

Publicatiedatum: 25 maart 2022, nr. 2022/09
Status: definitief
Document verschijnt later in opgemaakte versie



Gezondheidsraad

Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19

Inhoud

Samenvatting.....	3
1 Inleiding.....	6
1.1 Aanleiding.....	6
1.2 Reikwijdte advies	6
1.3 Werkwijze.....	7
2 Epidemiologie en ziektelast van SARS-CoV-2	8
2.1 Epidemiologie in Nederland	8
2.2 Ziektelast in Nederland.....	9
2.3 Ziektelast bij risicogroepen	12
3 Vaccinatie tegen COVID-19.....	15
3.1 Beoordelingskader voor vaccinaties	15
3.2 Beschikbare vaccins.....	16
3.3 Werkzaamheid van vaccinatie.....	17
3.4 Veiligheid van vaccinatie.....	18
3.5 Stand van zaken vaccinatieprogramma	19
4 Determinanten voor revaccinatie tegen COVID-19	21
4.1 Te verwachten infectiedruk	21
4.2 Virulentie circulerende virusvariant.....	21
4.3 Doelstelling van revaccinatie.....	21
4.4 Doelgroepen voor revaccinatie.....	23
4.5 Natuurlijke immuniteit door eerdere infectie.....	24
4.6 Immuniteit door eerdere vaccinatie	24
4.7 Nut-risicoverhouding van revaccinatie	24
4.8 Timing van revaccinatie.....	25
4.9 Vaccinkeuze voor revaccinatie.....	25
4.10 Toepassingsvoorbeelden uit de praktijk	26
5 Advies	28
5.1 Toepassingskader.....	28
5.2 Gebruik toepassingskader.....	30
5.3 Overige overwegingen	30

Samenvatting

Nederland heeft inmiddels twee jaar met de COVID-19-pandemie te maken. In deze periode zijn verschillende varianten van het SARS-CoV-2-virus opgekomen, met een verschillende mate van besmettelijkheid en ziekmakend vermogen. Sinds eind 2020 zijn er vaccins beschikbaar die effectief zijn in het voorkomen van ernstige ziekte, maar de door vaccinatie verkregen bescherming neemt af na verloop van tijd. Een extra vaccinatie met een mRNA-vaccin brengt de bescherming weer op peil, maar ook de bescherming van zo'n revaccinatie (*booster of herhaalprik*) is tijdelijk. Er is onzekerheid over hoe de pandemie zich zal ontwikkelen op de lange termijn. Zo is onzeker of en wanneer nieuwe virusvarianten zullen ontwikkelen, of die meer of juist minder ziekmakend zullen zijn en of er op termijn sprake zal zijn van een voorspelbaar seizoenspatroon. Ook is niet duidelijk op welke termijn de nieuwe vaccins en behandelmogelijkheden die in ontwikkeling zijn, ingezet kunnen worden en wat de werkzaamheid daarvan zal zijn. Naar verwachting zal het niet eerder dan in het najaar van 2023 mogelijk zijn om een structureel vaccinatieprogramma voor COVID-19 te overwegen. De Gezondheidsraad zal over dit langetermijnprogramma in een later stadium adviseren. Het voorliggende advies is bedoeld voor de middellange termijn, dat wil zeggen tot medio 2023.

De Subcommissie Vaccinaties COVID-19 van Gezondheidsraad acht het op de middellange termijn niet zonder meer noodzakelijk om de immuniteit van de gehele bevolking op peil te houden door iedereen periodiek een herhaling van de vaccinatie aan te bieden. Wel adviseert de commissie om voorbereidingen te treffen om kwetsbare doelgroepen snel en gericht een volgende vaccinatie aan te kunnen bieden wanneer de epidemiologische situatie daar aanleiding toe geeft.

De mate van ziektelast, en daarmee de wenselijkheid van bescherming door revaccinatie, zal in de tijd veranderen. Deze wordt bepaald door een aantal determinanten. Enerzijds spelen factoren buiten het individu een rol (extrinsieke determinanten), zoals de infectiedruk van het virus en de virulentie van het virus. Anderzijds spelen factoren in het individu een rol (intrinsieke determinanten), zoals leeftijd en onderliggend lijden (risicogroep), (tijdelijke) opgebouwde immuniteit als gevolg van doorgemaakte COVID-19, en (tijdelijke) immuniteit na eerdere vaccinatie. De commissie heeft, gebaseerd op deze determinanten, een toepassingskader ontwikkeld. Het toepassingskader is een aanvulling op het bestaande beoordelingskader voor vaccinaties, en biedt nader houvast om tijdig en gericht te

kunnen besluiten over de wenselijkheid van revaccinatie van kwetsbare groepen (groepen die beoogd worden om te beschermen door de revaccinatie). Met het toepassingskader kan aan de hand van een aantal vragen worden beoordeeld welke doelgroepen in aanmerking komen voor revaccinatie, op welk moment en met welk vaccin, gegeven de epidemiologische situatie van dat moment. De besluitvorming voor revaccinatie zal steeds plaatsvinden door de meest actuele wetenschappelijke data te wegen volgens het beoordelings- en toepassingskader. Daarbij zal ook gebruikgemaakt moeten worden van modelleringen en (inter)nationale waarnemingen.

De inzet van het toepassingskader gericht op revaccinatie van specifieke doelgroepen op specifieke momenten, vergt van de uitvoering dat er snelle en efficiënte opschaling mogelijk is wanneer nodig. Bij de besluitvorming moet rekening gehouden worden met de tijd die nodig is voor de uitvoering van het vaccinatieprogramma. De commissie beveelt aan om na te gaan hoe de voorbereidingstijd structureel verkort kan worden, zodat snel opgeschaald kan worden als dat nodig is. Ook adviseert de commissie om na te gaan hoe (medische) risicogroepen structureel op efficiënte en tijdige wijze identificeerbaar en oproepbaar zijn.

Toepassingskader voor COVID-19-revaccinatie

Vraag	Toelichting
1) Wordt er een epidemische golf verwacht met een variant van het SARS-CoV-2-virus?	Bronnen: Trendmonitoring en modellering nationaal en internationaal
2) Wat is de virulentie van de dominerende virusvariant?	Bronnen: Monitoring van de (inter)nationale situatie en de wetenschappelijke literatuur
3) Welke doelen worden gesteld aan revaccinatie?	Mogelijke doelstellingen: <ol style="list-style-type: none"> 1) Verminderen van ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19 2) Voorkomen van infectie met SARS-CoV-2 3) Terugdringen van verspreiding van SARS-CoV-2 4) Voorkomen van maatschappelijke ontwrichting
4) Welke doelgroepen komen in aanmerking voor revaccinatie, gegeven de epidemiologische situatie en de gekozen doelstelling?	Tot nu toe onderscheiden (clusters van) doelgroepen, in volgorde van afnemend risico op ernstige ziekte en sterfte: <ol style="list-style-type: none"> 1) Leeftijdsgroep 70 jaar en ouder, bewoners van verpleeghuizen, patiënten uit de hoogrisicogroepen 2) Leeftijdsgroep 60 tot en met 69 jaar 3) Volwassenen met een medisch risico 4) a. Leeftijdsgroep 18 tot en met 59 jaar b. Kinderen en adolescenten tussen 5 tot en met 17 jaar met een medisch risico

	5) a. Gezonde adolescenten van 12 tot en met 17 jaar b. Gezonde kinderen van 5 tot en met 11 jaar
5) Wat is de verwachte mate van natuurlijke immuniteit in de gekozen doelgroep(en) tijdens de golf?	Bronnen: (Inter)nationale monitoring van de duur van bescherming na infectie en de wetenschappelijke literatuur
6) Wat is de verwachte mate van bescherming van het laatst toegediende vaccin in de gekozen doelgroep(en)?	Bronnen: (Inter)nationale monitoring van de afname van bescherming na eerdere vaccinatie en de wetenschappelijke literatuur
7) Wat is de nut-risicoverhouding van revaccinatie voor de gekozen doelgroep(en)?	<ul style="list-style-type: none"> • Staat de last die de doelgroep(en) ondervinden door de revaccinatie in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor doelgroep(en)? • Staat de gezondheidswinst die revaccinatie oplevert in de gekozen doelgroep(en) in verhouding tot andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren, zoals antivirale therapie? (zie beoordelingskader voor vaccinaties)
8) Wat is het optimale moment voor revaccinatie?	<ul style="list-style-type: none"> • Actuele afname van bescherming in de gekozen doelgroep(en) • Het verwachte beloop van de pandemie
9) Wat is het optimale vaccin voor revaccinatie?	<ul style="list-style-type: none"> • Werkzaamheid van het vaccin tegen de circulerende variant, gegeven de gekozen doelstelling(en) van revaccinatie • Veiligheid van het vaccin voor mensen uit de gekozen doelgroep(en)

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Nederland heeft inmiddels twee jaar met de COVID-19-pandemie te maken. In deze periode zijn verschillende varianten van het SARS-CoV-2-virus opgekomen, met een verschillende mate van besmettelijkheid en ziekmakend vermogen. Bepaalde groepen mensen blijken een hoger risico te hebben op ernstige ziekte en sterfte ten gevolge van COVID-19 dan andere. Leeftijd is daarbij een belangrijke voorspeller. Sinds eind 2020 zijn er vaccins beschikbaar die effectief zijn in het voorkomen van ernstige ziekte, maar minder tegen infectie en transmissie. Inmiddels is bekend dat die bescherming van de bestaande vaccins na verloop van tijd afneemt (*waning immunity*) en dat de bescherming verschillend is per virusvariant.

Hoewel de acute fase van de pandemie inmiddels achter de rug lijkt, kent de pandemie op de lange termijn nog grote onzekerheid. Het is bijvoorbeeld nog onduidelijk of de volgende fase gekenmerkt gaat worden door een seizoenspatroon, passend bij endemische circulatie zoals bij influenza. Ook is het onzeker of en wanneer er nieuwe virusvarianten zullen ontstaan en of deze meer of juist minder virulent (ziekmakend) zullen zijn. Daarnaast zijn er nieuwe vaccins en behandelopties voor COVID-19 in ontwikkeling, die in de toekomst mogelijk ingezet kunnen worden.

De verwachting is dat het SARS-CoV-2-virus voorlopig zal blijven circuleren. De commissie benadrukt daarom het belang van een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad onder de bevolking middels de primaire vaccinatieserie. Omdat de bescherming van vaccins na verloop van tijd afneemt, kunnen gevaccineerden een doorbraakinfectie oplopen. Vooralsnog is de herhaalde inzet van vaccins de meest effectieve manier om mensen daartegen te beschermen. Hiervoor zijn een aantal mogelijkheden: de immuniteit van de gehele bevolking op peil houden door middel van een vast schema van revaccinaties, danwel het gericht revaccineren van kwetsbare groepen wanneer de situatie daar aanleiding toe geeft. De WHO en het EMA voorzien dat herhaalde vaccinaties van de hele bevolking met korte intervallen op den duur geen houdbare optie is.¹ Als het niet wenselijk of haalbaar wordt geacht om de immuniteit van de gehele bevolking op peil te houden, dan is gericht revaccineren van kwetsbare groepen nodig wanneer de epidemiologische situatie daar aanleiding toe geeft.

