

Datum: 2 juni 2021
Telefoon:

Uw kenmerk: 1007717-PDC19
E-mail:

Ons kenmerk: 2352465/2372115/JVDB/ym/078
Bijlagen: -

Onderwerp: aanbieding advies *Leeftijdsgrens en tweede dosis AstraZeneca-vaccin*
Publicatienummer: 2021/24

Geachte minister,

Op 26 april 2021 verzocht u de raad te adviseren over de leeftijdsgrens, de tweede dosis en het interval van het AstraZeneca-vaccin. Op donderdag 20 mei jl. heb ik uw vraag over het interval beantwoord.¹ In dit advies worden de vragen over de leeftijdsgrens en de tweede dosis beantwoord. De Commissie Medische Aspecten van COVID-19 heeft zich over de vragen 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. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

Eerder advies van de Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad heeft op 9 april jl. geadviseerd over de inzet van het AstraZeneca-vaccin binnen de COVID-19-vaccinatiestrategie.² Aanleiding hiervoor was een nieuwe vermelding in de productinformatie van de zeer zeldzame bijwerking trombose in combinatie met trombocytopenie (*thrombosis with thrombocytopenia syndrome*, TTS).^{3,4} Op basis van de destijds beschikbare gegevens adviseerde de Gezondheidsraad om het AstraZeneca-vaccin in te zetten bij mensen van 60 jaar en ouder, omdat de gezondheidswinst die met vaccinatie van AstraZeneca te behalen was, opwoog tegen het risico van de bijwerking, ook gezien de schaarste aan vaccins en epidemiologische situatie van destijds. Voor mensen jonger dan 60 jaar werd geadviseerd om te vaccineren met een ander COVID-19-vaccin, omdat de verhouding tussen nut en risico's minder gunstig werd door de bijwerking en er alternatieve vaccins beschikbaar waren. De inschatting was dat de impact op het vaccinatieschema en de vaccinatiesnelheid minimaal zou zijn, omdat voor mensen jonger dan 60 jaar het vaccin van AstraZeneca werd vervangen door één van de andere vaccins die op dat moment beschikbaar waren.

De raad adviseerde tegelijk om alle mensen die een eerste dosis van het AstraZeneca-vaccin hebben gehad, ook de tweede dosis AstraZeneca toe te dienen.² Destijds waren er geen meldingen van TTS na vaccinatie van de tweede dosis, terwijl er al enkele miljoenen tweede doses waren toegediend.

Leeftijdsgrens

Op 8 april jl. heeft het Europees Medicijn Agentschap (EMA) een eerste rapport uitgebracht over meldingen van hersentrombose (cerebrale veneuze sinus trombose (CVST)), trombose in een van de buikaders (splanchnische venentrombose (SVT)) en trombo-embolische events die

