Hoge
Gezondheidsraad

BOOSTERVACCINATIE TEGEN COVID-19 VOOR DE ALGEMENE BEVOLKING

DECEMBER 2021
HGR NR. 9683

.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad
Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Auteursrechten voorbehouden.
U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:
Hoge Gezondheidsraad. Boostervaccinatie tegen COVID-19 voor de algemene bevolking. Brussel: HGR; 2021. Advies nr. 9683.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: **www.hgr-css.be**

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

Hoge Gezondheidsraad

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9683

Boostervaccinatie tegen COVID-19 voor de algemene bevolking

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations of the need of a booster vaccination against COVID-19.

Versie gevalideerd op het College van 1 December 2021[1]

I. INLEIDING

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft op 10 november 2021 een adviesverzoek van de Interministeriële Conferentie (IMC) ontvangen over de noodzaak van een boosterdosis van het vaccin tegen *Coronavirus disease 2019* (COVID-19).

Er moet een onderscheid worden gemaakt tussen een boosterdosis en een extra dosis. De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) heeft beide begrippen gedefinieerd in de tussentijdse verklaring van 4 oktober 2021:

- **Een boosterdosis** wordt toegediend aan een gevaccineerde populatie die een primaire vaccinatiecyclus heeft voltooid (momenteel één of twee doses van het COVID-19-vaccin, afhankelijk van het product) wanneer na verloop van tijd de immuniteit en de klinische bescherming zijn afgenomen tot onder een percentage dat in die populatie voldoende wordt geacht. Het doel van een boosterdosis is de doeltreffendheid van het vaccin te herstellen wanneer die niet langer toereikend wordt geacht.

- **Een extra dosis** van een vaccin kan nodig zijn als onderdeel van een verlengde primaire cyclus voor doelpopulaties bij wie de immuunrespons na de standaard primaire cyclus onvoldoende wordt geacht. Het doel van een aanvullende dosis tijdens de primaire cyclus is de immuunrespons te optimaliseren of te versterken om een voldoende niveau van werkzaamheid tegen de ziekte te bereiken. Vooral immuungecompromitteerde personen slagen er vaak niet in een beschermende immuunrespons op te bouwen na een standaard primaire cyclus, maar ook oudere volwassenen kunnen onvoldoende reageren op een standaard primaire cyclus.

In België wordt al **een extra dosis** toegediend aan immuungecompromitteerde patiënten (KCE, 2021). **Boosterdoses** worden toegediend aan personen die één dosis van het COVID-19-vaccin Janssen® hebben gekregen (HGR 9677, 2021), ouderen (> 65 jaar), personen in verzorgingsinstellingen zoals woonzorgcentra (HGR 9650, 2021) en het personeel in de zorgsector (HGR 9679, 2021).

[1] De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

De IMC merkt op dat de huidige epidemiologische situatie zorgwekkend is. Het aantal mensen dat ziek wordt, in het ziekenhuis wordt opgenomen of overlijdt, is sinds oktober 2021 sterk gestegen. De druk op het gezondheidszorgsysteem is bijzonder hoog. Dit geldt voor de ziekenhuizen, die nu ongeveer een kwart van hun intensivecarecapaciteit aan COVID-19-zorg besteden. Dit deel zal toenemen en opnieuw leiden tot uitstel van andere zorg, die geen verband houdt met COVID-19. De eerstelijnswerkers staan ook onder zware werkdruk, aangezien zij ook reguliere zorg moeten verlenen en mensen met symptomen en hoogrisicocontacten moeten testen en adviseren. De prospectieve modellen tonen dat de piek in de ziekenhuisbelasting van deze vierde golf zeker niet vóór half december zal worden bereikt. Het hoogtepunt van de vierde golf en de duur ervan zijn momenteel nog onzeker, aangezien die afhangen van de verdere vrijwillige en opgelegde gedragsveranderingen van de hele bevolking.

In deze context (en ter voorkoming van mogelijke toekomstige golven) is het dan ook absoluut noodzakelijk de circulatie van het virus te beperken en niet alleen de nadruk te leggen op het terugdringen van ernstige gevallen, opnames op de Intensive Care Unit (ICU) en overlijdens. Minder viruscirculatie zal niet alleen de algemene bevolking, maar ook de volledig gevaccineerden met een zwakker immuunsysteem (en die dus minder of niet reageren op vaccinatie) in het algemeen beter beschermen tegen ziekte, ziekenhuisopname en overlijden.

In perioden van grote viruscirculatie (piek van de golf) zijn er echter geen perfecte of unieke instrumenten om besmetting en overdracht te voorkomen. Wat nodig is, is een combinatie van maatregelen zoals ventilatie, handhygiëne, maskers, fysieke afstand, beperking van contact binnenshuis, quarantaine, isolatie **en** vaccinatie. Deze acties vergen een inspanning van ieder van ons.

II. AANBEVELING

1) **Primaire vaccinatie blijft een prioriteit in de strijd tegen ernstige vormen van COVID-19 en moet sterk bevorderd blijven worden.**

2) **De HGR benadrukt nogmaals het belang van een snelle toediening van een boosterdosis voor de bovengenoemde groepen.**

Gebaseerd op actuele (inter)nationale gegevens en trends die zich in de loop van de tijd snel ontwikkelen:

- Op dit moment is de doeltreffendheid van de in België beschikbare COVID-19-vaccins tegen ernstige vormen van de ziekte nog steeds bewezen voor de algemene bevolking jonger dan 65 jaar.

- Op basis van internationale preprints en de gegevens van Sciensano lijkt de bescherming tegen (a)symptomatische infectie na verloop van tijd sneller af te nemen dan de bescherming tegen ernstige ziekte of sterfte bij volledig gevaccineerden. Op dit moment zijn er weinig gegevens beschikbaar over het effect van een boosterdosis COVID-19-vaccinatie op de door het vaccin geïnduceerde immuniteit en de duur van de bescherming tegen ernstige afloop en (symptomatische) COVID-19-infectie.

- De vermindering van (a)symptomatische COVID-19-infecties vermindert het risico van overdracht.

- De relatieve daling van het aantal ziekenhuisopnames bij 65-plussers die een booster hebben gekregen, lijkt al merkbaar (voorlopige gegevens uit internationale studies).

- De boosterdosis is door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) goedgekeurd voor de mRNA-vaccins Comirnaty® (volledige dosis) en Spikevax® (1/2 dosis) voor mensen ouder dan 18 jaar.

3) Op basis van deze gegevens beveelt de HGR een boosterdosis met een mRNA-vaccin aan (volledige dosis voor Comirnaty® - ½ dosis voor Spikevax®[2]) voor alle personen ouder dan 18 jaar om ziekenhuisopnames, infecties en overdracht te voorkomen.

➔ Bovendien moet deze boosterdosis met een mRNA-vaccin worden toegediend **in dezelfde prioriteitsvolgorde als de primaire vaccinatie** en ten minste 2 tot 6 maanden na het einde van de primaire vaccinatie (onderstaande tabel).

Primaire vaccinatie	**Type primair vaccin**	**Primair vaccinatieschema**	**Boostervaccinatieschema**
Spikevax® (Moderna)	mRNA	2 doses Spikevax®	>6 maanden booster met een mRNA-vaccin
Comirnaty® (BioNTech/Pfizer)	mRNA	2 doses Comirnaty®	>6 maanden booster met een mRNA-vaccin
Vaxzevria® (AstraZeneca)	Virale vector	2 doses Vaxzevria®	>4 maanden booster met een mRNA-vaccin
COVID-19 Vaccine Janssen®	Virale vector	1 dosis COVID-19 Vaccine Janssen®	>2 maanden booster met een mRNA-vaccin

➔ Daarnaast **beveelt de HGR de toediening van het Comirnaty®-vaccin aan als primovaccinatie voor personen jonger dan 30 jaar** (op basis van voorlopige bevindingen van Noordse landen (GACVS, 2021) en een Franse studie (EPI-PHARE, 2021) die een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis aantonen na het Spikevax®-vaccin - waargenomen bij mannen jonger dan 30 jaar na primovaccinatie - in vergelijking met het Comirnaty®-vaccin).

➔ **Uit voorzorg geeft de HGR de voorkeur aan toediening van het Comirnaty®-vaccin als boosterdosis voor personen jonger dan 30 jaar.** Op dit moment is er echter geen bewijs voor het effect van de ½-dosis booster Spikevax® op de incidentie van myocarditis en pericarditis (dosisgerelateerd effect?). Daarom is het mogelijk dat de Taskforce Vaccinatie tijdelijk geen rekening houdt met deze voorzorgsaanbeveling, in afwachting van meer gegevens.

Het verband tussen het niveau van antilichaamtiters en de noodzaak van een boosterdosis is nog niet duidelijk (HGR 9634, 2021). Bovendien is het om praktische redenen onhaalbaar om antilichaamtiters te bestuderen om te beslissen over de noodzaak van een booster op individueel niveau. Een infectie na voltooiing van de primaire vaccinatie zal zeker een boostereffect hebben. De eerste gegevens laten echter een grote individuele variatie zien, zodat we nog geen conclusies kunnen trekken over de duur en de impact van een COVID-19-besmetting als boostereffect.

➔ Daarom beveelt **de HGR een boostervaccin aan, ongeacht de voorgeschiedenis van COVID-19-infectie, en ten minste 14 dagen** na herstel van symptomatische COVID-19, of ten minste 14 dagen na een positieve Polymerase Chain Reaction (PCR)-test voor asymptomatische COVID-19.

[2] ongeacht leeftijd of primair vaccinatieschema

INHOUDSTAFEL

I. INLEIDING 1
II. AANBEVELING 2
III. METHODOLOGIE 5
IV. UITWERKING EN ARGUMENTATIE 5
1 Doeltreffendheid van COVID-19-vaccinatie 6
1.1 Doeltreffendheid tegen (a)symptomatische COVID-19 6
1.1.1 België (Sciensano) 6
1.1.2 Internationale publicaties 10
1.2 Doeltreffendheid van COVID-19-vaccinatie tegen ernstige infectie, ziekenhuisopname en overlijden 12
1.2.1 België (Sciensano) 12
1.2.2 Internationale publicaties 16
1.2.3 Boostervaccinatie 19
1.2.4 Veiligheid en reactogeniciteit van heterologe boosters 20
2 Ervaring van landen met boosteraanbevelingen 21
V. REFERENTIES 22
VI. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP 25

III. METHODOLOGIE

Deze adviesaanvraag werd behandeld door de permanente werkgroep Vaccinatie (*National Immunization Technical Advisory Group,* NITAG), met deskundigen op het gebied van microbiologie, infectiologie, epidemiologie, vaccinologie en algemene geneeskunde. De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit *peer reviewed* wetenschappelijke tijdschriften als uit preprint artikels en rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn, alsook op het oordeel van de experten.

