



Bijlage bij advies 1e OMT-V Revaccinatie COVID-19 najaar 2022

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9

3721 MA Bilthoven

Postbus 1

3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

T 088 689 70 00

ici@rivm.nl

Inleiding

Dit document is een bijlage bij het 1^e OMT-advies over revaccinatie tegen COVID-19 in het najaar van 2022. Voor dit advies is het Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19 van de Gezondheidsraad, gepubliceerd op 25 maart 2022, gebruikt. Hieronder worden de vragen uit dit toepassingskader beantwoord.

Afwegingskader revaccinatie

1. Wordt er een epidemische golf verwacht met een variant van het SARS-CoV-2-virus?

Een respiratoir virus zoals SARS-CoV-2 verspreidt zich makkelijker in het najaar/de winter (seizoenseffect). Daarom is de kans reëel dat er een nieuwe golf ontstaat, die mogelijk leidt tot meer ernstige infecties. In de populatie is immuniteit opgebouwd door vaccinatie en/of doorgemaakte infectie. Deze immuniteit kan echter onvoldoende zijn bij een nieuwe variant (immunescape) of door geleidelijke afname over de tijd (waning immunity). De afname van de immuniteit treedt niet bij alle groepen in gelijke mate op en kan verschillen voor mildere en meer ernstige infecties.

Sinds eind 2021 is de omikronvariant dominant in Nederland en de rest van de wereld, met in Nederland achtereenvolgens het dominant worden van de BA.1-, BA.2- en BA.5-varianten. Het is niet te voorspellen of deze trend met steeds nieuwe omikronvarianten zich voortzet, door circulatie en variantevolucie kan ook een andere variant ontstaan die de potentie heeft om dominant te worden.

Het ontstaan van een nieuwe besmettingsgolf in de nazomer of in het najaar en/of de winter is te verwachten, hoewel onduidelijk is wanneer die zal plaatsvinden. Dit zal afhangen van een combinatie van factoren, zoals:

- Mogelijke nieuwe variant/evolucie van het virus.
- Het seizoenseffect met een hogere R_t in het najaar/winter. Dit seizoenseffect was in de afgelopen twee jaar al vroeg in de nazomer waarneembaar: In 2020 steeg de R_t vanaf half augustus boven de 1 en namen de ziekenhuisopnames snel toe vanaf begin september, in 2021 steeg de R_t vanaf de laatste week van september boven de 1 en namen opnames snel toe vanaf begin oktober.
- Afnemende immuniteit sinds eerdere (booster)vaccinatie of infectie. Nederland is eind 2021 gestart met de boostervaccinatie. Voor een groot deel van de gevaccineerden is de boostervaccinatie meer dan 6 maanden geleden gegeven. Degenen bij wie naar verwachting de bescherming tegen ernstige ziekte door COVID-19 het snelst afneemt

of het minst goed is opgebouwd, hebben vanaf maart 2022 een tweede booster (herhaalprik) kunnen halen. Voor (een groot deel van) deze groep is het in het najaar ongeveer 3 tot 6 maanden geleden dat zij een boostervaccinatie hebben gekregen. Zie ook vraag 6.

2. Wat is de virulentie van de dominerende virusvariant?

De virulentie (d.w.z. het ziekmakend vermogen) van de nu dominante omikronvariant BA.5 lijkt niet hoger te zijn dan de virulentie van de BA.1- en BA.2-variant. De omikronvariant is in het algemeen minder ziekmakend dan de hieraan voorafgaande deltavariant, maar kan nog steeds ernstige ziekte veroorzaken, met name bij groepen die een verhoogd risico hebben op ernstig beloop. Bij een weinig virulente variant is vooral vaccinatie van de groepen met een hoger risico op ernstig beloop van COVID-19 wenselijk, ook rekening houdend met waning immunity. Het is echter geenszins uitgesloten dat een volgende variant virulenter is dan de huidige omikronvariant BA.5.

