

Datum: 14 september 2021  
Telefoon:

Uw kenmerk: 2373203-1009949-DC19  
E-mail:

Ons kenmerk: 3254703/3254702/SK/ym/078  
Bijlagen: -

Onderwerp: aanbieding advies *Boostervaccinatie tegen COVID-19*  
Publicatienummer: 2021/37

Geachte minister,

De eerste COVID-19-vaccinaties zijn 8 maanden geleden toegediend en inmiddels is 84% van de volwassenen in Nederland gevaccineerd; ruim 72% is volledig gevaccineerd.<sup>1</sup> Op 17 juni jl. hebben de Gezondheidsraad en het *Outbreak Management Team* (OMT) gezamenlijk gereageerd op uw vraag of het zinvol is om een additionele vaccindosis toe te voegen aan de huidige COVID-19-vaccinatiecampagne. De Gezondheidsraad en het OMT concludeerden destijds dat er onvoldoende aanleiding was om hiertoe over te gaan.<sup>2</sup> Op 6 september jl. werd bekendgemaakt dat het Europees Medicijn Agentschap (EMA) is gestart met het evalueren van een aanvraag voor registratie van een additionele dosis ('boosterdosis') van het BioNTech/Pfizer-vaccin, te geven 6 maanden na de tweede dosis bij mensen van 16 jaar en ouder.<sup>3</sup> Vooralsnog onderstreept het Europees Medicijn Agentschap (EMA) dat op dit moment een additionele vaccindosis voor de algemene bevolking niet dringend noodzakelijk is, op basis van een rapport van de *European Centers for Disease Control* (ECDC).<sup>4</sup> Desondanks zijn er al in verschillende landen, zowel binnen als buiten Europa, plannen om een additionele dosis — eventueel off-label — aan te bieden aan bepaalde groepen. Hier zijn meerdere redenen voor. Zo hebben specifieke groepen mensen met een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem onvoldoende immunorespons op de primaire vaccinatieserie. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de bescherming die de huidige vaccins bieden tegen een infectie met SARS-CoV-2 na verloop van tijd afneemt. Dit is een verschijnsel dat bij de meeste vaccins in min of meerdere mate voorkomt en wordt '*waning immunity*' genoemd. Tot slot zou de opkomst van nieuwe varianten van SARS-CoV-2 reden kunnen zijn om een additionele dosis te overwegen. De deltavariant (B.1.617.2) bijvoorbeeld, is besmettelijker en ontsnapt deels aan de door vaccins geïnduceerde immuniteit.

In het kader van de recente ontwikkelingen heeft de Commissie Medische Aspecten van COVID-19 zich opnieuw gebogen over de vraag of een additionele vaccindosis tegen SARS-CoV-2 nodig is, en bij welke groepen. Zoals gebruikelijk voor de werkwijze van de Gezondheidsraad zijn in de commissie experts uit relevante gebieden van de klinische gezondheidszorg, volksgezondheid en ethiek vertegenwoordigd. Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onderaan deze brief. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

### Afbakening en werkwijze

Het is van belang om onderscheid te maken tussen (1) een additionele vaccindosis als onderdeel van de primaire vaccinatieserie bij mensen met een ernstig gecompromitteerd

