

Is het medisch-ethisch verdedigbaar om gezonde kinderen te vaccineren tegen Covid-19?

Dr. Jona Walk, M.D., PhD, internist in opleiding

Achter de vraag of we ook gezonde kinderen van 12 tot 17 jaar moeten vaccineren tegen Covid-19, schuilt naast de medische, immunologische en epidemiologische overwegingen ook nog een zware ethische vraagstelling: hoeveel nadeel mogen we een kind opleggen ten behoeve van de maatschappij? Om deze vraag te beantwoorden kunnen zowel individuele als de maatschappelijke voor- en nadelen van massavaccinatie worden meegewogen.

De recente goedkeuring van de Europese Geneesmiddelen Autoriteit (EMA) van het Comirnaty® vaccin (Pfizer) voor 12 tot 15 jarigen is, net als voor volwassenen, een ‘voorwaardelijke goedkeuring’. Deze wordt gegeven in afwachting van het volledige onderzoeks dossier wanneer er een acute noodzaak voor een vaccin is én de te verwachten baten opwegen tegen de te verwachten risico’s [1]. Voor kinderen met een verzwakt immuunsysteem of andere onderliggende ziekten kan dit het geval zijn [2]. Bij gezonde kinderen is de kans op IC-opname of overlijden echter nihil [3] en moet er kritischer worden gekeken naar de risico-baten analyse.

De goedkeuring werd gegeven op basis van een studie die Pfizer in 2000 kinderen uitvoerde [4]. Het primaire eindpunt was immunogeniciteit, en het onderzoek toonde dat 12 tot 15 jarigen vergelijkbare neutraliserende antistoffen hadden na vaccinatie vergeleken met volwassenen. Als secundaire uitkomstmaat werd gekeken naar de incidentie van Covid-19 met milde klachten, waarvan er 16 gevallen waren in de placebo groep en geen onder gevaccineerde kinderen. Hoewel er bij deze studie, net als de initiële fase 3 studie, sprake is van een ernstig methodologisch probleem, namelijk de combinatie van inadequate blindering en een subjectieve uitkomstmaat [5, 6], suggereren deze data dat

het vaccin ook kinderen beschermt tegen verkoudheidsklachten door SARS-CoV-2 infectie. In de studie werd niet gekeken naar het effect van vaccinatie op het oplopen van een asymptomatische infectie, het ontstaan van langdurige klachten, het ontwikkelen van inflammatoire aandoeningen (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), of transmissie van het virus.

Op individueel niveau moet daarom alleen het voordeel van reductie van milde Covid-19 worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen van vaccinatie. De hoge incidentie van significante klachten na vaccinatie [4, 7] maakt een netto reductie van ziektelast op populatie niveau al minder waarschijnlijk. Echter veel belangrijker is het lagere, maar niet afwezige, risico op ernstige aandoeningen. Na vaccinatie met lipide nanopartikel (LNP)-mRNA vaccins is de kans op anafylaxie vele malen hoger is dan met conventionele vaccins [8, 9], en momenteel wordt ook een verband met myocarditis [10] en levensbedreigende tromboses [11] onderzocht. De data van Pfizer's eigen studie suggereren ook een mogelijk nadelig effect van vaccinatie [4]. Zowel bij kinderen van 12 tot 15 jaar, als bij jongeren 16 tot 25 jaar was er in de groep gevaccineerde proefpersonen een trend richting een hogere incidentie van 'severe adverse events' ter gevolge van alle oorzaken, vergeleken met de placebo groep. Het belang hiervan is nog onduidelijk, maar het zou aanleiding moeten zijn tot verder onderzoek in een grotere populatie. Gegeven de unieke biodistributie van LNP-mRNA partikels in verschillende weefsels en de beperkte ervaring met dit soort vaccins moeten we beducht zijn op geheel onverwachte bijwerkingen en verdienen dit soort observaties direct aandacht [12, 13]. Daarnaast is al langer bekend dat vaccinaties bij kinderen zowel positieve als negatieve effecten op de algemene afweer kunnen hebben [14]. Voor Comirnaty® suggereren recente data dat de specifieke bescherming tegen Covid-19 ontwikkelt ten koste van de onderdrukking van non-specifieke immuniteit [15], en de eventuele consequenties hiervan voor de bescherming tegen heterologe pathogenen en de response op andere vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma is nog onbekend.