3. Welke doelen worden gesteld aan revaccinatie?

Met vaccinatie kunnen verschillende doelstellingen worden nagestreefd. De primaire doelstelling van vaccinatie tegen COVID-19 is het verminderen van ernstige ziekte en sterfte. Omdat de huidige COVID-19-vaccins met name goed beschermen tegen ernstig verlopende COVID-19, maar de effectiviteit over de tijd afneemt, is het inzetten van de vaccins voor revaccinatie voor dit doel opportuun. Revaccinatie kan op twee manieren worden ingezet om dit doel te bereiken:

- Het revaccineren van groepen die een verhoogd risico hebben op ernstig verlopende COVID-19.
- In aanvulling daarop het revaccineren van personen die in contact komen met hoogrisicogroepen, met name het zorgpersoneel en de mantelzorgers, zodat de personen uit de hoogrisicogroepen indirect beschermd worden. Hierbij is een goede vaccineffectiviteit tegen transmissie van belang.

4. Welke doelgroepen komen in aanmerking voor revaccinatie, gegeven de epidemiologische situatie en de gekozen doelstelling?

Gezien het doel van de revaccinatie, het verminderen van ernstige ziekte en sterfte, komen er verschillende groepen in aanmerking voor de revaccinatie.

Het OMT-V adviseert om de hoogste prioriteit te geven aan het aanbieden van revaccinatie aan personen met een hoog risico op ernstig beloop van COVID-19. Dit betreffen:

- 70-plussers, op volgorde van oud naar jong;
- alle bewoners van instellingen voor langdurige zorg;
- patiënten met hematologische maligniteit gediagnosticeerd in de laatste 5 jaar;
- personen met sikkelcelziekte;
- patiënten met ernstig nierfalen (dialyse of voorbereiding voor dialyse);

- patiënten na orgaan- of stamcel- of beenmergtransplantatie en de personen op de wachtlijst daarvoor;
- patiënten met een ernstige aangeboren afweerstoornis (primaire immuundeficiëntie) met de indicatie voor een 3^e vaccindosis/2^e booster ([zie lijst NIV](#));
- patiënten met neurologische aandoeningen waardoor de ademhaling gecompromitteerd is;
- patiënten met een solide tumor die in de laatste 6 maanden behandeld zijn met chemotherapie en/of radiotherapie;
- personen met het syndroom van Down;
- patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - B-cel-depleterende medicatie: anti-CD20-therapie, zoals Rituximab, Ocrelizumab;
 - sterk lymfopenie-inducerende medicatie: Fingolimod (of soortgelijke S1P agonisten), Cyclofosfamide (zowel pulsen als hoog oraal);
 - mycofenolaat mofetil in combinatie met 1 of meerdere andere immunosuppressiva.
- personen met zeer ernstig overgewicht (Body Mass Index ≥ 40).

Het is mogelijk dat deze lijst op details nog aangepast wordt, omdat de inhoud voor definitieve vaststelling nog voorgelegd wordt aan de betrokken medische beroepsgroepen.

Een volgende groep die in aanmerking zou moeten komen voor revaccinatie is de groep van 60 tot 70 jaar. In deze groep is het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van COVID-19 hoger dan gemiddeld, en voor deze groep is eerder door de Gezondheidsraad geadviseerd een tweede booster (herhaalprik) te geven. De vaccinatiegraad voor de herhaalprik is echter relatief laag in deze groep, momenteel net beneden de 50%. Dit is waarschijnlijk deels te verklaren door recent doorgemaakte infecties, waardoor ze nog niet in aanmerking kwamen voor de herhaalprik.