immuunsysteem; en (2) een boostervaccin bij mensen bij wie de immuniteit tegen SARS-CoV-2 na een primaire vaccinatieserie afneemt.<sup>5</sup> Veruit de meeste mensen, ook degenen die een verminderde afweer hebben, laten voldoende immuunrespons zien na een primaire vaccinatieserie van twee doses. Van een kleine groep mensen met een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem laat een deel een onvoldoende of geen immuunrespons zien na twee vaccindoses van een mRNA-vaccin. Dit is bijvoorbeeld aangetoond bij transplantatiepatiënten.<sup>6</sup> Sommigen van hen vertonen wel een hogere immuunrespons na een derde dosis.<sup>7</sup> Deze additionele dosis moet bij hen gezien worden als onderdeel van de primaire vaccinatieserie, en niet als boostervaccinatie.<sup>5</sup> Aangezien er geen wetenschappelijke twijfel bestaat over het nut en de urgentie van een additionele dosis voor deze specifieke groepen, achtte de Gezondheidsraad een afzonderlijk advies hierover als tussenstap voor implementatie onnodig. De behandelend medisch specialisten zijn dan ook inmiddels bezig om, gebaseerd op de beschikbare onderzoeksresultaten, aan te geven bij welke specifieke patiëntengroepen een additionele dosis zinvol is als onderdeel van de primaire vaccinatieserie. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) coördineert dit proces en heeft dat advies separaat aan het ministerie van VWS aangeboden.<sup>1</sup>

Het voorliggende advies gaat daarom over een boostervaccin voor de rest van de bevolking. De commissie heeft zich eerst gebogen over het doel en de noodzaak van boostervaccinatie. Hierbij heeft zij zich gebaseerd op immunologische en klinische gegevens die aanwijzingen geven voor het verloop van de bescherming tegen infectie, ernstige ziekte en sterfte van de vier in Nederland gebruikte COVID-19-vaccins. Ook is bekeken in welke mate de huidige vaccins bescherming bieden tegen nieuwe virusvarianten. Tot slot heeft de commissie de beschikbare gegevens beoordeeld ten aanzien van de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van boostervaccinatie.

### **Doel en timing van boostervaccinatie tegen COVID-19**

De commissie beschouwt het nut van boostervaccinatie vanuit het primaire doel van de COVID-19-vaccinatiestrategie, namelijk het voorkomen van ernstige ziekte en sterfte door COVID-19.<sup>5</sup> Dat betekent dat de commissie het voorkomen van milde infectie en transmissie op dit moment niet als doelen van een eventuele boostercampagne beschouwt. Daarnaast benadrukt de commissie dat op dit moment de COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland grotendeels bepaald worden door het deel van de bevolking dat niet of deels is gevaccineerd.<sup>1</sup> Daarop zal boostervaccinatie niet of nauwelijks effect hebben. Zodra er aanwijzingen zijn dat groepen die volledig zijn gevaccineerd in toenemende mate ernstig ziek worden door een afnemende immuunrespons (*waning immunity*), kan het nodig zijn om boostervaccinatie te overwegen. Het is van belang om te benoemen dat toename van het aantal ernstige COVID-19-gerelateerde ziektegevallen onder volledig gevaccineerde groepen niet per se hoeft te wijzen op een afnemende immuunrespons. Zo zullen doorbraakinfecties altijd in zekere mate vóórkomen omdat de werkzaamheid van de huidige COVID-19-vaccins ligt tussen de 62% en 95%, afhankelijk van het type vaccin. Naast een afnemende immuunrespons zijn er ook andere factoren die een rol kunnen spelen bij een toename van het aantal infecties onder gevaccineerden, zoals nieuwe virusvarianten, fluctuaties in het vóórkomen van SARS-CoV-2-infecties en veranderingen in testbeleid, bron- en contactonderzoek en andere preventieve

