

Datum: 10 januari 2023  
Status: definitief  
Advies verschijnt later in opgemaakte versie

**Advies**



Gezondheidsraad

# **COVID-19-vaccinatie 5- tot en met 11-jarigen en inzet bivalente vaccins**

# Inhoud

<b>Samenvatting</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Inleiding</b> .....	<b>5</b>
1.1 Aanleiding .....	5
1.2 Eerdere Gezondheidsraadadviezen voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar.....	6
1.3 Werkwijze en reikwijdte .....	6
1.4 Leeswijzer .....	8
<b>2 Ziekte­last bij kinderen</b> .....	<b>9</b>
2.1 Directe ziekte­last.....	9
2.1.1 Ernstige COVID-19 .....	9
2.1.2 MIS-C .....	11
2.1.3 Post-COVID-syndroom .....	11
2.2 Indirecte ziekte­last .....	11
2.3 Bijdrage ziekte­last in de bevolking als geheel .....	12
<b>3 Vaccinatie van kinderen</b> .....	<b>13</b>
3.1 Werkzaamheid.....	13
3.2 Bivalente vaccins .....	14
3.3 Hybride immuniteit .....	14
3.4 Veiligheid .....	15
3.5 Aanvaardbaarheid.....	15
<b>4 Advies</b> .....	<b>17</b>
4.1 Vaccinatie en revaccinatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar .....	17
4.2 Bivalente vaccins bij kinderen en volwassenen .....	19
<b>Literatuur</b> .....	<b>20</b>

## Samenvatting

De Gezondheidsraad heeft in januari 2022 geadviseerd over COVID-19-vaccinatie van 5- tot en met 11-jarigen. Omdat de epidemiologische situatie sindsdien is veranderd en er weer nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn, heeft de Commissie Vaccinaties COVID-19 opnieuw gekeken naar nut en noodzaak van primaire vaccinatie en revaccinatie voor deze groep. De commissie heeft zich daarbij gebaseerd op de vaste criteria die de Gezondheidsraad gebruikt bij de advisering over vaccinaties en op *Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19*.

### Ziektelast beperkt

Sinds de omikronvariant dominant is, is het risico op ernstige COVID-19 door een SARS-CoV-2-infectie gering bij de meeste kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Bij kinderen met ernstige onderliggende medische aandoeningen is dat risico hoger, maar in absolute zin nog steeds gering. Het gaat bijvoorbeeld om kinderen met het syndroom van Down of met een hartaandoening, een afweerstoornis of een longaandoening (anders dan astma).

Een zeldzame, maar zeer ernstige complicatie van COVID-19 is het *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C), dat ook bij kinderen zonder onderliggende medische aandoeningen kan optreden. Om daar bescherming tegen te bieden adviseerde de Gezondheidsraad eind 2021 en begin 2022 om COVID-19-vaccinatie beschikbaar te stellen voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Daarbij werd opgemerkt dat kinderen die al COVID-19 hebben doorgemaakt zich niet vanwege MIS-C hoeven te laten vaccineren. MIS-C wordt namelijk vrijwel altijd gezien bij een eerste infectie en nauwelijks bij herinfectie. Omdat inmiddels ten minste 90% van alle kinderen van 5 tot en met 11 jaar een SARS-CoV-2-infectie heeft doorgemaakt, is het aantal kinderen dat nu nog risico loopt op MIS-C zeer beperkt, te meer omdat de kans op MIS-C na een infectie met omikron veel kleiner is dan na infectie met eerdere varianten van het virus. Na een ernstig beloop van COVID-19 kunnen kinderen langdurige klachten houden. Of dit zogeheten post-COVID-syndroom ook optreedt bij kinderen die milde COVID-19 hebben doorgemaakt is onvoldoende bekend.

### Vaccin werkzaam en veilig

Er is inmiddels veel ervaring opgedaan met het vaccineren van 5 tot en met 11-jarigen met het BioNTech/Pfizer-vaccin. Uit gegevens blijkt dat vaccinatie bescherming biedt tegen ernstige COVID-19. Ook blijkt dat die bescherming bij de omikronvariant lager is dan bij de eerdere deltavariant en dat de bescherming na verloop van tijd ook sneller afneemt. De ervaringen met vaccinatie hebben bevestigd dat de bijwerkingen van

mRNA-vaccins bij kinderen doorgaans mild en tijdelijk zijn. Myocarditis/pericarditis, een zeldzame bijwerking die kan optreden als gevolg van vaccinatie met een mRNA-vaccin, kent bij kinderen doorgaans een mild beloop. De bescherming door vaccinatie met bivalente vaccins is naar verwachting minstens zo goed als door de monovalente vaccins, met een vergelijkbare veiligheid.

Uit onderzoek onder volwassenen blijkt dat de combinatie van een doorgemaakte infectie en vaccinatie leidt tot een bredere afweerrespons dan alleen vaccinatie. Het is niet bekend of dat bij kinderen ook het geval is.

### **Geactualiseerd advies**

De commissie is van oordeel dat het, gegeven de huidige epidemiologische situatie en op basis van de huidige stand van de wetenschap, gepast is om het beleid voor COVID-19-vaccinatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar nu bij te stellen. Zij adviseert om vaccinatie alleen aan te bieden aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar met een ernstige onderliggende medische aandoening. Voor deze groep met een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19 kan vaccinatie gezondheidswinst opleveren. Dit advies is in lijn met het recente Gezondheidsraadadvies over kinderen van 6 maanden tot 6 jaar. Het advies betreft zowel primaire vaccinatie als revaccinatie (herhaalprik).

In uitzonderlijke gevallen kan vaccinatie of revaccinatie van een kind worden overwogen om zo indirecte bescherming te bieden aan een kwetsbare huisgenoot die zelf niet gevaccineerd kan worden. Dat kan indirect ook voordeel voor het kind zelf opleveren, bijvoorbeeld omdat het zorgt voor minder stress en sociale beperkingen. De commissie adviseert om (re)vaccinatie ook in die gevallen beschikbaar te stellen. De commissie benadrukt dat het belangrijk is dat er begrijpelijke informatie beschikbaar is voor ouders, zodat zij een weloverwogen keuze kunnen maken en – als zij ervoor kiezen hun kind te laten vaccineren – goed geïnformeerd toestemming kunnen geven.

