

Datum: 12 april 2021  
Telefoon:

Uw kenmerk: 1850358-220251-PDC19  
E-mail:

Ons kenmerk: 1851068/18510369/JVDB/ym/078  
Bijlagen:

Onderwerp: aanbieding advies *Interval tussen de eerste en tweede vaccinatie*  
Publicatienummer: 2021/19

Geachte minister,

Op 26 maart 2021 verzocht u de raad opnieuw om advies over de vraag of het zinvol is om het interval tussen de eerste en tweede dosis vaccin te verlengen. U vraagt de raad te onderzoeken of verder uitstel van de tweede dosis vaccin kan bijdragen aan een snellere bescherming van de samenleving en daarmee een afname in het aantal ziekenhuisopnames. De Commissie Medische Aspecten van COVID-19 heeft zich over de vraag gebogen. Zoals gebruikelijk voor de werkwijze van de Gezondheidsraad zijn in deze commissie experts uit alle relevante gebieden van de klinische gezondheidszorg en de volksgezondheid vertegenwoordigd. Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onderaan deze brief.

Begin februari heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om voor het dosisinterval van het BioNTech/Pfizer-vaccin 6 weken te hanteren en voor het AstraZeneca-vaccin 12 weken.<sup>1,2</sup> Het gehanteerde dosisinterval voor het Moderna-vaccin is 4 weken. Op 8 maart jl. heeft de raad geadviseerd om voor deze drie vaccins de nu toegepaste dosisintervallen niet nog verder te verlengen.<sup>3</sup> Op basis van de toen beschikbare kennis en gegevens, stelde de raad dat verdere verlenging van het interval onzekerheid geeft over de mate van bescherming tussen de twee doses. Als de bescherming na één dosis te veel afneemt voordat de tweede dosis is toegediend, kan dat leiden tot infectie en ziekte. Modelberekeningen van het RIVM lieten destijds een gunstig effect zien van verder uitstel van de tweede dosis op het aantal infecties, al was het gering. Wanneer echter de vaccineffectiviteit na één dosis relatief laag is, of snelt daalt, kan verder uitstel een averechts effect hebben (een groter aantal infecties). Bij de berekeningen werden de destijds beschikbare gegevens over de vaccineffectiviteit gebruikt en werd rekening gehouden met de stand en het beloop van de epidemie, de feitelijke levering van vaccins en de vaccinatievolgorde en -snelheid. Daarnaast schreef de raad dat onvoldoende bescherming in theorie het risico vergroot op het verschijnen en verspreiden van virusvarianten die minder goed te bestrijden zijn. En tot slot werd benoemd dat onvoldoende bescherming kan leiden tot verdere verspreiding van virusvarianten die al circuleren, zoals de Zuid-Afrikaanse variant (B.1.351) en de Braziliaanse variant (P.1).<sup>4</sup>

Sinds het advies van 8 maart jl. zijn er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar gekomen en heeft het RIVM op basis van die gegevens nieuwe modelberekeningen gemaakt. De commissie heeft dit geheel opnieuw afgewogen tegen de bestaande onzekerheden die verlenging van het interval met zich meebrengt: onvoldoende bescherming, ontstaan van nieuwe virusvarianten en verdere verspreiding van bestaande virusvarianten.

Nieuwe wetenschappelijke gegevens uit het Verenigd Koninkrijk (publicatie nog niet *peer-reviewed*) laten zien dat één dosis van het BioNTech/Pfizer-vaccin tot tenminste 7 weken na