maatregelen. Daarnaast wijst de commissie op het belang van een optimale timing van een eventueel boosteraanbod: tijdig genoeg om ernstige ziekte en sterfte te voorkomen, maar ook niet te vroeg. Het in een later stadium aanbieden van boostervaccinatie heeft namelijk een aantal potentiële voordelen. Zo is het theoretisch aannemelijk dat een langer tijdsinterval tussen de primaire vaccinatieserie en boostervaccinatie leidt tot een hogere bescherming, door een sterkere immunologische respons. Ook kunnen in een later stadium wellicht vaccins gebruikt worden die zijn aangepast aan nieuwe varianten van het virus. De huidige COVID-19-vaccins zijn daar nog niet specifiek op aangepast. Verder dragen (milde of asymptomatische) doorbraakinfecties bij gevaccineerden over het algemeen juist bij aan het verbeteren van de immuunrespons. Een boosteraanbod nog voordat er duidelijke aanwijzingen zijn voor de noodzaak daarvan, heeft ook een risico: dit zou vaccins weg kunnen halen bij primaire COVID-19-vaccinatie, zowel wereldwijd als binnen Nederland. Zo benadrukken de ECDC en de Wereldgezondheidsorganisatie dat de inzet van schaarse vaccins voor primaire vaccinatie efficiënter is om de wereldwijde sterfte en ziekte door COVID-19 terug te dringen.<sup>5,8,9</sup> Tot slot zal de (booster)vaccinatiebereidheid ook afhangen van de door de bevolking ervaren urgentie, en de onderbouwing die daarvoor geboden wordt.

### **Bescherming door de primaire serie met de huidige COVID-19-vaccins**

#### *Immunologisch onderzoek*

Het verloop van de immuunrespons kan een indirecte aanwijzing ('proxy') geven voor de beschermingsduur van vaccinatie. Verschillende immunologische studies tonen aan dat na een primaire COVID-19-vaccinatieserie een robuuste humorale (antistof-gemedieerde) en cellulaire (T-cel-gemedieerde) immuunrespons optreedt die langdurig meetbaar is.<sup>10,11</sup> Hoge concentraties van neutraliserende antistoffen spelen een belangrijke rol in de bescherming tegen besmetting,<sup>12-15</sup> en een afname van deze concentraties zou een indirecte voorspeller kunnen zijn voor verminderde bescherming tegen ernstige ziekte in de toekomst. De antistofconcentraties tegen SARS-CoV-2 lijken na verloop van tijd af te nemen, zoals algemeen verwacht, voor de huidige COVID-19-vaccins.<sup>10,16-18</sup> Voor bescherming tegen ernstige ziekte zijn overigens minder hoge concentraties neutraliserende antistoffen nodig dan voor bescherming tegen (PCR-bewezen) infectie. Ook de cellulaire immuniteit heeft een belangrijke rol in de bescherming tegen ernstige infectie; deze wordt langdurig op voldoende hoog niveau gemeten, en lijkt minder gevoelig voor nieuwe virusvarianten.<sup>12</sup> Het is op dit moment nog niet precies bekend welke parameter het beste correleert met bescherming tegen SARS-CoV-2.

#### *Klinisch onderzoek*

Naast immunologische studies zijn er ook klinische studies die volgen in hoeverre de bescherming tegen (symptomatische) infectie en ernstige ziekte afneemt in de tijd. Omdat de eerste COVID-19-vaccins pas medio december 2020 gegeven zijn, strekken de observaties in de verschillende studies zich uit over een periode van 6 tot 8 maanden. Dat betekent dat de beschermingsduur ook langer dan 6 tot 8 maanden kan zijn. Resultaten van klinische studies suggereren dat een primaire COVID-19-vaccinatieserie vooralsnog een hoge bescherming biedt tegen (symptomatische) infectie.<sup>19-22</sup> De bescherming van COVID-19-vaccins tegen (symptomatische) infectie neemt in de loop van de eerste maanden wel enigszins af, maar dat geldt niet voor de bescherming tegen ernstige ziekte. Internationale studies naar de

vaccineffectiviteit tegen ernstige ziekte suggereren dat die bescherming nog altijd hoog is.<sup>19,20,23-25</sup> De rapportage van het RIVM van 27 augustus jl. biedt belangrijke aanwijzingen voor de bescherming tegen ernstige ziekte die COVID-19-vaccins in Nederland bieden. Uit deze rapportage bleek dat in de deltap periode (vanaf 4 juli 2021) de vaccineffectiviteit tegen ziekenhuisopname 95% was: 92% in de leeftijdsgroep 15-49 jaar, 97% in de leeftijdsgroep 50-69 en 91% bij 70-plussers (zie tabellen 1 en 2).<sup>26</sup> De bescherming tegen intensive care (IC)-opname was 97%: respectievelijk 99%, 97% en 95% voor de drie leeftijdsgroepen.