De zogenaamde 'griepgroep' betreft naast de hierboven genoemde groepen, personen jonger dan 60 jaar met een chronische aandoening, zoals hart- en longziekten en diabetes mellitus ([Voor wie is de griepvaccinatie? | RIVM](#); [Meer kwetsbare mensen mogen de griepvaccinatie halen | RIVM](#)) die in aanmerking komen voor de jaarlijkse influenzavaccinatie. Ook zwangere vrouwen krijgen vanaf 2022 een uitnodiging voor de influenzavaccinatie met als doel om zowel de zwangere als het (ongeboren) kind te beschermen. Personen uit de griepgroep hebben ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten een verhoogd risico op ernstig beloop van COVID-19, maar vaccinatie geeft bij hen in principe een goede vaccinrespons. Zij hebben geen tweede booster (herhaalprik) aangeboden gekregen als zij jonger zijn dan 60 jaar. Het is mede daarom te overwegen deze groep wel uit te nodigen voor een revaccinatie in het najaar, vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Revaccinatie van zorgprofessionals, mantelzorgers en huisgenoten die beroepsmatig of privé contact hebben met personen met een hoog risico op ernstig beloop kan bijdragen aan de bescherming van deze hoogrisicogroepen. Daarvoor is het wel van belang dat het vaccin een

redelijke vaccineffectiviteit tegen transmissie heeft. Hoewel hiervoor wel aanwijzingen zijn in een Nederlandse en Deense studie, is hierover internationaal nog geen consensus, aangezien er weinig studies naar bekend zijn; een Noorse studie vond geen effectiviteit. Ook kan een revaccinatie mogelijk de inzetbaarheid van zorgpersoneel vergroten door een betere bescherming tegen infectie, waarbij bivalente vaccins (die ook immuniteit tegen de omikronvariant opwekken) waarschijnlijk meerwaarde hebben.

Er kan worden gekozen om zorgpersoneel selectief voor revaccinatie uit te nodigen via de werkgever. Selectie voor uitnodiging voor revaccinatie van mantelzorgers en andere privécontacten van personen uit de hoogrisicogroep is lastig uitvoerbaar. Daarom kan de optie overwogen worden om vaccinatie voor iedereen van 12 jaar en ouder op verzoek beschikbaar te maken, en daarbij in de communicatie deze doelgroepen en dit aspect van indirecte bescherming van personen met verhoogd risico op ernstig beloop te benoemen.

Personen tussen de 12 en 60 jaar die niet tot bovengenoemde medische risicogroepen behoren hebben geen verhoogd risico op ernstig beloop van COVID-19. Maar het risico is niet nul en kan individueel anders gepercipieerd worden. Ook geldt voor iedereen het risico op post-COVID-klachten (long COVID), waarbij het onzeker is in hoeverre vaccins hiertegen beschermen bij de huidig circulerende virusvarianten. Het risico op ernstige ziekte is in deze groep relatief klein, mede omdat de opgebouwde immuniteit tegen ernstige ziekte tot nu toe op peil lijkt te blijven door immuungeheugen. Revaccinatie van deze groep zal daardoor slechts in beperkte mate bijdragen aan het primaire doel van de vaccinatie om ernstige ziekte te voorkomen. Hoewel zeldzaam, komt myocarditis en pericarditis als bijwerkingen van mRNA-vaccins vaker voor in de jongere groepen.

Bij een nieuwe variant die een significante immuunescape vertoont of virulenter is, kan er echter door revaccinatie van deze groep wel ernstige ziekte worden voorkomen. Hierover volgt in dat geval een nieuw advies. Indien personen uit deze groep nog helemaal geen booster hebben ontvangen, is het advies om deze alsnog te halen.

Voor gezonde personen van 12 tot 18 jaar geldt dat een boostervaccinatie tot op heden mogelijk was op eigen verzoek. Omdat een infectie bij deze groep meestal mild verloopt, was er voor deze groep tot nu toe geen reden om actief een boostervaccinatie aan te bieden. Na de 18^e verjaardag krijgen personen die alleen de basisserie hebben ontvangen een uitnodiging voor een eerste boostervaccinatie.