1.2 Reikwijdte advies

De commissie verwacht dat er ten minste tot de zomer van 2023 nog veel onzekerheid over de verdere ontwikkeling van de pandemie zal zijn. Daarom zal tot die tijd rekening

gehouden moeten worden met verschillende scenario's voor de noodzaak tot revaccinatie. Hierbij spelen een aantal factoren een rol, zoals de infectiedruk en virulentie van de dominante virusvariant, de mate van opgebouwde immuniteit in bepaalde groepen, de afname van de immuniteit en de eventuele beschikbaarheid van nieuwe vaccins. Het is tijdens deze nog onvoorspelbare fase van groot belang om flexibel in te kunnen spelen op de epidemiologische ontwikkelingen, zodat kwetsbare groepen snel en gericht beschermd kunnen worden wanneer dat nodig is. Ter ondersteuning van besluitvorming daarover heeft de Gezondheidsraad, zoals toegezegd in zijn brief van 9 februari 2022, een toepassingskader ontwikkeld voor revaccinatie tegen COVID-19.

Waar eerder gesproken werd over *booster* of *herhaalprik*, gebruikt de commissie vanaf nu de term revaccinatie. Onder revaccinatie verstaat zij: vaccinatie die na de primaire vaccinatierreeks wordt aangeboden.

Het toepassingskader voor revaccinatie is gebaseerd op een wetenschappelijke inventarisatie van de factoren die bepalend zijn (determinanten) voor de epidemiologische situatie en de kwetsbaarheid van bepaalde groepen en geeft, binnen de lijnen van het reeds bestaande beoordelingskader voor vaccinaties, een nadere aanvulling ten behoeve van de besluitvorming over de gerichte inzet van herhaalvaccinatie. Wetenschap, bestuur en uitvoering kunnen aan de hand van dit kader tot een onderbouwde keuze komen over de doelgroep die in aanmerking komt voor revaccinatie tegen COVID-19 en over de timing en de vaccinkeuze. Het kader is gericht op de middellange termijn, dat wil zeggen tot medio 2023, en zal zo nodig worden gereviseerd aan de hand van nieuw beschikbare internationale gegevens.

Met dit advies beantwoorden wij de vraag van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om te adviseren over een COVID-19-vaccinatiestrategie voor de middellange termijn en daarbij in te gaan op specifieke doelgroepen, het vereiste interval en de effectiviteit tegen zorgwekkende virusvarianten. De adviesaanvraag van 15 februari 2022 staat op www.gezondheidsraad.nl.

Over een eventueel structureel vaccinatieprogramma tegen COVID-19 voor de lange termijn zal de Gezondheidsraad in een later stadium adviseren.

1.3 Werkwijze

Zoals gebruikelijk in de werkwijze van de Gezondheidsraad zijn in de commissie experts uit relevante gebieden van de klinische gezondheidszorg, ethiek en de volksgezondheid vertegenwoordigd. Een overzicht van de commissiesamenstelling en de geraadpleegde deskundigen staat achterin dit advies. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

2 Epidemiologie en ziektelast van SARS-CoV-2

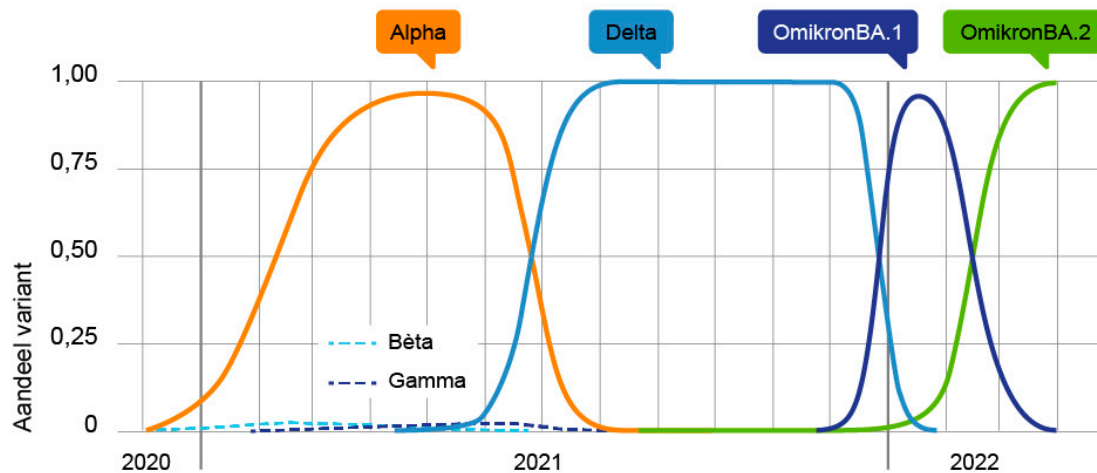
Sinds het begin van de pandemie zijn er verschillende varianten van het SARS-CoV-2-virus opgekomen. De mate van ziektelast wordt bepaald door extrinsieke factoren zoals de besmettelijkheid en het ziekmakend vermogen van de dominante virusvariant en de op dat moment geldende maatregelen, en intrinsieke factoren zoals een (tijdelijke) opgebouwde immuniteit als gevolg van vaccinatie of een infectie met het SARS-CoV-2-virus. Inmiddels zijn bepaalde groepen geïdentificeerd die een hoger risico hebben op ernstige ziekte ten gevolge van COVID-19 dan andere: leeftijd is hierbij de grootste voorspeller. Het is onzeker hoe de pandemie zich zal ontwikkelen, welke toekomstige varianten zullen ontstaan en hoe besmettelijk en ziekmakend die zullen zijn.

2.1 Epidemiologie in Nederland

Sinds het begin van de pandemie zijn er meerdere varianten van het SARS-CoV-2-virus opgekomen, met een verschillende mate van besmettelijkheid en ziekmakend vermogen (virulentie). De oorspronkelijke *wild type* of *Wuhan*-variant circuleerde vanaf februari 2020. Naast de originele variant zijn er vijf opeenvolgende SARS-CoV-2-varianten door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aangewezen als zorgwekkende varianten (*variants of concern*): de alfa-, beta-, gamma-, delta- en omikronvarianten.² Naast de *Wuhan*-variant zijn voornamelijk de alfa-, delta, en omikronvariant in Nederland aangetroffen, zie figuur 1.

Naar schatting heeft circa 75% van de Nederlandse bevolking inmiddels een infectie met het SARS-CoV-2-virus doorgemaakt. Het is moeilijk om hierover een exacte uitspraak te doen, omdat door bepaling van antistoffen (seroprevalentie) niet goed onderscheid gemaakt kan worden tussen natuurlijke immuniteit en effect van vaccinatie. Ook is registratie van het aantal doorgemaakte infecties niet volledig mogelijk door een variatie in testaanbod en de bereidheid om te testen gedurende het beloop van de pandemie.

In Nederland zijn voornamelijk alfa, delta, en de twee omikronvarianten aangetroffen



Figuur 1 Inschatting aandeel verschillende virusvarianten van het SARS-CoV-2-virus in Nederland
Bron: Varianten van het coronavirus SARS-CoV-2 | RVM

2.2 Ziekte last in Nederland

In februari 2020 waren de eerste besmettingen met de *Wuhan*-variant van het SARS-CoV-2-virus in Nederland. In de periode dat de *Wuhan*-variant dominant was, was in Nederland sprake van 43.696 geregistreerde ziekenhuisopnames, 8.095 geregistreerde IC-opnames en 13.477 geregistreerde sterfgevallen door COVID-19. Op 9 maart 2020 werden de eerste landelijke coronamaatregelen ingevoerd en 23 maart volgde de eerste lockdown. Vanaf 1 juni 2020 werden stapsgewijs versoepelingen aangekondigd.

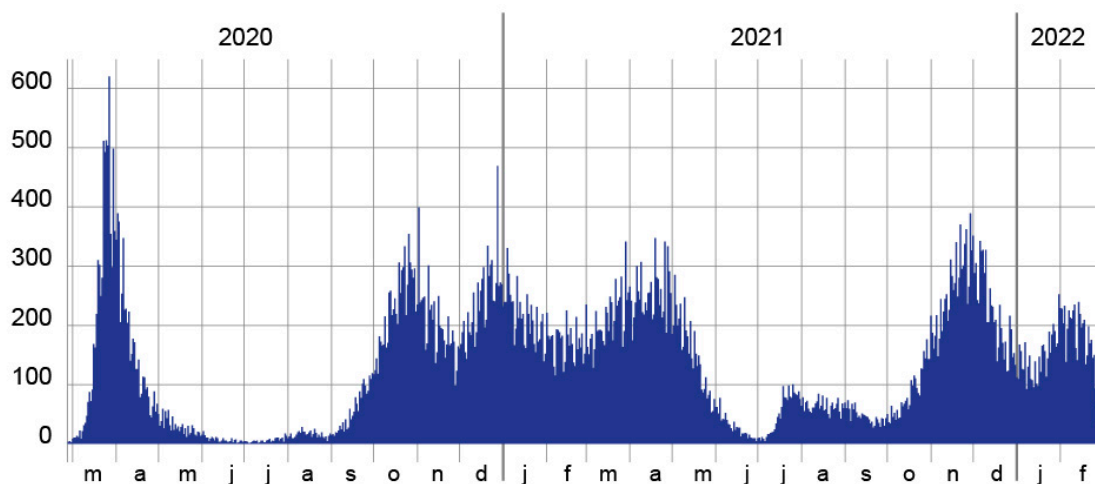
De alfavariant werd half februari 2021 dominant en zorgde in Nederland voor 66.586 geregistreerde ziekenhuisopnames, 12.787 geregistreerde IC-opnames en 15.902 geregistreerde sterfgevallen. Vanaf eind september 2020 werden de landelijke maatregelen aangescherpt. Op 6 januari 2021 werd het eerste vaccin toegediend. In maart 2021 werden de maatregelen stapsgewijs afgebouwd.

In de zomer van 2021 werd de alfavariant verdrongen door de deltavariant. De deltavariant zorgde in Nederland voor 21.547 geregistreerde ziekenhuisopnames, 3.765 geregistreerde IC-opnames en 2.540 geregistreerde sterfgevallen. Gezien het oplopende aantal besmettingen werden op 2 november 2021 de maatregelen weer aangescherpt. Per november 2021 werd aan iedereen boven de 18 jaar een booster (revaccinatie) aangeboden. Op 19 december 2021 volgde een lockdown en op 15 januari 2022 werden de eerste versoepelingen aangekondigd.