De commissie spreekt geen voorkeur uit voor een monovalent of bivalent mRNA-vaccin en adviseert binnen de kaders van dit advies de keuze van het mRNA-vaccin voor de primaire reeks en revaccinatie over te laten aan de uitvoeringsorganisatie, op basis van de actueel circulerende stammen en registratiestatus en beschikbaarheid van vaccins. Dit geldt voor kinderen en volwassenen. De commissie geeft wel de voorkeur aan vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar, gezien de mildere bijwerkingen dan na vaccinatie met het Moderna-vaccin.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

De COVID-19-pandemie heerst inmiddels bijna drie jaar. In deze periode zijn er verschillende varianten van het SARS-CoV-2-virus dominant geweest, met een verschillende mate van besmettelijkheid en ziekmakend vermogen (virulentie). Sinds eind 2020 zijn er vaccins beschikbaar die de kans op ernstige COVID-19 verkleinen. Deze zijn in de loop van de pandemie steeds ingezet op basis van de toentertijd meest actuele gegevens over epidemiologie, werkzaamheid en veiligheid.

Het is nog niet duidelijk hoe de pandemie zich zal ontwikkelen. Zo is onzeker wanneer nieuwe virusvarianten zullen ontstaan, of die meer of juist minder ziekmakend zullen zijn, of de immuniteit die met eerdere varianten is opgebouwd ook werkt bij deze nieuwe varianten (kruisimmuniteit), en of er op termijn sprake zal zijn van een voorspelbaar seizoenspatroon. Wel is steeds meer kennis voorhanden over de veiligheid van de beschikbare vaccins en hun werkzaamheid tegen de circulerende virusvarianten en over hoe lang immuniteit aanhoudt na vaccinatie, doorgemaakte infectie of de combinatie hiervan (hybride immuniteit). Ook is er toenemende kennis over het beloop van COVID-19 bij de verschillende (risico)groepen.

De veranderingen in de epidemiologische situatie en de voortschrijdende kennis over COVID-19 maken het nodig om het vaccinatieprogramma regelmatig te evalueren en bij te stellen waar nodig. Daarom heeft de Gezondheidsraad in maart 2022 het *Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19* gepubliceerd.<sup>(1)</sup> In dat toepassingskader worden de determinanten besproken waarop een besluit tot aanbieden van revaccinatie (herhaalprik) gebaseerd kunnen worden, zoals infectiedruk, virulentie van het virus en individuele kenmerken als leeftijd, onderliggende ziekte, en verloop van immuniteit. Sindsdien adviseert het *outbreak managementteam vaccinaties* (OMT-V) aan de hand van dat kader periodiek voor welke groepen revaccinatie is aanbevolen.

De Gezondheidsraad heeft nu geconcludeerd dat het gepast is om, op basis van het beloop van de pandemie en nieuwe kennis, eveneens het advies bij te stellen voor de primaire serie van de COVID-19-vaccinatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar. In december 2021 adviseerde de raad om primaire vaccinatie beschikbaar te stellen voor alle kinderen van 5 tot en met 11 jaar.<sup>(2)</sup> Recent heeft de raad geconcludeerd dat er voor kinderen van 6 maanden tot 6 jaar gegeven de huidige epidemiologische situatie geen aanleiding is om die hele groep primaire vaccinatie aan te bieden.<sup>(3)</sup> Kinderen die jonger dan vijf jaar zijn krijgen op advies van de Gezondheidsraad alleen een primaire reeks aangeboden wanneer ze behoren tot een medische risicogroep. Deze

constatering is voor de commissie reden om het advies over de primaire reeks bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar te heroverwegen.

Dit advies heeft ook gevolgen voor het al dan niet aanbieden van revaccinatie (boostervaccinatie) aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Met het voorliggende advies geeft de commissie ook aan hoe het vaccinatieprogramma voor primaire vaccinatie in de toekomst aangepast zou kunnen worden op basis van de determinanten uit dit toepassingskader voor revaccinatie. Hiermee kan aan de hand van een aantal vragen op elk moment beoordeeld worden welke doelgroepen in aanmerking komen voor de primaire reeks of herhaling van de COVID-19 vaccinatie, op welk moment en met welk vaccin, gegeven de epidemiologische situatie van dat moment.

In dit advies beantwoordt de Gezondheidsraad eveneens uw adviesaanvraag van 16 december 2022, waarin u vroeg te adviseren over de mogelijkheid de bivalente vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna in te zetten als primaire vaccinatie bij volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar.

## **1.2 Eerdere Gezondheidsraadadviezen voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar**

Na de goedkeuring van het BioNTech/Pfizer-vaccin voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar door het Europees Medicijn Agentschap (EMA) heeft de Gezondheidsraad op 10 december 2021 geadviseerd om dit vaccin aan te bieden aan alle kinderen in deze leeftijdsgroep, met als belangrijke reden het voorkómen van het ernstige ziektebeeld *multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)*.<sup>(2)</sup> MIS-C is een overreactie van het afweersysteem met ernstige ontstekingsreacties in meerdere vitale organen. Op 19 januari 2022 werd het advies geactualiseerd naar aanleiding van de opkomst van de omikronvariant. In deze actualisatie werd COVID-19-vaccinatie ter voorkoming van MIS-C geadviseerd aan de kinderen die eerder geen infectie hebben doorgemaakt.<sup>(4)</sup> Op 7 april 2022 adviseerde de Gezondheidsraad om het Moderna-vaccin niet toe te voegen aan het vaccinatie-aanbod voor kinderen in deze leeftijdsgroep, vanwege op dat moment onvoldoende beschikbaarheid van gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van dit vaccin bij deze kinderen.<sup>(5)</sup> De adviezen waren gebaseerd op de destijds beschikbare gegevens over de ziektelast, de werkzaamheid en effectiviteit van de vaccins tegen de omikronvariant, en het aantal kinderen dat risico liep om MIS-C te ontwikkelen. Het afgelopen jaar is over deze onderwerpen belangrijke nieuwe informatie beschikbaar gekomen.