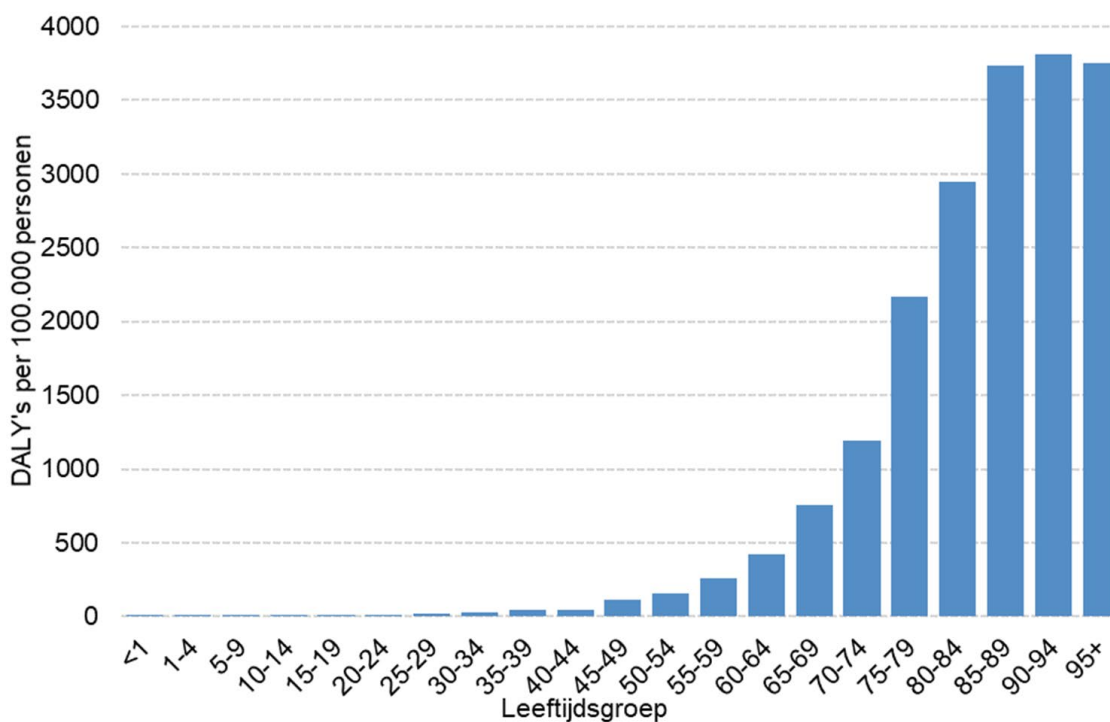
wel of niet samengingen met trombocytopenie na vaccinatie met AstraZeneca.⁴ Op 23 april jl. heeft het EMA een nadere risicoanalyse gepubliceerd over trombose in combinatie met trombocytopenie (TTS) na vaccinatie met een eerste dosis van het AstraZeneca-vaccin.⁵ Hiervoor zijn meldingen van TTS geanalyseerd die gevalideerd zijn volgens de gestandaardiseerde definitie (*Brighton Collaboration case definition*). In het rapport worden de meldingen van TTS na vaccinatie weergegeven per leeftijdsgroep (zie Tabel 1). Deze incidentiecijfers worden gepresenteerd naast het aantal infecties, ziekenhuisopnames en sterfte als gevolg van COVID-19 bij een lage, middelhoge en hoge infectiedruk van SARS-CoV-2. Hoewel het nieuw is dat de incidentiecijfers van TTS in het rapport per leeftijdsgroep van 10 jaar worden gepresenteerd, levert dit geen nieuwe inzichten op het optreden van TTS, of risicofactoren daarvoor. De commissie stelt dan ook vast dat er geen wezenlijk nieuwe informatie beschikbaar is over TTS na vaccinatie met een eerste dosis AstraZeneca. Er is daarom geen aanleiding om het eerdere advies over de leeftijdsgrens voor het AstraZeneca-vaccin te herzien.

Volgens de commissie is de individuele nut-risicoverhouding nog steeds gunstig voor mensen van 60 jaar en ouder. Voor hen weegt de te behalen gezondheidswinst op tegen de risico's op TTS. Voor mensen jonger dan 60 jaar is de nut-risicoverhouding ongunstiger en zijn er andere vaccins zonder de bijwerking TTS beschikbaar. De te behalen gezondheidswinst door vaccinatie per leeftijdsgroep kan worden weergegeven door DALY's (*disability adjusted life years*); een maat voor verloren levensjaren en levensjaren geleefd in verminderde gezondheid als gevolg van COVID-19 (zie Figuur 1). Uit de gegevens valt af te leiden dat de ziektelast van COVID-19 met de leeftijd toeneemt en het risico op TTS afneemt. Andersom geldt dat naarmate mensen jonger zijn, de ziektelast van COVID-19 afneemt, terwijl het risico op TTS toeneemt. In de situatie dat er geen andere vaccins beschikbaar zijn, zou de nut-risicoverhouding anders kunnen uitpakken. Echter, in Nederland zijn er andere vaccins beschikbaar die een gunstige nut-risicoverhouding hebben voor jongere leeftijdsgroepen. Daarom hebben andere vaccins de voorkeur bij mensen jonger dan 60 jaar.