vaccinatie beschermt tegen infectie.<sup>5</sup> Eerder bleek ook uit twee andere studies (beide nog niet *peer-reviewed*) dat één dosis tot tenminste 6 weken na vaccinatie beschermt tegen ernstige ziekte en ziekenhuisopname.<sup>6,7</sup> De effectiviteit van één dosis BioNTech/Pfizer-vaccin werd in deze studies geschat op 60 tot 70%. Omdat deze studies nog niet *peer-reviewed* zijn en er ook (methodologische) beperkingen zijn, kunnen er nog geen conclusies aan verbonden worden over hoe lang en hoe goed de bescherming na één dosis precies is. Een tweede dosis blijft dus nodig voor een sterke immunrespons en om voldoende beschermd te zijn voor een langere periode. De gegevens wijzen echter wel in dezelfde richting en zijn zodanig gunstig dat de commissie heeft gekeken wat er bereikt zou kunnen worden met nog verdere verlenging van het interval van het BioNTech/Pfizer-vaccin. Hierbij is het aantal verwachte ziekenhuisopnames door COVID-19 in de periode april t/m augustus 2021 als belangrijkste uitkomstmaat beschouwd. Uit modellering uitgevoerd door het RIVM blijkt dat over een periode van een half jaar een paar honderd tot duizend ziekenhuisopnames voorkomen kunnen worden vergeleken met de huidige situatie, indien de bescherming tegen infectie na de eerste dosis minimaal 65% is.<sup>7,8</sup> Dat komt overeen met het voorkomen van ongeveer 1 tot 5 ziekenhuisopnames per dag. Ter vergelijking, in laatste weken waren er ongeveer 200 ziekenhuisopnames per dag. Bij de berekeningen zijn de nieuwe inzichten over vaccineffectiviteit na één dosis gebruikt, en is rekening gehouden met de stand en het beloop van de epidemie en de daarbij horende maatregelen, de feitelijke levering van vaccins en de vaccinatievolgorde en –snelheid. Dit gunstige effect op ziekenhuisopnames wordt veroorzaakt omdat meer mensen eerder beschermd worden door één dosis vaccin. Het effect kan in praktijk minder groot zijn dan uit de modellering naar voren komt, omdat nog niet zeker is dat de bescherming na de eerste dosis voldoende lang aanhoudt. Ook is er in de modellering geen rekening gehouden met een gunstig seizoenseffect, wat ook zal kunnen bijdragen aan minder infecties en het te behalen effect van het verlengen van het interval zal verkleinen. Een ander belangrijk gegeven is dat het effect niet eerder dan eind mei zal optreden, omdat er de komende weken nog relatief weinig mensen opgeroepen worden voor een tweede dosis BioNTech/Pfizer-vaccin. Er worden vooralsnog vooral eerste doses vaccin toegediend en het moment voor de tweede vaccinatie is vaak nog niet aangebroken. Vervolgens duurt het na vaccinatie nog enige tijd voordat het vaccin beschermt en het effect op ziekenhuisopnames gaat optreden. Vervroegde vaccinatie door verlenging van het interval zal daarom geen uitkomst kunnen bieden bij het voorkomen van ziekenhuisopnames in de komende twee maanden.

Hoewel verlenging van het interval een beperkt effect kan hebben op het aantal ziekenhuisopnames en dat effect volgens de modelberekeningen niet eerder dan vanaf eind mei optreedt, is de commissie van mening dat het effect kan opwegen tegen de nog niet te kwantificeren onzekerheden die verlenging van het interval met zich meebrengen. Verlenging van het dosisinterval van de vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna kan er ook aan bijdragen dat er in de komende weken voldoende vaccins beschikbaar blijven als er tegenslagen zijn in de uitvoering van het vaccinatieprogramma. Gegeven het mogelijke gunstige geringe effect op het aantal ziekenhuisopnames, geeft de commissie de minister in overweging het dosisinterval van de vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna tijdelijk te verlengen naar 12 weken, zolang er schaarste is aan vaccin. Dit betekent dat voor alle drie de vaccins – BioNTech/Pfizer, Moderna en AstraZeneca – het interval 12 weken zou worden. Dit geldt niet voor mensen uit de hoog-risicopatiëntgroepen van wie het immuunsysteem ernstig immuungecompromitteerd is, te weten patiënten met hematologische maligniteit gediagnosticeerd in de laatste 5 jaar, patiënten met ernstig nierfalen of dialyse, patiënten na

orgaan- of beenmergtransplantatie of die op de wachtlijst staan voor orgaantransplantatie, en patiënten met een primaire immuundeficiëntie.<sup>1</sup> Vanwege de verminderde werking van het immuunsysteem zijn zij niet gebaat bij verdere verlenging van het interval. Wanneer er voldoende vaccin beschikbaar is, zou het interval teruggebracht moeten worden naar dat wat in de productinformatie van de verschillende vaccins wordt aanbevolen.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,  
voorzitter

prof. dr. J.M. Geleijnse,  
vicevoorzitter

## Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: AstraZeneca-vaccin*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/04.
- 2 Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: BioNTech/Pfizer*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/29.
- 3 Gezondheidsraad. *Spoedvragen COVID-19-vaccinatie*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/12.
- 4 Moore JP. *Approaches for Optimal Use of Different COVID-19 Vaccines: Issues of Viral Variants and Vaccine Efficacy*. JAMA 2021; 325(13): 1251-1252.
- 5 Shrotri M, Krutikov M, Palmer T, Giddings R, Azmi B, Subbarao S, et al. *Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of Long-Term Care Facilities (VIVALDI study)*. medRxiv 2021:
- 6 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. *Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England*. medRxiv 2021:
- 7 Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. *Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People*. Lancet 2021 [preprint].
- 8 Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. *Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study)*. SSRN; 2021.

### **Samenstelling Commissie Medische aspecten van COVID-19 bij het advies Interval tussen de eerste en tweede vaccinatie:**

- prof. dr. B.J. Kullberg, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Amsterdam UMC
- prof. dr. C. Schultsz, hoogleraar global health, arts-microbioloog, Amsterdam UMC-AMC
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige\**
- prof. dr. E.A.M. Sanders, chief science officer, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige\**
- prof. dr. J. Wallinga, hoogleraar modellering van infectieziekten, LUMC, Leiden, hoofd afdeling modellering infectieziekten, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige\**
- dr. K. Ainslie, modelleur, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige\**

### **Waarnemers**

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

### **Secretaris**

- dr. J. van der Berg, 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.