## **1.3 Werkwijze en reikwijdte**

Dit advies is opgesteld door de Subcommissie Vaccinatie COVID-19. Zoals gebruikelijk voor de werkwijze van de Gezondheidsraad zijn in de commissie experts uit relevante

gebieden van de klinische gezondheidszorg, ethiek en de volksgezondheid vertegenwoordigd. De commissie heeft aanvullend deskundigen geraadpleegd op het gebied van de kindergeneeskunde en jeugdgezondheidszorg. De samenstelling van de commissie staat achter in dit advies.

Bij advisering over vaccinaties hanteert de Gezondheidsraad een vast beoordelingskader (zie beoordelingskader voor vaccinaties op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl)). Voor de actualisatie van het programma voor de primaire reeks van COVID-19-vaccinatie zijn dezelfde determinanten van belang die ten grondslag liggen aan het bovenbeschreven toepassingskader voor revaccinatie, zie tabel 1.

**Tabel 1:** Determinanten voor besluitvorming uit 'Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19'<sup>(1)</sup>

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: 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: 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 4a. Leeftijdsgroep 18 tot en met 59 jaar 4b. Kinderen en adolescenten tussen 6 maanden* tot en met 17 jaar met een medisch risico 5a. Gezonde adolescenten van 12 tot en met 17 jaar 5b. Gezonde kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar 5c. Gezonde kinderen van 6 maanden* tot en met 5 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)?	* 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?	• Actuele afname van bescherming in de gekozen doelgroep(en) • Het verwachte beloop van de pandemie

9. Wat is het optimale vaccin voor revaccinatie?

- 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)

*\* De leeftijdsgrens voor jonge kinderen is aangepast op basis van de recente goedkeuring van de mRNA-vaccins voor kinderen vanaf 6 maanden.<sup>(6)</sup>*

#### **1.4 Leeswijzer**

Hoofdstuk 2 beschrijft de huidige kennis over de ziektelast door COVID-19 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar, uitgesplitst naar directe en indirecte ziektelast bij deze groep en ziektelast in de bevolking als geheel. In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie de werkzaamheid, veiligheid en aanvaardbaarheid van vaccinatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar. In hoofdstuk 4 formuleert de commissie haar advies.



## 2 Ziektelast bij kinderen

De commissie constateert dat COVID-19 momenteel tot beperkte ziektelast leidt bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder onderliggende medische aandoeningen. De kans op ernstige COVID-19 bij kinderen is lager bij infectie door de omikronvariant vergeleken met de deltavariant. Ook de kans op MIS-C is lager bij de omikronvariant. Daar komt bij dat het aantal kinderen dat risico loopt om MIS-C te krijgen sterk is afgenomen, doordat het merendeel van de kinderen reeds een SARS-CoV-2-infectie heeft doorgemaakt.

### 2.1 Directe ziektelast

#### 2.1.1 Ernstige COVID-19

Infecties met het SARS-CoV-2-virus verlopen bij de meeste kinderen mild, met een lagere kans op een ernstig beloop dan bij volwassenen.<sup>(7, 8)</sup> De eerdergenoemde adviezen over COVID-19-vaccinatie bij kinderen waren gebaseerd op de epidemiologische situatie voordat de omikronvariant dominant werd. Op dit moment worden alle SARS-CoV-2-infecties in Nederland veroorzaakt door de omikronvariant, voornamelijk door de subvarianten BA.5 en BQ.1.<sup>(9, 10)</sup>

De kans op ernstige COVID-19 bij kinderen is lager bij infectie door de omikronvariant vergeleken met de deltavariant.<sup>(11-15)</sup> Dit werd ook beschreven in het recent gepubliceerde advies *COVID-19-vaccinatie van kinderen van 6 maanden tot 6 jaar*.<sup>(3)</sup> Volgens de gegevens van het RIVM werden er van januari tot en met december 2022 (omikronperiode) 240 kinderen van 5 tot en met 11 jaar in het ziekenhuis opgenomen met COVID-19, zie tabel 2. Dat is ongeveer 20 per 100.000 kinderen in die leeftijdsgroep. Van een aanzienlijk deel van de geregistreerde kinderen is niet bekend of COVID-19 de belangrijkste reden voor de ziekenhuisopname was of dat het alleen een nevenbevinding was.

**Tabel 2:** Ziekenhuisopnames van kinderen met COVID-19 van januari t/m december 2022

Leeftijd (jaar)	Ziekenhuisopnames 2022
5	47
6	42
7	41
8	27
9	23
10	32
11	28

Bron: RIVM

Van een groot deel van de kinderen was niet bekend of COVID-19 de belangrijkste reden voor de ziekenhuisopname was.

In Nederland worden in studieverband (COPP-studie) de gegevens verzameld van kinderen tot 18 jaar die opgenomen werden in het ziekenhuis vanwege COVID-19.<sup>(16)</sup> Van de ongeveer 70 ziekenhuizen in Nederland met een kinderafdeling participeren er 44 in de COPP studie, waaronder alle academische ziekenhuizen. Doordat niet alle ziekenhuizen gegevens van de COVID-19-opnames van kinderen aanleveren, omvat de COPP-studie slechts een deel van alle ziekenhuisopnames door COVID-19 in Nederland. Er werden vanaf 2020 tot 2 december 2022 in totaal 326 kinderen tot 18 jaar geregistreerd in de studie die opgenomen werden in het ziekenhuis vanwege COVID-19. Van de 326 kinderen waren er 28 in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar. De ziekenhuisopnames van kinderen die om een andere reden zijn opgenomen dan COVID-19, maar wel positief getest werden, zijn niet meegeteld. Van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar werden er 4 opgenomen op de *intensive care* (IC). Van deze 4 kinderen hadden er 2 een onderliggende medische aandoening. Van de 24 kinderen die niet op de IC werden opgenomen, hadden er 14 een onderliggende medische aandoening.