Sinds januari 2022 is de omikronvariant dominant in Nederland. De omikronvariant is vanwege vele mutaties sterk veranderd ten opzichte van voorgaande varianten, waardoor het virus gemakkelijker ontsnapt aan de opgebouwde immuniteit en daardoor besmettelijker is dan de vorige varianten.³ Inmiddels kent de omikronvariant een aantal subvarianten, waarvan BA.1 en BA.2 de meest voorkomende zijn. De omikronvariant BA.2 heeft vanaf de week van 15 februari 2022 de BA.1-variant grotendeels vervangen.^{4,5} Tot 17 maart 2022 heeft de omikronvariant gezorgd voor 13.966 geregistreerde ziekenhuisopnames, 1.185 geregistreerde IC-opnames en 533 geregistreerde sterfgevallen.⁶

Figuren 2 en 3 laten het verloop zien van het aantal ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen sinds het begin van de COVID-19-pandemie. De daadwerkelijke aantallen ziekenhuisopnames, IC-opnames en overlijdens kunnen in de praktijk afwijken van de geregistreerde aantallen. Sinds 25 januari wordt bij het merendeel van de patiënten bij registratie in het ziekenhuis onderscheid gemaakt tussen een opname vanwege COVID-19 (48%), een opname door een combinatie van een (onderliggende) aandoening met COVID-19 (18%) en een opname mét een positieve SARS-CoV-2-test maar niet noodzakelijkerwijs dóór de klachten gerelateerd aan een SARS-CoV-2-infectie (34%, gegevens van 15 maart 2022).⁷

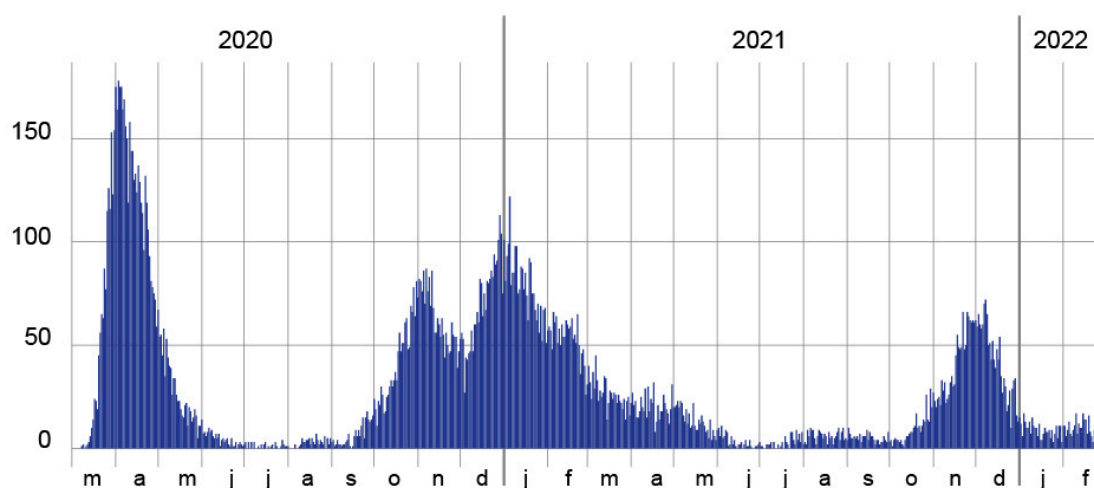
Pieken in aantal ziekenhuisopnames door COVID-19 lager in de loop van de pandemie



Figuur 2 Aantal ziekenhuisopnames met COVID-19 in Nederland van 27 februari 2020 tot en met 27 februari 2022.

Bron: Ontwikkeling COVID-19 in grafieken | RIVM

Pieken in aantal sterfgevallen door COVID-19 lager in de loop van de pandemie



Figuur 3 Aantal sterfgevallen door COVID-19 in Nederland van 1 maart 2020 tot en met 27 februari 2022
Bron: Ontwikkeling COVID-19 in grafieken | RIVM

Dat er sprake is van minder ziekenhuisopnames en sterfgevallen in de loop van pandemie is het gevolg van een aantal factoren: de infectiedruk (besmettelijkheid en verspreiding) van het virus, de virulentie van het virus, de coronamaatregelen, en een (tijdelijke) opgebouwde immuniteit als gevolg van een doorgemaakte infectie en van een vaccinatie.

Een zeldzame, maar zeer ernstige complicatie van COVID-19 bij kinderen is *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C). MIS-C is een acute ontstekingsreactie waarbij meerdere orgaansystemen zijn aangedaan en die levensbedreigend kan zijn. Dit komt naar schatting voor bij 1 op de 1.000 tot 4.000 infecties. De piekleeftijd voor dit ziektebeeld ligt rond de 10 jaar.⁸ MIS-C kan ontstaan onafhankelijk van de ernst van de COVID-19-ziekteverschijnselen. MIS-C berust namelijk op een immunologisch mechanisme dat ook bij milde of asymptomatische infecties kan optreden. Wetenschappelijke gegevens wijzen erop dat vaccinatie tegen COVID-19 effectief beschermt tegen het ontwikkelen van MIS-C bij de deltavariant.^{9,10} Of deze bescherming van vaccinatie ook geldt voor het optreden van MIS-C bij een infectie met volgende varianten is niet bekend, maar wel aannemelijk.

Het doormaken van COVID-19 kan leiden tot het ontwikkelen van het post-COVID-syndroom, ook *long* (langdurige) *COVID* genoemd. Het post-COVID-syndroom kan volgens de beschikbare wetenschappelijke literatuur gepaard gaan met een grote verscheidenheid aan klachten, zoals vermoeidheid, kortademigheid, hoofdpijn,

vergeetachtigheid, moeite met concentreren, angst- en stemmingsklachten. De klachten kunnen tot meerdere maanden na het doormaken van COVID-19 bestaan en invloed hebben op het functioneren in het dagelijks leven. Er is nog geen goede schatting te geven hoe vaak het post-COVID-syndroom optreedt. Vaccinatie verkleint het risico op een infectie met COVID-19 en daarmee verkleint het indirect ook het risico op het ontstaan van het post-COVID-syndroom.¹¹ Er zijn aanwijzingen dat gevaccineerden die toch COVID-19 krijgen minder symptomen van het post-COVID-syndroom melden dan niet-gevaccineerden.¹²

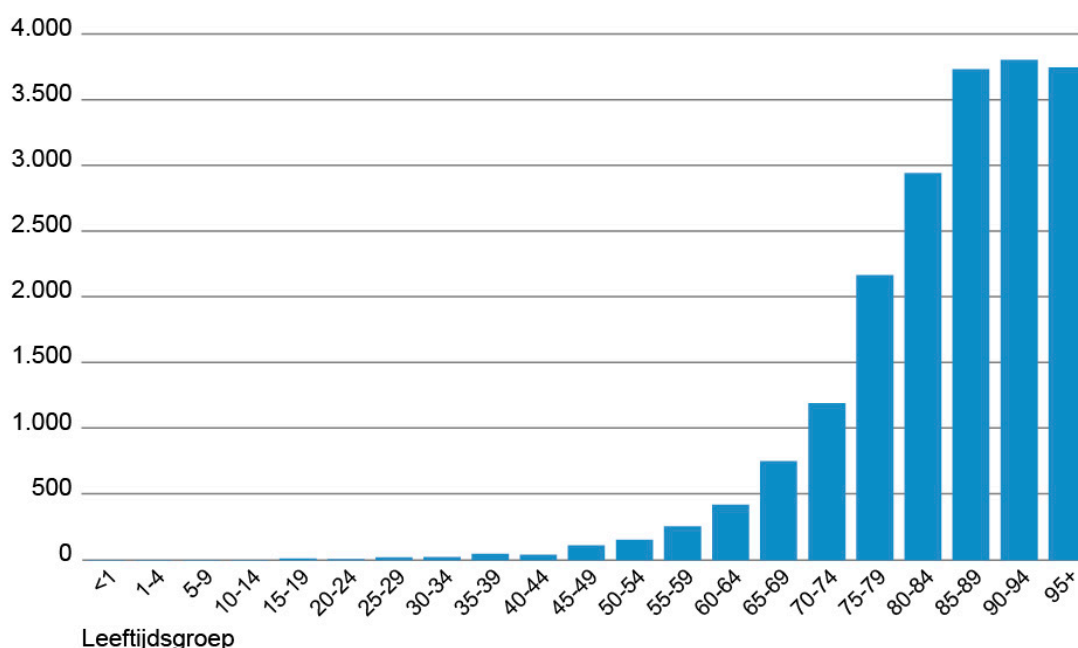
2.3 Ziekte last bij risicogroepen

2.3.1 Ziekte last vóór vaccinatie

Uit wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd nog vóór de beschikbaarheid van vaccins is duidelijk geworden welke groepen het hoogste risico hebben op een ernstig beloop van ziekte en overlijden door COVID-19. Op basis van deze gegevens heeft de Gezondheidsraad in november 2020 geadviseerd welke groepen met prioriteit in aanmerking kwamen voor vaccinatie tegen COVID-19, gegeven de toenmalige schaarste aan vaccins. Leeftijd blijkt de belangrijkste determinant: het risico op sterfte door COVID-19 neemt vanaf 60 jaar sterk toe. Het risico is voor gezonde 60-jarigen 2,5 tot 5 maal hoger, voor 70-jarigen 6 tot 9 maal hoger en voor 80-jarigen en ouder 11 tot 21 maal hoger, ten opzichte van mensen van 50 tot 60 jaar.^{13,14} Ook wanneer andere parameters van de ziektelast worden gebruikt, zoals DALY's (*disability adjusted life years*; een maat voor verloren levensjaren en levensjaren geleefd in verminderde gezondheid), is de ziektelast het grootst bij mensen vanaf 60 jaar (zie figuur 4).¹⁵

Vanaf 60 jaar neemt de ziektelast door COVID-19 met de leeftijd sterk toe

DALY's per 100.000 personen, per leeftijdsgroep



Figuur 4 De ziektelast in *disabilityadjusted life years* (DALY's) van COVID-19 tot 1 november 2020 per leeftijdsgroep

Bron: COVID-19 vaccinatie: AstraZeneca-vaccin, nr 2021/04 | Gezondheidsraad

Ook mensen met bepaalde chronische aandoeningen hebben in zekere mate een hoger risico op een ernstig ziektebeloop. Het blijkt dat onder andere longpatiënten, hartpatiënten en diabetespatiënten een 1 tot 2 maal hoger risico hebben op sterfte ten opzichte van leeftijdsgenoten zonder andere aandoeningen.^{13,14} Dit risico is voor 40 tot en met 49-jarigen globaal vergelijkbaar met het risico van de leeftijdsgroep 50 tot en met 59 jaar zonder medische risico's. Deze *medische groepen* zijn in het advies van de Gezondheidsraad over vaccinatiestrategieën voor wat betreft prioritering van vaccinatie destijds dan ook gelijkgesteld aan de leeftijdsgroep 50 tot en met 59 jaar zonder medische risico's.¹⁶ Het betreft:

- patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen;
- patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie;
- patiënten met diabetes mellitus;
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie;

- patiënten met een afweerstoornis of behandeld met immuunsuppressiva leidend tot verminderde weerstand tegen luchtweginfecties;
- mensen met een verstandelijke beperking wonend in instellingen.