Voor kinderen van 5 tot 12 jaar geldt nu het advies om te vaccineren als het kind geen COVID-19 heeft doorgemaakt. Voor kinderen met een verhoogd risico op ernstig beloop is het huidige advies om tweemaal te vaccineren. Voor deze leeftijdsgroep is een boostervaccinatie nog niet geregistreerd.

Voor alle bovengenoemde groepen gelden bovenstaande adviezen ten aanzien van de basisvaccinatieserie nog steeds en het advies is om deze alsnog op te starten of af te ronden als men dat nog niet gedaan heeft. Vanaf 18 jaar is een boostervaccinatie van grote meerwaarde voor een langduriger bescherming tegen COVID-19.

5. Wat is de verwachte mate van immuniteit in de gekozen doelgroep(en) tijdens de golf?

Een groot deel (>95%) van de Nederlandse bevolking heeft sinds de start van de pandemie in Nederland (begin 2020) immuniteit opgebouwd tegen het SARS-CoV-2-virus, door vaccinatie, infectie of een combinatie van beide (hybride immuniteit). Deze immuniteit bestaat uit directe antistof-immuniteit en uit geheugen-immuniteit gemedieerd door B- en T-cellen. De immuniteit die verworven is door vaccinatie is specifiek voor het spike-eiwit van het oorspronkelijke Wuhan-coronavirus. Deze immuniteit kruisreageert slechts gedeeltelijk tegen later circulerende varianten met bouwsteenveranderingen in het spike-eiwit. Immuniteit verworven door infectie is specifiek voor meerdere onderdelen van de betreffende SARS-CoV-2-variant. Behalve het spike-eiwit zijn eiwitten zoals het nucleoproteïne meer geconserveerd tussen varianten. Immuniteit tegen het nucleoproteïne helpt waarschijnlijk sneller een immuunrespons te initiëren na een infectie, maar deze antistoffen lijken geen rol te spelen in de neutralisatie van het virus. De mate van immuniteit die opgebouwd wordt na infectie verschilt sterk tussen personen. Wel zorgt besmetting consistent voor een hogere respons op vaccinatie. Bij een infectie in gevaccineerde personen zien we boosting van de immuunrespons.

6. Wat is de verwachte mate van bescherming van het laatst toegediende vaccin in de gekozen doelgroep(en)?

De immuniteit die verworven is door vaccinatie is specifiek voor het spike-eiwit van het oorspronkelijke Wuhan-coronavirus. Deze immuniteit kruisreageert slechts gedeeltelijk tegen later circulerende varianten met bouwsteenveranderingen in het spike-eiwit. Hierdoor treedt verlies van vaccineffectiviteit (VE) tegen infectie, transmissie en ernstig ziektebeloop op, de zogenaamde immunescape. In het geval van de eerste omikrongolf (variant BA.1) bleek een boostervaccinatie te zorgen voor een herstel van de VE, met name tegen ernstige ziekte en in zekere mate ook tegen transmissie, doordat het niveau van de verworven immuniteit (onder andere antistoffen) tijdelijk werd verhoogd. Verwacht wordt dat een additionele boostervaccinatie in het komende najaar weer kan zorgen voor verhoging van de VE, ook tegen varianten, door het niveau van de directe specifieke immuniteit (tijdelijk) te versterken. In welke mate en voor hoelang de kruisreactieve SARS-CoV-2-specifieke immuniteit toeneemt en hoe effectief dit is tegen de dan circulerende variant(en), is onbekend. Voor het opbouwen van een goede immuunrespons voor de lange termijn is voor boosters een langer interval (bijvoorbeeld 6 maanden) na een eerdere vaccinatie te prefereren boven het minimale interval van 3 maanden.