In een buitenlandse studie waarbij een overzicht werd gegeven van de gegevens uit de periode voor omikron werd aangetoond dat kinderen tot 18 jaar een hoger risico hadden op ernstige COVID-19 als ze leden aan chronische longziekten anders dan astma (relatieve risico (RR) 2,62; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,71 tot 4,00), diabetes mellitus (RR 2,26; 95%-BI: 1,95 tot 2,62), ernstige hartaandoeningen (RR 1,82; 95%-BI: 1,58 tot 2,09), ernstige afweerstoornissen (RR 1,44; 95%-BI: 1,01 tot 2,04), obesitas (RR 1,43; 95%-BI: 1,24 tot 1,64) of ernstige neurologische aandoeningen (RR 1,18; 95%-BI: 1,05 tot 1,33).<sup>(17)</sup> In een Amerikaanse studie werden de risicofactoren voor ziekenhuisopname geanalyseerd bij kinderen die op de eerste hulp kwamen vanwege COVID-19.<sup>(18)</sup> De studie toonde aan dat kinderen met onderliggende medische aandoeningen en kinderen jonger dan 5 jaar vaker werden opgenomen dan andere kinderen. Het Amerikaanse CDC onderzocht de gegevens van het *COVID-19–Associated Hospitalization Surveillance Network* (COVID-NET). Onder gevaccineerde kinderen was het aantal ziekenhuisopnames lager dan onder ongevaccineerde kinderen (respectievelijk 9,2 en 19,1 per 100.000 kinderen).<sup>(19)</sup> Van de opgenomen kinderen had 70% een onderliggende medische aandoening. Kinderen met diabetes mellitus en obesitas hadden volgens de gegevens uit deze database een grotere kans op ernstige COVID-19. De kans op een ernstig beloop (IC, beademing) was tijdens de omikronperiode lager dan tijdens eerdere periodes.

### **2.1.2 MIS-C**

Een belangrijke overweging in het eerdere advies om gezonde kinderen van 5 tot en met 11 jaar COVID-19 vaccinatie aan te bieden was de (kleine) kans dat SARS-CoV-2-infectie leidt tot het zeldzame maar zeer ernstige MIS-C.<sup>(2, 4)</sup> Deze complicatie wordt vrijwel uitsluitend gezien bij kinderen die eerder nog geen SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt en niet gevaccineerd zijn.<sup>(20, 21)</sup> Ten tijde van het advies van januari 2022 was de inschatting dat zonder vaccinatie nog ongeveer 100 gevallen van MIS-C te verwachten waren. Inmiddels hebben de gegevens uit de PIENTER-studie laten zien dat tot april 2022 meer dan 90% van de kinderen tot 12 jaar aantoonbare SARS-CoV-2-antistoffen heeft, wat duidt op een doorgemaakte infectie of een eerdere vaccinatie.<sup>(22)</sup> De verwachting is dat dit inmiddels verder opgelopen is. Daarnaast is de kans op MIS-C door infectie met de omikronvariant 86 tot 95% lager dan tijdens de deltavariant.<sup>(20, 23-25)</sup> Deels kan dit komen doordat kinderen vanaf 5 jaar al COVID-19 hebben doorgemaakt of gevaccineerd zijn, maar ook bij ongevaccineerde kinderen was het risico op MIS-C in een studie meer dan 90% lager.<sup>(20)</sup> Indien MIS-C optreedt door infectie met de omikronvariant verloopt dit ook milder vergeleken met MIS-C door infectie met de deltavariant.<sup>(24)</sup> In de COPP-studie werden 174 kinderen geregistreerd die opgenomen waren in het ziekenhuis vanwege MIS-C. Van de 14 kinderen die tijdens de omikronperiode werden opgenomen, gingen er 2 naar de IC, ongeveer 14%. Bij eerdere varianten was dat percentage duidelijk hoger.

### **2.1.3 Post-COVID-syndroom**

Na COVID-19 kunnen mensen langdurig klachten houden. Dit post-COVID-syndroom is ook bij kinderen beschreven.<sup>(25-29)</sup> Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het voorkomen en de risicofactoren voor het post-COVID-syndroom bij kinderen. Studies naar langdurige klachten bij kinderen zijn vaak alleen verricht bij kinderen die op de eerste hulp zijn geweest vanwege COVID-19.<sup>(30, 31)</sup> De groep kinderen bij wie het onderzoek naar langdurige klachten is gedaan is daardoor een selectie van de gehele groep kinderen die een infectie heeft doorgemaakt. Hierdoor is er geen goed beeld van hoe vaak het voorkomt bij kinderen die milde COVID-19 hebben doorgemaakt. In Nederland lopen momenteel meerdere studies naar het post-COVID-syndroom bij kinderen.<sup>(32, 33)</sup> Hiervan zijn nog geen gegevens beschikbaar.

## **2.2 Indirecte ziektelast**

In vorige adviezen heeft de Gezondheidsraad beschreven dat maatregelen om verspreiding van het virus te beperken negatieve gevolgen kunnen hebben voor kinderen, vooral voor kinderen in de schoolgaande leeftijd.<sup>(34-37)</sup> Het gaat dan om maatregelen als quarantaine, isolatie en sluiting van scholen. Dergelijke maatregelen kunnen ook nadelige gevolgen hebben voor de thuissituatie van kinderen, en indirect

dus ook voor het kind. Omdat vooral kwetsbare gezinnen deze nadelen ondervinden, is het mogelijk dat de pandemie de reeds bestaande gezondheidsverschillen heeft vergroot.<sup>(38)</sup>

In de omikronperiode zijn er na het voorjaar van 2022 - naast de basismaatregelen - geen extra beperkende maatregelen meer geweest. Wel is het denkbaar dat kinderen in quarantaine gehouden worden om zo een SARS-CoV-2-besmetting te voorkomen bij een kwetsbaar persoon in hun omgeving. Deze individueel gekozen maatregelen kunnen nadelige gevolgen voor het kind hebben, vergelijkbaar met de gevolgen van centraal opgelegde maatregelen.