De eerste aanwijzingen tot nu toe voor een verminderde bescherming komen uit Israël. Goldberg et al. schatten dat onder 60-plussers de werkzaamheid van het BioNTech/Pfizer-vaccin tegen (PCR-bewezen) infectie afnam tot 57% bij volledige vaccinatie in de tweede helft van januari 2021, en tot 73% bij volledige vaccinatie in de tweede helft van maart 2021.<sup>23</sup> Echter, de waargenomen vaccineffectiviteit tegen ernstige ziekte was in deze groep na 6 maanden nog altijd hoog (>85%). Ernstige doorbraakinfecties traden vooral op bij ouderen met een verminderde afweer.<sup>27</sup> Het is belangrijk om te benoemen dat op het moment dat de meerderheid van de Israëlische bevolking meer dan 5 maanden daarvoor gevaccineerd was, de deltavariant in Israël dominant werd. Ook ontvingen alle deelnemers het BioNTech/Pfizer-vaccin met een dosisinterval van 3 weken, wat korter is dan in Nederland en veel andere landen werd aangehouden. Deze aanwijzingen uit Israël roepen echter wel tot extra alertheid en monitoring van de vaccineffectiviteit in Nederland en elders in de wereld.

**Tabel 1** Vaccineffectiviteit (VE) tegen ziekenhuis- en IC-opnames met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) in de alfaperiode (4 april- 29 mei 2021) en deltap periode (4 juli- 12 augustus 2021, per leeftijdsgroep en voor alle leeftijden samen (Overall)).

Leeftijd (jaar)	Alfa periode		Delta periode	
	VE tegen ziekenhuisopname (95%BI)	VE tegen IC-opname (95%BI)	VE tegen ziekenhuisopname (95%BI)	VE tegen IC-opname (95%BI)
15-49	91% (76-97)	85% (-4-98)	92% (88-95)	99% (91-100)
50-69	90% (84-93)	96% (84-99)	97% (96-97)	97% (96-98)
≥70	94% (92-95)	97% (94-98)	91% (89-93)	95% (92-97)
Overall	93% (91-94)	96% (93-98)	95% (94-95)	97% (96-98)

Databronnen: NICE, CIMS, CoronIT. Uit: RIVM COVID-19 epidemiologie en surveillance team. Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis- en intensive-care-opname in Nederland. 27 augustus 2021.<sup>26</sup>

**Tabel 2** Vaccineffectiviteit (VE) tegen ziekenhuis- en IC-opnames met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) in de deltaperiode (4 juli-12 augustus 2021), per leeftijdsgroep en tijdsperiode sinds volledige vaccinatie (startend 14 dagen na een tweede dosis of 28 dagen na Janssen).

Leeftijd	Tijdsinterval sinds volledige vaccinatie	Ziekenhuisopnames		IC-opnames	
		Aantal	VE % (95% BI)	Aantal	VE % (95% BI)
15-49	Ongevaccineerd	767		154	
	0-4 weken	7	97% (94-99)	0	100% (--)
	5-9 weken	13	75% (56-86)	0	100% (--)
	10-14 weken	8	34% (-35-68)	1	62% (-178-95)
	15-19 weken	0	100% (--)	0	100% (--)
	20 weken of meer	1	96% (73-99)	0	100% (--)
50-69	Ongevaccineerd	646		190	
	0-4 weken	60	98% (97-98)	11	98% (97-99)
	5-9 weken	43	95% (93-97)	12	95% (91-97)
	10-14 weken	18	79% (66-87)	5	79% (49-92)
	15-19 weken	5	94% (86-98)	1	96% (69-99)
	20 weken of meer	2	98% (93-100)	0	100% (--)
70+	Ongevaccineerd	318		61	
	0-4 weken	22	94% (90-96)	1	99% (90-100)
	5-9 weken	90	94% (93-96)	23	92% (87-96)
	10-14 weken	93	89% (86-92)	8	95% (89-98)
	15-19 weken	74	87% (83-91)	1	99% (93-100)
	20 weken of meer	6	88% (73-95)	0	100% (--)