Tabel 1: Incidentie van trombose in combinatie met trombocytopenie* (TTS) na vaccinatie met een eerste dosis van het AstraZeneca-vaccin. Gegevens afkomstig van het EMA.⁵

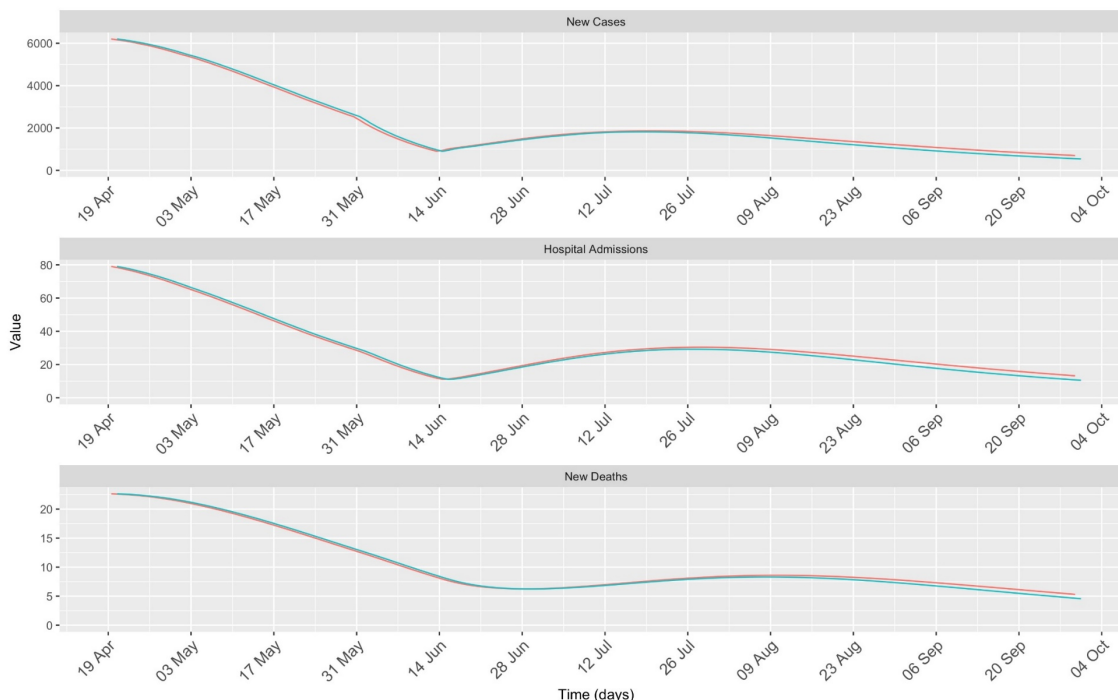
Leeftijdsgroep (in jaren)	Incidentie TTS na eerste dosis AstraZeneca-vaccin per 100.000 personen
20-29	1,9
30-39	1,8
40-49	2,1
50-59	1,1
60-69	1,0
70-79	0,5
80+	0,4

* De meldingen van TTS zijn gevalideerd volgens de gestandaardiseerde definitie (*Brighton Collaboration case definition*).



Figuur 1: De ziektebelasting in *disability adjusted life years* (DALY's) van de laboratorium-bevestigde gevallen van COVID-19 tot 1 juli 2020 per leeftijdsgroep. Bron: RIVM.