Theoretisch kan het vaak in korte tijd booster met hetzelfde vaccin een immunologische nadeel veroorzaken, namelijk dat het immuunsysteem selectief focust op bepaalde onderdelen van het Wuhan spike-eiwit. Dit zou dan kunnen leiden tot versmalling of uitputting van de SARS-CoV-2-specifieke immuniteit. Gegevens uit de literatuur na vier vaccinaties wijzen hier echter vooralsnog niet op, maar wijzen eerder op een zich nog verbredende immuunrespons na boostervaccinatie.

Personen met een minder optimaal werkend immuunsysteem, zoals 70-plussers en immuungecompromitteerde patiëntengroepen, hebben, op een kleine subgroep patiënten na, dankzij 1 of 2 extra vaccinaties eenzelfde hoge mate van immuniteit opgebouwd tegen SARS-CoV-2 als gezonde personen onder de zestig jaar zonder deze extra vaccinaties.

Bovendien is de antistofrespons na een boostervaccinatie vergelijkbaar met die in jongere leeftijdsgroepen.

Ook al is de gemeten SARS-CoV-2-specifieke immuniteit in hierboven genoemde kwetsbare groepen adequaat, hun algehele immuunsysteem werkt minder optimaal en is daardoor minder effectief. Dit zou een motivatie zijn om 70-plussers en immuungecompromitteerde personen vlak voor het herfst-, winterseizoen een revaccinatie aan te bieden met als doel verhoging van de VE tegen ernstige ziekte.

Volwassenen jonger dan 70 jaar zonder ernstige immuunsuppressie hebben door 2 of 3 vaccinaties, al of niet in combinatie met infectie(s), een solide meetbare directe antistof- en geheugenimmunitet opgebouwd tegen SARS-CoV-2. Hoewel verwacht wordt dat de directe antistof-immunitet tegen SARS-CoV-2 verder zal afnemen en daarmee ook de bescherming tegen infectie, wordt deze groep naar verwachting bij een SARS-CoV-2-infectie beschermd tegen ernstige ziekte door een snelle respons van de opgebouwde geheugenimmunitet en een goed werkend algeheel immuunsysteem. Dit maakt dat voor deze groep een revaccinatie in het najaar op basis van immunologische data niet onmiddellijk nodig lijkt om hun directe immuniteit op peil te houden. Wel kan een revaccinatie bescherming tegen infectie verbeteren, en daardoor, met name bij 60-plussers en personen met onderliggende aandoeningen, ziekte voorkomen. Ook kan een revaccinatie de bescherming tegen transmissie (bij infectie) mogelijk verbeteren, en kunnen nieuwe bivalente vaccins de immunerespons verbreden en verbeteren tegen de omikronvarianten.

7. Wat is de nut-risicoverhouding van revaccinatie voor de gekozen doelgroep(en)?

De gezondheidswinst (het nut) is het hoogst voor de personen met het hoogste risico op COVID-19. Dit risico is afhankelijk van persoonlijke kenmerken (leeftijd, medische status, opgebouwde immuniteit), sociale factoren (risico op blootstelling, mogelijkheid om maatregelen te nemen, zoals thuiswerken) en van virusfactoren (pathogeniciteit). Het nut van revaccinatie is vooral groot voor personen die ouder zijn en/of tot de risicogroepen behoren. Naar verwachting zal de reactogeniciteit en de frequentie van bijwerkingen (bijvoorbeeld myocarditis) vergelijkbaar zijn met dat van eerdere vaccinaties. Ditzelfde geldt naar verwachting voor de nieuwe bivalente vaccins; gegevens hierover zijn echter nog beperkt beschikbaar.

8. Wat is het optimale moment voor revaccinatie?

Revaccinatie, zowel met bestaande als met de bivalente vaccins, zorgt voor een betere bescherming tegen infectie en (ernstige) ziekte door SARS-CoV-2, door de toename van antistoffen en geheugen B- en T-cellen. Door waning immunity zal na verloop van tijd deze bescherming weer afnemen. Data hierover zijn bekend van de eerste booster, en beperkt na de tweede booster, waarbij gezien wordt dat na de tweede booster de antistoffen minder snel afnemen dan na de eerste booster.