Databronnen: NICE, CIMS, CoronIT. Uit: RIVM COVID-19 epidemiologie en surveillance team. Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis- en intensive-care-opname in Nederland. 27 augustus 2021.<sup>26</sup>

### **Bescherming van de primaire vaccinatieserie tegen nieuwe virusvarianten**

In Nederland is sinds 4 juli 2021 de deltavariant verantwoordelijk voor 85% (juli) tot 99% (eind augustus) van de SARS-CoV-2-infecties.<sup>28</sup> De opkomst van de deltavariant loopt in de tijd ongeveer gelijk met de te verwachten natuurlijke afname van de immunorespons bij groepen die begin 2021 zijn gevaccineerd. Dat betekent dat bij het duiden van de vaccineffectiviteit rekening gehouden moet worden met de deltavariant. Immunologische studies tonen aan dat voor bescherming tegen de deltavariant *in vitro* hogere concentraties van neutraliserende antistoffen nodig zijn.<sup>29-31</sup> Klinisch onderzoek suggereert dat de bescherming tegen het oplopen van een infectie lager is voor de deltavariant dan voor de alfavariant, vooral bij oudere leeftijdsgroepen.<sup>21,32-34</sup> De bescherming tegen ernstige ziekte blijft in de deltaperiode echter hoog.<sup>29,35</sup> Dit blijkt ook uit de recente rapportage van het RIVM.<sup>26</sup>

### **Werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van boostervaccinatie**

Resultaten uit immunologische studies laten zien dat homologe boostervaccinatie leidt tot hogere concentraties neutraliserende antistoffen dan na afronding van de primaire vaccinatieserie.<sup>36-38</sup> Hoewel nog niet in klinische studies aangetoond, is het wel zeer aannemelijk dat dit zich vertaalt naar verlengde en/of extra bescherming tegen ernstige ziekte. Op dit moment loopt een aantal klinische studies naar de werkzaamheid van homologe en heterologe boostervaccinatie, gegeven 5 tot 9 maanden na de primaire vaccinatieserie. Ook lopen er studies naar aangepaste vaccins die als heterologe booster gegeven kunnen worden. Deze klinische studies zullen ook de benodigde informatie moeten opleveren over de timing en dosering van een eventueel boostervaccin.

Tot nu toe zijn de enige resultaten uit de praktijk afkomstig uit Israël, waar boostervaccinatie met een derde dosis van het BioNTech/Pfizer-vaccin wordt aangeboden vanwege een toename van het aantal infecties bij gevaccineerden. Uit Israëlijs cohortonderzoek naar boostervaccinatie bij meer dan een miljoen mensen van 60 en ouder (gegeven tenminste 5 maanden na de primaire vaccinatieserie met BioNTech/Pfizer) bleek dat vanaf 12 dagen na de booster dosis het relatieve risico op zowel infectie als ernstige ziekte gedaald was.<sup>39</sup> Hoewel het waargenomen effect groot was, kan een deel ervan mogelijk worden toegeschreven aan vertekende factoren—zoals verschillen tussen de groepen die wel en geen boostervaccin ontvingen. De observatieduur in de studie was zeer kort en het tijdsinterval tussen de eerste en tweede dosis was 3 weken, wat korter is dan in Nederland en veel andere landen werd aangehouden. Verder is het van belang om op te merken dat in Israël de effectiviteit tegen ernstige ziekte van de primaire vaccinatieserie nog hoog is (>85% voor 60-plussers).<sup>23</sup> Bij een hoge vaccineffectiviteit (zoals ongeveer 95% in Nederland) biedt een boostervaccin slechts beperkt ruimte voor verbetering. Zelfs een relatieve risicoreductie met een factor 10 is dan te vertalen in een effect van enkele procentpunten boven de 95%.