Uit internationaal onderzoek is gebleken dat bepaalde groepen binnen de medische risicogroepen een hoger risico op sterfte hebben, vergelijkbaar met dat van 60 tot 70-jarigen.^{13,14} Deze hoogrisicogroepen zijn in de eerdere prioritering globaal gelijkgesteld aan de 70-jarigen zonder medische risico's.¹⁵ Het betreft:

- patiënten met een hematologische maligniteit gediagnosticeerd in de laatste 5 jaar;
- patiënten met ernstig nierfalen of dialyse;
- patiënten na orgaan- of beenmergtransplantatie;
- patiënten met een primaire immuundeficiëntie;
- patiënten met neurologische aandoeningen waardoor de ademhaling gecompromitteerd is;
- mensen met het syndroom van Down;
- mensen met morbide obesitas (*body mass index* (BMI) >40).

2.3.2 Ziekte last na vaccinatie

De wetenschappelijke gegevens over de ziekte last na vaccinatie zijn nog beperkt. Hoewel de beschikbare vaccins over het algemeen zeer effectief zijn gebleken in het beschermen tegen ernstige ziekte als gevolg van COVID-19, kunnen vergelijkbare groepen ook na vaccinatie, hoewel in mindere mate, nog steeds een hoger risico houden op ziekenhuisopname en mortaliteit dan andere gevaccineerden. Leeftijd is nog steeds de belangrijkste risicofactor. Ook wordt nog een verhoogd risico gezien bij volwassenen uit de bovengenoemde groepen.¹⁷⁻¹⁹

Ook is gebleken dat een kleine groep mensen met een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem een onvoldoende of geen immuunrespons liet zien na twee vaccindoses van een mRNA-vaccin. Dit is bijvoorbeeld aangetoond bij patiënten na orgaan- of beenmergtransplantatie.²⁰ Voor deze groep hebben de samenwerkende medisch specialisten een aanvullend vaccinatieschema vastgesteld.

3 Vaccinatie tegen COVID-19

De beschikbare vaccins tegen COVID-19 zijn over het algemeen werkzaam en effectief gebleken in het voorkomen van (ernstige) ziekte. De mate waarin COVID-19-vaccinatie bescherming biedt is afhankelijk van de virusvariant die circuleert en de mate van *waning immunity* bij de doelgroep die deze vaccinatie ontvangt. De bescherming van vaccinatie neemt namelijk af na verloop van tijd. Een booster (revaccinatie) met een mRNA-vaccin zorgt ervoor dat de bescherming tijdelijk weer toeneemt.

3.1 Beoordelingskader voor vaccinaties

Bij advisering over vaccinaties hanteert de Gezondheidsraad een vast kader om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (zie tekstkader). Het kader is geen beslismodel, maar bedoeld voor een systematische afweging van argumenten. De criteria uit het kader vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een uitspraak gedaan kan worden. Die uitspraken zijn nooit zwart-wit: een vaccin is bijvoorbeeld nooit volledig effectief of geheel zonder bijwerkingen. Het wordt nog complexer als verschillende opties te overwegen zijn, met elk hun eigen sterke en zwakke punten.^{21,22}

Bij adviezen over COVID-19-vaccinatie maakten, gelet op de crisissituatie, de beoordeling van de kosteneffectiviteit en een onderlinge prioritering van vaccins tegen verschillende ziekten binnen de publieke vaccinatieprogramma's geen deel uit van de adviesvraag.

Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma²⁰

Ernst en omvang van de ziektelast

1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:

- de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
- de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:

- het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
- de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.

3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

4. De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

5. De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

*Doelmatigheid van de vaccinatie**

6. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

*Prioritering van de vaccinatie**

7. Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

* Deze criteria voor opname in een regulier vaccinatieprogramma maakten voor de COVID-19-vaccinatie geen deel uit van de adviesvragen.

3.2 Beschikbare vaccins

Er zijn op dit moment vijf COVID-19-vaccins goedgekeurd voor de Europese markt.²³ In Nederland zijn twee mRNA-vaccins geregistreerd voor personen van 12 jaar en ouder: Pfizer/BioNTech en Moderna. Een gereduceerde dosis van Pfizer/BioNTech is geregistreerd voor kinderen van 5-11 jaar. Er zijn twee virusvectorvaccins geregistreerd voor personen van 18 jaar en ouder: het AstraZeneca-vaccin en het Janssen-vaccin. Voor het Janssen-vaccin geldt als enige vaccin dat slechts één dosis vereist is voor primaire vaccinatie. Op 20 december 2021 is het Novavax-vaccin geregistreerd voor 18 jaar en ouder.²⁴ Dat vaccin bevat een gesynthetiseerd spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus.

Er zijn drie vaccins geregistreerd als booster: de twee mRNA-vaccins (Pfizer/BioNTech en Moderna) en het Janssen-vaccin. In Nederland wordt vooralsnog alleen een mRNA-vaccin gebruikt voor revaccinatie. Er zijn op dit moment geen nieuwe gegevens beschikbaar die aanleiding geven om een andere voorkeur dan het mRNA-vaccin voor revaccinatie te adviseren. Ook Centers for Disease Control and Prevention (CDC) heeft in een actualisatie van december 2021 een voorkeur uitgesproken voor een mRNA-vaccin boven het Janssen-vaccin als booster.²⁵

De verwachting is dat er in de nabije toekomst nieuwe vaccins op de markt zullen komen. Er zijn momenteel volgens de WHO nog 344 vaccins in ontwikkeling; 195 daarvan bevinden zich in de preklinische fase en met 149 vaccins worden klinische trials uitgevoerd (gegevens van 17 maart 2022).²⁶

De huidige vaccins zijn gebaseerd op de *Wuhan*-stam. Momenteel worden aangepaste vormen van deze vaccins onderzocht, maar ook zijn er nieuwe (mono-, bi-, of multivalente) vaccins in ontwikkeling die gebaseerd zijn op andere varianten,

waaronder de alfa-, beta-, delta- en omikronvariant. Deze aangepaste vaccins zijn nog niet beschikbaar.

3.3 Werkzaamheid van vaccinatie

De mate van bescherming van COVID-19-(re)vaccinatie is afhankelijk de virusvariant die op dat moment aanwezig is en de mate van *waning immunity* bij de doelgroep die deze vaccinatie ontvangt.

3.3.1 Alfavariant

De bescherming die mRNA-vaccins bieden tegen symptomatische infectie door de alfavariant is initieel ongeveer 95%. De bescherming van vectorvaccins tegen symptomatische infectie is initieel tussen de 60% en 74%.²⁷⁻³³ De bescherming tegen ziekenhuisopname is initieel tussen de 87% en 99%.^{28,29,34-36} De bescherming tegen sterfte is initieel ongeveer 90% tot 98%.^{27,37,38}

3.3.2 Deltavariant

De bescherming van vaccinatie tegen symptomatische infectie door de deltavariant is lager dan bij de alfavariant. De bescherming van mRNA-vaccins en vectorvaccins tegen symptomatische infectie is initieel tussen de 65% en 90% en neemt af tot 40% en 60% op 25 weken na een primaire vaccinatieserie. Een booster met een mRNA-vaccin zorgt ervoor dat de bescherming tegen symptomatische infectie weer toeneemt tot tussen de 90% en 99%. Die bescherming neemt vervolgens in geringe mate af tot tussen de 90% en 95% op 25 weken na revaccinatie.

Studies laten een vergelijkbare of iets lagere bescherming zien tegen asymptomatische infectie.^{27,37}

De bescherming van vaccinatie tegen ziekenhuisopname door infectie met de deltavariant is vergelijkbaar met de alfavariant. De bescherming van mRNA-vaccins en de vectorvaccins is initieel tussen de 95% en 99% en neemt af tot 67% en 85% op 25 weken na een primaire vaccinatieserie. Een booster met een mRNA-vaccin zorgt ervoor dat de bescherming tegen ziekenhuisopname weer toeneemt tot tussen de 95% en 99%. Tot 12 weken na revaccinatie is dezelfde mate van bescherming gemeten.^{27,34,37,39}

Vergelijkbaar met de alfavariant, wordt bij de deltavariant ook een hoge mate van bescherming gerapporteerd tegen sterfte. De bescherming na een primaire vaccinatie van zowel de mRNA-vaccins als vectorvaccins is initieel ongeveer 95% tot 99% afnemend tot tussen de 80% en 99% gemeten op 25 weken na vaccinatie. Na een

booster met een mRNA-vaccin neemt de bescherming weer toe tussen de 95% en 99%. Tot 12 weken na revaccinatie is dezelfde mate van bescherming gemeten.³⁷

3.3.3 Omikronvariant

De bescherming die vaccinatie biedt tegen symptomatische infectie door de omikronvariant is lager dan bij de voorgaande varianten en neemt bovendien snel af. De bescherming tegen symptomatische infectie na een primaire vaccinatieserie met een mRNA-vaccin is initieel tussen de 65% en 70% en neemt af tot ongeveer 10% op 25 weken na vaccinatie. Na een primaire vaccinatieserie met het AstraZeneca-vaccin is de initiële bescherming tussen de 45% en 50% en de bescherming na 20 weken 0%. Na een booster met een mRNA-vaccin neemt de bescherming tegen symptomatische infectie initieel toe tot tussen de 60% en 75%. Die bescherming neemt vervolgens snel af tot tussen de 25% en 40% meer dan 15 weken na revaccinatie. De werkzaamheid van een mRNA-booster is onafhankelijk van het type vaccin dat gebruikt is tijdens de primaire vaccinatieserie.