### **2.3 Bijdrage ziektelast in de bevolking als geheel**

In een overzichtsstudie naar verspreiding van de omikronvariant werd gezien dat de kans dat besmette kinderen het SARS-CoV-2 virus verspreiden kleiner is dan bij volwassenen (RR 0,64, 95%-BI: 0,50 tot 0,81).<sup>(39)</sup>

## 3 Vaccinatie van kinderen

Uit de ervaringen en gegevens blijkt dat vaccinatie kinderen van 5 tot en met 11 jaar bescherming biedt tegen ernstige COVID-19. Ook blijkt dat die bescherming bij de omikronvariant lager is dan bij de eerdere deltavariant en dat de bescherming na verloop van tijd afneemt. De ervaringen met vaccinatie hebben bevestigd dat de bijwerkingen van mRNA-vaccins bij kinderen doorgaans mild en tijdelijk zijn. Myocarditis/pericarditis, een zeldzame bijwerking die kan optreden als gevolg van vaccinatie met een mRNA-vaccin, kent bij kinderen doorgaans een mild beloop. De ervaringen en gegevens uit studies over vaccinatie van kinderen zijn voornamelijk gebaseerd op de ervaring van vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin. De ervaringen met het Moderna-vaccin zijn nog steeds beperkt.

### 3.1 Werkzaamheid

Op dit moment zijn de monovalente mRNA-vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna, gebaseerd op de Wuhanvariant van het virus, geregistreerd voor de primaire serie voor kinderen. Inmiddels is er wereldwijd ruime ervaring met COVID-19-vaccinatie van kinderen. De mate van bescherming door vaccinatie tegen symptomatische infectie en ernstige COVID-19 door de omikronvariant is lager dan bij de deltavariant en loopt terug in de loop van de tijd (*waning immunity*).<sup>(40-43)</sup>

In een internationale studie naar de bescherming tegen infectie met de omikronvariant door vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die geen infectie hadden doorgemaakt voorafgaande aan vaccinatie, werd een bescherming van 26% gezien (95%-BI: 10 tot 39%).<sup>(44)</sup> Na 3 maanden na de tweede doses was de bescherming gedaald naar 11% (95%-BI: -27 tot 38%). Van de ruim 37.000 kinderen in deze studie waren er geen kinderen die ernstige COVID-19 ontwikkelden. De bescherming tegen infectie door de omikronvariant is in deze studie lager dan die eerder in een studie in de Verenigde Staten werd gezien.<sup>(40)</sup> Daar was de bescherming na 4 weken na vaccinatie 66,4% (95%-BI: 62,2 tot 70,0%) met een afname tot 35,2% na 12 weken (95%-BI: 23,4 tot 45,1%). In een andere studie uit de Verenigde Staten werden 267 gevaccineerde kinderen van 5 tot en met 11 jaar die opgenomen waren tijdens de omikronperiode vanwege COVID-19 vergeleken met 270 kinderen die in dezelfde periode vanwege een andere reden waren opgenomen in het ziekenhuis.<sup>(45)</sup> De bescherming tegen ziekenhuisopname na gemiddeld 34 dagen na vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin in deze groep was 68% (95%-BI: 42 tot 82%). In een Italiaanse studie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die werd verricht tijdens de omikronperiode, werd gezien dat vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin

een bescherming van 41,1% bood tegen ziekenhuisopname door COVID-19 ten opzichte van ongevaccineerde kinderen (95%-BI: 22,2 tot 55,4%).<sup>(46)</sup>

### **3.2 Bivalente vaccins**

Op 8 december 2022 deelde de *Emergency Task Force* (ETF) van het EMA mede dat de recent ontwikkelde bivalente BA.4-5 mRNA-vaccins ook ingezet zouden kunnen worden voor de primaire reeks bij zowel kinderen als volwassenen.<sup>(47)</sup> De bivalente vaccins zijn een uitbreiding van de originele vaccins: naast mRNA coderend voor het spike-eiwit van de Wuhanvariant bevatten ze ook mRNA coderend voor het spike-eiwit van de omikronvariant BA.1 of BA.4-5. Tot op heden zijn de bivalente mRNA-vaccins door het EMA alleen goedgekeurd voor revaccinatie.<sup>(48)</sup> De eerste studieresultaten laten zien dat de immuunrespons na primaire vaccinatie met een bivalent vaccin vergelijkbaar is met primaire vaccinatie met het monovalente mRNA-vaccin. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van de bivalente vaccins voor de primaire reeks in de praktijk.<sup>(47)</sup> De commissie verwacht dat prospectief klinisch onderzoek op grote schaal niet of beperkt beschikbaar zal komen, omdat er weinig mensen zijn die geen SARS-CoV-2-antistoffen hebben en beschikbaar zijn voor onderzoek naar primovaccinatie. De ETF verwacht dat de werkzaamheid van de bivalente vaccins minstens even goed is als de bescherming van de monovalente vaccins, doordat de originele stam nog altijd in het vaccin zit en doordat de afweerrespons tegen omikron BA.4-5 meer aansluit op de huidige (sub)varianten.

### **3.3 Hybride immuniteit**

Er zijn studies bij volwassenen die aantonen dat hybride immuniteit (doorgemaakte infectie gecombineerd met vaccinatie) een bredere afweerrespons geeft dan vaccinatie alleen.<sup>(49, 50)</sup> In de praktijk hebben de meeste kinderen een eerste infectie met het SARS-CoV-2-virus doorgemaakt. Als deze kinderen gevaccineerd zouden worden is er sprake van hybride immuniteit. Er zijn tot nu toe geen gegevens bekend of hybride immuniteit ook bij kinderen een bredere afweerrespons geeft. De afweerrespons na natuurlijke infectie loopt snel terug in de tijd (*waning immunity*). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar of er na een enkele dosis van het vaccin voldoende immuniteit wordt bereikt bij mensen die ongevaccineerd waren maar die wel een infectie met een SARS-CoV-2-(sub)variant hebben doorgemaakt.

### 3.4 Veiligheid

De ervaringen met de toepassing van mRNA-vaccins bij kinderen bevestigen de eerdere kennis over de veiligheid van de vaccins bij kinderen. De meeste bijwerkingen zijn mild en tijdelijk van aard.<sup>(51)</sup> De reactogeniciteit van het Moderna-vaccin is iets hoger vergeleken met het BioNTech/Pfizer-vaccin.<sup>(5, 52, 53)</sup> Myocarditis/pericarditis is een zeldzame bijwerking die kan optreden als gevolg van vaccinatie met een mRNA-vaccin en wordt voornamelijk gezien bij adolescenten en jongvolwassen mannen.