Na goedkeuring van het advies door de NITAG werd het advies tenslotte gevalideerd door het College van de HGR.

IV. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Sleutelwoorden

Keywords	**Sleutelwoorden**	**Mots clés**	**Schlüsselwörter**
Prevention	Preventie	Prévention	Prävention
Booster	Booster	Rappel (dose)	Booster
COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19
Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung

Afkortingen en symbolen:

CHS	*Clinical Hospital Surveillance* (Klinische ziekenhuizenmonitoring)
CI	*Confidence Interval* (Betrouwbaarheidsinterval)
COVID-19	*Coronavirus disease 2019*
ECDC	*European Center for Disease Prevention and Control* (Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding)
EMA	*European Medicines Agency* (Europees Geneesmiddelenbureau)
EUA	*Emergency Use Authorizations* (Noodtoestemming voor gebruik)
FDA	*Food and Drug Administration* (Amerikaans Voedings- en Geneesmiddelenagentschap)
HGR	Hoge Gezondheidsraad
ICU	*intensive care unit* (intensieve zorgeenheid)
IMC	Interministeriële Conferentie Volksgezondheid
JCVI	*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*
NPI	*Non-pharmaceutical interventions* (niet-farmaceutische interventies)
NITAG	*National Immunization Technical Advisory Group* (adviescommissie inzake immunisatie)
PCR	*Polymerase Chain Reaction* (polymerasekettingreactie)
VE	Vaccineffectiviteit
WHO	*World Health Organization* (Wereldgezondheidsorganisatie, WGO)

1 Doeltreffendheid van COVID-19-vaccinatie

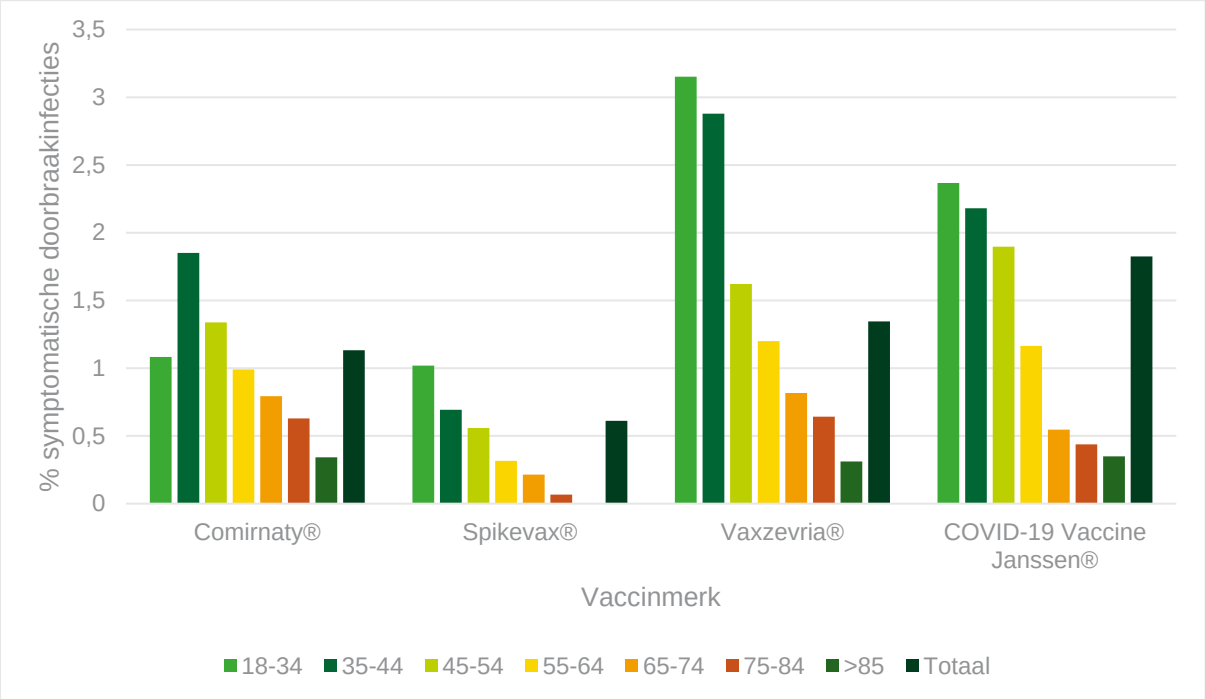
1.1 Doeltreffendheid tegen (a)symptomatische COVID-19

1.1.1 België (Sciensano)

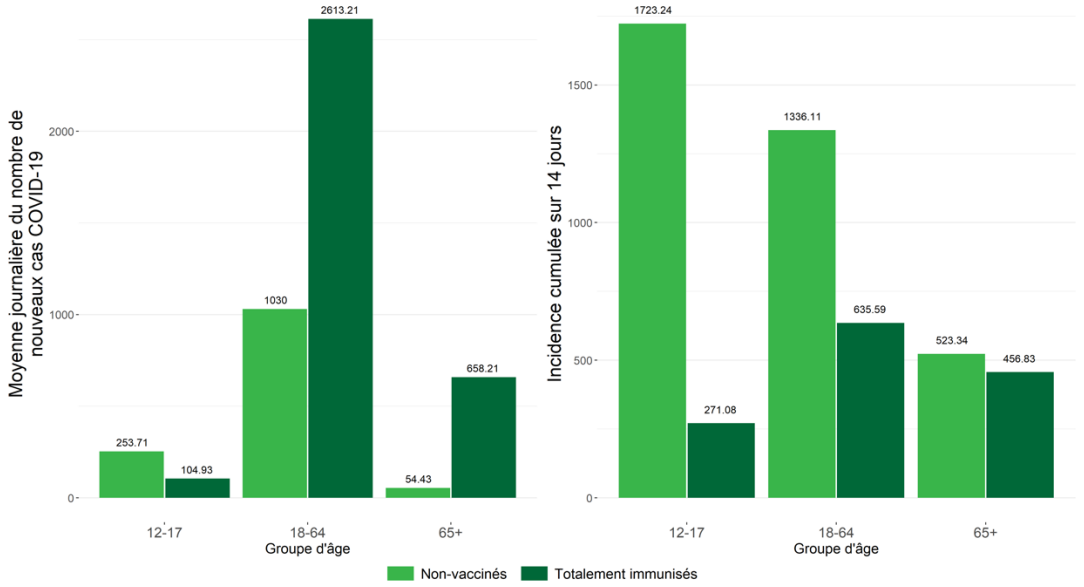
Een doorbraakinfectie wordt gedefinieerd als een nieuwe, door laboratoriumonderzoek bevestigde COVID-19-infectie (positieve RT-PCR- of snelle antigeentest; geen positieve test in de voorafgaande 90 dagen) bij een volledig geïmmuniseerd persoon. Onder volledig geïmmuniseerde personen wordt verstaan personen die ten minste 14 dagen volledig zijn gevaccineerd. Een persoon wordt als volledig gevaccineerd beschouwd na twee doses van het Comirnaty®-, Spikevax®- en Vaxzevria®-vaccin of na een enkele dosis van het COVID-19 Vaccine Janssen®.

Sinds 31 oktober 2021 is 1,27% (108 115) van de in totaal 8 493 907 volledig geïmmuniseerde personen van 18 jaar en ouder sinds het begin van de vaccinatiecampagne positief getest op COVID-19 (RT-PCR of snelle antigeentest). In het algemeen zijn infectieuze doorbraken zeldzaam, met een iets hogere frequentie voor wie gevaccineerd werd met het COVID-19 Vaccine Janssen® (2,13%; 8 357/392 731), vergeleken met 1,23% (74 096/6 022 027), 0,96% (6 401/669 427) en 1,36% (19 210/1 408 055) voor wie gevaccineerd werd met respectievelijk Comirnaty®, Spikevax® of Vaxzevria®-vaccin.

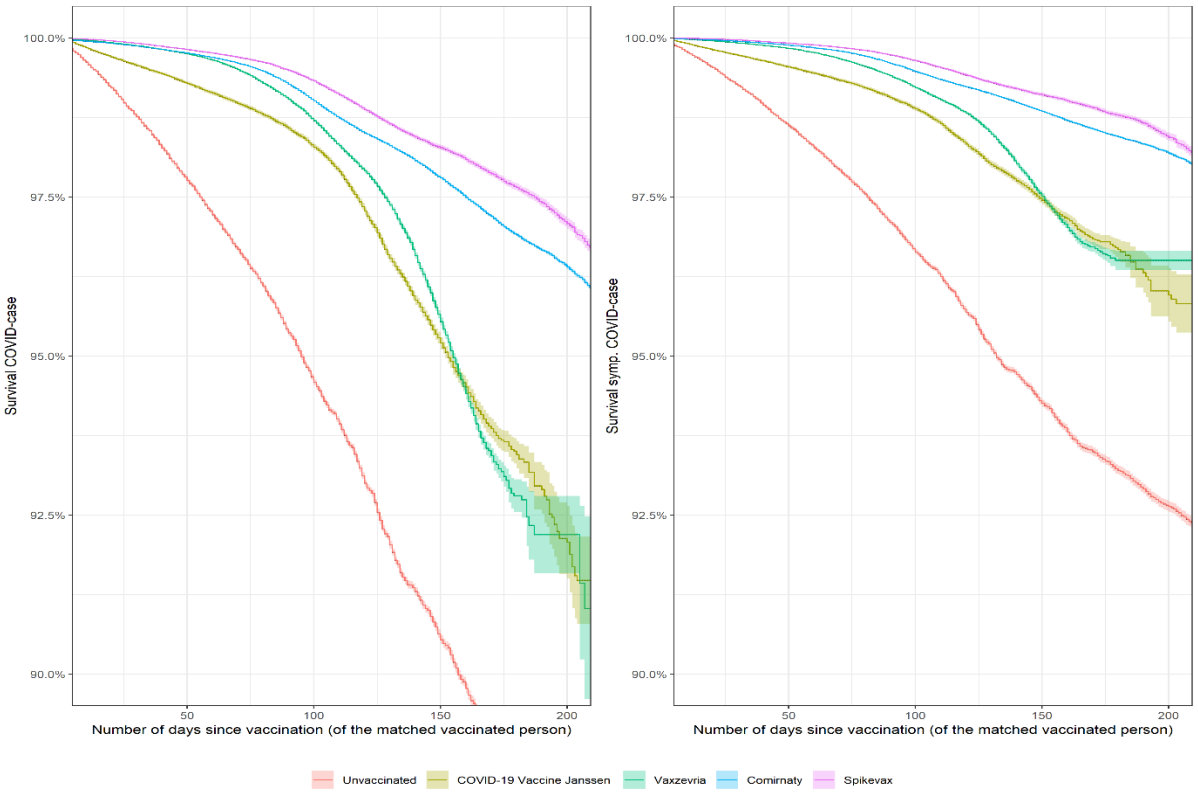
Op basis van de informatie over de symptomen die via contact tracing werden gemeld, had ongeveer een derde van de personen bij wie een doorbraakinfectie werd vastgesteld, geen symptomen die overeenkwamen met COVID-19 (28,46% (24 670/86 671)). Dit aandeel asymptomatische personen met COVID-19 is lager dan in de totale bevolking, ongeacht de vaccinatiestatus (37,7% (176 107/466 565) op 31/10/2021. Dit kan worden beïnvloed door de teststrategie. In de onderstaande figuur worden de symptomatische doorbraakinfecties per vaccinmerk en leeftijdsgroep geïllustreerd (figuur door Sciensano).