De bescherming tegen symptomatische infectie na vaccinatie met mRNA-vaccins dan wel vectorvaccins lijkt vergelijkbaar voor de omikron-subvarianten BA.1 en BA.2.^{37,40}

Ook de bescherming van vaccinatie tegen ziekenhuisopname is bij de omikronvariant is lager dan bij de eerdere varianten. De bescherming tegen ziekenhuisopname na een primaire vaccinatieserie met het Pfizer/BioNTech-vaccin of AstraZeneca-vaccin is initieel rond 90% en neemt af tot tussen de 25% en 35% na meer dan 25 weken. Na een booster met een mRNA-vaccin, onafhankelijk van het primaire vaccin, neemt de bescherming tegen ziekenhuisopname initieel toe tot ongeveer 95%, waarna de bescherming daalt tot tussen de 75% en 85% op 25 weken na revaccinatie.^{37,39,41}

De bescherming tegen sterfte door de omikronvariant is gemeten bij personen van 50 jaar en ouder. De bescherming van zowel de mRNA-vaccins als vectorvaccins daalt na de primaire vaccinatieserie tot ongeveer 60% op 25 weken na vaccinatie. De bescherming tegen sterfte neemt na een booster met een mRNA-vaccin toe tot ongeveer 95% gemeten vanaf 2 weken na revaccinatie.³⁷

3.4 Veiligheid van vaccinatie

Vaccinatie heeft, net als alle geneesmiddelen, bijwerkingen. De bedoeling van vaccinatie is het opwekken van een immuunrespons. Dit gaat gepaard met tijdelijke lokale symptomen. In het geval van COVID-19-vaccinatie gaat het om pijn, roodheid en zwelling op de plek van de injectie en systemische reacties zoals koorts, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn. Deze reacties worden aangeduid met de term reactogeniciteit. In zeldzame gevallen treden ernstiger symptomen op na vaccinatie. Myocarditis is een

geregistreerde ernstige bijwerking van mRNA-vaccins en wordt voornamelijk gezien bij jonge mannen.^{42,43} Trombose in combinatie met trombocytopenie (trombose en trombocytopenie syndroom) is een geregistreerde ernstige bijwerking van het AstraZeneca-vaccin en het Janssen-vaccin.^{44,45}

Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA beoordeelt voor markttoelating of vaccins voldoende veilig zijn. De veiligheid wordt gemonitord door het EMA en het bijwerkingencentrum Lareb. De bijwerkingen staan ook beschreven in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over COVID-19-vaccinatie.

Voor mRNA-vaccins laten gegevens over de booster een vergelijkbare veiligheid zien met primaire vaccinatieserie. Recente gegevens over mensen die daarna weer gevaccineerd zijn, suggereren eveneens een vergelijkbare veiligheid met voorgaande doses. Het is te verwachten dat het bijwerkingenprofiel van eventuele volgende revaccinaties met het mRNA-vaccin niet anders zal zijn.⁴⁶

3.5 Stand van zaken vaccinatieprogramma

Vanaf januari 2021 wordt een primaire vaccinatieserie tegen COVID-19 aangeboden aan volwassenen boven de 18 jaar. In juni 2021 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om ook een primaire vaccinatieserie aan te bieden aan adolescenten van 12 tot en met 17 jaar. In december 2021 werd een primaire vaccinatieserie ook beschikbaar gesteld voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Vanaf november 2021 is een booster tegen COVID-19 aangeboden aan iedereen boven de 18 jaar. Vanaf maart 2022 zal een booster ook beschikbaar zijn voor adolescenten van 12 tot en met 17 jaar.

Op 18 februari 2022 heeft de Gezondheidsraad mede uit voorzorg geadviseerd om de meest kwetsbare volwassenen een tweede booster aan te bieden. Het gaat om mensen van 70 jaar en ouder, bewoners van verpleeghuizen, volwassenen met downsyndroom en volwassenen met een ernstige immuunstoomis. Op 25 maart 2022 heeft de raad geadviseerd een tweede booster ook beschikbaar te stellen voor mensen van 60 tot en met 69 jaar die dat willen.

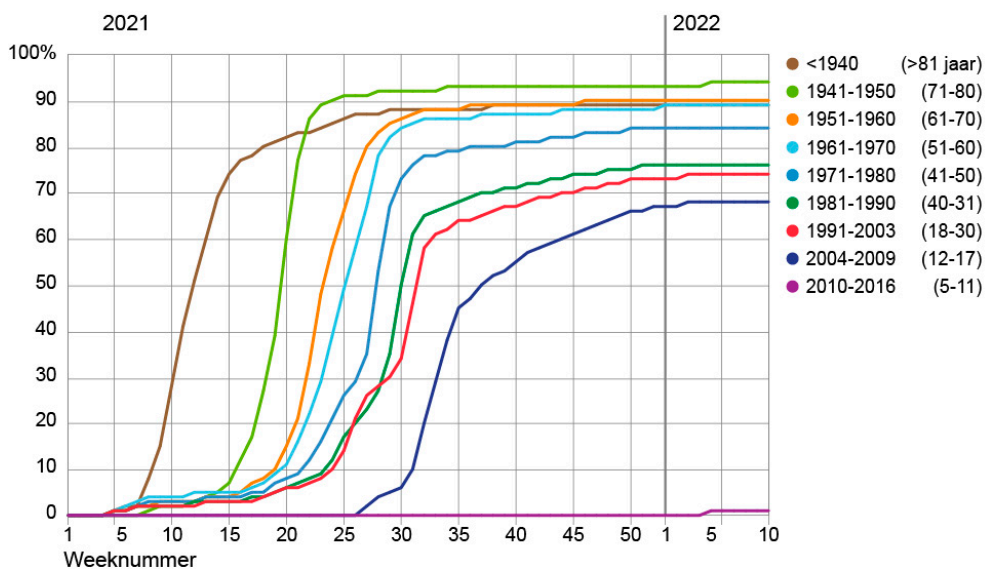
Op 13 maart 2022 heeft naar schatting 86,4% van alle 18-plussers de primaire vaccinatieserie afgerond en 62,4% heeft een booster ontvangen. Van alle 12-plussers heeft naar schatting 84,9% de primaire serie afgerond en 57,7% een booster ontvangen (zie figuur 5).⁴⁷

Ruime meerderheid 18-plussers heeft en primaire vaccinatieserie en boostervaccinatie ontvangen

Cumulatieve vaccinatiegraad voor volledige COVID-19-vaccinatie

In procenten, naar geboortjaar (leeftijdsgroep) en week

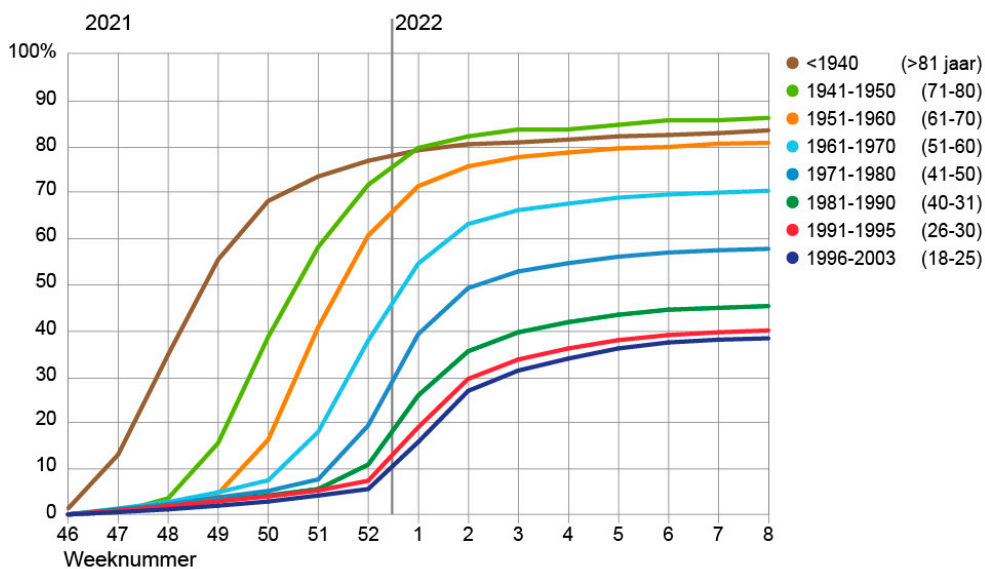
Periode: week 1, 2021 tot en met week 10, 2022



Vaccinatiegraad boostervaccinatie COVID-19

In procenten, naar geboortjaar (leeftijdsgroep) en week

Periode: week 46, 2021 tot en met week 8, 2022



Figuur 5 Vaccinatiestatus per leeftijdsgroep

Bron: cijfers COVID-19 vaccinatieprogramma | RVM

4 Determinanten voor revaccinatie tegen COVID-19

Het beloop van de pandemie op de middellange termijn, tussen voorjaar 2022 en najaar 2023, is moeilijk te voorspellen. De mate van ziektelast, en daarmee de noodzaak voor revaccinatie van specifieke groepen, zal in de tijd veranderen. Enerzijds spelen factoren buiten het individu een rol (extrinsieke determinanten), zoals de infectiedruk (besmettelijkheid en verspreiding) en de virulentie van het virus. Anderzijds spelen factoren in het individu een rol (intrinsieke determinanten), zoals leeftijd en onderliggend lijden (risicogroep), immuniteit als gevolg van doorgemaakte COVID-19 of na eerdere vaccinatie en de duur van die immuniteit.

4.1 Te verwachten infectiedruk

De besmettelijkheid van de circulerende virusvariant(en), de geldende of voorgenomen algemene coronamaatregelen en de immuniteit in de bevolking bepalen de te verwachten infectiedruk en dus het aantal personen dat op korte termijn besmet zal raken. Door trendmonitoring en modellering kan hierop geanticipeerd worden. De infectiedruk is mede bepalend voor de *timing* van revaccinatie van de op dat moment kwetsbare groepen.

4.2 Virulentie circulerende virusvariant

De dominante virusvariant kan meer of minder virulent zijn. Recent is de virulente deltavariant verdrongen door de minder ziekmakende omikronvariant. Het is echter geenszins uitgesloten dat een volgende variant virulenter is. Door monitoring van nieuwe varianten in het buitenland kan geanticipeerd worden op de situatie in Nederland. Terwijl bij weinig virulente varianten alleen bescherming tegen ernstige ziekte van de groepen met het hoogste risico wenselijk is, kan bij virulentere varianten ook bescherming van bijvoorbeeld jongere leeftijdsgroepen wenselijk zijn. De virulentie van de virusvariant is dus mede bepalend voor de te kiezen doelgroep voor revaccinatie.

4.3 Doelstelling van revaccinatie

Met vaccinatie kunnen verschillende doelstellingen worden nagestreefd. De primaire doelstelling van vaccinatie tegen COVID-19 is het verminderen van ernstige ziekte en sterfte. Afhankelijk van de situatie en wetenschappelijke inzichten kunnen daarnaast voor revaccinatie één of meerdere nevendoelestellingen worden overwogen.