Myocarditis/pericarditis bij kinderen kent doorgaans een mild beloop.<sup>(54)</sup> Myocarditis en pericarditis treden echter vaker op na een natuurlijke infectie met het SARS-CoV-2-virus dan na vaccinatie en verlopen dan ook doorgaans ernstiger.<sup>(55, 56)</sup> Tot 24 november 2022 werden er bij de Amerikaanse bijwerkingen registratie VAERS 23 myocarditis gevallen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar gemeld op bijna 22 miljoen vaccinatie doses.<sup>(57)</sup>

De eerste ervaringen met de bivalente vaccins bij volwassenen laten een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zien als bij de monovalente vaccins. Er zijn daarbij geen nieuwe onverwachte bijwerkingen gezien.<sup>(47)(58, 59)</sup>

### 3.5 Aanvaardbaarheid

De Gezondheidsraad beoordeelt een vaccinatie als aanvaardbaar als de gezondheidswinst (het nut) voor de persoon zelf én voor de bevolking als geheel voldoende opweegt tegen de last die een individu van de vaccinatie ondervindt (het risico). Volgens het Internationaal Verdrag inzake de Rechten van het Kind (artikel 3 IVRK) moeten bij beslissingen over vaccinatieprogramma's voor kinderen de belangen van het kind leidend zijn. Dat betekent volgens de commissie dat het terugdringen van virusoverdracht op zichzelf onvoldoende reden is om kinderen te vaccineren. Volgens de commissie moet de overheid de belangen van kinderen beschermen door erop toe te zien dat vaccinatie altijd een zekere mate van gezondheidswinst (direct of indirect) voor henzelf oplevert.

De nut-risico-afweging voor COVID-19-vaccinatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar is gezien de ontwikkeling van de pandemie (punt 1, toepassingskader) inmiddels zeer vergelijkbaar met de recente afweging voor kinderen van 6 maanden tot 6 jaar.<sup>(3)</sup> De directe ziektelast (punt 2, toepassingskader) van een SARS-CoV-2-infectie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar is tijdens de omikronperiode beperkt. Kinderen met een ernstige onderliggende medische aandoening hebben een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19 (punt 3-4, toepassingskader), maar het absolute risico hierbij is nog steeds gering. MIS-C wordt vrijwel uitsluitend gezien bij kinderen die eerder nog geen SARS-CoV-2-infectie doormaakten en niet gevaccineerd waren. Ook is de kans op MIS-C is na infectie met de omikronvariant vele malen lager dan na

infectie met een eerdere variant. Op basis van de gegevens uit de PIENTER-studie wordt ingeschat dat inmiddels meer dan 90% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar een SARS-CoV-2-besmetting heeft doorgemaakt (punt 5, toepassingskader). Hierdoor schat de commissie in dat het aantal kinderen dat nu nog risico loopt op MIS-C door infectie met de omikronvariant zeer laag is. Bij de momenteel circulerende omikronvarianten is de bescherming tegen symptomatische COVID-19 door vaccinatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar beperkt en van korte duur (punt 6, toepassingskader). Er zijn aanwijzingen dat hybride immuniteit bij volwassenen een betere bescherming biedt tegen ernstige COVID-19 dan alleen vaccinatie. Het is nog niet vastgesteld of dit ook voor kinderen geldt. Gezien de al lage kans op ernstige COVID-19 bij de meeste kinderen zal vaccinatie boven op een doorgemaakte infectie nauwelijks extra gevallen van ernstige COVID-19 voorkomen. Het is onbekend wat het effect van vaccinatie is op de kans op het ontwikkelen van het post-COVID-syndroom. Op dit moment zijn er nauwelijks beperkende maatregelen in de maatschappij, waardoor de indirecte ziektelast inmiddels geen belangrijk argument meer is voor vaccinatie. Tegenover de tijdelijke bescherming tegen een ernstige COVID-19 staat volgens de commissie een beperkte last van vaccinatie, die veroorzaakt wordt door de reactogeniciteit van het vaccin.

Alles overziend is de commissie van oordeel dat momenteel alleen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 de voordelen door vaccinatie opwegen tegen de beperkte nadelen van vaccinatie (punt 7, toepassingskader).



## 4 Advies

Het beloop van de pandemie, de in de bevolking opgebouwde immuniteit, de circulerende virusvarianten, en de voortschrijdende kennis maken het nodig om het COVID-19-vaccinatieprogramma regelmatig te evalueren en bij te stellen waar nodig. Voor de besluitvorming over de revaccinatie (herhaalprik) is het *Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19* van kracht.<sup>(1)</sup> Daarin worden de determinanten besproken waarop een besluit tot aanbieden van revaccinatie wordt gebaseerd, zoals infectiedruk en virulentie van het virus, en individuele kenmerken als leeftijd, onderliggende ziekte, en verloop van immuniteit. Aan de hand van dit toepassingskader adviseert het OMT-V, afhankelijk van de ontwikkelingen, welke groepen in aanmerking zouden moeten komen voor revaccinatie.

Ontwikkelingen in de pandemie zijn ook van invloed op nut en noodzaak van primaire COVID-19-vaccinatie voor bepaalde groepen. Eventuele heroverwegingen over primaire vaccinatie kunnen volgens de commissie eveneens op dat toepassingskader gebaseerd worden. De commissie heeft geconcludeerd dat het gepast is om het advies voor de primaire reeks voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar nu bij te stellen. Ze heeft daarbij gebruikgemaakt van de determinanten uit het toepassingskader voor revaccinatie.

### 4.1 Vaccinatie en revaccinatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar

Op advies van de Gezondheidsraad van november 2022 wordt primaire COVID-19 vaccinatie in de leeftijdsgroep van 6 maanden tot 6 jaar momenteel uitsluitend aangeboden aan kinderen met een ernstige onderliggende medische aandoening.<sup>(3)</sup> Sinds december 2021 worden *alle* kinderen vanaf 5 jaar opgeroepen voor de primaire reeks van de COVID-19-vaccinatie, ongeacht of ze behoren tot een medische risicogroep. De commissie constateert nu dat COVID-19 in de huidige epidemiologische situatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder onderliggende medische aandoeningen tot beperkte ziektelast leidt, net als bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar. Ook blijkt dat de bescherming die vaccinatie biedt tegen symptomatische COVID-19 van beperkte duur is.