Vanwege het afnemen van de immuniteit is het voorafgaand, maar zo dicht mogelijk op een volgende golf vaccineren te prefereren, omdat de immuniteit in dat geval optimaal is wanneer de kans op infectie het grootst is. Vanwege de onzekerheid over het ontstaan van nieuwe varianten en een volgende epidemische golf is dit echter moeilijk te

plannen. De afgelopen twee jaar startte de najaarsgolf ($R_t > 1$) echter al in half augustus, respectievelijk eind september. Een verschil met vorige jaren is de hoge infectiedruk midden in de zomer van dit jaar.

Omdat zowel een vaccinatie als een infectie de immuniteit boost, is het advies op individueel niveau om een revaccinatie pas te geven minimaal 3 maanden na de laatste boostervaccinatie en, vooralsnog ook, na een doorgemaakte infectie.

9. Wat is het optimale vaccin voor revaccinatie?

Beschikbare mRNA-, virale vector en eiwit-vaccins zijn allemaal gebaseerd op het spike-eiwit van het oorspronkelijke Wuhan SARS-CoV-2-virus. De fabrikanten van mRNA-vaccins zijn bezig met de ontwikkeling van bivalente vaccins, waarbij mRNA coderend voor het Wuhan spike-eiwit gecombineerd is met de code voor het spike-eiwit van de virusvariant omikron (BA.1 of BA.4/5). Deze bivalente vaccins zijn te prefereren vanwege de bredere bescherming die ze opwekken in vergelijking met de monovalente Wuhan- of omikronvaccins. Uit de beschikbare data blijkt dat de neutraliserende antistoffen tegen omikronvarianten bij deze vaccins effectiever zijn dan die na vaccinatie met de monovalente vaccins. Registratie van bivalente vaccins is aangevraagd, en de verwachting is dat deze vaccins vanaf september door de EMA goedgekeurd worden en daarna beschikbaar komen. Het heeft de voorkeur om deze bivalente vaccins in te zetten voor de revaccinatie. In geval van beperkte beschikbaarheid (in de tijd) van bivalente vaccins gaat de voorkeur uit naar inzet daarvan in volgorde van aflopende prioriteit, beginnend met de hoogrisicogroepen, gevolgd door personen uit de zogenaamde griepgroep, en daarna voor personen die niet tot deze groepen behoren.

De levering van nieuwe vaccins is afhankelijk van de timing van registratie bij de EMA. Indien de bivalente vaccins onverwacht beperkt of pas op veel langere termijn beschikbaar komen en er sprake is van een epidemiologische dreiging, kan overwogen worden om de revaccinatie van medische risicogroepen niet uit te stellen, omdat waning immunity hen kwetsbaar maakt voor ernstig beloop van een infectie. In dat geval heeft vaccineren met de momenteel beschikbare vaccins voordelen boven wachten op de bivalente vaccins.

Internationale context

Op 11 juli hebben de ECDC en de EMA een gezamenlijke update van een eerder statement over additionele boosters in de zomer en/of het najaar gepubliceerd.

Vanwege de te verwachten besmettingsgolf in het najaar, worden landen geadviseerd om zich voor te bereiden op een najaarscampagne aan het begin van de herfst, waarbij aan personen met een verhoogd risico op ernstig beloop (personen van 60 jaar en ouder en de medisch kwetsbare groepen onder de 60 jaar oud) revaccinatie wordt aangeboden.

De ECDC en de EMA adviseren om het revaccineren van zorgpersoneel ter bescherming van kwetsbaren in overweging op te nemen in het najaar van 2022 wanneer de nieuwe aangepaste vaccins een hogere effectiviteit tegen infectie en transmissie hebben dan de huidige vaccins.