Verminderen van ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19

Bepaalde groepen lopen een hoger risico op een ernstig beloop van ziekte veroorzaakt door COVID-19. De huidige vaccins beschermen in hoge mate tegen ernstige ziekte en sterfte. Als deze doelstelling wordt gehanteerd, is het gerechtvaardigd om voor deze risicogroepen te streven naar een zeer hoge beschermingsgraad tegen ziekenhuisopname als de infectiedruk hoog is. Afname van de bescherming die vaccinatie biedt tegen ziekenhuisopname is in dergelijke omstandigheden daarom een belangrijke indicator voor revaccinatie.

Voorkomen van infectie met SARS-CoV-2

Het doormaken van minder ernstig verlopende COVID-19 kan ook risico's meebrengen, zoals het ontwikkelen van langdurige klachten. Omdat vaccinatie het risico op een infectie met COVID-19 verkleint, verkleint het indirect ook het risico op het ontstaan van het post-COVID-syndroom. De mate van bescherming tegen infectie is afhankelijk van de natuurlijke immuniteit en de virusvariant. Zo ontsnapt de omikronvariant eerder aan de opgebouwde immuniteit dan voorgaande varianten. Een voorwaarde voor het nastreven van deze doelstelling is dat een vaccin beschikbaar is met een voldoende bescherming tegen infectie met de betreffende variant.

Terugdringen van verspreiding van SARS-CoV-2

Het beperken van de verspreiding gebeurt voornamelijk door niet-medicamenteuze maatregelen, zoals isolatie, quarantaine of ingrijpender maatregelen als schoolsluiting. Deze maatregelen kunnen op zichzelf weer bijdragen aan indirecte ziektelast voor bepaalde groepen. Met vaccinatie kan de verspreiding van het virus ook worden tegengegaan. Revaccinatie van specifieke groepen kan overwogen worden als een (nieuwe) variant zich dreigt te verspreiden onder deze groepen, zoals jongeren met veel sociale contacten of reizigers ten tijde van een vakantieperiode. Een voorwaarde voor deze toepassing is dat er een vaccin beschikbaar is dat voldoende bescherming biedt tegen transmissie. Ook moet de individuele nut-risicoverhouding voldoende gunstig zijn om revaccinatie voor deze doelstelling te rechtvaardigen.

Voorkomen van maatschappelijke ontwrichting

Het behoud van de vitale infrastructuur van de samenleving kan ook een doel zijn van vaccinatie. Bij een hoge infectiedruk kan bijvoorbeeld hoge uitval van personeel in de zorgsector leiden tot afschaling van de reguliere zorg. Bij afname van de bescherming tegen infectie en een hoge (verwachte) infectiedruk kan daarom revaccinatie voor deze groep overwogen worden.

4.4 Doelgroepen voor revaccinatie

De hiervoor beschreven determinanten en de doelstelling van vaccinatie zijn bepalend voor de te kiezen doelgroepen voor revaccinatie.

Bij de doelstelling *bescherming tegen ernstige ziekte en sterfte* komen de groepen in aanmerking voor revaccinatie die (op dat moment) het meest kwetsbaar zijn voor ernstige ziekte. Naast de (verwachte) afname van de bescherming van vaccinatie tegen ziekenhuisopname bepaalt de virulentie van de heersende variant welke groepen beschermd dienen te worden. Zo is ten tijde van de deltavariant aan alle leeftijdsgroepen boven 18 jaar een revaccinatie aangeboden. Ten tijde van de afnemende besmettingsgolf door de omikronvariant is revaccinatie aanvankelijk alleen geadviseerd voor de 70-plussers en de meest kwetsbare groepen. Afhankelijk van de te verwachte ziektelast kunnen vijf doelgroepen worden onderscheiden met afnemende risico op ernstige ziekte en sterfte:

- 1) Leeftijdsgroep van 70 jaar en ouder, bewoners van verpleeghuizen, patiënten uit de hoogrisicogroepen ongeacht de leeftijd (zie paragraaf 2.3)
- 2) Leeftijdsgroep van 60 tot en met 69 jaar
- 3) Volwassenen met een medisch risico (zie paragraaf 2.3)
- 4) a. Leeftijdsgroep van 18 tot en met 59 jaar
b. Kinderen en adolescenten tussen 5 en 18 jaar met een medisch risico
- 5) a. Gezonde adolescenten van 12 tot en met 17 jaar
b. Gezonde kinderen van 5 tot en met 11 jaar

Deze indeling in doelgroepen is indicatief. Door nieuwe inzichten in het risicoprofiel of vanwege praktische uitvoering kan een andere samenstelling van doelgroepen voor revaccinatie worden gekozen.

Bij de additionele doelstelling *voorkomen van infectie* komen potentieel alle leeftijdsgroepen voor wie een vaccin geregistreerd is in aanmerking voor revaccinatie. Hiervoor is, conform het beoordelingskader voor vaccinaties, een gerichte afweging van de nut-risicoverhouding noodzakelijk, waarbij het verminderen van de ziektelast door infectie met SARS-CoV-2 wordt afgewogen tegen de nadelen van revaccinatie.

Bij de additionele vaccinatiedoelstelling *terugdringen van verspreiding* komen groepen in aanmerking voor revaccinatie waaronder de virusvariant zich op dat moment snel verspreidt. Bij de opkomst van de omikronvariant droegen de jongeren in de leeftijdsgroep tot 30 jaar bijvoorbeeld het meeste bij aan de verspreiding van SARS-CoV-2.

Bij de vaccinatiedoelstelling *voorkomen van maatschappelijke ontwrichting* komen bijvoorbeeld (bepaalde groepen van) zorgmedewerkers in aanmerking voor revaccinatie.

4.5 **Natuurlijke immuniteit door eerdere infectie**

Het doormaken van COVID-19 leidt tot een bepaalde mate van natuurlijke immuniteit tegen herinfectie. Deze individuele immuniteit neemt na verloop van tijd af. De mate van bescherming die een doorgemaakte infectie biedt lijkt vergelijkbaar met die van vaccins.^{48,49} Er zijn aanwijzingen dat een doorgemaakte infectie onvolledig beschermt tegen sommige nieuwe virusvarianten, zoals omikron BA.2.⁵⁰⁻⁵² Dit zijn de huidige inzichten, mogelijk zijn er in de toekomst nieuwe immunologische gegevens beschikbaar. De beschermingsduur van natuurlijke immuniteit zal dus gewogen moeten worden in het licht van de dan circulerende varianten.

4.6 **Immuniteit door eerdere vaccinatie**

De bescherming na vaccinatie neemt af na verloop van tijd (*waning immunity*). Voor de vaccinatiedoelstelling *bescherming tegen ernstige ziekte en sterfte* is de bescherming tegen ziekenhuisopname de meest gebruikte indicator. Deze is, afhankelijk van de heersende virusvariant, na recente (re)vaccinatie 94% tot 99%. Er zijn tot nu toe geen relevante verschillen beschreven in terugloop van de bescherming tegen ziekenhuisopname tussen de verschillende merken vaccins. Mogelijk zijn er in de toekomst nieuwe wetenschappelijke inzichten over de terugloop van de bescherming in de tijd na meerdere revaccinaties.

Monitoring van de terugloop van de bescherming zowel in het buitenland als in Nederland kan een vroege indicatie geven van daling. Een afname van de bescherming van enkele procenten kan bij een hoge infectiedruk al leiden tot een substantiële absolute toename van ernstige ziekte onder risicogroepen.

In de huidige fase van de pandemie hebben veel personen immuniteit opgebouwd door een combinatie van vaccinatie en doorgemaakte infectie. De mate van immuniteit verschilt per individu en neemt af na verloop van tijd af, zowel bij gezonde als bij kwetsbare personen.

4.7 **Nut-risicoverhouding van revaccinatie**

Bij revaccinatie zal, conform het beoordelingskader voor vaccinaties, steeds de afweging gemaakt moeten worden of de gezondheidswinst die revaccinatie oplevert in de gekozen doelgroep(en) in verhouding staat tot de last die de doelgroep(en) ondervinden van vaccinatie.²¹ Ook zal een afweging gemaakt moeten worden of de gezondheidswinst die revaccinatie oplevert in de gekozen doelgroep(en) in verhouding

staat tot andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren, zoals antivirale therapie, wanneer die beschikbaar is.²¹ Indien er nieuwe ontwikkelingen zijn op het gebied van antivirale therapie, zal de nut-risico verhouding heroverwogen moeten worden.

4.8 Timing van revaccinatie

Op geleide van de beschreven determinanten kan revaccinatie selectief worden toegepast in specifieke groepen. Het moment van revaccinatie zal worden bepaald door de actuele afname van bescherming in de gekozen doelgroep. De natuurlijke immuniteit als gevolg van doorgemaakte infectie en de afname van bescherming door eerdere vaccinatie zijn bepalend voor het moment dat revaccinatie aangewezen is in de betreffende doelgroep. Verwacht wordt dat meer wetenschappelijke informatie beschikbaar zal komen over de terugloop van de bescherming na meerdere revaccinaties en na infecties. Ook kan het beloop van de pandemie het wenselijk maken de timing van revaccinatie van kwetsbare groepen aan te passen aan de verwachte infectiedruk.

Bij een regulier vaccinatieprogramma wordt rekening gehouden met de verwachting dat de effectiviteit van revaccinatie toeneemt wanneer een langer interval tussen de vaccinaties wordt aangehouden (bijvoorbeeld 6 maanden). Bij een programma van selectieve revaccinatie in deze transitiefase van de COVID-19-pandemie zal de indicatie voor revaccinatie op grond van de beschreven determinanten in de praktijk prevaleren boven een theoretisch bepaald vaccinatie-interval.

4.9 Vaccinkeuze voor revaccinatie

De vaccinkeuze voor revaccinatie in een specifieke groep is afhankelijk van de doelstelling (bescherming tegen ernstige ziekte, infectie, of transmissie). De huidige vaccins beschermen goed tegen ernstige ziekte en in mindere mate tegen infectie en transmissie. Derhalve zijn vaccins tot op heden nooit primair ingezet om transmissie te voorkomen. Nieuwe vaccins kunnen een andere mate van bescherming bieden en dus voor andere doelstellingen worden ingezet.

De vaccinkeuze is ook afhankelijk van de werkzaamheid van het vaccin tegen de circulerende variant en veiligheid van het vaccin in de gekozen doelgroep (zie beoordelingskader voor vaccinaties).

Eventueel in het vaccinatieprogramma opgenomen nieuwe vaccins tegen specifieke virusvarianten kunnen de voorkeur verdienen afhankelijk van de heersende of verwachte variant. Zoals gebruikelijk zal de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe vaccins altijd eerst geëvalueerd moeten worden.

