4161–4.

6. Berete F, Braekman E, Bruggeman H, Charafeddine R, Demarest S, Drieskens S, et al. Zesde COVID-19-gezondheidsenquête. Eerste resultaten [Internet]. Sciensano; 2021 [cited 2023 Apr 25]. Available from: https://www.sciensano.be/node/66329

7. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy: An overview. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2013 Aug 8;9(8):1763–73.

8. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. The Lancet. 2022 Apr;399(10334):1513–36.

9. Mohsin M, Mahmud S. Omicron SARS-CoV-2 variant of concern: A review on its transmissibility, immune evasion, reinfection, and severity. Medicine. 2022 May 13;101(19):e29165.

10. Brewer NT, Fazekas KI. Predictors of HPV vaccine acceptability: A theory-informed, systematic review. Preventive Medicine. 2007 Aug;45(2–3):107–14.

11. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2022 Mar 31;386(13):1288–90.

12. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. The Lancet. 2022 Apr;399(10332):1303–12.

13. Zhang L, Hou J, Ma FZ, Li J, Xue S, Xu ZG. The common risk factors for progression and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. Arch Virol. 2021 Aug;166(8):2071–87.

14. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. BMJ Open. 2021 Jan;11(1):e044640.

15. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Aging. 2020 Jul 13;12(13):12493–503.

16. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. Eur J Epidemiol. 2020 Dec;35(12):1123–38.

17. Sieurin J, Brandén G, Magnusson C, Hergens MP, Kosidou K. A population-based cohort study of sex and risk of severe outcomes in covid-19. Eur J Epidemiol. 2022 Nov;37(11):1159–69.

18. Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, Aboumarzouk OM, Nettleship J, Kelly D, et al. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. Rev Med Virol [Internet]. 2021 Nov [cited 2023 Apr 30];31(6). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2223

19. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. Cardiovascular Research. 2020 Dec 1;116(14):2197–206.

20. Lv F, Gao X, Huang AH, Zu J, He X, Sun X, et al. Excess diabetes mellitus-related deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. eClinicalMedicine. 2022 Dec;54:101671.

21. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Int Urol Nephrol. 2020 Jun;52(6):1193–4.

22. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Kirley PD, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)–Associated Hospitalization: COVID-19–Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. Clinical Infectious Diseases. 2021 Jun 1;72(11):e695–703.

23. Demeulemeester F, de Punder K, van Heijningen M, van Doesburg F. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. Cells. 2021 Apr 17;10(4):933.

24. J. Van der Heyden, R. Charafeddine. Gezondheidsenquête 2018: Chronische ziekten en aandoeningen. Brussel, België: Sciensano. Rapportnummer: D/2019/14.440/36. Beschikbaar op: www.gezondheidsenquete.be.

25. L De Mot et al. Covid-19 Clinical Hospital Surveillance Report (April 2023) Brussel, België: Sciensano. Beschikbaar op: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Hospital_epidemiology_Part_1.pdf.

26. Eger K, Bel EH. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? Eur Respir J. 2021 Mar;57(3):2004451.

27. Pardhan S, Wood S, Vaughan M, Trott M. The Risk of COVID-19 Related Hospitalsation, Intensive Care Unit Admission and Mortality in People With Underlying Asthma or COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med. 2021 Jun 16;8:668808.

28. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021 Mar;33:100789.

29. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, Foiselle M, Allen B, Benedetti F, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2021 Sep;8(9):797–812.

30. Nemani K, Li C, Olfson M, Blessing EM, Razavian N, Chen J, et al. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. JAMA Psychiatry. 2021 Apr 1;78(4):380.

31. Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Korean Med Sci. 2022;37(5):e35.

32. Rozo N, Valencia D, Newton SM, Avila G, Gonzalez MA, Sancken CL, et al. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. Paediatric Perinatal Epid. 2022 Jul;36(4):456–65.

33. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022 Feb;226(2):177–86.

34. Zsichla L, Müller V. Risk Factors of Severe COVID-19: A Review of Host, Viral and Environmental Factors. Viruses. 2023 Jan 7;15(1):175.

35. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). Clinical Infectious Diseases. 2021 May 4;72(9):e206–14.

36. Ueyama H, Kuno T, Takagi H, Krishnamoorthy P, Vengrenyuk Y, Sharma SK, et al. Gender Difference Is Associated With Severity of Coronavirus Disease 2019 Infection: An Insight From a Meta-Analysis. Critical Care Explorations. 2020 Jun;2(6):e0148.

37. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. Augusto O, editor. PLoS ONE. 2021 Oct 5;16(10):e0258154.

38. Gutierrez JP, Bertozzi SM. Non-communicable diseases and inequalities increase risk of death among COVID-19 patients in Mexico. Devleesschauwer B, editor. PLoS ONE. 2020 Oct 8;15(10):e0240394.

39. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2021 Oct;11(10):e052777.

40. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2021 Mar;107(5):373–80.

41. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. BMC Public Health. 2021 Dec;21(1):1505.

42. Sohrabi MR, Amin R, Maher A, Bahadorimonfared A, Janbazi S, Hannani K, et al. Sociodemographic determinants and clinical risk factors associated with COVID-19 severity: a cross-sectional analysis of over 200,000 patients in Tehran, Iran. BMC Infect Dis. 2021 Dec;21(1):474.

43. Han S, Zhuang Q, Chiang J, Tan SH, Chua GWY, Xie C, et al. Impact of cancer diagnoses on the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022 Feb;12(2):e044661.

44. Kreps S, Prasad S, Brownstein JS, Hswen Y, Garibaldi BT, Zhang B, et al. Factors Associated With US Adults' Likelihood of Accepting COVID-19 Vaccination. JAMA Netw Open. 2020 Oct 20;3(10):e2025594.

45. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence — 25 U.S. Jurisdictions, April 4–December 25, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 28;71(4):132–8.

46. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. JAMA. 2021 Nov 23;326(20):2043.

47. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Pannaraj PS, et al. Maternal Vaccination and Risk of Hospitalization for Covid-19 among Infants. N Engl J Med. 2022 Jul 14;387(2):109–19.

48. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. The Lancet. 2022 Mar;399(10328):924–44.

49. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. N Engl J Med. 2022 Apr 21;386(16):1532–46.

50. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. Eur J Haematol. 2021 Aug;107(2):173–80.

51. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. BMJ. 2021 Aug 26;n1931.

52. Welsh KJ, Baumblatt J, Chege W, Goud R, Nair N. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine. 2021 Jun;39(25):3329–32.

53. Pepe S, Gregory AT, Denniss AR. Myocarditis, Pericarditis and Cardiomyopathy After COVID-19 Vaccination. Heart, Lung and Circulation. 2021 Oct;30(10):1425–9.

54. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1078–90.

55. Kaur R, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D, et al. Cardiovascular Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccines: A Study Based on WHO Database. IJGM. 2021 Jul;Volume 14:3909–27.

56. Anis E, Preis SA, Cedar N, Tal Y, Hershkowitz I, Hershko AY. Reporting of Allergic Reactions During Pfizer-BioNTech BNTT162B2 Vaccination in Israel. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2022 Nov;10(11):2969–76.

57. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA. 2021 Feb 23;325(8):780.

58. Kumar R, Botwin GJ, Horizon A, Appel KL, Mujukian A, Boland B, et al. S904 Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. Am J Gastroenterol. 2021 Oct;116(1):S427–8.

59. Renoud L, Khouri C, Revol B, Lepelley M, Perez J, Roustit M, et al. Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines: A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. JAMA Intern Med. 2021 Sep 1;181(9):1243.

60. Male V. Menstrual changes after covid-19 vaccination. BMJ. 2021 Sep 15;n2211.

61. Centers for Disease Control and Prevention, Local Reactions, Systemic Reactions, Adverse Events, and Serious Adverse Events: Moderna COVID-19 Vaccine.

62. Centers for Disease Control and Prevention, Local Reactions, Systemic Reactions, Adverse Events, and Serious Adverse Events: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine.

63. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. Addressing the vaccine confidence gap. The Lancet. 2011 Aug;378(9790):526–35.

64. Gualano M, Olivero E, Voglino G, Corezzi M, Rossello P, Vicentini C, et al. Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2019 Apr 3;15(4):918–31.

65. Kennedy AM, Brown CJ, Gust DA. Vaccine Beliefs of Parents Who Oppose Compulsory Vaccination. Public Health Rep. 2005 May;120(3):252–8.

66. Krok-Schoen JL, Bernardo BM, Weier RC, Peng J, Katz ML, Reiter PL, et al. Belief About Mandatory School Vaccinations and Vaccination Refusal Among Ohio Appalachian Parents: Do Demographic and Religious Factors, General Health, and Political Affiliation Play a Role?: Ohio Appalachian Parental Vaccine Beliefs/Refusal. The Journal of Rural Health. 2018 Jun;34(3):283–92.

67. Perkins RB, Pierre-Joseph N, Marquez C, Iloka S, Clark JA. Parents' Opinions of Mandatory Human Papillomavirus Vaccination: Does Ethnicity Matter? Women's Health Issues. 2010 Nov;20(6):420–6.

68. Cooper LZ, Larson HJ, Katz SL. Protecting Public Trust in Immunization. Pediatrics. 2008 Jul 1;122(1):149–53.

69. Talwar GP. Immuno-contraception. Current Opinion in Immunology. 1994 Jan;6(5):698–704.

70. Wakefield A, Murch S, Anthony A, Linnell J, Casson D, Malik M, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. The Lancet. 1998 Feb;351(9103):637–41.

71. Yiannakoulias N, Slavik CE, Chase M. Expressions of pro- and anti-vaccine sentiment on YouTube. Vaccine. 2019 Apr;37(15):2057–64.

72. Lu L, Liu J, Yuan YC, Burns KS, Lu E, Li D. Source Trust and COVID-19 Information Sharing: The Mediating Roles of Emotions and Beliefs About Sharing. Health Educ Behav. 2021 Apr;48(2):132–9.

73. Clark SJ, Cowan AE, Wortley PM. Influenza vaccination attitudes and practices among US registered nurses. American Journal of Infection Control. 2009 Sep;37(7):551–6.

74. Hollmeyer HG, Hayden F, Poland G, Buchholz U. Influenza vaccination of health care workers in hospitals—A review of studies on attitudes and predictors. Vaccine. 2009 Jun;27(30):3935–44.

75. Posfay-Barbe KM, Heininger U, Aebi C, Desgrandchamps D, Vaudaux B, Siegrist CA. How Do Physicians Immunize Their Own Children? Differences Among Pediatricians and Nonpediatricians. Pediatrics. 2005 Nov 1;116(5):e623–33.

76. Katz-Sidlow RJ, Sidlow R. A Look at the Pediatrician as Parent: Experiences with the Introduction of Varicella Vaccine. Clin Pediatr (Phila). 2003 Sep;42(7):635–40.

77. Zimmerman RK, Bradford BJ, Janosky JE, Mieczkowski TA, DeSensi E, Grufferman S. Barriers to measles and pertussis immunization: the knowledge and attitudes of Pennsylvania primary care physicians. Am J Prev Med. 1997 Apr;13(2):89–97.