De onderstaande grafieken tonen het daggemiddelde en de cumulatieve incidentie over 14 dagen van het aantal COVID-19-infecties (symptomatisch en asymptomatisch), per vaccinatiestatus en leeftijdsgroep, voor de periode van 18 oktober 2021 tot en met 31 oktober 2021. Tijdens deze periode werden de meeste COVID-19-infecties vastgesteld bij 18-64-jarigen, met een aanzienlijk aandeel bij volledig geïmmuniseerde personen (gedefinieerd als volledig gevaccineerd + 14 dagen). De cumulatieve incidentie over 14 dagen is echter het hoogst bij niet-gevaccineerden, voor 12-17-jarigen, gevolgd door 18-64-jarigen en ten slotte 65-plussers, bij wie de incidentie van infectie over het algemeen lager blijft dan bij jongere populaties. Ongeacht de leeftijd is de incidentie lager bij volledig geïmmuniseerde personen dan bij niet-gevaccineerde personen. In de periode van 18 oktober tot en met 31 oktober 2021 **is het infectierisico bij volledig geïmmuniseerde personen** van 65 jaar en ouder, **18-64 jaar** en 12-17 jaar met respectievelijk 13%, **52%** en 84% gedaald ten opzichte van niet-gevaccineerde personen van dezelfde leeftijd. Gedeeltelijk gevaccineerde personen of personen met onbekende vaccinatiestatus zijn niet in deze cijfers opgenomen.



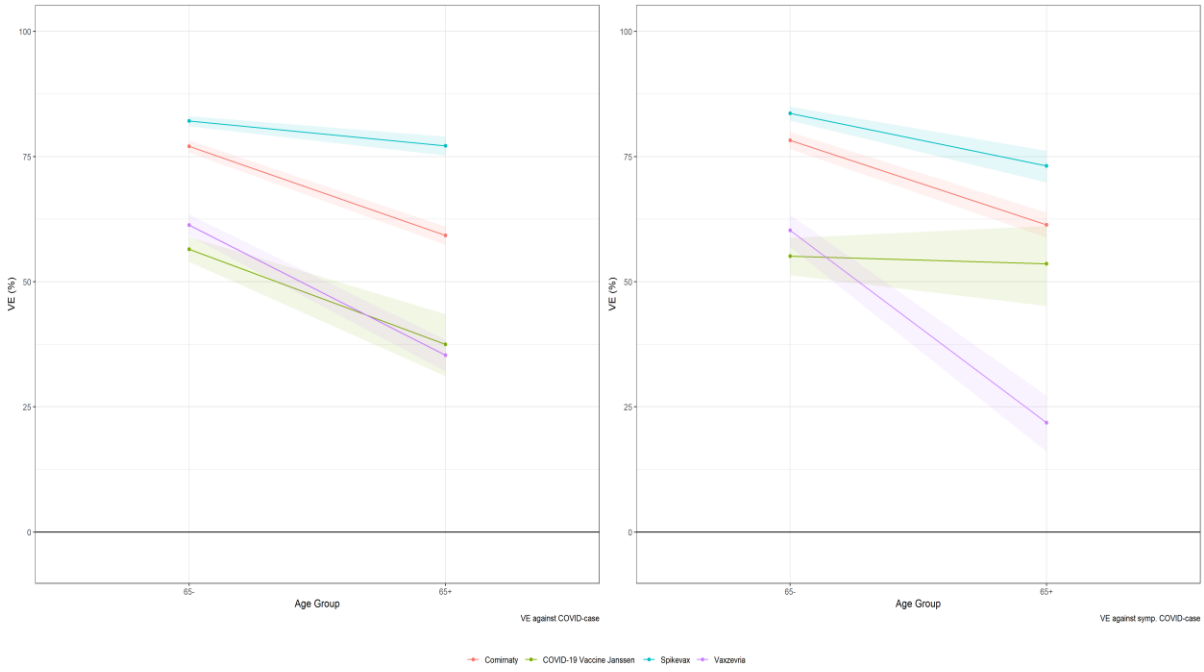
Een Kaplan-Meier overlevingsanalyse van Sciensano vergeleek de kans op (symptomatische) infectie in de loop der tijd bij personen die volledig zijn geïmmuniseerd, per merk (onderstaande figuur). De x-as toont het aantal dagen sinds de vaccinatie, en de y-as toont het percentage zonder infectie (links) of met een symptomatische infectie (rechts). Sneller dalende curven betekenen een grotere kans op het ontwikkelen van een (symptomatische) infectie.



Alle vaccinmerken bieden een significante bescherming tegen infectie, vergeleken met de niet-gevaccineerden, waarbij het mRNA-vaccin, Comirnaty® en Spikevax®, de hoogste bescherming tegen infectie biedt. Tweehonderd dagen na de volledige immunisatie is de waargenomen kans op het ontwikkelen van een doorbraakinfectie minder dan 4% voor beide merken; de kans op het ontwikkelen van een symptomatische infectie gedurende de studieperiode (datum van volledige vaccinatie tot 14/11/2021) is kleiner dan 2%. De kans dat zich bij niet-gevaccineerden geen symptomatische infectie ontwikkelt, bedraagt 92% in de periode van 200 dagen.

Voor een meer gedetailleerd onderzoek per vaccinmerk is een correctie voor leeftijd en tijdstip van vaccinatie noodzakelijk.

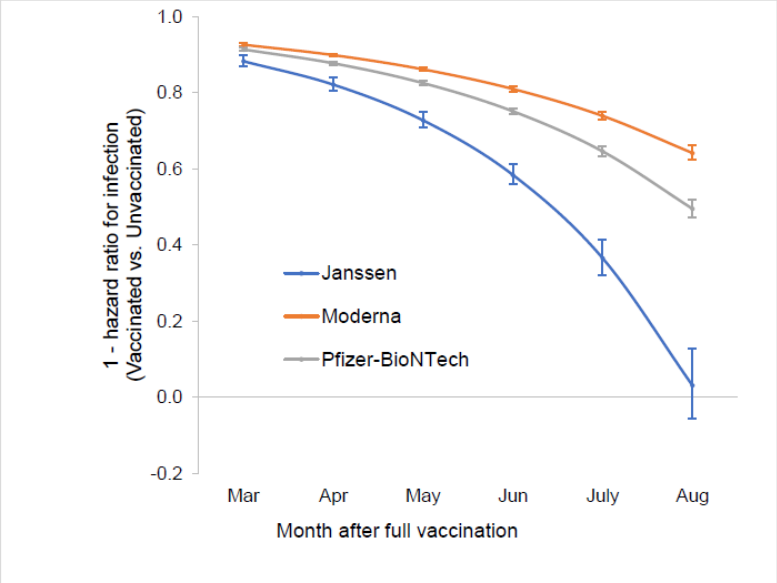
De **vaccineffectiviteit (VE) voor (symptomatische) infectie bij < 65-jarigen** werd geschat op meer dan 75% voor Comirnaty® en Spikevax®, ongeveer 65% voor Vaxzevria® en 55% voor COVID-19 Vaccine Janssen®, geaggregeerd over de studieperiode (datum van volledige vaccinatie tot 14/11/2021). De linkse grafiek toont de doeltreffendheid van het vaccin tegen infectie, de rechtse tegen symptomatische infectie. Voor alle vaccinmerken geldt dat de effectiviteit van het vaccin tegen (symptomatische) infectie hoger is voor mensen van < 65 jaar dan voor mensen van ≥ 65 jaar.



1.1.2 Internationale publicaties

Cohn et al. onderzochten doorbraakinfecties bij 620 000 Amerikaanse veteranen. De proportionele vermindering van de infecties als gevolg van vaccinatie **daalde voor alle vaccintypes**, met de grootste dalingen voor Janssen, gevolgd door Pfizer-BioNTech en Moderna (onderstaande figuur). **Het patroon van de doorbraakinfecties in de loop van de tijd was consistent per leeftijd**, ondanks dat de voortschrijdende ontvankelijkheid voor vaccinatie, wat impliceert dat de Delta-variant de primaire determinant van infectie is (onderstaande figuur - Cohn et al. 2021).

Figure 1. Time dependent vaccine protection against SARS-CoV-2 infection as estimated from Cox proportional hazards models, adjusted for age, race, ethnicity, sex and comorbidity Associations are presented as 1 – hazard ratios and 95% confidence intervals. Associations for each month were estimated from contrasts using product terms for vaccination status by time to most recent RT-PCR.



Een preprint uit het VK van Andrews et al. toont aan dat de effectiviteit van het vaccin tegen **symptomatische ziekte** een piek vertoont in de eerste weken na de tweede dosis en vervolgens daalt tot 47,3% (95% betrouwbaarheidsinterval [CI] 45,0 tot 49,6) en 69,7 (95% CI 68,7 tot 70,5) op 20+ weken tegen de Delta-variant voor respectievelijk Vaxzevria® en Comirnaty®. **De afnemende effectiviteit van het vaccin was groter bij >65-jarigen dan bij 40-64-jarigen.**

Table 1. Vaccine effectiveness against Delta symptomatic disease among individuals with two doses of Vaxzevria, Comirnaty or Spikevax in England at 1 week, 2-9 weeks, 10 -14 weeks, 15-19 weeks and 20+ weeks.