4.10 Toepassingsvoorbeelden uit de praktijk

Ter illustratie heeft de commissie een aantal voorbeelden beschreven die inzicht geven in het gebruik van het toepassingskader. De voorbeelden zijn gebaseerd op de ervaringen die tijdens de pandemie zijn opgedaan. De voorbeelden bestrijken niet alle mogelijke situaties en gaan uit van de primaire vaccinatiedoelstelling bescherming tegen ernstige ziekte en sterfte, zoals dit telkens is nagestreefd tot op heden.

Toepassingsvoorbeeld 1: hoge infectiedruk (golf) en een virusvariant met hoge virulentie

Voorbeeld 1 schetst een situatie waarbij er sprake is van een (te verwachten) hoge infectiedruk en een virusvariant die in hoge mate ziekmakend is. Deze situatie is vergelijkbaar met het najaar van 2021, toen de deltavariant domineerde.

Afhankelijk van de heersende virusvariant is de bescherming tegen ziekenhuisopname na recente (re)vaccinatie 94% tot 99%. Omdat het vaccin niet 100% beschermt, is het te verwachten dat bij een hoge viruscirculatie toch een substantieel aantal gevaccineerden in het ziekenhuis wordt opgenomen als gevolg van COVID-19. De bescherming zal afhankelijk van het type variant geleidelijk afnemen (waning immunity) waardoor het risico op doorbraakinfecties die tot ziekenhuisopname leiden hoger wordt.

Ter illustratie: als de bescherming tegen ziekenhuisopname afneemt van 96% naar 92%, betekent dit globaal dat het risico op ziekenhuisopname voor gevaccineerden verdubbelt ($100 - 96 = 4\%$ versus $100 - 92 = 8\%$). In dit voorbeeld hebben gevaccineerden nog steeds een veel kleinere kans op ziekenhuisopname (ruim 12x lager) dan ongevaccineerden, maar het absolute aantal opnames zal sterk toenemen. Tijdens een epidemische golf met een hoog aantal besmettingen kunnen kleine procentuele verschillen bescherming in een grote populatie van gevaccineerden dus de ziektelast aanzienlijk laten stijgen.

In een dergelijk toekomstig scenario is het gerechtvaardigd om te streven naar een hoge vaccineffectiviteit tegen ziekenhuisopname, bijvoorbeeld 95%, voor alle doelgroepen met een risico op ernstige ziekte. Bij een meer virulente virusvariant breidt dat risico zich uit tot jongere leeftijdsgroepen. Zo is ten tijde van de deltavariant aan alle leeftijdsgroepen boven 18 jaar een revaccinatie aangeboden.

Toepassingsvoorbeeld 2: hoge infectiedruk (golf) en virusvariant met lage virulentie

Voorbeeld 2 schetst een situatie waarbij er sprake is van een (te verwachten) hoge infectiedruk met een virusvariant die weinig ziekmakend is. Deze situatie is vergelijkbaar met het voorjaar van 2022, waarin de omikronvariant domineert.

Tijdens een epidemische golf met een hoog aantal besmettingen lopen bij een weinig virulente variant vooral de meest kwetsbare groepen risico op ernstige ziekte en ziekenhuisopname. In groepen met een relatief lager risico op ernstige ziekte, zoals jongeren, zal het risico op ziekenhuisopname bij een weinig virulente variant zeer laag zijn, ondanks het hoge aantal besmettingen. In een dergelijk scenario is het dan ook gerechtvaardigd om te streven naar een hoge mate van bescherming tegen ziekenhuisopname in de meest kwetsbare groepen, bijvoorbeeld 95%. Dit model werd geadviseerd ten tijde van de afnemende besmettingsgolf door de omikronvariant.

Wanneer er sprake is van actieve verspreiding binnen een bepaalde groep, bijvoorbeeld onder jongeren, kan tevens overwogen worden om een revaccinatie in te zetten met het doel om transmissie tegen te gaan. Een voorwaarde om deze doelstelling na te streven is dat er een vaccin beschikbaar is dat voldoende bescherming biedt tegen transmissie (bijvoorbeeld 60%) en met een voldoende hoge nut-risicoverhouding om vaccinatie voor deze doelstelling te rechtvaardigen.

Toepassingsvoorbeeld 3: lage infectiedruk en virusvariant met lage virulentie

Voorbeeld 3 schetst een situatie waarbij er sprake is van een (te verwachten) lage infectiedruk en een virusvariant die weinig ziekmakend is. Onafhankelijk van de mate van *waning* van immuniteit, is het in dit scenario gerechtvaardigd om niet te revaccineren zolang de infectiedruk laag is. Wanneer de optimale bescherming van revaccinatie met de huidige vaccins slechts enkele maanden aanhoudt, is de nut-risicoverhouding van revaccineren in een dergelijke situatie ongunstig. Op het moment dat trendmonitoring van de infectiedruk in Nederland of de epidemiologische situatie in het buitenland aanwijzingen bevat voor een mogelijke stijging van de infectiedruk in Nederland, treedt een ander scenario in werking.

5 Advies

Er is onzekerheid over hoe de pandemie zich zal ontwikkelen. Het is nog onduidelijk of er op termijn sprake zal zijn van een voorspelbaar seizoenspatroon. Ook is onzeker of en wanneer er nieuwe virusvarianten zullen ontstaan en of die meer of juist minder virulente zullen zijn. Ook zijn er nieuwe vaccins en behandelmogelijkheden in ontwikkeling, die in de toekomst mogelijk ingezet kunnen worden. Met de huidige vaccins wordt voor zover nu bekend relatief korte bescherming bereikt tegen de verschillende virusvarianten. Voor de middellange termijn, dat wil zeggen tot zomer van 2023, acht de commissie het niet zonder meer noodzakelijk om de immuniteit van de gehele bevolking continu op peil te houden door middel van periodieke revaccinaties. De commissie adviseert om voor die periode voorbereiding te treffen om kwetsbare doelgroepen gericht te revaccineren wanneer de situatie daar aanleiding toe geeft. De noodzaak voor revaccinatie van specifieke groepen is afhankelijk van verschillende determinanten. Met het toepassingskader dat de commissie heeft opgesteld kunnen deze in onderlinge samenhang worden beoordeeld. Het kader is bedoeld om een besluit tot tijdige en gerichte revaccinatie van specifieke groepen te ondersteunden.

5.1 Toepassingskader

Bij advisering over vaccinaties hanteert de Gezondheidsraad het beoordelingskader voor vaccinaties.²¹ Dit kader omvat criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (zie paragraaf 3.1). Dit beoordelingskader is ook bij de advisering over COVID-19-vaccinatie steeds gehanteerd.

Snelle besluitvorming over gerichte revaccinatie van bepaalde doelgroepen onder bepaalde epidemiologische omstandigheden vraagt om een meer specifieke en geactualiseerde uitwerking van de criteria ziektelast, werkzaamheid en aanvaardbaarheid bij het gebruik van het beoordelingskader. Het toepassingskader is een aanvulling op het bestaande beoordelingskader voor vaccinaties en biedt, binnen de lijnen van dit beoordelingskader, nader houvast ten behoeve van de besluitvorming over de gerichte inzet van herhaalvaccinatie.

Het toepassingskader omvat negen open vragen, gebaseerd op de in hoofdstuk 4 genoemde determinanten voor COVID-19-revaccinatie, die onderling samenhangen.

Toe passingskader voor COVID-19 revaccinatie

Vraag	Toelichting
1) Wordt er een epidemische golf verwacht met een variant van het SARS-CoV-2-virus?	Bronnen: Trendmonitoring en modellering nationaal en internationaal
2) Wat is de virulentie van de dominerende virusvariant?	Bronnen: Monitoring van de (inter)nationale situatie en de wetenschappelijke literatuur
3) Welke doelen worden gesteld aan revaccinatie?	<p>Mogelijke doelstellingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5) Verminderen van ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19 6) Voorkomen van infectie met SARS-CoV-2 7) Terugdringen van verspreiding van SARS-CoV-2 8) Voorkomen van maatschappelijke ontwrichting
4) Welke doelgroepen komen in aanmerking voor revaccinatie, gegeven de epidemiologische situatie en de gekozen doelstelling?	<p>Tot nu toe onderscheiden (clusters van) doelgroepen, in volgorde van afnemend risico op ernstige ziekte en sterfte:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6) Leeftijdsgroep 70 jaar en ouder, bewoners van verpleeghuizen, patiënten uit de hoogrisicogroepen 7) Leeftijdsgroep 60 tot en met 69 jaar 8) Volwassenen met een medisch risico 9) a. Leeftijdsgroep 18 tot en met 59 jaar b. Kinderen en adolescenten tussen 5 tot en met 17 jaar met een medisch risico 10) a. Gezonde adolescenten van 12 tot en met 17 jaar b. Gezonde kinderen van 5 tot en met 11 jaar
5) Wat is de verwachte mate van natuurlijke immuniteit in de gekozen doelgroep(en) tijdens de golf?	Bronnen: (Inter)nationale monitoring van de duur van bescherming na infectie en de wetenschappelijke literatuur
6) Wat is de verwachte mate van bescherming van het laatst toegediende vaccin in de gekozen doelgroep(en)?	Bronnen: (Inter)nationale monitoring van de afname van bescherming na eerdere vaccinatie en de wetenschappelijke literatuur
7) Wat is de nut-risicoverhouding van revaccinatie voor de gekozen doelgroep(en)?	<ul style="list-style-type: none"> • Staat de last die de doelgroep(en) ondervinden door de revaccinatie in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor doelgroep(en)? • Staat de gezondheidswinst die revaccinatie oplevert in de gekozen doelgroep(en) in verhouding tot andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren, zoals antivirale therapie? (zie beoordelingskader voor vaccinaties)
8) Wat is het optimale moment voor revaccinatie?	<ul style="list-style-type: none"> • Actuele afname van bescherming in de gekozen doelgroep(en) • Het verwachte beloop van de pandemie
9) Wat is het optimale vaccin voor revaccinatie?	<ul style="list-style-type: none"> • Werkzaamheid van het vaccin tegen de circulerende variant, gegeven de gekozen doelstelling(en) van revaccinatie • Veiligheid van het vaccin voor mensen uit de gekozen doelgroep(en)

5.2 Gebruik toepassingskader

De commissie verwacht dat wetenschap, bestuur en uitvoering aan de hand van het toepassingskader snel tot een onderbouwd besluit kunnen komen over doelgroepen voor COVID-19-revaccinatie en de timing van revaccinatie, gegeven de epidemiologische situatie. Het toepassingskader is gebaseerd op de huidige medisch-wetenschappelijke gegevens. De besluitvorming voor revaccinatie zal steeds plaatsvinden door de meest actuele wetenschappelijke data te wegen volgens het beoordelings- en toepassingskader. Daarbij zal ook in belangrijke mate gebruik gemaakt moeten worden van modelleringen en (inter)nationale waarnemingen. Alleen op die manier kunnen besluiten tot gerichte revaccinatie tijdig genomen worden.