De commissie heeft ook gekeken of herziening van de leeftijdsgrens van invloed is op de vaccinatiesnelheid en daarmee het beloop van de epidemie. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft begin mei gemodelleerd wat de effecten zouden zijn geweest van het verlagen van de leeftijdsgrens van 60 naar 50 jaar van het AstraZeneca-vaccin.⁶ Voor de periode tot eind september 2021 is berekend wat het effect is op het dagelijks aantal infecties, ziekenhuisopnames en sterfte als gevolg van COVID-19 (zie Figuur 2). Hierbij is rekening gehouden met de destijds actuele leveringen van vaccins, de effectiviteit van de verschillende vaccins, de vaccinatievolgorde en -snelheid en versoepelingen van de maatregelen vanaf begin juni. Het model is bedoeld om verschillende scenario's van de inzet van vaccins met elkaar te vergelijken en geeft geen (voorspelling van de) exacte aantallen infecties, ziekenhuisopnames en sterfte. Voor de vaccineffectiviteit tegen infecties is uitgegaan van de volgende gegevens: BioNTech/Pfizer 70% na de 1^e dosis, 85% na de 2^e dosis; Moderna 89,6% na de 1^e dosis, 94,1% na de 2^e dosis; AstraZeneca 58,3% na de 1^e dosis, 62,1% na de 2^e dosis; Janssen 66,1% (geen 2^e dosis nodig).



Figuur 2: Aantal dagelijkse infecties (boven), ziekenhuisopnames (midden) en sterfgevallen (onder) als gevolg van COVID-19, berekend voor de periode tot eind september 2021 voor de huidige vaccinatiecampagne (rode lijn) en voor de situatie waarbij de leeftijdsgrens voor het vaccin van AstraZeneca wordt verlaagd van 60 naar 50 jaar (blauwe lijn).⁶ Bij de modellering is rekening gehouden met de leveringen van vaccins, de effectiviteit van de verschillende vaccins, de vaccinatievolgorde en -snelheid en versoepelingen van de maatregelen vanaf begin juni. Het model is bedoeld om verschillende scenario's van de inzet van vaccins met elkaar te vergelijken en geeft geen (voorspelling van de) exacte aantallen infecties, ziekenhuisopnames en sterfte.

De uitkomsten laten nauwelijks effect zien op het aantal infecties, ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19 bij inzet van het vaccin van AstraZeneca voor de leeftijdsgroep 50-59 jaar. Dat komt omdat de gezondheidswinst door een snellere eerste vaccinatie met AstraZeneca wegvalt tegen een snellere volledige bescherming na vaccinatie met BioNTech/Pfizer, Moderna of Janssen. Het interval tussen twee doses AstraZeneca (12 weken in het model) is namelijk minimaal twee keer langer dan het dosisinterval van BioNTech/Pfizer en Moderna (vaccinatie met Janssen bestaat maar uit één dosis), dus duurt het bij AstraZeneca langer voordat volledige bescherming is bereikt. Daarbij komt dat de andere vaccins een hogere effectiviteit tegen infecties hebben dan AstraZeneca. Er is bij verlaging van de leeftijdsgrens naar 50 jaar dus nauwelijks gezondheidswinst, maar wel extra gevallen van TTS.

Gegeven dat er geen wezenlijk nieuwe informatie is over TTS en dat een verlaging van de leeftijdsgrens van het AstraZeneca-vaccin nauwelijks gezondheidswinst op populatieniveau oplevert, adviseert de commissie om de leeftijdsgrens van 60 jaar voor het AstraZeneca-vaccin te handhaven. Nieuwe inzichten over TTS, wijzigingen in de beschikbaarheid van vaccins en een ongunstige stand van epidemie kunnen aanleiding zijn de leeftijdsgrens te heroverwegen.