		Dose 2				
Vaccine	Age group	week 1	2-9 weeks	10-14 weeks	15-19 weeks	20+ weeks
Vaxzevria	16+	62.7 (61.7 to 63.8)	66.7 (66.3 to 67.0)	59.3 (58.8 to 59.9)	52.6 (51.7 to 53.5)	47.3 (45.0 to 49.6)
	65+	63.8 (48.2 to 74.8)	58.9 (54.8 to 62.6)	49.9 (45.4 to 54.0)	43.3 (38.1 to 48.0)	36.6 (28.7 to 43.7)
	40-64	57.1 (55.5 to 58.6)	63.6 (62.9 to 64.3)	59.8 (58.8 to 60.7)	56.9 (55.3 to 58.4)	57.8 (50.9 to 63.7)
	16-39	62.2 (52.5 to 70.0)	65.5 (60.9 to 69.5)			
Comirnaty	16+	92.4 (92.1 to 92.7)	89.8 (89.6 to 90.0)	80.3 (79.9 to 80.6)	73.4 (72.9 to 73.9)	69.7 (68.7 to 70.5)
	65+	65.4 (34.2 to 81.8)	80.1 (77.5 to 82.4)	69.1 (66.2 to 71.8)	62.1 (58.6 to 65.4)	55.3 (50.2 to 60.0)
	40-64	87.9 (86.1 to 89.4)	84.9 (84.3 to 85.4)	78.2 (77.5 to 78.9)	74.2 (73.1 to 75.3)	75.7 (71.1 to 79.5)
	16-39	92.5 (92.1 to 92.8)	91.0 (90.8 to 91.3)	77.1 (71.4 to 81.6)		
Spikevax	16+	95.2 (94.4 to 95.9)	94.5 (94.1 to 95.0)	90.3 (67.2 to 97.1)		
	40-64	94.0 (92.1 to 95.5)	93.7 (92.9 to 94.4)	96.1 (70.1 to 99.5)		
	16-39	95.0 (94.1 to 95.8)	94.9 (94.2 to 95.5)			

Nordstörm et al. tonen in een retrospectieve cohortstudie met 842 974 gematchte paren van gevaccineerde/ongevaccineerde personen in Zweden aan dat de doeltreffendheid van het **vaccin tegen symptomatische COVID-19-infectie in de loop van de tijd in alle leeftijdsgroepen geleidelijk afneemt**, maar in een verschillend tempo naargelang het soort vaccin. De effectiviteit tegen symptomatische infectie bereikte een piek op dag 15-30 (92%; 95% CI: 91%-93%, P<0,001) en vertoonde een geringe daling op dag 31-60 (89%; 95% CI: 88%-89%, P<0,001). De effectiviteit van Comirnaty® nam af tot 47% (95% CI: 39%-55%, P<0,001) op dag 121-180, en er werd geen effectiviteit meer waargenomen vanaf dag 211 en verder (23%; 95% CI: -2%-41%, P=0,07). De afname was iets langzamer voor Spikevax®, met een resterende effectiviteit van 59% (95% CI: 18%-79%, P<0,001) na meer dan 180 dagen follow-up, en voor heterologe Vaxzevria®/mRNA-schema's (66%; 95% CI: 41%-80%, P<0,001) vanaf dag 121 en verder (Nordstorm et al., 2021).

In Israël vergeleken Goldberg et al. de percentages bevestigde SARS-CoV-2-infecties en ernstige COVID-19 bij personen die 2 doses van het Comirnaty®-vaccin hadden gekregen. **De immuniteit tegen de Delta-variant van SARS-CoV-2 nam in alle leeftijdsgroepen** een paar maanden na de tweede dosis af. Bij personen van 40 tot 59 jaar was de rate ratio voor infectie onder degenen die in februari (toen zij voor het eerst in aanmerking kwamen) volledig waren gevaccineerd, vergeleken met twee maanden later, in april, 1,7 (95% CI, 1,4 tot 2,1). Bij personen van 16 tot 39 jaar was de rate ratio voor infectie onder degenen die in maart (toen zij voor het eerst in aanmerking kwamen) volledig waren gevaccineerd, vergeleken met twee maanden later, in mei, 1,6 (95% CI: 1,3 tot 2,0) (Goldberg et al., 2021).

Uit een grote retrospectieve cohortstudie in de VS bleek dat de VE van Comirnaty® tegen SARS-CoV-2-infecties (alle varianten) daalde van 88% (95% CI: 86%-89%) gedurende de eerste maand na volledige vaccinatie tot 47% (95% CI: 43%-51%) na ≥ 5 maanden. Tegen Delta-infecties was de VE hoog gedurende de eerste maand volgend op de volledige vaccinatie (93% [95% CI: 85%-97%]) maar daalde tot 53% [95% CI: 39%-65%] na ≥ 4 maanden (Tartof et al., 2021).

In een gematcht test-negatief case-control onderzoek in Qatar bereikte de VE van Comirnaty® tegen elke SARS-CoV-2-infectie een piek van 77,5% (95% CI: 76,4%-78,6%) in de eerste vijf weken na de tweede dosis om vervolgens geleidelijk af te nemen. De afname versnelde na

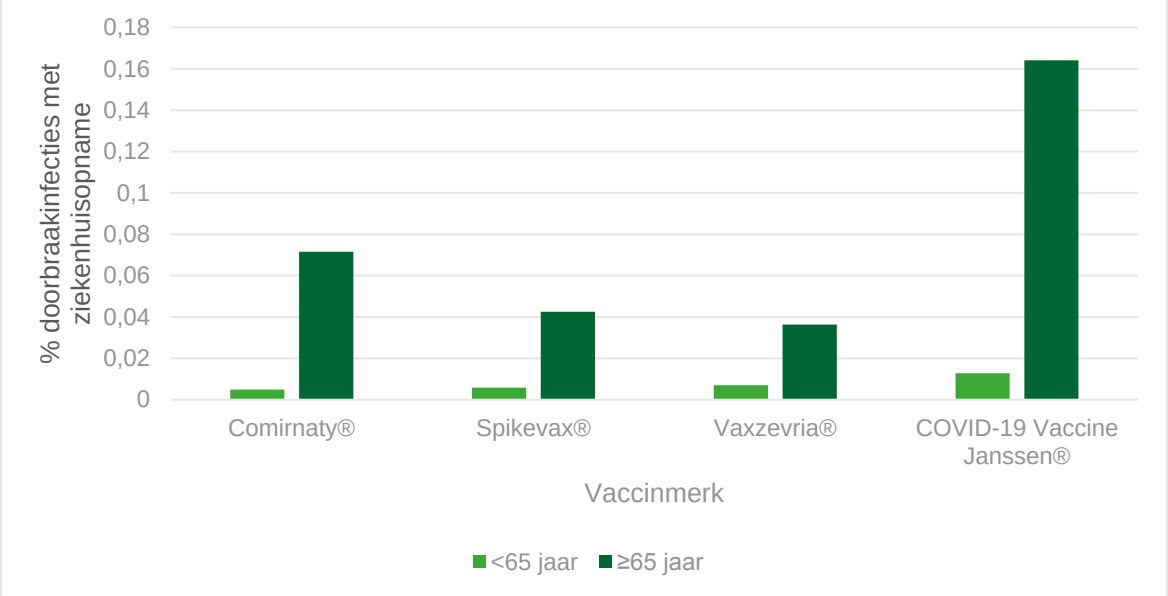
de vierde maand om ongeveer 20% te bereiken in de maanden 5 tot en met 7 na de tweede dosis. De doeltreffendheid tegen symptomatische infectie was groter dan die tegen asymptomatische infectie, maar nam in dezelfde mate af. De variantspecifieke effectiviteit nam volgens hetzelfde patroon af (Chemaitelly et al., 2021).

Het afnemen van de immuniteit is verder aangetoond in verscheidene studies waarin de ontwikkeling van SARS-CoV-2-antilichamen sinds het tijdstip van vaccinatie werd onderzocht (Canaday et al., 2021; Pegu et al., 2021; Aldridge et al., 2021). Zo onderzochten Aldridge et al. in een preprint de variatie in afnemende doeltreffendheid per vaccintype door de SARS-CoV-2 anti-S titers te meten na een BioNTech/Pfizer-vaccinatie (N 3205) of een AstraZeneca-vaccinatie (N 5549). Twintig weken na de tweede dosis van het vaccin bedroegen de gemiddelde anti-S-levels 1521 (95% CI: 1432-1616) U/ml voor BioNTech/Pfizer en 342 (95% CI: 322-365) U/ml voor AstraZeneca. Aldrigde et al. identificeerden 197 doorbraakinfecties en zij vonden een verminderd risico van infectie na de tweede dosis vaccin bij personen met anti-S-levels groter dan of gelijk aan 500 U/ml, vergeleken met personen met een niveau lager dan 500 U/ml (HR 0,62; 95% CI: 0.44-0.87; p=0.007). Een verhoogd risico op een doorbraakinfectie voor personen die het AstraZeneca-vaccin kregen ten opzichte van personen die het Pfizer BioNTech-vaccin kregen (OR: 1,43; 95% CI: 1,18-1,73; p<0,001). De auteurs concluderen dat de **anti-S-levels voor beide vaccins in een vergelijkbaar tempo dalen,** wat wijst op het belang van boosterdoses en het geven van prioriteit aan personen die het AstraZeneca-vaccin hebben gekregen (Aldrigde et al., 2021).

1.2 Doeltreffendheid van COVID-19-vaccinatie tegen ernstige infectie, ziekenhuisopname en overlijden

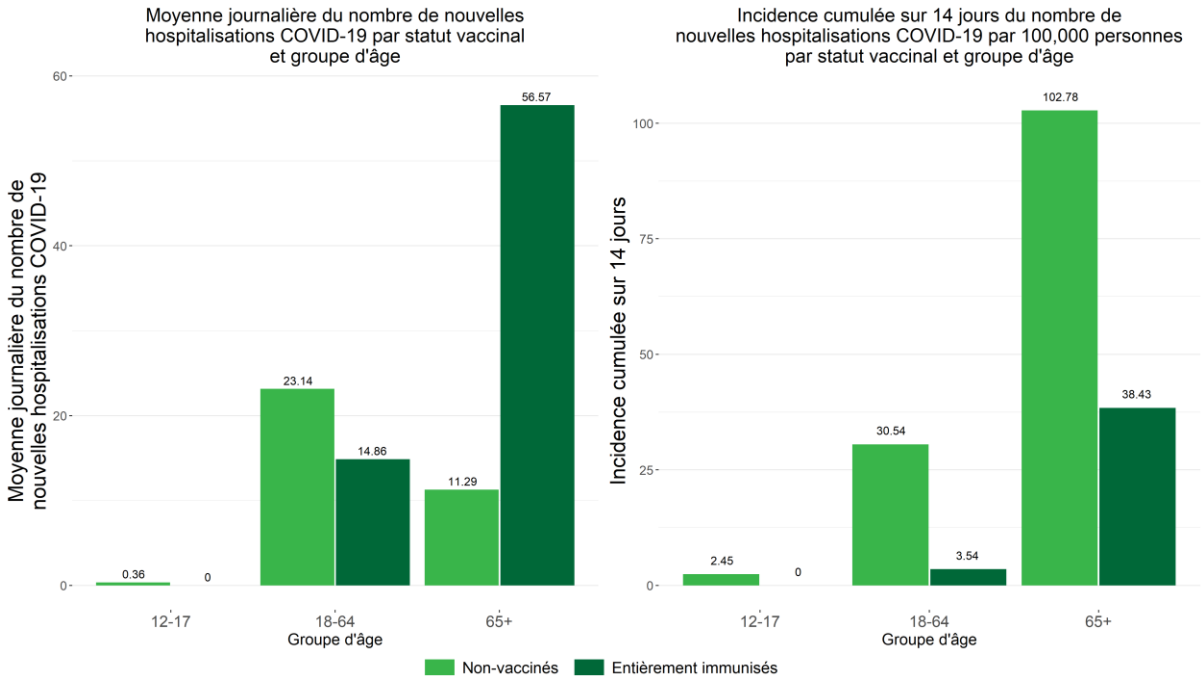
1.2.1 België (Sciensano)