Gegevens over de reactogeniciteit en mogelijke bijwerkingen van boostervaccinatie zijn nog beperkt. Na homologe boostervaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin en het Moderna-vaccin was de reactogeniciteit vergelijkbaar met die na de tweede dosis.<sup>37,38</sup> Na homologe boostervaccinatie met het AstraZeneca-vaccin was de reactogeniciteit minder dan na een

eerste en tweede dosis.<sup>36</sup> Er zijn op dit moment nog geen gegevens over ernstige bijwerkingen zoals myocarditis of trombose met trombocytopenie (TTS) na boostervaccinatie. De algemene verwachting is dat de reactogeniciteit en veiligheid van homologe boostervaccinatie vergelijkbaar is met die van de tweede vaccindosis. De reactogeniciteit en veiligheid van een heteroloog boostervaccin kunnen waarschijnlijk afgeleid worden uit studies naar heterologe COVID-19-vaccinatie.

Op dit moment voorziet de commissie dat voor een eventueel boosteraanbod mRNA-vaccins gebruikt worden (BioNTech/Pfizer of Moderna). Op theoretische gronden is er geen bezwaar tegen boostervaccinatie met een heteroloog vaccin.

### **Advies**

Sommige patiënten met een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem komen met hoge prioriteit in aanmerking voor een additionele vaccindosis als onderdeel van de primaire COVID-19-vaccinatieserie. Voor een kleine groep patiënten is namelijk aangetoond dat ze geen of onvoldoende immuunrespons hebben tegen SARS-CoV-2 na deze eerste serie van twee doses. Op dit moment werken de behandelend medisch specialisten en het RIVM daar een implementatiestrategie voor uit.<sup>1</sup>

Voor de overige bevolking constateert de commissie dat boostervaccinatie tegen COVID-19 op dit moment nog niet nodig is. De primaire doelstelling van boostervaccinatie moet het voorkomen van ernstige ziekte en sterfte zijn. De huidige COVID-19-vaccins bieden voornamelijk een onverminderd hoge bescherming daartegen. De enige aanwijzingen tot nu toe voor een afnemende bescherming komen uit Israël, maar deze aanwijzingen bieden op zichzelf nog te weinig basis voor een boostercampagne in Nederland. Verder zijn er op dit moment nog weinig gegevens over de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van boostervaccinatie. Daarbij zijn er nadelen verbonden aan het aanbieden van een boosterdosis zolang dat niet strikt nodig is. Zo is er wereldwijd nog steeds schaarste aan COVID-19-vaccins en moeten de beschikbare vaccins worden ingezet op een manier die ernstige ziekte en sterfte zo efficiënt mogelijk terugdringt.<sup>8</sup> Ook in Nederland is het nog verder verhogen van de primaire vaccinatiegraad van groot belang, zo nodig gecombineerd met andere, niet-farmaceutische maatregelen. Dit biedt de beste bescherming tegen virusuitbraken en nieuwe virusvarianten, zowel wereldwijd als in Nederland.

De commissie adviseert wel om te anticiperen op de afnemende bescherming tegen ernstige ziekte van de primaire COVID-19-vaccinatieserie, waardoor een boostervaccin nodig zal zijn voor bepaalde groepen. De commissie verwacht dat deze groepen grotendeels overeen zullen komen met de eerder geprioriteerde groepen voor de primaire vaccinatieserie. Aangezien leeftijd de belangrijkste risicofactor is voor een ernstig verloop van COVID-19, is de verwachting dat mensen van 60 jaar en ouder als een van de eerste groepen in aanmerking zullen komen voor een eventuele boostervaccinatie, te beginnen met de oudsten. Deze groepen zijn ook als een van de eerste in Nederland gevaccineerd.