78. Purssell E. Uncertainties and Anxieties about Vaccination, Answering Parent's Concerns. Journal of Pediatric Nursing. 2009 Oct;24(5):433–40.

79. European Centre for Disease Prevention and Control. Let's talk about protection enhancing childhood vaccination uptake: communication guide for healthcare providers. Luxembourg: Publications Office; 2016.

80. Opel DJ, Robinson JD, Heritage J, Korfiatis C, Taylor JA, Mangione-Smith R. Characterizing providers' immunization communication practices during health supervision visits with vaccine-hesitant parents: A pilot study. Vaccine. 2012 Feb;30(7):1269–75.

81. Healy CM, Pickering LK. How to Communicate With Vaccine-Hesitant Parents. Pediatrics. 2011 May 1;127(Supplement_1):S127–33.

82. Fredrickson DD, Davis TC, Arnould CL, Kennen EM, Hurniston SG, Cross JT, et al. Childhood immunization refusal: provider and parent perceptions. Fam Med. 2004 Jun;36(6):431–9.

83. Norton SP, Scheifele DW, Bettinger JA, West RM. Influenza vaccination in paediatric nurses: Cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. Vaccine. 2008 Jun;26(23):2942–8.

84. Neufeind J, Betsch C, Habersaat KB, Eckardt M, Schmid P, Wichmann O. Barriers and drivers to adult vaccination among family physicians – Insights for tailoring the immunization program in Germany. Vaccine. 2020 Jun;38(27):4252–62.

85. Petousis-Harris H, Goodyear-Smith F, Turner N, Soe B. Family physician perspectives on barriers to childhood immunisation. Vaccine. 2004 Jun;22(17–18):2340–4.

86. Leask J, Quinn HE, Macartney K, Trent M, Massey P, Carr C, et al. Immunisation attitudes, knowledge and practices of health professionals in regional NSW. Australian and New Zealand Journal of Public Health. 2008 Jun;32(3):224–9.

87. Leask J, Braunack-Mayer A, Kerridge I. Consent and public engagement in an era of expanded childhood immunisation: Consent in immunisation. Journal of Paediatrics and Child Health. 2011 Sep;47(9):603–7.

88. Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Chapter 25: Education, training, and communication for HPV vaccines. Vaccine. 2006 Aug;24:S210–8.

89. Brownlie J, Howson A. 'Between the demands of truth and government': Health practitioners, trust and immunisation work. Social Science & Medicine. 2006 Jan;62(2):433–43.

90. Paris C, Bénézit F, Geslin M, Polard E, Baldeyrou M, Turmel V, et al. COVID-19 vaccine hesitancy among healthcare workers. Infectious Diseases Now. 2021 Aug;51(5):484–7.

91. Karafillakis E, Dinca I, Apfel F, Cecconi S, Wűrz A, Takacs J, et al. Vaccine hesitancy among healthcare workers in Europe: A qualitative study. Vaccine. 2016 Sep;34(41):5013–20.

92. Lyren A, Leonard E. Vaccine Refusal: Issues for the Primary Care Physician. Clin Pediatr (Phila). 2006 Jun;45(5):399–404.

93. Leib S, Liberatos P, Edwards K. Pediatricians' Experience with and Response to Parental Vaccine Safety Concerns and Vaccine Refusals: A Survey of Connecticut Pediatricians. Public Health Rep. 2011 Jul;126(2_suppl):13–23.

94. Gatwood J, Shuvo S, Hohmeier KC, Hagemann T, Chiu CY, Tong R, et al. Pneumococcal vaccination in older adults: An initial analysis of social determinants of health and vaccine uptake. Vaccine. 2020 Jul;38(35):5607–17.

95. Gatwood J, Chiu CY, Shuvo S, Ramachandran S, Jadhav S, Hohmeier KC, et al. Role of social determinants of health in pneumococcal vaccination among high-risk adults. Vaccine. 2021 Apr;39(14):1951–62.

96. Eilat-Tsanani S, Vashitz-Giwnewer A. Uptake of pneumococcal vaccination in older people in northern Israel. Preventive Medicine Reports. 2021 Dec;24:101553.

97. Walker JL, Rentsch CT, McDonald HI, Bak J, Minassian C, Amirthalingam G, et al. Social determinants of pertussis and influenza vaccine uptake in pregnancy: a national cohort study in England using electronic health records. BMJ Open. 2021 Jun;11(6):e046545.

98. Lu PJ, Hung MC, Srivastav A, Grohskopf LA, Kobayashi M, Harris AM, et al. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations —United States, 2018. MMWR Surveill Summ. 2021 May 14;70(3):1–26.

99. Frank O, De Oliveira Bernardo C, González-Chica DA, Macartney K, Menzies R, Stocks N. Pneumococcal vaccination uptake among patients aged 65 years or over in Australian general practice. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2020 Apr 2;16(4):965–71.

100. Stouten V., Billuart M., Van Evercooren I., Hubin P., Nasiadka L., Catteau L., Rygaert X., Braeye T., Vermeiren E., van Loenhout J. Thematisch rapport : Vaccinatiegraad en epidemiologische impact van de COVID-19-vaccinatiecampagne bij personen met onderliggende gezondheidsaandoeningen in België. Brussel, België: Sciensano; 2023. Wettelijk depotnummer: D/2023.14.440/38.

101. Hobson-West P. Understanding vaccination resistance: moving beyond risk. Health, Risk & Society. 2003 Nov;5(3):273–83.

102. Sestili C, Grazina I, La Torre G. HBV vaccine and risk of developing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2021 Jul 3;17(7):2273–8.

103. Latkin CA, Dayton L, Miller JR, Yi G, Jaleel A, Nwosu CC, et al. Behavioral and Attitudinal Correlates of Trusted Sources of COVID-19 Vaccine Information in the US. Behavioral Sciences. 2021 Apr 20;11(4):56.