Tweede dosis

Het EMA heeft in het rapport van 23 april jl. melding gemaakt van 3 gevallen van TTS na vaccinatie met de tweede dosis AstraZeneca bij ruim 2 miljoen mensen.⁵ Dit zijn te weinig gegevens om te bepalen wat het onderliggende mechanisme en het risico op TTS is na de tweede dosis. Het EMA concludeert daarom dat de tweede dosis toegediend kan worden: 4 tot 12 weken na de eerste dosis, zoals in de productinformatie staat vermeld. Inmiddels zijn er in het Verenigd Koninkrijk 17 meldingen van TTS na ongeveer 10 miljoen vaccinaties met een tweede dosis.⁷

De commissie constateert dat de tot nu toe beschikbare informatie geen aanleiding geeft om de tweede dosis van het AstraZeneca-vaccin niet toe te dienen. Dat geldt voor alle leeftijdsgroepen die tot nog toe een eerste dosis hebben ontvangen. Het aantal meldingen van TTS na een tweede dosis AstraZeneca-vaccin is aanzienlijk kleiner dan het aantal meldingen na de eerste dosis (ongeveer 1 tot 2 op 1.000.000 versus ongeveer 1 tot 2 op 100.000). Daarnaast zijn er geen betere of even goede alternatieven beschikbaar. Zo geeft het achterwege laten van een tweede dosis onvoldoende bescherming tegen COVID-19. Of het toedienen van een mRNA-vaccin als tweede dosis (heterologe vaccinatie) voldoende werkzaam en veilig is, is nog niet bekend. Eerste gegevens over de veiligheid suggereren dat een eerste dosis AstraZeneca gevolgd door een tweede dosis BioNTech/Pfizer meer lokale en systemische reacties geven, zoals vermoeidheid, dan twee doses AstraZeneca.⁸ Daarnaast zijn er voor heterologe vaccinatie geen gegevens om het benodigde interval tussen de eerste en tweede dosis op te baseren.

Samenvattend adviseert de commissie om de leeftijdsgrens van 60 jaar voor het AstraZeneca-vaccin te handhaven. Bij mensen die al een met eerste dosis AstraZeneca-vaccin gevaccineerd zijn, acht de commissie het wenselijk om, ongeacht de leeftijd, de tweede dosis van het vaccin conform de productinformatie toe te dienen.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,
voorzitter

prof. dr. J.M. Geleijnse,
vicevoorzitter

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. *Interval AstraZeneca-vaccin*. 2021; publicatie nr. 2021/23.
- 2 Gezondheidsraad. *Inzet AstraZeneca-vaccin*. 2021; publicatie nr. 2021/17.
- 3 European Medicines Agency (EMA). *Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) EPAR - Product information*. Amsterdam, 2021.
- 4 European Medicines Agency (EMA). *Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines)*. Amsterdam, 8 april 2021.
- 5 European Medicines Agency (EMA). *Use of Vaxzevria to prevent COVID-19 - Article 5(3) procedure: Assessment report*. Amsterdam, 23 april 2021.
- 6 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *The expected outcome of COVID-19 vaccination strategies, versienummer 1.6*. 2021.
- 7 Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). *Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting*
<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>. Geraadpleegd: 1 juni 2021.
- 8 Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. *Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data*. The Lancet 2021:

Samenstelling Commissie Medische aspecten van COVID-19 bij het advies Leeftijdsgrens en tweede dosis AstraZeneca-vaccin:

- 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
- prof. dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, huisarts, Radboudumc, Nijmegen
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Amsterdam UMC
- prof. dr. M.H.N. Schermer, hoogleraar filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. C. Schultsz, hoogleraar global health, arts-microbioloog, Amsterdam UMC-AMC
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige**
- prof. dr. E.A.M. Sanders, chief science officer, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- dr. M.S. Lambooi, socioloog, Centrum Voeding, Preventie en Zorg, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie, internist, LUMC, Leiden, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- prof. dr. F.G.M. Russel, hoogleraar farmacologie en toxicologie, Radboud Universiteit, Nijmegen, *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. S. Gevers, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- dr. E. Wijnans, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- drs. D. van Bentem, VWS, Den Haag
- dr. H.N. Hoffenkamp, VWS, Den Haag
- dr. N. Kenters, VWS, Den Haag

Secretarissen

- dr. J. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag

*Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.