Op welk moment een boosteraanbod aangewezen is, is afhankelijk van het verloop van de vaccineffectiviteit tegen ernstige ziekte van de in Nederland gebruikte COVID-19-vaccins. Zodra er een dalende trend van de vaccineffectiviteit tegen ernstige ziekte te zien is, moet boostervaccinatie worden overwogen. Om dan snel te kunnen handelen adviseert de commissie om de vaccineffectiviteit in Nederland te blijven monitoren en daarbij gericht te kijken naar groepen met een hoger risico op ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19. Hiervoor zijn zowel een stijging van de ziekenhuisopnames als de ontwikkelingen in de verpleeghuizen relevant. Ook nieuwe gegevens uit het buitenland over een substantiële afname van de vaccineffectiviteit tegen ernstige ziekte wegen mee bij het bepalen van het juiste moment voor een boosteraanbod in Nederland. De commissie realiseert zich dat er voorbereidingstijd nodig is voor het opzetten van een boostercampagne. Gezien de verwachting dat een eventuele dalende trend in de vaccineffectiviteit zeer geleidelijk zal zijn—eerder in de orde van maanden dan van enkele weken—schat de commissie in dat het opzetten van een tijdige boostercampagne hiermee realistisch is.

Samenvattend adviseert de commissie om met voorrang uitvoering te geven aan de voorgenomen additionele vaccindosis voor specifieke patiëntengroepen met onvoldoende immunrespons na twee vaccindoses, als onderdeel van de primaire COVID-19-vaccinatieserie en te blijven inzetten op een verdere verhoging van de primaire vaccinatiegraad. Op grond van de huidige gegevens ziet de commissie geen noodzaak om per direct een boostervaccin voor de rest van de gevaccineerde bevolking beschikbaar te stellen. Wel adviseert de commissie om te anticiperen op boostervaccinatie van bepaalde groepen wanneer de gegevens daartoe aanleiding geven.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,  
voorzitter

prof. dr. J.M. Geleijnse,  
vicevoorzitter



## Literatuur

- 1 De Jonge H. *Stand van zaken COVID-19 (Kamerbrief)*. 13 augustus 2021.
- 2 Gezondheidsraad en Outbreak Management Team (OMT). *Advies Gezondheidsraad en OMT over COVID-19 vaccinatiestrategie voor de korte en middellange termijn*. Den Haag: Gezondheidsraad; 17 juni 2021.
- 3 European Medicines Agency. *EMA evaluating data on booster dose of COVID-19 vaccine Comirnaty (nieuwsbericht, 6 september 2021)*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-comirnaty>. Geraadpleegd: 8 september 2021.
- 4 European Medicines Agency. *ECDC and EMA highlight considerations for additional and booster doses of COVID-19 vaccines (nieuwsbericht, 2 september 2021)*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-highlight-considerations-additional-booster-doses-covid-19-vaccines>.
- 5 European Centers for Disease Control (ECDC). *Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses*. Stockholm: ECDC, 1 september 2021.
- 6 Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. *Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients*. *N Engl J Med* 2021; 385(7): 661-662.
- 7 Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. *Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients*. *N Engl J Med* 2021.
- 8 World Health Organization. *Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses*. <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>.
- 9 World Health Organization. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 8 September 2021*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---8-september-2021>. Geraadpleegd: 10 september 2021.
- 10 Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. *Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COVS.2.S Vaccination*. *N Engl J Med* 2021.
- 11 Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. *Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2*. *Nature* 2021; 591(7851): 639-644.
- 12 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*. *Nat Med* 2021; 27(7): 1205-1211.
- 13 Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. *Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination*. *N Engl J Med* 2021; 384(1): 80-82.
- 14 Gilbert P, Montefiori D, mCdERMott A, Fong Y, Benkeser D, et al. *Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial (preprint)*. medRxiv 10 augustus 2021.
- 15 Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. *Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines*. *Vaccine* 2021; 39(32): 4423-4428.
- 16 Shapira G, Hamad RA, Weiner C, Rainy N, Sorek-Abramovich R, Benveniste-Levkovitz P, et al. *Antibody response to SARS-CoV-2 infection and BNT162b2 vaccine in Israel*. medRxiv 2021: 2021.2007.2007.21259499.