104. Sanftenberg L, Kuehne F, Anraad C, Jung-Sievers C, Dreischulte T, Gensichen J. Assessing the impact of shared decision making processes on influenza vaccination rates in adult patients in outpatient care: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2021 Jan;39(2):185–96.

105. Lin SC, Tam KW, Yen JYC, Lu MC, Chen EYF, Kuo YT, et al. The impact of shared decision making with patient decision aids on the rotavirus vaccination rate in children: A randomized controlled trial. Preventive Medicine. 2020 Dec;141:106244.

106. Brewer NT, Weinstein ND, Cuite CL, Herrington JE. Risk perceptions and their relation to risk behavior. ann behav med. 2004 Apr;27(2):125–30.

107. Maftei A, Petroi CE. “I’m luckier than everybody else!”: Optimistic bias, COVID-19 conspiracy beliefs, vaccination status, and the link with the time spent online, anticipated regret, and the perceived threat. Front Public Health. 2022 Nov 15;10:1019298.

108. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Vincent CA, et al. Omission bias and vaccine rejection by parents of healthy children: Implications for the influenza A/H1N1 vaccination programme. Vaccine. 2010 Jun;28(25):4181–5.

109. Kohlhammer Y, Schnoor M, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Determinants of influenza and pneumococcal vaccination in elderly people: a systematic review. Public Health. 2007 Oct;121(10):742–51.

110. Zhang J, While AE, Norman IJ. Nurses' knowledge and risk perception towards seasonal influenza and vaccination and their vaccination behaviours: A cross-sectional survey. International Journal of Nursing Studies. 2011 Oct;48(10):1281–9.

111. Ward L, Draper J. A review of the factors involved in older people's decision making with regard to influenza vaccination: a literature review. J Clin Nurs. 2007 Mar 30;0(0):070621074500046-???

112. Brien S, Kwong JC, Buckeridge DL. The determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination: A systematic review. Vaccine. 2012 Feb;30(7):1255–64.

113. Trim K, Nagji N, Elit L, Roy K. Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. Obstetrics and Gynecology International. 2012;2012:1–12.

114. Kessels SJM, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: A systematic review. Vaccine. 2012 May;30(24):3546–56.

115. Chan ZCY, Chan TS, Ng KK, Wong ML. A Systematic Review of Literature about Women's Knowledge and Attitudes toward Human Papillomavirus (HPV) Vaccination. Public Health Nurs. 2012 Nov;29(6):481–9.

116. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Long SJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: A systematic review. Vaccine. 2010 Jun;28(26):4235–48.

117. Falagas ME, Zarkadoulia E. Factors associated with suboptimal compliance to vaccinations in children in developed countries: a systematic review. Current Medical Research and Opinion. 2008 Jun;24(6):1719–41.

118. Tickner S, Leman PJ, Woodcock A. Factors underlying suboptimal childhood immunisation. Vaccine. 2006 Nov;24(49–50):7030–6.

119. Mills E, Jadad AR, Ross C, Wilson K. Systematic review of qualitative studies exploring parental beliefs and attitudes toward childhood vaccination identifies common barriers to vaccination. Journal of Clinical Epidemiology. 2005 Nov;58(11):1081–8.

120. Sturm LA, Mays RM, Zimet GD. Parental Beliefs and Decision Making About Child and Adolescent Immunization: From Polio to Sexually Transmitted Infections. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 2005 Dec;26(6):441–52.

121. Quadri-Sheriff M, Hendrix KS, Downs SM, Sturm LA, Zimet GD, Finnell SME. The Role of Herd Immunity in Parents' Decision to Vaccinate Children: A Systematic Review. Pediatrics. 2012 Sep 1;130(3):522–30.

122. Marshall H, Ryan P, Roberton D. Uptake of varicella vaccine—a cross sectional survey of parental attitudes to nationally recommended but unfunded varicella immunisation. Vaccine. 2005 Nov;23(46–47):5389–97.

123. Wu AC, Wisler-Sher DJ, Griswold K, Colson E, Shapiro ED, Holmboe ES, et al. Postpartum Mothers' Attitudes, Knowledge, and Trust Regarding Vaccination. Matern Child Health J. 2008 Nov;12(6):766–73.

124. McElfish PA, Willis DE, Shah SK, Bryant-Moore K, Rojo MO, Selig JP. Sociodemographic Determinants of COVID-19 Vaccine Hesitancy, Fear of Infection, and Protection Self-Efficacy. J Prim Care Community Health. 2021 Jan;12:215013272110407.

125. Shih SF, Wagner AL, Masters NB, Prosser LA, Lu Y, Zikmund-Fisher BJ. Vaccine Hesitancy and Rejection of a Vaccine for the Novel Coronavirus in the United States. Front Immunol. 2021 Jun 14;12:558270.

126. Bertoncello C, Ferro A, Fonzo M, Zanovello S, Napoletano G, Russo F, et al. Socioeconomic Determinants in Vaccine Hesitancy and Vaccine Refusal in Italy. Vaccines. 2020 Jun 5;8(2):276.

127. Yahia AIO, Alshahrani AM, Alsulmi WGH, Alqarni MMM, Abdulrahim TKA, Heba WFH, et al. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy: a cross-sectional study in Saudi Arabia. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2021 Nov 2;17(11):4015–20.

128. Gerretsen P, Kim J, Caravaggio F, Quilty L, Sanches M, Wells S, et al. Individual determinants of COVID-19 vaccine hesitancy. Inbaraj LR, editor. PLoS ONE. 2021 Nov 17;16(11):e0258462.