Deze gegevens maken duidelijk dat op individueel niveau de baten van vaccinatie nu niet opwegen tegen de risico's voor gezonde kinderen. Toch zou er alsnog een maatschappelijk voordeel kunnen zijn als vaccinatie van kinderen de virus transmissie dusdanig reduceert dat ziekenhuisopnames en sterfte onder ouderen afnemen. Allereerst is het belangrijk te benoemen dat in Nederland nog nooit breed een vaccin is toegediend zonder de verwachting dat het individuele kind daar een gezondheidsvoordeel bij heeft. Binnen de wereld van de vaccinontwikkeling speelt de vraag al decennia: kan een geheel 'altruïstisch vaccin' (een vaccin met voordeel op populatie niveau zonder enig direct voordeel voor de gevaccineerde) worden geïmplementeerd? De meningen hierover zijn verdeeld [16, 17]. Wanneer we meenemen dat de coronamaatregelen van de afgelopen anderhalf jaar ernstige nadelen voor onze kinderen hebben opgeleverd, is het de moeite waard deze discussie nu te voeren, maar dan moeten de voordelen van deze 'altruïstische vaccinatie' wel evident opwegen tegen de nadelen.

Momenteel is er nog geen duidelijkheid over de mate waarin deze vaccins transmissie verminderen. Dubbelblinde studies lieten geen verschil zien in het aantal asymptomatische infecties na vaccinatie versus controles [18, 19], al was er wel een beperkte reductie van virale load [20, 21]. Echter bleef de mediane CT rond de 27, ruim onder de grens die veelal wordt gehanteerd als 'niet-besmettelijk'. Latere observationele studies suggereerden wel een afname van asymptomatische infecties, maar deze zijn ernstig vatbaar voor confounding en andere methodologische problemen, om niet te spreken over publicatie bias richting een positieve uitkomst. Wanneer in dit soort studies werd gekeken naar besmettelijkheid door middel van bron-contact onderzoek, suggereren nog ongepubliceerde stukken een afname in de order van 30-50% [22-24]. Echter dit was in de eerste weken na vaccinatie wanneer titers van neutraliserende antistoffen het hoogst zijn, en er is geen data over hoe lang deze bescherming daadwerkelijk aanhoudt. Daarentegen zijn er wel data die suggereren dat doorgemaakte Covid-19 op de

middellange termijn goed beschermt tegen asymptomatische infectie [25], en gegevens van Sanquin laten zien dat een hoog percentage van de jongeren in Nederland reeds een infectie met SARS-CoV-2 heeft gehad [26]. Al met al is de toegevoegde waarde van vaccineren om transmissie te voorkomen op zijn minst onduidelijk, zo niet afwezig.

De duur van de bescherming van vaccinatie is mede afhankelijk van het ontstaan van immuunontwikkende virus mutaties. Vaccineren met als doel het virus te eradiceren wordt door steeds meer wetenschappers om verschillende redenen beschouwd als onhaalbaar [27, 28]. Zelfs vroegere voorstanders van dit beleid in Nederland benadrukken nu dat SARS-CoV-2 in enige mate als endemisch virus onder ons zal blijven. Hoewel onderdrukken van de R-waarde de mutatie snelheid van het virus verlaagt waardoor er minder snel varianten ontstaan, kan dit om twee redenen niet worden gebruikt als argument om Nederlandse kinderen te vaccineren. Ten eerste, er zijn momenteel al varianten in omloop waar de vaccins verminderde, of geen, werkzaamheid tegen hebben [29, 30]. Massavaccinatie zal op de middellange termijn juist selecteren voor deze varianten, welke dan dominant worden. Ten tweede, zo lang er in grote gebieden op de wereld niet wordt gevaccineerd blijven nieuwe varianten ontstaan, en tenzij we bereid zijn de grenzen bijna helemaal te sluiten zullen nieuwe varianten toch ons land binnenkomen. Het vaccineren van alle 12 tot 17 jarigen in Nederland zal weinig doen om dit probleem tegen te gaan. In het geval van verminderde werkzaamheid van vaccinatie tegen nieuwe varianten is de verwachting dat bescherming tegen ernstige ziekte (wat mogelijk vooral gebaseerd is op T cellen met goede kruisreactiviteit) langer behouden blijft dan bescherming tegen licht symptomatische of asymptomatische infectie. Dit onderbouwt op de lange termijn het primair gebruik van Covid-19 vaccins om ziekte, en niet transmissie, te voorkomen.