Het aandeel doorbraakinfecties met ziekenhuisopname onder het totale aantal volledig geïmmuniseerde personen, per vaccinmerk en opgesplitst voor de leeftijdsgroepen < 65 en ≥ 65 jaar, wordt weergegeven in de onderstaande figuur. Voor alle vaccinmerken zijn de percentages hoger in de leeftijdsgroep ≥ 65 jaar, variërend van 0,036% voor Vaxzevria®, tot 0,164% voor het COVID-19 Vaccine Janssen®. Voor de leeftijdsgroep < 65 jaar is het aandeel van doorbraakinfecties met ziekenhuisopname het laagst voor Comirnaty® (0,005%) en het hoogst voor het COVID-19 Vaccine Janssen® (0,012%). Alle percentages omvatten ook infecties die zijn opgespoord na screening van patiënten die om andere redenen waren opgenomen, en omvatten als zodanig ook asymptomatische gevallen.



1.2.1.1.Risico op ziekenhuisopname

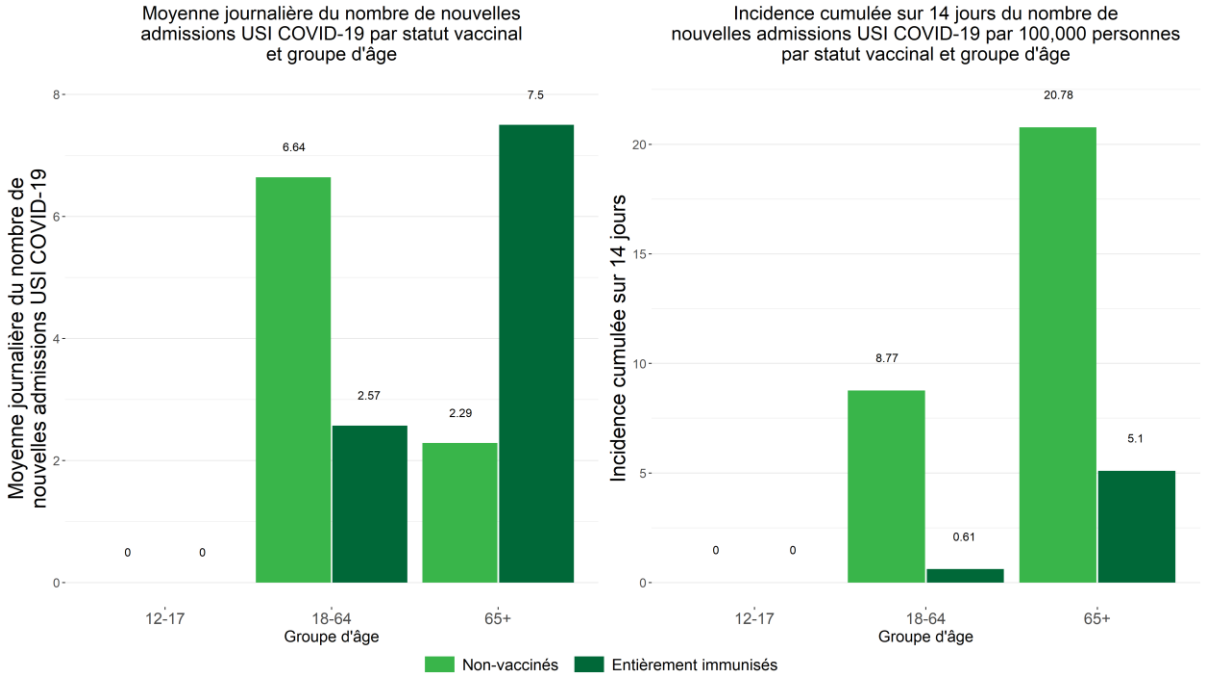
In de periode van 18 tot en met 31 oktober 2021 werden in België in totaal 1816 mensen in het ziekenhuis opgenomen voor COVID-19. Daarvan waren er 565 niet gevaccineerd, 25 gedeeltelijk gevaccineerd, 1000 volledig gevaccineerd en van 226 personen werd de vaccinatiestatus niet gemeld. De onderstaande grafieken tonen het daggemiddelde en de cumulatieve incidentie over 14 dagen van het aantal ziekenhuisopnames, per vaccinatiestatus en leeftijdsgroep, voor de periode van 18 oktober 2021 tot en met 31 oktober 2021. Gedeeltelijk gevaccineerde personen of personen met onbekende vaccinatiestatus zijn niet in deze cijfers opgenomen. Deze cijfers illustreren duidelijk de noodzaak om gebruik te maken van incidenties in plaats van percentages om het effect van vaccinatie aan te tonen. In dezelfde periode **is het risico op ziekenhuisopname** bij volledig geïmmuniseerde personen van 65 jaar en ouder, **18-64 jaar** en 12-17 jaar met respectievelijk 63%, **88%** en 100% gedaald ten opzichte van niet-gevaccineerde personen van dezelfde leeftijd.



Gegevens uit de enquête over de piekcapaciteit. Aangezien de tijd tussen vaccinatie en ziekenhuisopname in dit onderzoek met geaggregeerde gegevens niet bekend is, kan de groep "volledig gevaccineerden" mensen omvatten die minder dan 14 dagen geleden volledig gevaccineerd zijn.

1.2.1.2. Opname of overplaatsing naar een ICU

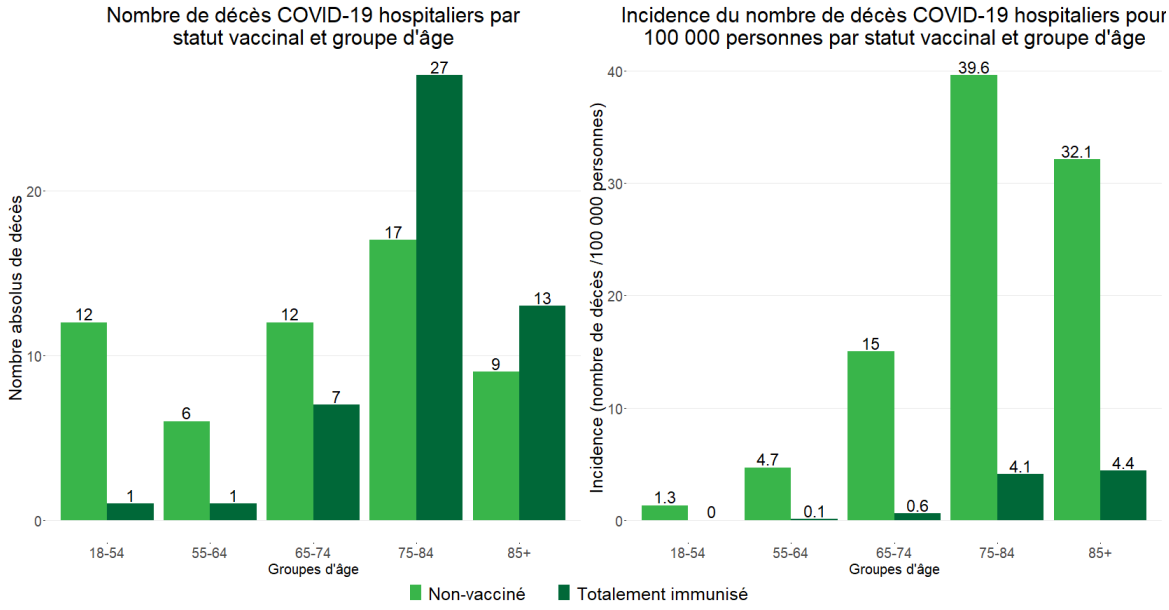
Onder de opgenomen COVID-19-patiënten is **de opname of overplaatsing naar een ICU** een indicator van de ernst van de ziekte. De beoordeling van het profiel van COVID-19-patiënten die op ICU's zijn opgenomen in termen van vaccinatiestatus is dus een indicator van het effect van het vaccin. In de periode van 18 tot en met 31 oktober 2021 werden in België in totaal 324 mensen in een ICU opgenomen voor COVID-19. Daarvan waren er 133 niet gevaccineerd, 4 gedeeltelijk gevaccineerd, 141 volledig gevaccineerd en van 226 personen werd de vaccinatiestatus niet gemeld. Het risico om op een ICU te worden opgenomen, neemt toe met de leeftijd. Vaccinatie vermindert dit risico echter effectief. Op 31 oktober is het risico op **ICU-opname** bij volledig geïmmuniseerde personen van 65 jaar en ouder, **18-64 jaar** en 12-17 jaar met respectievelijk 75%, **93% en** 100% gedaald ten opzichte van niet-gevaccineerde personen van dezelfde leeftijd.



Gegevens uit de enquête over de piekcapaciteit. Aangezien de tijd tussen vaccinatie en ziekenhuisopname in dit onderzoek met geaggregeerde gegevens niet bekend is, kan de groep "volledig gevaccineerden" mensen omvatten die minder dan 14 dagen geleden volledig gevaccineerd zijn.

1.2.1.3 COVID-19-sterfte in ziekenhuizen

De onderstaande figuur toont de absolute aantallen en de incidentie van **COVID-19-sterfgevallen in ziekenhuizen** per leeftijdsgroep en de vaccinatiestatus voor de steekproef van sterfgevallen in ziekenhuizen tussen 6 september en 17 oktober 2021, geregistreerd in de Klinische ziekenhuizenmonitoring (CHS), die 31% van alle sterfgevallen in de ziekenhuizen in deze periode vertegenwoordigt. Over het geheel genomen was onder de bevolking van 18 jaar en ouder het risico van overlijden aan COVID-19 in het ziekenhuis 7,8 keer lager voor volledig geïmmuniseerde patiënten dan voor niet-gevaccineerde personen. Onder de oudere leeftijdsgroepen was het risico om te sterven aan COVID-19 respectievelijk 7,3 en 12,2 keer lager bij volledig geïmmuniseerden dan bij niet-gevaccineerden van 85 jaar en ouder en 65-84 jaar. Het risico op **overlijden tijdens een verblijf in het ziekenhuis** als gevolg van COVID-19 bij volledig geïmmuniseerde patiënten van 85 jaar en ouder, 75-84, 65-74, **55-64, en 18-54 jaar** daalde met respectievelijk 86%, 90%, 96%, **98% en 100%.**



1.2.2 Internationale publicaties

Andrews et al. toonden aan dat de VE tegen **ziekenhuisopnames** minder daalde, tot 77,0% (70,3% tot 82,3%) en 92,7% (90,3% tot 94,6%) na 20 weken post-vaccinatie en 78,7% (95% CI 52,7% tot 90,4%) en 90,4% (95% CI 85,1% tot 93,8%) tegen overlijden voor respectievelijk Vaxzevria® en Comirnaty®. Een grotere afname werd waargenomen bij >65-jarigen in een klinisch uiterst kwetsbare groep en bij 40-64-jarigen met onderliggende medische aandoeningen in vergelijking met gezonde volwassenen (Andrews et al. 2021).