Vaccinatie van kinderen had vooral als doel MIS-C te voorkomen. Bij de totstandkoming van het Gezondheidsraadsadvies uit januari 2022 werd verwacht dat de kans op MIS-C door infectie met de omikronvariant gelijk was aan de kans door infectie met de deltavariant. Inmiddels is bekend dat de kans op MIS-C door de omikronvariant beduidend lager is. Daarnaast is het aantal kinderen dat risico loopt om MIS-C te krijgen sterk afgenomen, doordat het merendeel van de kinderen reeds een

SARS-CoV-2- infectie heeft doorgemaakt. Vaccinatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar zal hierdoor nauwelijks gevallen van MIS-C voorkomen.

De commissie adviseert op basis van bovenstaande om primaire vaccinatie met een mRNA-vaccin in aangepaste dosering onder de huidige omstandigheden alleen aan te bieden aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar met een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19.

Dit herziene advies over primaire vaccinatie van 5- tot en met 11-jarigen heeft ook consequenties voor de vraag of er gronden zijn om deze groep een revaccinatie aan te bieden. Op basis van de determinanten uit het toepassingskader adviseert de commissie om ook de revaccinatie alleen aan te bieden aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar die vanwege een onderliggende medische aandoeningen een verhoogd risico hebben op ernstige COVID-19.

De commissie ziet, conform het eerdere advies, minder plaats voor het Moderna-vaccin bij deze leeftijdsgroep, gezien de grotere reactogeniciteit dan van het BioNTech/Pfizer vaccin, en de beperkte beschikbaarheid van klinische gegevens bij kinderen.

Omdat de kinderen met ernstige aandoeningen vrijwel altijd onder behandeling van een kinderarts zijn, adviseert de raad de selectie voor de groep voor primaire en revaccinatie af te stemmen met de kinderartsen.

Het advies voor zowel de primaire reeks als de revaccinatie geldt ongeacht of het kind eerder een SARS-CoV-2-infectie heeft doorgemaakt. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de vraag of na een infectie met eerdere SARS-CoV-2-(sub)varianten een enkele dosis zou volstaan. De commissie adviseert om ook bij kinderen die eerder een SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt en die in aanmerking komen voor primaire vaccinatie, het schema van primaire vaccinatie te gebruiken.

De commissie kan zich voorstellen dat er in bijzondere gevallen redenen zijn dat ouders kinderen zonder medisch risico toch willen laten (re)vaccineren, zoals het verminderen van de kans op besmetting van kwetsbare huisgenoten die zelf niet gevaccineerd kunnen worden. Ook in die gevallen zou het vaccin beschikbaar moeten zijn volgens de commissie. De commissie benadrukt dat toegankelijke en begrijpelijke informatie voor ouders cruciaal is voor een weloverwogen keuze en goed geïnformeerde toestemming.

## **4.2 Bivalente vaccins bij kinderen en volwassenen**

Het ETF van het EMA deelde mede dat de bivalente BA.4-5 mRNA-vaccins ook ingezet kunnen worden voor de primaire COVID-19 vaccinatie, bij zowel kinderen als volwassenen. Het EMA verwacht dat de werkzaamheid van de bivalente vaccins ten minste even goed is als van de monovalente vaccins, doordat de vaccins zowel mRNA coderend voor het spike-eiwit van de Wuhanvariant als van de omikronvariant BA.1 of BA.4-5 bevatten. De afweerrespons die opgewekt wordt tegen omikron BA.4-5 sluit meer aan op de huidige (sub)varianten.

De ervaringen met de bivalente vaccins laten een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zien als bij de monovalente vaccins. Er zijn nog weinig gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van de bivalente vaccins voor de primaire reeks of revaccinatie in de praktijk.

De commissie spreekt op basis van bovenstaande geen voorkeur uit voor een monovalent of bivalent mRNA-vaccin en adviseert binnen de kaders van dit advies de keuze van het mRNA-vaccin voor de primaire reeks en revaccinatie over te laten aan de uitvoeringsorganisatie, op basis van de actueel circulerende stammen en registratiestatus en beschikbaarheid van vaccins. Wanneer er nieuwe gegevens beschikbaar komen die leiden tot een heroverweging zal de Gezondheidsraad zo nodig opnieuw adviseren.

# Literatuur

## Literatuur

1. Gezondheidsraad. Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19. Den Haag: Gezondheidsraad; 25 maart 2022. Report No.: publicatie Nr. 2022/09.
2. Gezondheidsraad. Vaccinatie van 5- tot en met 11-jarigen tegen COVID-19. Den Haag; 2021 10 december 2021. Contract No.: Publicatie Nr. 2021/50.
3. Gezondheidsraad. COVID-19-vaccinatie van kinderen van 6 maanden tot 6 jaar. Den Haag; 2022 15 november 2022. Contract No.: Publicatie Nr. 2022/28.
4. Gezondheidsraad. Actualisatie advies vaccinatie van 5- tot en met 11-jarigen tegen COVID-19. 2022 19 januari 2022. Contract No.: Publicatie Nr. 2022/01.
5. Gezondheidsraad. Inzet Moderna-vaccin bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar. Den Haag; 2022 7 april 2022. Report No.: Publicatie Nr. 2022/10.
6. European Medicines Agency. EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>].
7. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 in children 2022 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/covid-19/latest-evidence/sars-cov-2-children>].
8. Sumner MW, Kanngiesser A, Lotfali-Khani K, Lodha N, Lorenzetti D, Funk AL, et al. Severe Outcomes Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:916655.
9. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Wekelijkse update coronavirus SARS (severe acute respiratory syndrome)- CoV (coronavirus)-2: 6 december 2022 2022 [Available from: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/weekcijfers>].
10. Milieu RvVe. Varianten van het coronavirus SARS-CoV-2 2022 [Available from: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/virus/varianten>].
11. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *medRxiv.* 2022:2021.12.30.21268495.