129. Mewhirter J, Sagir M, Sanders R. Towards a predictive model of COVID-19 vaccine hesitancy among American adults. Vaccine. 2022 Mar;40(12):1783–9.

130. Callaghan T, Moghtaderi A, Lueck JA, Hotez P, Strych U, Dor A, et al. Correlates and disparities of intention to vaccinate against COVID-19. Social Science & Medicine. 2021 Mar;272:113638.

131. Roberts HA, Clark DA, Kalina C, Sherman C, Brislin S, Heitzeg MM, et al. To vax or not to vax: Predictors of anti-vax attitudes and COVID-19 vaccine hesitancy prior to widespread vaccine availability. Gesser-Edelsburg A, editor. PLoS ONE. 2022 Feb 15;17(2):e0264019.

132. Artiga S, Kates J. Addressing Racial Equity in Vaccine Distribution [Internet]. KFF. 2020 [cited 10 August 2021]. Available from: https://www.kff.org/racial-equity-and-health-policy/issue-brief/addressing-racial-equity-vaccine-distribution/.

133. Mutombo PN, Fallah MP, Munodawafa D, Kabel A, Houeto D, Goronga T, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in Africa: a call to action. The Lancet Global Health. 2022 Mar;10(3):e320–1.

134. Robertson E, Reeve KS, Niedzwiedz CL, Moore J, Blake M, Green M, et al. Predictors of COVID-19 vaccine hesitancy in the UK household longitudinal study. Brain, Behavior, and Immunity. 2021 May;94:41–50.

135. Allington D, McAndrew S, Moxham-Hall V, Duffy B. Coronavirus conspiracy suspicions, general vaccine attitudes, trust and coronavirus information source as predictors of vaccine hesitancy among UK residents during the COVID-19 pandemic. Psychol Med. 2023 Jan;53(1):236–47.

136. Kricorian K, Civen R, Equils O. COVID-19 vaccine hesitancy: misinformation and perceptions of vaccine safety. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022 Jan 31;18(1):1950504.

137. Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, Naeem U, Asghar MS, Chughtai NU, et al. COVID-19 Vaccine Hesitancy in the United States: A Systematic Review. Front Public Health. 2021 Nov 23;9:770985.

138. Lahey BB. Public health significance of neuroticism. American Psychologist. 2009;64(4):241–56.

139. Bogg T, Roberts BW. Conscientiousness and Health-Related Behaviors: A Meta-Analysis of the Leading Behavioral Contributors to Mortality. Psychological Bulletin. 2004;130(6):887–919.

140. Cassano P, Fava M. Depression and public health. Journal of Psychosomatic Research. 2002 Oct;53(4):849–57.

141. Cioffi CC, Kosty D, Nachbar S, Capron CG, Mauricio AM, Tavalire HF. COVID-19 vaccine deliberation among people who inject drugs. Drug and Alcohol Dependence Reports. 2022 Jun;3:100046.

142. McNeil A, Purdon C. Anxiety disorders, COVID-19 fear, and vaccine hesitancy. Journal of Anxiety Disorders. 2022 Aug;90:102598.

143. Garett R, Young SD. Online misinformation and vaccine hesitancy. Translational Behavioral Medicine. 2021 Dec 14;11(12):2194–9.

144. Tsai R, Hervey J, Hoffman K, Wood J, Johnson J, Deighton D, et al. COVID-19 Vaccine Hesitancy and Acceptance Among Individuals With Cancer, Autoimmune Diseases, or Other Serious Comorbid Conditions: Cross-sectional, Internet-Based Survey. JMIR Public Health Surveill. 2022 Jan 5;8(1):e29872.

145. Hathaway CA, Siegel EM, Gonzalez BD, Oswald LB, Peoples AR, Ulrich CM, et al. Individual-level factors associated with COVID-19 vaccine acceptance among U.S. patients with cancer. Vaccine. 2022 Nov;40(46):6649–57.

146. Clarke K, Pelton M, Stuart A, Tinsley A, Dalessio S, Bernasko N, et al. COVID-19 Vaccine Hesitancy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2022 Oct;67(10):4671–7.

147. Herman HS, Rosenthaler MP, Elhassan N, Weinberg JM, Satyam VR, Wasan SK. COVID-19 Vaccine Hesitancy Among Patients with Inflammatory Bowel Diseases at a Diverse Safety Net Hospital. Dig Dis Sci. 2022 Nov;67(11):5029–33.

148. Uhr L, Mateen FJ. COVID-19 vaccine hesitancy in multiple sclerosis: A cross-sectional survey. Mult Scler. 2022 Jun;28(7):1072–80.

149. Abbasi N, Ghadiri F, Moghadasi AN, Azimi A, Navardi S, Heidari H, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in Iranian patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2022 Apr;60:103723.

150. Costantino A, Morlacchi L, Donato MF, Gramegna A, Farina E, Dibenedetto C, et al. Hesitancy toward the Full COVID-19 Vaccination among Kidney, Liver and Lung Transplant Recipients in Italy. Vaccines. 2022 Nov 10;10(11):1899.

151. Kolobov T, Djuraev S, Promislow S, Tamir O. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance among adults with diabetes and in the general population in Israel: A cross-sectional study. Diabetes Research and Clinical Practice. 2022 Jul;189:109959.

152. Goncu Ayhan S, Oluklu D, Atalay A, Menekse Beser D, Tanacan A, Moraloglu Tekin O, et al. COVID-19 vaccine acceptance in pregnant women. Intl J Gynecology & Obste. 2021 Aug;154(2):291–6.