Tartof et al. stelden vast dat de VE **tegen ziekenhuisopnames** voor infecties met de Delta-variant voor alle leeftijden over het algemeen hoog was (93% [95% CI: 84%-96%]) tot 6 maanden (Tartof et al., 2021).

In Qatar stelden Chemaitelly et al. vast dat de VE tegen **elk ernstig, kritiek of fataal geval** van COVID-19 snel toenam tot 66,1% (95% CI: 56,8% tot 73,5%) tegen de derde week na de eerste dosis en 96% of hoger was in de eerste 2 maanden na de tweede dosis; de doeltreffendheid bleef ongeveer op dit niveau gedurende 6 maanden (Chemaitelly et al., 2021).

In een studie (preprint) van de Gier in Nederland bleek de **VE tegen ziekenhuis- en ICU-opname** niet af te nemen met de tijd tot 20 weken na vaccinatie met 2 doses (de Gier et al., 2021).

Nordström et al. stelden een **VE (elk vaccin) tegen ziekenhuisopname en overlijden** van 89% vast op dag 15-30 (95% CI: 83%-93%, P<0,001); de VE nam vervolgens af tot 74% (95% CI: 47%-87%, P<0,001) op dag 121-180, **en vanaf dag 181 en verder was er geen waarneembare geassocieerde effectiviteit** (42%; 95% CI: -35%-75%, P=0,21) (tabel hieronder - Nordström et al., 2021).

Supplemental Table 2. Vaccine effectiveness against Covid-19 hospitalization or death up to 9 months after full vaccination (>14 days after the second dose)

	Vaccinated		Unvaccinated		Vaccine effectiveness, % (95% CI)	
	No. of events	IR/100000 person-days	No. of events	IR/100000 person-days	Adjusted for age and baseline date	Fully adjusted*
15-30 days (N=1,685,948)	22	0·09	136	0·56	86 (78-91)	89 (82-93)
31-60 days (N=1,549,267)	65	0·13	354	0·89	88 (85-91)	91 (88-93)
61-120 days (N=1,341,155)	102	0·09	308	0·46	87 (84-90)	90 (87-92)
121-180 days (N=575,432)	27	0·03	21	0·08	79 (61-89)	74 (47-87)
>180 days (N=327,981)	61	0·10	6	0·07	20 (-80-75)	42 (-35-75)

*Adjusted for age, baseline date, sex, home maker service, place of birth, education, and comorbidities according to Table 1.

CI denotes confidence interval. IR denotes incidence rate.

Viewed

Een recente preprint van Andrews et al. in het VK levert het bewijs dat een **boostervaccindosis** een aanzienlijk betere bescherming biedt **tegen symptomatische ziekte** bij **50-plussers,** ongeacht de primaire reeks die zij hebben gekregen (althans op korte termijn). De VE bij iemand die een boosterdosis Comirnaty® heeft gekregen ten opzichte van iemand die slechts twee doses heeft gekregen bedroeg 87,4% (95% CI: 84,9%-89,4%) wanneer de primaire reeks Vaxzevria® was en 84,4% (95% CI: 82,8%-85,8%) wanneer Comirnaty® werd gebruikt als primaire reeks (tabel hieronder - Andrews et al. 2021).

Table 2: Vaccine effectiveness against symptomatic disease for the BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) booster vaccine in England. Table values are VE (95% CI).

Primary Course (with second dose 140+ days before)	Interval since PF Booster	Controls	Cases	rVE (140+ days post dose 2 baseline)	rVE (dose 3: 2-6 days post booster baseline)	VE (unvaccinated baseline)
Unvaccinated	No booster	6303	7266			baseline
2AZ	No booster	83001	66433	Baseline		44.1 (41.9 to 46.1)
2AZ	0-1 days	694	611	-0.3 (-12.3 to 10.4)		44.9 (38 to 51)
2AZ	2-6 days	1328	1095	12.9 (5.3 to 19.9)	baseline	52.4 (47.9 to 56.5)
2AZ	7-13 days	1324	398	68.3 (64.4 to 71.7)	63.6 (58.1 to 68.3)	82.8 (80.6 to 84.7)
2AZ	14+ days	1128	138	87.4 (84.9 to 89.4)	85.5 (82.4 to 88.1)	93.1 (91.7 to 94.3)
2PF	No booster	57771	26735	Baseline		62.5 (61.0 to 63.9)
2PF	0-1 days	1422	758	-7.1 (-17.5 to 2.4)		59.5 (55.3 to 63.3)
2PF	2-6 days	3167	1525	9.9 (3.8 to 15.7)	baseline	65.8 (63.2 to 68.2)
2PF	7-13 days	4025	719	68.3 (65.5 to 70.8)	64.8 (61 to 68.2)	87.9 (86.7 to 88.9)
2PF	14+ days	5387	518	84.4 (82.8 to 85.8)	82.6 (80.6 to 84.5)	94.0 (93.4 to 94.6)

Bar-on et al. (Israël) toonden aan dat het percentage **bevestigde infecties** in de boostergroep lager was dan in de niet-boostergroep met een factor 11,3 (95% CI: 10,4 tot 12,3) voor personen die **60 jaar of ouder** waren (tabel hieronder - Bar-on et al. 2021).

Table 2. Primary Outcomes of Confirmed Infection and Severe Illness.*

Outcome	Nonbooster Group	Booster Group	Adjusted Rate Ratio (95% CI)†
Confirmed infection			11.3 (10.4–12.3)
No. of cases	4439	934	
No. of person-days at risk	5,193,825	10,603,410	
Severe illness			19.5 (12.9–29.5)
No. of cases	294	29	
No. of person-days at risk	4,574,439	6,265,361	

* Listed are the results of the Poisson regression analysis in participants who received a booster vaccine and in those who did not receive a booster. The booster group includes data that were obtained at least 12 days after receipt of the booster dose.

† The rate ratio is the estimated factor reduction in the rate in the booster group as compared with the rate in the non-booster group.

Barda et al. vergeleken de VE ten minste 7 dagen na de toediening van de derde dosis met de VE ten minste 5 maanden na de toediening van slechts 2 doses. De VE werd geschat op 93% (231 voorvallen voor twee doses vs. 29 voorvallen voor drie doses; 95% CI: 88%-97%) voor ziekenhuisopname, 92% (157 vs. 17 voorvallen; 95% CI 82%-97%) voor ernstige ziekte, en 81% (44 vs. 7 voorvallen; 95% CI: 59%-97%) voor COVID-19-gerelateerd overlijden (tabel hieronder - Barda et al. 2021).

	Total number in analysis (both study groups combined)	Vaccinated with two doses		Vaccinated with three doses		1–risk ratio (95% CI)	Risk difference per 100 000 individuals (95% CI)
		Events	Risk per 100 000 individuals	Events	Risk per 100 000 individuals		
Admissions to hospital							
Sex							
Male	458 552	140	321·6	21	25·2	92% (85 to 97)	296·4 (177·2 to 443·2)
Female	483 548	91	132·1	8	5·0	96% (93 to 99)	127·1 (87·2 to 175·9)
Age group, years							
16–39	288 072	6	7·0	1	2·1	70% (–70 to 100)	4·9 (–2·1 to 12·3)
40–69	448 366	73	104·9	10	8·1	92% (83 to 97)	96·7 (60·1 to 148·7)
≥70	162 958	140	574·3	16	41·3	93% (87 to 97)	533·0 (390·1 to 675·3)
Number of coexisting conditions							
0	462 690	14	13·4	2	1·5	89% (60 to 100)	11·9 (4·3 to 22·3)
1–2	336 850	61	111·5	7	9·7	91% (80 to 98)	101·9 (61·9 to 145·9)
≥3	142 560	156	689·7	20	56·3	92% (87 to 96)	633·4 (456·4 to 847·7)
Severe disease							
Sex							
Male	458 652	103	233·0	13	24·8	89% (73 to 98)	208·2 (109·7 to 343·9)
Female	483 614	54	93·2	4	2·8	97% (93 to 99)	90·4 (57·4 to 137·8)
Age group, years							
16–39	288 086	2	2·5	0	0·0	NA	2·5 (0·7 to 7·5)
40–69	448 410	38	57·9	5	3·5	94% (85 to 99)	54·4 (28·0 to 87·6)
≥70	163 054	108	447·5	10	35·8	92% (83 to 98)	411·7 (285·9 to 548·7)
Number of coexisting conditions							
0	462 706	5	3·1	0	0·0	NA	3·1 (0·7 to 6·0)
1–2	336 902	39	82·0	2	3·2	96% (85 to 100)	78·8 (39·3 to 126·8)
≥3	142 658	113	503·5	15	51·6	90% (80 to 96)	451·9 (322·3 to 605·2)

Estimates were obtained using the Kaplan-Meier estimator starting from day 7 after receipt of the third dose in those who received it. Data are listed as NA when one or both of the study groups do not have any events. NA=not available.

Table 3: **Subgroup analysis of the effectiveness of the third vaccine dose versus two vaccine doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine**

Gardner et al. ontdekten dat een derde dosis de overdracht aanzienlijk kon verminderen, vooral in sterk gevaccineerde populaties, en dat het effect groter was in populaties met een lagere verworven immuniteit tegen infectie en wanneer het contactpercentage hoger was (Gardner et al., 2021).

Op dit moment zijn er weinig gegevens beschikbaar over het effect van een boosterdosis COVID-19-vaccinatie op de door het vaccin geïnduceerde immuniteit en de duur van de bescherming tegen ernstige afloop en (symptomatische) COVID-19-infectie.

Op basis van internationale preprints en de gegevens van Sciensano lijkt de bescherming tegen (a)symptomatische infectie na verloop van tijd sneller af te nemen dan de bescherming tegen ernstige ziekte of sterfte.

Deze tendens doet zich sneller voor bij oudere personen die ook hun primaire vaccinatie eerder hebben voltooid.