Bij de ontwikkeling van het toepassingskader is de commissie uitgegaan van voldoende beschikbaarheid van vaccins. Indien er een situatie van schaarste ontstaat, zal er ook een uitspraak gedaan moeten worden over prioritering, zoals eerder beschreven in het Gezondheidsraadsadvies *Strategieën voor COVID-19-vaccinatie*.¹⁶

Het kader is gericht op de middellange termijn, dat wil zeggen tot medio 2023, en zal zo nodig worden gereviseerd aan de hand van nieuw beschikbare internationale literatuur.

5.3 Overige overwegingen

Een besluit om de immuniteit van de gehele bevolking niet continu op peil te houden door middel van een vast schema van frequente revaccinaties, maar specifieke kwetsbare groepen snel bescherming te bieden wanneer de situatie daar aanleiding toe geeft, brengt met zich mee dat de uitvoering snel en efficiënt moet kunnen opschalen. De commissie beveelt aan om na te gaan hoe de tijd tussen het besluit tot revaccinatie en de daadwerkelijke toediening van vaccins structureel aanzienlijk verkort kan worden. Tevens adviseert de commissie na te gaan hoe de risicogroepen structureel op efficiënte wijze identificeerbaar en oproepbaar zijn. Om dit te realiseren zullen er duidelijke afspraken gemaakt moeten worden over de toekomstige revaccinaties tussen de uitvoerende partijen zoals VWS, RIVM, GGD'en en andere betrokken partijen.

Commissie en geraadpleegd deskundigen

Samenstelling Subcommissie Vaccinaties COVID-19 bij het advies toepassingskader COVID-19 revaccinatie

- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Universiteit Maastricht, GGD Zuid Limburg, *voorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, huisarts, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Amsterdam UMC
- prof. dr. M.H.N. Schermer, hoogleraar filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. C. Schultsz, hoogleraar global health, arts-microbioloog, Amsterdam UMC-AMC
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige**

Waarnemers

- drs. D. van Bentem, VWS, Den Haag
- dr. H.N. Hoffenkamp, VWS, Den Haag
- dr. S. Gevers, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- dr. N. Kenters, VWS, Den Haag
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- dr. E. Wijnans, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht

Secretarissen

- dr. M.C. Kallen, Gezondheidsraad, Den Haag
- drs. C.M. Veerman, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. G.A.J. Soete, Gezondheidsraad, Den Haag
- prof. dr. P.A.C. van Lier, Gezondheidsraad, Den Haag

*Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.

Literatuur

- 1 European Medicines Agency. (EMA). *International regulators' recommendations on COVID-19 vaccines and the Omicron variant*
<https://www.ema.europa.eu/en/news/international-regulators-recommendations-covid-19-vaccines-omicron-variant>. Geraadpleegd: 7 februari 2022.
- 2 Organization WH. (WHO). *Tracking SARS-CoV-2 variants*.
<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Geraadpleegd: 21 februari 2022.
- 3 Simon-Loriere E, Schwartz O. *Towards SARS-CoV-2 serotypes?* Nat Rev Microbiol 2022: 1-2.
- 4 Rijksoverheid. *Omikron subvariant BA.2 dominant, daling ziekenhuisopnames*.
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: <https://www.rivm.nl/nieuws/omikron-subvariant-BA.2-dominant-daling-ziekenhuisopnames>. Geraadpleegd: 15 Februari 2022.
- 5 Agency UHS. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)*.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1054357/Technical-Briefing-36-11February2022_v2.pdf. Geraadpleegd: 11 February 2022.
- 6 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. (RIVM). *Epidemiologische situatie van SARS-CoV-2 in Nederland*. Bilthoven, 2022.
- 7 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. (RIVM). *Ontwikkeling SARS-CoV-2 in grafieken*. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/grafieken>. Geraadpleegd: 17 maart 2022.
- 8 Leids Universitair Medisch Centrum. (LUMC). *COPP studie*.
<https://www.covidkids.nl/scientific-dashboard/>. Geraadpleegd: 17 maart 2022.
- 9 Zambrano L, Newhams M, Olson S, Halasa N, Price A, Boom J, et al. *Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years — United States, July–December 2021*. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2022; 71.
- 10 Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France*. JAMA 2021.

- 11 Gezondheidsraad. *Langdurige klachten na COVID-19*. Den Haag, 2022; publicatie nr. 2022/04.
- 12 UK Health Security Agency. *The effectiveness of vaccination against long COVID*. 2022.
- 13 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY*. *Nature* 2020; 584(7821): 430-436.
- 14 Robert Koch Instituut. *Beschluss der STIKO zur 1. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung*. *Epidemiologisches Bulletin* 2021; 2.
- 15 Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: AstraZeneca-vaccin*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/04.
- 16 Gezondheidsraad. *Strategieën voor COVID-19-vaccinatie*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/23.
- 17 Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. *Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study*. *Bmj* 2021; 374: n2244.
- 18 Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A, et al. *Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(1): 19-25.
- 19 The Open SC, Green A, Curtis H, Hulme W, Williamson E, McDonald H, et al. *Describing the population experiencing COVID-19 vaccine breakthrough following second vaccination in England: A cohort study from OpenSAFELY*. medRxiv 2021: 2021.2011.2008.21265380.
- 20 Gezondheidsraad. *Boostervaccinatie tegen COVID-19*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/37.
- 21 Gezondheidsraad. *Beoordelingskader voor vaccinaties* Den Haag, 2020.
- 22 Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag, 2013; publicatie nr. 2013/21.
- 23 European Medicines Agency. (EMA). *COVID-19 vaccines: authorised*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/vaccines-authorized#authorised-covid-19-vaccines-section>. Geraadpleegd: 21 februari 2022.

- 24 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. (CBG). *Coronavaccins*. <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-vaccinaties/coronavaccins>. Geraadpleegd: 2 maart 2022.
- 25 Oliver SE, Wallace M, See I, Mbaeyi S, Godfrey M, Hadler SC, et al. *Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, December 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(3): 90-95.
- 26 Organization WH. (WHO). *COVID-19 vaccine tracker and landscape*. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Geraadpleegd: 17 maart 2022.
- 27 Lin DY, Gu Y, Wheeler B, Young H, Holloway S, Sunny SK, et al. *Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina*. *N Engl J Med* 2022:
- 28 Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. *Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines*. *N Engl J Med* 2022; 386(4): 340-350.
- 29 Glatman-Freedman A, Bromberg M, Dichtiar R, Hershkovitz Y, Keinan-Boker L. *The BNT162b2 vaccine effectiveness against new COVID-19 cases and complications of breakthrough cases: A nation-wide retrospective longitudinal multiple cohort analysis using individualised data*. *EBioMedicine* 2021; 72: 103574.
- 30 Machado A, Kislaya I, Rodrigues AP, Sequeira D, Lima J, Cruz C, et al. *COVID-19 vaccine effectiveness against laboratory confirmed symptomatic SARS-CoV-2 infection, COVID-19 related hospitalizations and deaths, among individuals aged 65 years or more in Portugal: a cohort study based on data-linkage of national registries February-September 2021*. *medRxiv* 2021: 2021.2012.2010.21267619.
- 31 European Medicines Agency. (EMA). *Vaxzevria1 (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]))*. 2021; EMA/700515/2021.
- 32 European Medicines Agency. (EMA). *Spikevax1 (elasomeran)*. 2022; EMA/122838/2022.
- 33 European Medicines Agency. (EMA). *Comirnaty (tozinameran)*. 2022; EMA/108859/2022.
- 34 Berec L, Šmíd M, Přebilová L, Májek O, Pařík T, Jarkovský J, et al. *Real-life protection provided by vaccination, booster doses and previous infection against covid-19 infection, hospitalisation or death over time in the Czech Republic: a whole country retrospective view*. *medRxiv* 2021: 2021.2012.2010.21267590.
- 35 European Centre for Disease Prevention and Control. (ECDC). *Interim analysis of COVID-19 vaccine effectiveness against Severe Acute Respiratory Infection due to laboratory-confirmed SARS-CoV-2 among individuals aged 50 years and older, ECDC multi-country study – first update*. Stockholm, 2022.

- 36 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Ackerson BK, et al. *Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a large US health system: A retrospective cohort study*. The Lancet Regional Health – Americas 2022.
- 37 UK Health Security Agency. *COVID-19 vaccine surveillance report (week 11)*. 17 march 2022; GOV-11226.
- 38 Sheikh A, Robertson C, Taylor B. *BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Effectiveness against Death from the Delta Variant*. N Engl J Med 2021; 385(23): 2195-2197.
- 39 Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y, et al. *Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants*. medRxiv 2022: 2022.2001.2007.22268919.
- 40 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. *Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern*. medRxiv 2021: 2021.2012.2014.21267615.
- 41 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. (RIVM). *Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis en intensive-care-opname in Nederland* Bilthoven, 2022.
- 42 Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. *Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection*. Nat Med 2021.
- 43 Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. *Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021*. JAMA 2022; 327(4): 331-340.
- 44 European Medicines Agency. (EMA). *COVID-19 vaccine safety update. Vaxzevris, AstraZeneca AB*. Amsterdam, 2021.
- 45 Agency. EM. (EMA). *COVID-19 vaccine safety update, COVID-19 vaccine Janssen* Amsterdam, 2021.
- 46 Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. *4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC*. medRxiv 2022: 2022.2002.2015.22270948.
- 47 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. (RIVM). *Wekelijkse update deelname COVID-19 vaccinatie in Nederland*. <https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/wekelijkse-update-deelname-covid-19-vaccinatie-in-nederland>. Geraadpleegd: 13 maart 2022.
- 48 Walls AC, Sprouse KR, Joshi A, Bowen JE, Franko N, Navarro MJ, et al. *Delta breakthrough infections elicit potent, broad and durable neutralizing antibody responses*. bioRxiv 2021.

- 49 OMT. *PIENTER Corona Round 6 -Preliminary results*. 2021.
- 50 UK Health Security Agency. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England*. 2022; GOV-11613.
- 51 Andeweg SP, de Gier B, Eggink D, van den Ende C, van Maarseveen N, Ali L, et al. *Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1 and Delta SARS-CoV-2 infections, the Netherlands, 22 November 2021- 19 January 2022*. medRxiv 2022: 2022.2002.2006.22270457.
- 52 Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. *Protection of Omicron sub-lineage infection against reinfection with another Omicron sub-lineage*. medRxiv 2022: 2022.2002.2024.22271440.