- 17 Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. *Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1*. *Lancet* 2021; 398(10298): 385-387.
- 18 Pfizer Inc. *Second Quarter 2021 Earnings Teleconference*. 2021.
- 19 Saciuk Y, Kertes J, Madel M, Hemo B, Shamir Stein N, al. e. *Pfizer-BioNTech Vaccine Effectiveness Against SARS-CoV-2 Infection: Findings From a Large Observational Study in Israel (preprint)*. *Lancet* 25 juni 2021.
- 20 Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrisnan AJ, Niesen MJM, et al. *FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system*. *Med (N Y)* 2021; 2(8): 979-992 e978.
- 21 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. *Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant*. *N Engl J Med* 2021; 385(7): 585-594.
- 22 Corchado-Garcia J, Puyraimond-Zemmour D, Hughes T, Cristea-Platon T, Lenehan P. *Real-world effectiveness of Ad26.COV2.S adenoviral vector vaccine for COVID-19 (preprint)*. medRxiv 30 april 2021.
- 23 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. *Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel (preprint)*. medRxiv 30 augustus 2021.
- 24 Hitchings M, Ranzani O, Dorion M, Lang D'Agostini T, et al. *Effectiveness of the ChAdOx1 vaccine in the elderly during SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Brazil (preprint)*. medRxiv 22 juli 2021.
- 25 Tenforde M, et al. *Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021*. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 18 augustus 2021.
- 26 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis- en intensive-care-opname in Nederland*. 27 augustus 2021.
- 27 Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. *BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel*. *Clin Microbiol Infect* 2021:
- 28 Rijksoverheid. *Besmettingen: varianten van het coronavirus*. <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/varianten>. Geraadpleegd: 6 september 2021.
- 29 Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. *Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination*. *Lancet* 2021; 397(10292): 2331-2333.
- 30 Choi A, Koch M, Wu K, et al. *Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants (preprint)*. bioRxiv 28 juni 2021.
- 31 Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. *Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum*. *Cell* 2021; 184(16): 4220-4236 e4213.
- 32 Chemaitelly H, et al. *Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar (preprint)*. medRxiv 27 augustus 2021.
- 33 Pouwels K, et al. *Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK (preprint)*. medRxiv 24 augustus 2021.
- 34 Nanduri S, et al. *Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021*. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 18 augustus 2021.

- 35 Stowe J, et al. *Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant*. Public Health England; 2021.
- 36 Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, et al. *Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) (preprint)*. Lancet 2021.
- 37 Pfizer and BioNTech. *Pfizer and BioNTech Provide Update on Booster Program in Light of the Delta-Variant*. New York/Mainz 8 juli 2021.
- 38 Wu K, Choi A, Koch M, Ma LZ, et al. *Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster (preprint)*. medRxiv 6 mei 2021.
- 39 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. *BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel (preprint)*. medRxiv 27 augustus 2021.

**Samenstelling Commissie Medische aspecten van COVID-19 bij het advies  
Boostervaccinatie tegen COVID-19:**

- prof. dr. B.J. Kullberg, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter*
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- prof. dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, huisarts, Radboudumc, Nijmegen
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- 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\**
- prof. dr. E.A.M. Sanders, chief science officer, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige\**

**Waarnemers**

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

**Secretaris**

- dr. S. Kalkman, 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.