153. Al-Hasan A, Khuntia J, Yim D. Does Seeing What Others Do Through Social Media Influence Vaccine Uptake and Help in the Herd Immunity Through Vaccination? A Cross-Sectional Analysis. Front Public Health. 2021 Nov 2;9:715931.

154. Hernandez RG, Hagen L, Walker K, O'Leary H, Lengacher C. The COVID-19 vaccine social media *infodemic* : healthcare providers' missed dose in addressing misinformation and vaccine hesitancy. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2021 Sep 2;17(9):2962–4.

155. Pullan S, Dey M. Vaccine hesitancy and anti-vaccination in the time of COVID-19: A Google Trends analysis. Vaccine. 2021 Apr;39(14):1877–81.

156. Hoge Gezondheidsraad. Tweede herhalingsvaccinatie tegen COVID-19.Brussel: HGR; 2022. Advies nr. 9706.

157. Sluiting vaccinatiecentra - eerstelijnszone [Internet]. Menen (BE): Eerstelijnszone regio Menen; 2022 [updated 2022; cited 2023 Aug 23]. Available from: https://www.eerstelijnszone.be/sluiting-vaccinatiecentra.

158. Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. Science. 2022 Mar 11;375(6585):1116–21.

159. Regan AK, Bloomfield L, Peters I, Effler PV. Randomized Controlled Trial of Text Message Reminders for Increasing Influenza Vaccination. Ann Fam Med. 2017 Nov;15(6):507–14.

160. Milkman KL, Patel MS, Gandhi L, Graci HN, Gromet DM, Ho H, et al. A megastudy of text-based nudges encouraging patients to get vaccinated at an upcoming doctor's appointment. Proc Natl Acad Sci USA. 2021 May 18;118(20):e2101165118.

161. Hamrahian SM, Falkner B. Approach to Hypertension in Adolescents and Young Adults. Curr Cardiol Rep. 2022 Feb;24(2):131–40.

162. Hoge Gezondheidsraad. COVID-19-vaccinatie - Vaccinatiestrategie voor de Belgische bevolking voor 2023-2024. Brussel: HGR; 2023. Advies nr. 9766.

163. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. Prev Chronic Dis. 2021 Jul 1;18:210123.

164. Srivastav A, Lu P jun, Amaya A, Dever JA, Stanley M, Franks JL, et al. Prevalence of influenza-specific vaccination hesitancy among adults in the United States, 2018. Vaccine. 2023 Apr;41(15):2572–81.

165. Allen K, Lambert SB, Yuen A, Pourmarzi D. Factors associated with COVID-19 booster vaccine willingness among migrants from the Eastern Mediterranean living in Australia: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2022 Nov 28;22(1):2205.

166. Cavillot L, Van Loenhout JAF, Devleesschauwer B, Wyndham-Thomas C, Van Oyen H, Ghattas J, et al. Sociodemographic and socioeconomic disparities in COVID-19 vaccine uptake in Belgium – A nationwide record linkage study [Internet]. Public and Global Health; 2023 Feb [cited 2023 Aug 10]. Available from: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.01.31.23285233

167. Viswanath K, Bekalu M, Dhawan D, Pinnamaneni R, Lang J, McLoud R. Individual and social determinants of COVID-19 vaccine uptake. BMC Public Health. 2021 Dec;21(1):818.

168. Bajos N, Spire A, Silberzan L, for the EPICOV study group. The social specificities of hostility toward vaccination against Covid-19 in France. Patel SKS, editor. PLoS ONE. 2022 Jan 6;17(1):e0262192.

169. Anne-Claire Delorme. Voyage Au Maroc et Covid-19: fin du test obligatoire, passe vaccinal... Les Nouvelles formalités pour y voyager [Internet]. France: Le Figaro; 18/05/2022 [updated date - 20/05/2022; cited date - 10/08/2023]. Available from: https://www.lefigaro.fr/voyages/conseils/voyage-au-maroc-et-covid-19-fin-du-test-pcr-formalites-pour-y-voyager-en-2022-20220518.

170. Trepanowski R, Drążkowski D. Cross-National Comparison of Religion as a Predictor of COVID-19 Vaccination Rates. J Relig Health. 2022 Jun;61(3):2198–211.

171. Wong LP, Alias H, Megat Hashim MMAA, Lee HY, AbuBakar S, Chung I, et al. Acceptability for COVID-19 vaccination: perspectives from Muslims. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022 Nov 30;18(5):2045855.

172. Steiner A, Rodrigues KK, Mudenge N, Young J, Rasulo R, Payton C, et al. Increasing COVID-19 Vaccination Coverage for Newcomer Communities: The Importance of Disaggregation by Language. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2023 Jul 5;109(1):90–3.

173. Humer E, Jesser A, Plener PL, Probst T, Pieh C. Education level and COVID-19 vaccination willingness in adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2023 Mar;32(3):537–9.

174. Guay M, Maquiling A, Chen R, Lavergne V, Baysac DJ, Racine A, et al. Measuring inequalities in COVID-19 vaccination uptake and intent: results from the Canadian Community Health Survey 2021. BMC Public Health. 2022 Sep 8;22(1):1708.

175. Beale S, Burns R, Braithwaite I, Byrne T, Lam Erica Fong W, Fragaszy E, et al. Occupation, Worker Vulnerability, and COVID-19 Vaccination Uptake: Analysis of the Virus Watch prospective cohort study. Vaccine. 2022 Dec;40(52):7646–52.

176. Tao W, Lee Y, Li JY, He M. How Dialogic Vaccine Communication in the Workplace Facilitates Employee Advocacy for COVID-19 Vaccine Uptake. Journal of Public Relations Research. 2023 Jan 2;35(1):17–36.