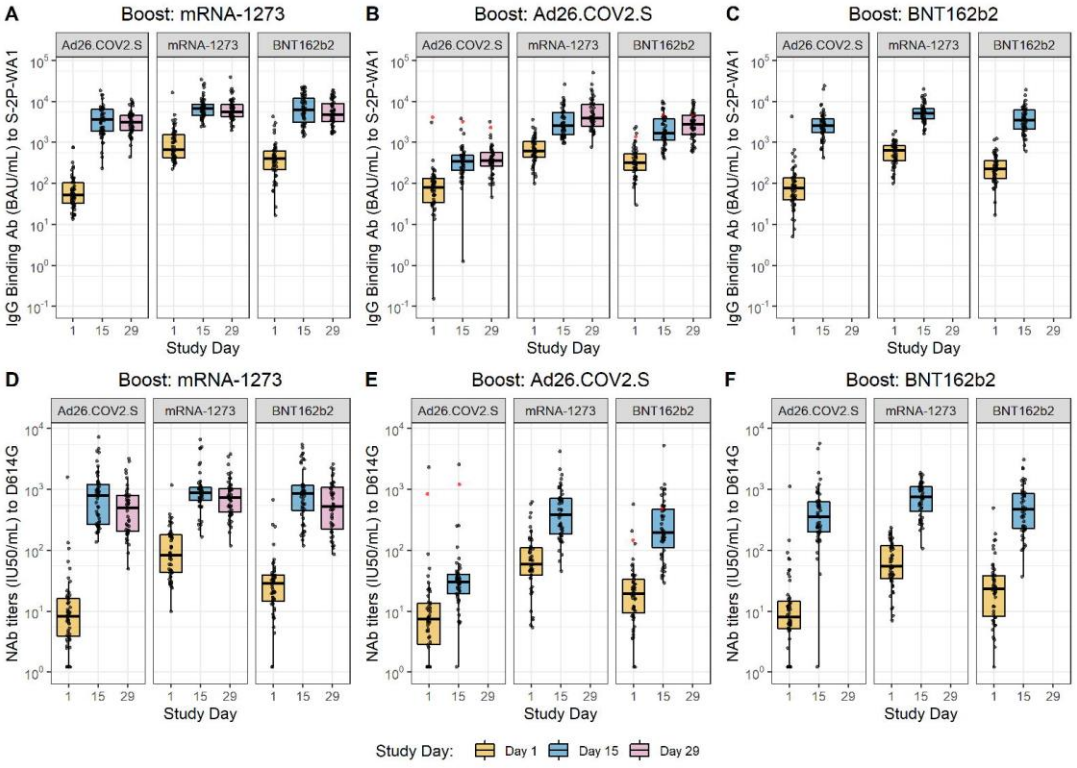
1.2.3 Boostervaccinatie

Op 20 oktober 2021 besliste de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) dat een enkele boosterdosis van het COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson & Johnson) mag worden toegediend aan personen vanaf 18 jaar, ten minste twee maanden na voltooiing van de primaire vaccinatie.

Op 19 november 2021 wijzigde de FDA de noodtoestemmingen (EUA) voor zowel de Moderna- als de Pfizer-BioNTech COVID-19-vaccins, waardoor het gebruik van een enkele boosterdosis voor alle personen van 18 jaar en ouder na voltooiing van de primaire vaccinatie met een door de FDA geautoriseerd of goedgekeurd COVID-19-vaccin werd toegestaan.

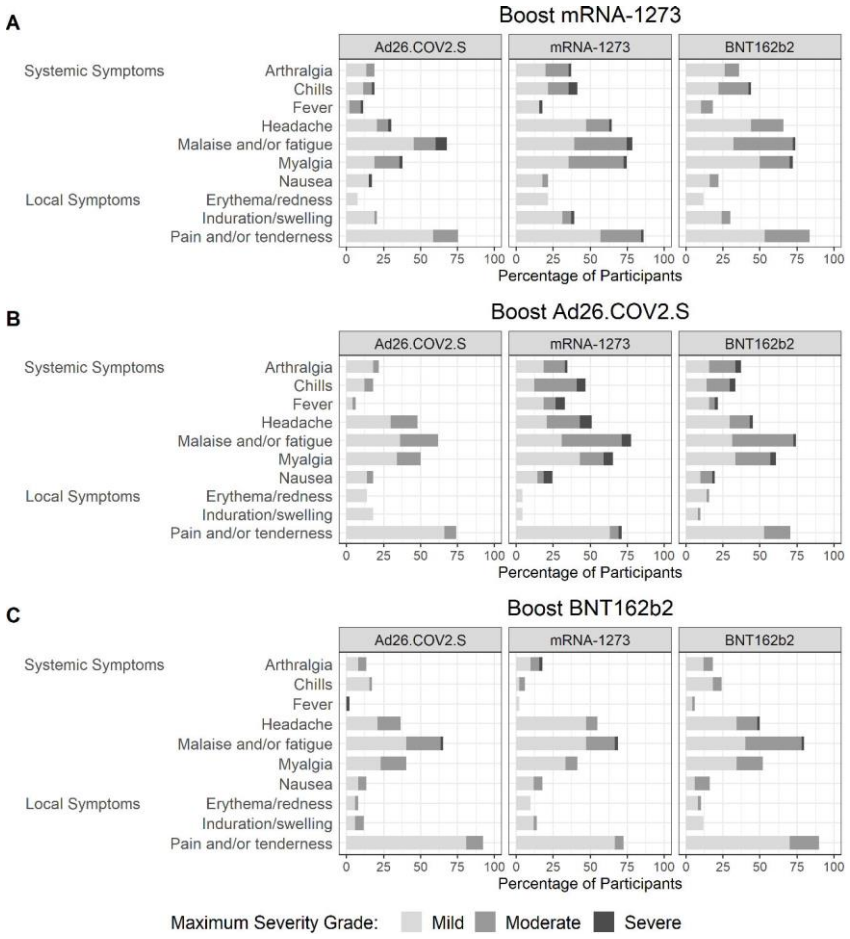
Het is nog wachten op het besluit van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) over boosterdoses.

Uit een preprint van Atmar et al. blijkt in zowel bindende als neutraliserende antilichaamtiters dat de toename ten opzichte van de basisbescherming vergelijkbaar of groter is na heterologe boosters in vergelijking met homologe boosters (zie onderstaande figuur - Atmar et al., 2021).



1.2.4 Veiligheid en reactogeniciteit van heterologe boosters

De reactogeniciteit van een heterologe booster was vergelijkbaar met deze die beschreven werd in eerdere evaluaties van het COVID-19 Vaccine Janssen® en de Spikevax® en Comirnaty® vaccins (onderstaande figuur - Atmar et al., 2021).



Daar staat tegenover dat Shaw et al. een toename van de systemische reactogeniciteit vaststelden na de boosterdosis bij deelnemers aan heterologe vaccinschema's in vergelijking met homologe vaccinschema's. Vergeleken met homologe vaccinatie veroorzaakte de heterologe booster een hoger koortspercentage (Shaw et al., 2021).

2 Ervaring van landen met boosteraanbevelingen

Israël was het eerste land dat een booster van het Pfizer-vaccin aanbeval voor alle burgers ouder dan 12 jaar.

Het ECDC *(European Center for Disease Prevention and Control)* heeft op 11 november 2021 het verslag *"Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA"* gepubliceerd.
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf
In tabel 8 van dit document wordt een overzicht gegeven met details van de aanbevelingen voor een aanvullende dosis en/of boosterdosis in 30 landen.

Op 15 november 2021 heeft het *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) aangekondigd dat de boostershots van het COVID-19-vaccin met mRNA zullen worden uitgebreid naar personen in de leeftijdscategorie 40-49 jaar in het VK, 6 maanden na hun tweede dosis. Op basis van de verzamelde gegevens over de duurzaamheid van de bescherming in deze leeftijdsgroep (ongeacht de vaccins die voor de eerste en tweede dosis zijn toegediend), adviseert het JCVI deze personen een boostervaccinatie aan te bieden om de bescherming tegen ernstige ziekte en sterfte te behouden (JCVI, 15 nov 2021).

Het ECDC publiceerde op 24 november 2021 een verslag waarin staat: *"Uit modelprognoses blijkt de noodzaak van niet-farmaceutische interventies (NPI's) als onmiddellijke maatregel om de overdracht te beheersen, in combinatie met de uitrol van boosterdoses van het vaccin voor volwassenen, waaraan prioriteit moet worden gegeven voor personen van 40 jaar en ouder, ten minste zes maanden na voltooiing van een primair vaccinatieschema. Boosterdoses zullen de overdracht blijven beheersen na het onmiddellijke effect van de uitvoering van de NPI's."*
https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-sars-cov-2-situation-november-2021

V. REFERENTIES

- ACIP (USA) meeting slides September 22, 2021. COVID-19 Vaccine Effectiveness in the United States: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-22/04-COVID-Link-Gelles-508.pdf

- Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. medRxiv. 2021 Oct 6 **doi:** https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263583v2 **(preprint)**

- Aldridge R, Yavlinsky A, Nguyen V, Eyre M, Shrotri M et al. Waning of SARS-CoV-2 antibodies targeting the Spike protein in individuals post second dose of ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and risk of breakthrough infections: analysis of the Virus Watch community cohort. **doi:** https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265968 **(preprint)**

- Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Gower C, Ramsay M et al. Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. **doi:** https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266341 **(preprint)**

- Atmar R., Lyke K., Deming M., Jackson L., Branche A., Sahly et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report October 13, 2021 NIH (National Institute of Health). https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v1.full.pdf (**preprint**)

- Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study [published online ahead of print, 2021 Oct 29]. Lancet. 2021;S0140-6736(21)02249-2. doi:10.1016/S0140-6736(21)02249-2

- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021;385:1393-1400. DOI: 10.1056/NEJMoa2114255

- Canaday DH, Carias L, Oyebanji OA, Keresztesy D, Wilk D, Payne M, et al. Reduced BNT162b2 mRNA vaccine response in SARS-CoV-2-naive nursing home residents. medRxiv. 2021 Mar 22;2021.03.19.21253920.