12. Imperial College COVID-19 response team. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England [Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2021-12-22-COVID19-Report-50.pdf>].
13. UK Health Security Agency. 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) [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron\\_severity\\_update.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf)].
14. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 34 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf)].
15. Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. medRxiv. 2022:2022.01.11.22269045.
16. Leids Universitair Medisch Centrum. COPP studie [cited (LUMC)]. Available from: <https://www.covidkids.nl/scientific-dashboard/>.
17. Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2022;37(5):e35.
18. Acker KP, Levine DA, Varghese M, Nash KA, RoyChoudhury A, Abramson EL, et al. Indications for Hospitalization in Children with SARS-CoV-2 Infection during the Omicron Wave in New York City. *Children (Basel).* 2022;9(7).
19. Shi DS, Whitaker M, Marks KJ, Anglin O, Milucky J, Patel K, et al. Hospitalizations of Children Aged 5-11 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(16):574-81.
20. Holm M, Espenhain L, Glenthøj J, Schmidt LS, Nordly SB, Hartling UB, et al. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):821-3.
21. 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.
22. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. PIENTER Corona onderzoek: resultaten 2022 [updated 7 november 2022]. Available from: <https://www.rivm.nl/pienter-corona-onderzoek/resultaten>.
23. Cohen JM, Carter MJ, Ronny Cheung C, Ladhani S, Evelina P-TSSG. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with the Delta and Omicron variants of

SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022.

24. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, Shahar-Nissan K, Cohen NK, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *Jama*. 2022;327(24):2452-4.
25. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(6):e22-e3.
26. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021;326(9):869-71.
27. Buonsenso D, Fusco C, De Rose C, Valentini P, Vergari J. Long COVID in children: Partnerships between families and paediatricians are a priority for better care. *J Paediatr Child Health*. 2021:Online ahead of print.
28. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary Evidence on Long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2208-11.
29. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis*. 2021;40(12):e482-e7.
30. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tancredi DJ, Xie J, Kim K, et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223253.
31. Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, Bundgaard H, Petersen MNS, Rosenkilde S, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(9):614-23.
32. Leids Universitair Medisch Centrum. Wetenschappelijk onderzoek: Overzicht van onze studies naar COVID-19, MIS-C en kinderen 2022 [Available from: <https://covidkids.nl/algemeen/#tab-id-4>].
33. Mutubuki EN, van der Maaden T, Leung KY, Wong A, Tulen AD, de Bruijn S, et al. Prevalence and determinants of persistent symptoms after infection with SARS-CoV-2: protocol for an observational cohort study (LongCOVID-study). *BMJ Open*. 2022;12(7):e062439.
34. Gezondheidsraad. Vaccinatie van adolescenten tegen COVID-19. Den Haag: Gezondheidsraad; 29 juni 2021. Report No.: publicatienr. 2021/33.
35. Luijten MAJ, van Muilekom MM, Teela L, Polderman TJC, Terwee CB, Zijlmans J, et al. The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on mental and social health of children and adolescents. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2021;30(10):2795-804.

36. Baron EJ, Goldstein EG, Wallace CT. Suffering in silence: How COVID-19 school closures inhibit the reporting of child maltreatment. *J Public Econ.* 2020;190:104258.
37. Samji H, Wu J, Ladak A, Vossen C, Stewart E, Dove N, et al. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth - a systematic review. *Child Adolesc Ment Health.* 2022;27(2):173-89.
38. Gilsbach S, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Children and Adolescents With and Without Mental Disorders. *Front Public Health.* 2021;9:679041.
39. Chen F, Tian Y, Zhang L, Shi Y. The role of children in household transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2022;122:266-75.
40. Lin DY, Gu Y, Xu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, et al. Effects of Vaccination and Previous Infection on Omicron Infections in Children. *The New England journal of medicine.* 2022;387(12):1141-3.
41. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *The New England journal of medicine.* 2022;386(16):1532-46.
42. Ladhani SN. COVID-19 vaccination for children aged 5-11 years. *Lancet (London, England).* 2022.
43. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report: Week 31. 2022 4 augustus 2022.
44. Chemaitelly H, AlMukdad S, Ayoub HH, Altarawneh HN, Coyle P, Tang P, et al. Covid-19 Vaccine Protection among Children and Adolescents in Qatar. *The New England journal of medicine.* 2022;387(20):1865-76.
45. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *The New England journal of medicine.* 2022;386(20):1899-909.
46. Sacco C, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, Rota MC, Petrone D, Riccardo F, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy: a retrospective analysis of January-April, 2022. *Lancet (London, England).* 2022;400(10346):97-103.
47. European Medicines Agency. ETF statement on the use of the EMA approved bivalent original/Omicron BA.4-5 mRNA vaccines for primary series. 2022 8 december 2022.
48. European Medicines Agency. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>].

49. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Baccolini V, De Vito C, Renzi E, Villari P, et al. COVID-19 vaccines reduce the risk of SARS-CoV-2 reinfection and hospitalization: Meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1023507.
50. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Ash N, et al. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*. 2022;386(23):2201-12.
51. Hause AM, Shay DK, Klein NP, Abara WE, Baggs J, Cortese MM, et al. Safety of COVID-19 Vaccination in United States Children Ages 5 to 11 Years. *Pediatrics*. 2022;150(2).
52. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Spikevax. 2022 19 december 2022.
53. European medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Comirnaty. 2022 6 december 2022.
54. Center for Disease Control and Prevention. Update on myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/03-covid-shimabukuro-508.pdf>].
55. Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months-5 Years - United States, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(26):859-68.
56. Block JP, Boehmer TK, Forrest CB, Carton TW, Lee GM, Ajani UA, et al. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination - PCORnet, United States, January 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(14):517-23.
57. Center for Disease Control and Prevention. Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination 2022 [updated 24 november 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>].
58. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2022;387(14):1279-91.
59. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>].



## **Commissie en geraadpleegd deskundigen**

### **Samenstelling tijdelijke Subcommissie Vaccinaties COVID-19 bij het advies COVID-19-vaccinatie 5- tot en met 11-jarigen en inzet bivalente vaccins**

- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Amsterdam UMC, *voorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriatr, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Universiteit Maastricht, GGD Zuid Limburg
- 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. 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\**

### **Incidenteel geraadpleegd deskundigen**

- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij & gezondheid, stafarts, jeugdarts, GGD Hollands Noorden, Alkmaar

### **Waarnemers**

- drs. D. van Bentem, VWS, Den Haag
- drs. I.J.W. van Bergen, VWS, Den Haag
- dr. E. Wijnans, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht

### **Secretaris**

- drs. C.M. Veerman, 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.