177. Ruf AK, Völkl-Kernstock S, Eitenberger M, Gabriel M, Klager E, Kletecka-Pulker M, et al. Employer impact on COVID-19 vaccine uptake among nursing and social care employees in Austria. Front Public Health. 2022 Nov 10;10:1023914.

178. Adjei S, Hong K, Molinari NAM, Bull-Otterson L, Ajani UA, Gundlapalli AV, et al. Mortality Risk Among Patients Hospitalized Primarily for COVID-19 During the Omicron and Delta Variant Pandemic Periods — United States, April 2020–June 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Sep 16;71(37):1182–9.

179. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. BMC Med. 2021 Aug 27;19(1):212.

180. Shahid Z, Patrick AL, Wallander ML, Donahue EE, Trufan SJ, Tan AR, et al. COVID-19 vaccine uptake trends in SARS-CoV-2 previously infected cancer patients. Vaccine: X. 2023 Aug;14:100289.

181. Wallace H, Mount PF. COVID -19 beliefs and vaccination uptake in dialysis patients: lessons from an anonymous patient survey. Internal Medicine Journal. 2022 Sep;52(9):1488–94.

182. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Xie F, et al. Analysis of mRNA COVID-19 Vaccine Uptake Among Immunocompromised Individuals in a Large US Health System. JAMA Netw Open. 2023 Jan 20;6(1):e2251833.

183. Reifferscheid L, Marfo E, Assi A, Dubé E, MacDonald NE, Meyer SB, et al. COVID-19 vaccine uptake and intention during pregnancy in Canada. Can J Public Health. 2022 Aug;113(4):547–58.

184. Hedberg P, Sotoodeh A, Askling HH, Nauclér P. Sociodemographic disparities affect COVID-19 vaccine uptake in non-elderly adults with increased risk of severe COVID-19. J Intern Med. 2023 Jul 16;joim.13700.

185. Bulusu A, Segarra C, Khayat L. Analysis of COVID-19 vaccine uptake among people with underlying chronic conditions in 2022: A cross-sectional study. SSM - Population Health. 2023 Jun;22:101422.

186. Pourrazavi S, Fathifar Z, Sharma M, Allahverdipour H. COVID-19 vaccine hesitancy: A Systematic review of cognitive determinants. Health Promot Perspect. 2023 Apr 30;13(1):21–35.

187. Sciensano mortality database. COVID-19 mortality [Internet]. Belgium (BE): Healthybelgium.be; 2023 [updated date - 22/02/2023; cited date - 12/08/2023]. Available from: https://www.healthybelgium.be/en/health-status/covid-19-crisis/covid-19-mortality.

188. Chen S, Liu J, Hu H. A Norm-Based Conditional Process Model of the Negative Impact of Optimistic Bias on Self-Protection Behaviors During the COVID-19 Pandemic in Three Chinese Cities. Front Psychol. 2021 Jun 7;12:659218.

189. Park T, Ju I, Ohs JE, Hinsley A. Optimistic bias and preventive behavioral engagement in the context of COVID-19. Research in Social and Administrative Pharmacy. 2021 Jan;17(1):1859–66.

190. Maerevoet et al, VRT. Liveblog - Steven Van Gucht: "Coronamoeheid wordt probleem nummer 1", nu nachtklok in provincie Antwerpen [Internet]. Belgium (BE): VRT; 12/08/2020 [updated 12/08/2020; cited date - 12/08/2023]. Available from: https://www.vrt.be/vrtnws/nl/2020/08/12/liveblog-12-augustus/.

191. Demarest S, Berete F, Braekman E, Bruggeman H, Charafeddine R, Drieskens S, et al. Negende COVID-19-Gezondheidsenquête. Eerste resultaten [Internet]. Sciensano; 2022 [cited 2023 Aug 1]. Available from: https://www.sciensano.be/node/67571

192. Sødal EH, Huddy V, McKenzie J. Black people's experiences of being asked about adverse childhood experiences in the UK: A qualitative study. Psychol Psychother. 2023 Jul 19;papt.12482.

193. Kemei J, Alaazi DA, Olanlesi-Aliu A, Tunde-Byass M, Sekyi-Otu A, Mohamud H, et al. What contributes to COVID-19 online disinformation among Black Canadians: a qualitative study. cmajo. 2023 May;11(3):E389–96.

194. Rajakumar K, Thomas SB, Musa D, Almario D, Garza MA. Racial Differences in Parents' Distrust of Medicine and Research. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009 Feb 2;163(2):108.

9. BIJLAGEN

9.1. ADVIESRAPPORT ETHISCHE COMMISIE UNIVERSITAIR ZIEKENHUIS BRUSSEL

Universitair Ziekenhuis Brussel

VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

DIRK DEVROEY
VAKGROEP HUISARTSENGENEESKUNDE EN

Tel + 32 2 477 55 84
Fax + 32 2 477 55 94
commissie.ethiek@uzbrussel.be

Brussels, 2022-05-25

EC number: **EC-2022-121**

LEADING ETHICS COMMITTEE – SINGLE OPINION

Concerning :
'Identification of factors determining resistance against covid vaccines among patients at risk for COVID complications, in the general practioners office.'
BUN: 1432022000089

The Medical Ethics Committee of UZ Brussel/VUB reviewed the documents (see annex EC document list) concerning the above mentioned project from the ethical, legal and medical science points of view and in accordance with the Belgian Law of 7 May 2004 concerning experiments on the human person, Chapter VIII – Article 11 – § 4 : items 1 till 11

The Ethics Committee decided, during its meeting on 2022-05-25, that there are no objections to the study in its present form.

Please remark that the Green Light Procedure has to be completed before the study can be performed at UZ Brussel.