- Catteau L., Van Loenhout J., Stouten V., Billuart M., Hubin P., Haarhuis F., Wyndham Thomas C. Couverture vaccinale et impact épidémiologique de la campagne de vaccination COVID-19 en Belgique. Données jusqu'au 31 octobre 2021 inclus. Bruxelles, Belgique: Sciensano ; 2021. Numéro de dépôt légal : D/2021/14.440/79

- Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar [published online ahead of print, 2021 Oct 6]. N Engl J Med. 2021;NEJMoa2114114. doi:10.1056/NEJMoa2114114

- Chiu NC, Chi H, Tu YK, et al. To mix or not to mix? A rapid systematic review of heterologous prime-boost covid-19 vaccination. Expert Rev Vaccines. 2021;20(10):1211-1220. doi:10.1080/14760584.2021.1971522

- Cohn B., Cirillo P, Murphy C, Krigbaum N, Wallace A. Breakthrough SARS-CoV-2 infections in 620,000 U.S. Veterans, February 1, 2021 to August 13, 2021. Preprint. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.13.21264966v1

- de Gier B, Kooijman M., Kemmeren J., de Keizer N., Dongelmans D. et al. COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalizations and ICU admissions in the Netherlands, April- August 2021. **doi:** https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263613 **(preprint)**

- EPI-PHARE. Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). 08/11/2021. https://ansm.sante.fr/actualites/le-risque-de-myocardite-et-pericardite-apres-la-vaccination-covid-19-est-confirme-mais-peu-frequent-et-devolution-favorable

- European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA. 11 November 2021. Stockholm: ECDC; 2021. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf

- GACVS. COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): updated statement regarding myocarditis and pericarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines. October 27 2021. https://www.who.int/news/item/27-10-2021-gacvs-statement-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines-updated

- Gardner B., Kilpatrick M. Third doses of COVID-19 vaccines reduce infection and transmission of SARS-CoV-2 and could prevent future surges in some populations: a modeling study. Preprint posted November 4, 2021. . **doi:** https://doi.org/10.1101/2021.10.25.21265500

- Goldberg Y., Mandel M, Bar-On Y., Bodemheimer O., Freedman L et al., Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. NEJM Oct 27 2021. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114228

- JCVI. Update to JCVI advice on booster vaccination in adults, 15 November 2021. Update to JCVI advice on booster vaccination in adults, 15 November 2021 - GOV.UK (www.gov.uk)

- KCE. Rapid review of the evidence on a covid-19 booster dose after a primary vaccination schedule. August 17 2021. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/Third%20Covid-19%20vaccination_Report_DUTCH.pdf

- Kwong J. The effectiveness of COVID-19 vaccines in Ontario [recorded presentation]. ICES/CEU Rounds [Internet]. Toronto (ON): Sunnybrook Hospital; 2021 Oct 5. https://www.youtube.com/watch?v=rBHv0RgSYT8&list=PLBA654E5A75EBBBFE&index=2.

- Nordström, Peter and Ballin, Marcel and Nordström, Anna, Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3949410 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3949410

- Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science. 2021 Sep 17;373(6561):1372–7.

- Sciensano (van Loenhout et al.) Preliminary report on the level of protection offered by different vaccine brands. **Unpublished data**, presented at the SHC meeting on 22 oct 2021 and 09 nov 2021

- Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet. 2021;398(10309):1407-1416. doi:10.1016/S0140-6736(21)02183-8

- Shaw R, Stuart A, Greenland M, Liu X et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. The Lancet. volume 397, Issue 10289, 29 May–4 June 2021, Pages 2043-2046

- WHO, Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination. Update 4 October 2021. https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination

VI. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten zijn beschikbaar op de website van de HGR: wie zijn we?.

Al de experten hebben ***op persoonlijke titel*** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR (belangenconflicten).

Dit advies werd opgesteld op basis van de besprekingen en conclusies van de NITAG-vergadering van 18 november 2021 en vervolgens per e-mail ter goedkeuring aan NITAG toegezonden. De volgende deskundigen hebben deelgenomen aan de NITAG-vergadering en/of de goedkeuring van het advies. De NITAG-vergadering werd voorgezeten door **Yves VAN LAETHEM**; het wetenschappelijk secretariaat werd verzekerd door Veerle MERTENS, Fabrice PETERS, Muriel BALTES en Jean-Jacques DUBOIS.

BEUTELS Philippe	Gezondheidseconomie	UAntwerpen
BLUMENTAL Sophie	Pediatrische infectieziekten	HUDERF
BOIY Tine	Pediatrie	UZA
BRASSEUR Daniel	Pediatrie	ULB
CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
CARILLO SANTISTEVE Paloma	Algemene geneeskunde, Vaccinatie	ONE
CHATZIS Olga	Pediatrie, Vaccinologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Epidemiologie, Verloskunde, Gynaecologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Algemene geneeskunde	BCFI
DE SCHEERDER Marie-Angélique	Interne geneeskunde, Infectiologie, Reiskliniek, HIV	UZ Gent
DOGNE Jean-Michel	Farmacovigilantie	UNamur, EMA
DONDERS Gilbert	Gynaecologie	RZ Tienen
FRERE Julie	Pediatrie, Infectiologie	CHU Liège
GOVAERTS Frans	Algemene geneeskunde, Preventie en gezondheidsbevordering	Domus Medica
HULSTAERT Frank	Epidemiologie, Gezondheidseconomie	KCE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, Infectiepreventie, Microbiologie	UZ Gent
MALFROOT Anne	Pediatrie, Infectiologie	UZ Brussel
MANIEWSKI Ula	Infectiologie, Tropische infectieziekten, Vaccinologie	ITG-IMT
MICHIELS Barbara	Algemene geneeskunde	UAntwerpen
PELEMAN Renaat	Infectiologie, Vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Epidemiologie	KCE, UNamur
ROSSI Camelia	Infectiologie, Interne geneeskunde	CHU Ambroise Paré
SCHELSTRAETE Petra	Pediatrie, Pneumologie, Vaccinologie	UZ Gent
SMEESTERS Pierre	Pediatrie	HUDERF

SOENTJENS Patrick	Interne geneeskunde, Tropische infectieziekten	ITG - Defensie
SPODEN Julie	Algemene geneeskunde	SSMG
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie, Vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Pediatrie, Infectiologie	CHU TIVOLI
TUERLINCKX David	Pediatrie, Vaccinologie	CHU UCL Namur
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bacteriologie	UAntwerpen
VAN DER LINDEN Dimitri	Pediatrie, Infectiologie	UCLouvain
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie, Vaccinologie	UAntwerpen
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, Vaccinologie, Reisgeneeskunde, HIV	CHU Saint-Pierre, ULB
VANDEN DRIESSCHE Koen	Pediatrie, Immunologie, Pneumologie	UZA
WYNDHAM-THOMAS Chloé	Epidemiologie, Infectiologie	Sciensano

De volgende experten/administraties werden gehoord maar waren niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

DAEMS Joël	RIZIV-INAMI
MAHIEU Romain	CCC-GGC, Directoraat Gezondheidszorg
MALI Stéphanie	AFMPS-FAGG
THEETEN Heidi	Agentschap Zorg en Gezondheid
TOP Geert	Agentschap Zorg en Gezondheid
WUILLAUME Françoise	AFMPS-FAGG

Dit advies werd door een extern vertaalbureau vertaald

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.

Hoge Gezondheidsraad

BIJLAGE

.be

Hoge Gezondheidsraad

U E-MAIL VAN
09/12/2021

ONZE REF. HGR-9683_Annex1
DATUM 15/12/2021

Ter attentie van de heer Frank Vandenbroucke, minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

Ter attentie van professor Dirk Ramaekers, voorzitter van de Taskforce operationalisering 'vaccinatiestrategie COVID-19'

Betreft : Inkorten van het tijdsinterval voor de boostervaccinatie

Mijnheer de minister Vandenbroucke,
Professor Ramaekers,

Op 09/12/2021 ontvingen de Hoge Gezondheidsraad en de Taskforce vaccinatiestrategie COVID-19 een nieuwe adviesaanvraag van minister Frank Vandenbroucke die als volgt geformuleerd was:

"*In het licht van de bedreiging die uitgaat van de nieuwe variant Omicron stelt zich de vraag of het aangewezen is het tijdsinterval voor de boostervaccinatie (2, 4, resp. 6 maanden, in functie van de basisvaccinatie) in te korten. Mag ik de Hoge Gezondheidsraad en de Taskforce vragen om zich hierover te buigen?*

Aan de Taskforce wordt gevraagd om zich in het bijzonder te buigen over de operationele opportuniteiten, maar ook operationele beperkingen en risico's van een wijziging in deze regels. Hierbij dient men bijvoorbeeld aandacht te hebben voor de stabiliteit van de regels, om het vertrouwen bij de bevolking te houden. Ook moet de vraag gesteld worden hoe een versnelling van de boostercampagne zich verhoudt tot een eventuele vaccinatiecampagne in de leeftijdsgroep 5-11 jaar (indien zo beslist zou worden, in functie van de adviezen die komende zijn). In de praktijk hanteert men naar verluidt in een aantal vaccinatiecentra al een zekere flexibiliteit m.b.t. dit interval. De Hoge Gezondheidsraad en de Taskforce kunnen vanzelfsprekend verschillende pistes verkennen om een maximale doelmatigheid en doeltreffendheid van de campagne te bereiken.

Deze vraag is overlegd met mijn collega's die de campagne in de deelstaten organiseren, die zowel aandacht vragen voor de wetenschappelijke argumenten als voor de operationele aspecten."

Op 07/12/2021 publiceerden de ECDC en het EMA wat dit betreft volgende rapporten:

https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-and-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19

EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19 | European Medicines Agency (europa.eu)

In deze verslagen staat dat:

“Huidige gegevens ondersteunen de veilige en doeltreffende toediening van een boosterdosis reeds 3 maanden na de voltooiing van de primaire vaccinatie, mocht zo'n kort interval vanuit het oogpunt van de volksgezondheid wenselijk zijn, niettegenstaande de huidige aanbevelingen om de boosterdosis bij voorkeur na 6 maanden toe te dienen.”

De Raad is er voorstander van de boostercampagne voor mensen ouder dan 18 te versnellen, vooral in de bijzondere context van de opkomst van de VOC Omicron en de huidige onzekerheden die daarmee gepaard gaan.

Om deze redenen steunt de Raad elk besluit van de Taskforce vaccinatiestrategie COVID-19 en de IMC Volksgezondheid **om de boostercampagne in België voor alle personen boven de 18 jaar verder te versnellen**.

Het is aan de Taskforce vaccinatie om de haalbaarheid en het daadwerkelijke effect te beoordelen van

- een verkorting van de termijn voor de boosterdosis voor mensen ouder dan 18 jaar en
- de mogelijke bestellingen van pediatrische doses Comirnaty®-vaccin voor de leeftijdsgroep van 5-11 jaar

op de boostercampagne voor volwassenen boven de 18.

Wat vaccinatie betreft: de primaire vaccinatie en de boostercampagne voor volwassenen blijft momenteel de prioriteit in België. Ook de toepassing van andere doeltreffende maatregelen om de overdracht van het virus te beperken blijft van essentieel belang.

Namens de Hoge Gezondheidsraad,

Prof. Jean Nève
Voorzitter van de HGR

Dr. Yves Van Laethem
Voorzitter van de Belgische NITAG

www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**