Uiteindelijk zal SARS-CoV-2 over gaan tot een endemisch virus, met alle consequenties daarvan. Andere landen hebben om goede redenen inmiddels afgezien van massavaccinatie van kinderen tegen het virus. Wanneer we kijken naar de huidige situatie in Nederland is het duidelijk dat de baten van vaccinatie voor het individuele gezonde kind absoluut niet opwegen tegen de reële risico's waaraan hij of zij wordt blootgesteld. Maar ook het maatschappelijke voordeel van breed kinderen vaccineren is op zijn minst nog onduidelijk. Op basis van wat we nu weten over het virus en de vaccins, vind ik het daarom medisch-ethisch onverdedigbaar om gezonde kinderen massaal te gaan vaccineren.

Referenties

1. EMA, *EMA considerations on COVID-19 vaccine approval*. 2020, European Medicines Agency.
2. Gezondheidsraad. *Vaccinatie van kinderen met een medisch risico en ringvaccinatie*. 2021; Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/organisatie/vaccinaties/documenten/adviezen/2021/06/09/vaccinatie-van-kinderen-met-een-medisch-risico-en-ringvaccinatie>.
3. RIVM. *Coronavirus bij kinderen*. 2021; Available from: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/kinderen>.
4. Frenck, R.W., Jr., et al., *Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents*. N Engl J Med, 2021.
5. Doshi, P., *Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines - we need more details and the raw data*, in *The BMJ Opinion*. 2021, BMJ.
6. Walk, J.a.M., B, *COVID-19 vaccins: Wat weten we en wat moeten we onderzoeken?* Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie, 2021.
7. Polack, F.P., et al., *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. N Engl J Med, 2020.
8. Castells, M.C. and E.J. Phillips, *Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines*. N Engl J Med, 2020.
9. Kleine-Tebbe, J., et al., *Severe allergic reactions to the COVID-19 vaccine - statement and practical consequences*. Allergol Select, 2021. **5**: p. 26-28.
10. EMA. *Covid-19 vaccines: update ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis*. 2021 11 June 2021; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis>.

11. EMA. *Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021*. 2021; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>.
12. Doshi, P., *Covid-19 vaccines: In the rush for regulatory approval, do we need more data?* BMJ, 2021. **373**: p. n1244.
13. Lo Re, V., et al., *Global covid-19 vaccine rollout and safety surveillance—how to keep pace*. BMJ, 2021. **373**: p. n1416.
14. Benn, C.S., et al., *Vaccinology: time to change the paradigm?* Lancet Infect Dis, 2020. **20**(10): p. e274-e283.
15. Föhse, F.K., et al., *The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses*. medRxiv, 2021: p. 2021.05.03.21256520.
16. Jamrozik, E., et al., *Ethical aspects of malaria control and research*. Malar J, 2015. **14**: p. 518.
17. Kaslow, D.C., et al., *A vaccine candidate from the sexual stage of human malaria that contains EGF-like domains*. Nature, 1988. **333**(6168): p. 74-6.
18. Voysey, M., et al., *Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK*. Lancet, 2020.
19. Voysey, M., et al., *Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials*. Lancet, 2021. **397**(10277): p. 881-891.
20. Emary, K.R.W., et al., *Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial*. Lancet, 2021. **397**(10282): p. 1351-1362.

21. Levine-Tiefenbrun, M., et al., *Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine*. Nat Med, 2021.
22. Harris, R.J., *Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England*. unpublished pre-print, 2021.
23. Monge, S., et al., *Direct and indirect effectiveness of mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection in long-term care facilities in Spain*. medRxiv, 2021: p. 2021.04.08.21255055.
24. V Shah, A.S., et al., *Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households*. medRxiv, 2021: p. 2021.03.11.21253275.
25. Hall, V.J., et al., *COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study*. Lancet, 2021.
26. Sanquin. *Corona-antistoffen bij 54% van de donors*. 2021 01 June 2021; Available from: <https://www.sanquin.nl/over-sanquin/nieuws/2021/06/corona-antistoffen-bij-54-procent-van-donors>.
27. Aschwanden, C., *Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 520-522.
28. Atlani-Duault, L., et al., *Immune evasion means we need a new COVID-19 social contract*. Lancet Public Health, 2021.
29. Kustin, T., et al., *Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals*. Nat Med, 2021.
30. Madhi, S.A., et al., *Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant*. N Engl J Med, 2021.