This approval is valid for the duration of the trial. The Committee wishes to obtain an annual trial status. Results of the trial should be transmitted to the Committee at the end of the trial (publication or summary if there is no publication planned). The Committee reminds the investigator of his/her personal responsibility for this project. The Committee does not take any responsibility for its favourable advice of the project. The Ethics Committee is organised and operates according to ICH-GCP and its applicable laws and regulations. The list of members is enclosed.

Kind regards,

Chairman
Vice-Chairman

9.2. AMENDEMENT VAXDOUBT STUDIE

Universitair Ziekenhuis Brussel

VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

Tel + 32 2 477 55 84
Fax + 32 2 477 55 94
commissie.ethiek@uzbrussel.be

PROF. DR. D. DEVROEY
VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE EN
EN CHRONISCHE ZORG
VUB

Brussel, 26-10-2022

Ons Kenmerk: **2022-121**

ADVIES VAN DE COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK

Betreft:
Identification of factors determining resistance against covid vaccines among patients at risk for COVID complications, in the general practioners office (VAXDOUBT)
Protocol VAXDOUBT
B.U.N. 1432022000089

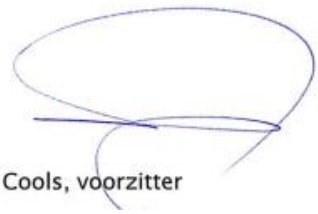
De Commissie Medische Ethiek nam kennis van, en verleent een gunstig advies aan volgende documenten betreffende bovenvermelde studie:

- Protocol versie 6 dd 16-Oct-2022 in het Nederlands

Ter informatie :
Tijdens haar vergadering van 30/03/2022 besliste onze Ethische Commissie het volgende :
"De voorzitter (en in zijn afwezigheid de ondervoorzitter) mag, zonder de Commissie te raadplegen, beslissingen nemen i.v.m. aanvullende gegevens of ongewenste effecten die voor sommige dossiers later dan de oorspronkelijke aanvraag zouden ingestuurd worden . Mocht een punt van majeur belang blijken te zijn dan moet hij dit op de dagorde van de eerstvolgende commissievergadering plaatsen."
Dit betekent dat de documenten enkel aan de voorzitter werden voorgelegd.

De Commissie Medische Ethiek werkt en is georganiseerd volgens de richtlijnen van ICH-GCP.

Hoogachtend,



Prof. Dr. F. Cools, voorzitter

9.3. PROTOCOL VAXDOUBT – VERSIE 6 (16/10/2022)

Het protocol werd niet bijgevoegd omwille van de uitgebreidheid ervan, maar kan steeds opgevraagd worden bij dr. Alexandre Stubbe. Contact via alexandrestubbe@hotmail.com

9.4. HOOG RISICO PATIENTEN ZOALS GEDEFINIEERD DOOR DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD (HGR) IN BELGIE

HGR 9618 Leeftijd 45 – 64 jaar	- Personen vanaf 45 jaar al dan niet met comorbiditeiten (leeftijd is voornaamste risicofactor!) - Chronische longziekten (COPD, astma, fibrose, interstitiële aandoeningen, mucoviscidose, longtransplantatie etc.) - Chronische hart & vaatziekten (hartfalen, coronaire ziekte, cerebrovasculaire aandoeningen, TIA/CVA, cardiomyopathie, pulmonaire hartziekte, longembolie, pulmonaire hypertensie, hartklepziekten, cardiovasculaire transplantaties (CABG, hart)) - Chronische neurologische aandoeningen (TIA/CVA, ziekte van Parkinson zonder dementie) - Diabetes type 1 + 2 - Oncologische patiënten (niet-hematologische, soliede kankers) tot vijf jaar na diagnose van de kanker, alsook patiënten die nog actief onder immunosuppressieve behandeling staan. - Obesitas - Arteriële hypertensie/ AHT (Bloeddruk > 140/90 mmHg)
HGR 9618 HGR 9622 Leeftijd 18 – 64 jaar	- Hematologische neoplasmata (leukemie, lymfomen, progressieve myelodysplasieën) - Chronische hart & vaatziekten (confer leeftijd 45 – 64 jaar) - Diabetes type 1 + 2 - Chronische leverziekten (> 3 maand) Child Pugh B & C, levercirrose, chronische hepatitis, leverfalen, biliaire atresia, alcohol-gerelateerde leverziekte, non-alcoholische vette lever (NASH), levertransplantatie - Chronische nierziekten (> 3 maand): stadium 3a – 5 (op basis van eGFR), of merkers van nierschade (albumine/creatinine ratio ≥ 3 mg/mmol). Niertransplanten, dialyse patiënten, nefrotisch syndroom. - Immuungecompromitteerde patiënten (niet-HIV): actieve auto-immune aandoeningen (lupus, reumatoïde artritis e.d.), neoplasmata, transplantpatiënten, immuundeficiënties (vb. Complement stoornis), genetische aandoeningen van het immuunsysteem, toediening van immunosupressiva (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, reumatoïde artritis en dergelijke), toediening van immunomodulerende therapie (‘biologicals’), toediening van radiotherapie. - HIV patiënten (met comorbiditeiten, of met < 350 CD4+ cellen/microliter) - Transplantpatiënten (reeds getransplanteerd of op de wachtlijst): stamceltransplantatie, beenmergtransplantatie, soliede orgaantransplantatie. - Maligne neoplasmen (niet-hematologisch) - Ernstige aangeboren aandoeningen (Sikkelcelanemie, spina bifida, mucoviscidose, neurofibromatose I, Huntington disease, amyotrofe lateral sclerose, Duchenne musculaire dystrofie, fenylketonurie, multiple sclerose, myasthenia gravis, primaire cyliaire dyskinesie) - Obesitas - Zwangeren