Datum: 10 december 2021, nr. 2021/50
Status: definitief
Advies verschijnt later in opgemaakte versie

advies

Gezondheidsraad

Vaccinatie van 5- tot en met 11-jarigen tegen COVID-19

Samenvatting

Onlangs heeft het Europees Medicijn Agentschap (EMA) het BioNTech/Pfizer-vaccin tegen COVID-19 in aangepaste dosering (10 microgram/dosis) goedgekeurd voor gebruik bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Daarom heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over welke kinderen onder de 12 eventueel in aanmerking komen voor COVID-19-vaccinatie. Op 3 december 2021 heeft de Gezondheidsraad de minister al geadviseerd om het BioNTech/Pfizer-vaccin aan te bieden aan kinderen in de leeftijd van 5-11 jaar met een onderliggende aandoening die een verhoogd risico geeft op ernstige COVID-19. In dit advies heeft de Subcommissie Vaccinaties COVID-19 zich gebogen over een vaccinatieaanbod aan de overige kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar. Daarbij heeft de commissie zich gebaseerd op de vaste criteria die de Gezondheidsraad gebruikt bij de advisering over vaccinaties.

Kans op ernstige ziekte voor kleine groep kinderen
Bij de meeste kinderen kent een SARS-CoV-2-infectie een zeer mild verloop. Een kleine groep kinderen ontwikkelt ernstige COVID-19 waarvoor een ziekenhuisopname nodig is. Daarnaast zal bij een aantal kinderen een SARS-CoV-2-infectie zich ontwikkelen tot MIS-C, een zeer ernstige ontstekingsreactie in de vitale organen. MIS-C is een zeldzame maar levensbedreigende complicatie van een SARS-CoV-2-infectie waardoor kinderen op de ic terecht kunnen komen. Zonder vaccinatie zal het naar schatting gaan om 100 tot 150 kinderen. Bovendien ondervinden kinderen door hoge viruscirculatie en daaruit voortvloeiende preventieve maatregelen indirect gezondheidsnadeel van COVID-19: beperkte toegang tot bijvoorbeeld school, sport en sociale contacten kan leiden tot een slechtere gezondheid en sociaal-emotionele ontwikkeling en leerachterstanden.

Vaccin is voldoende werkzaam
De resultaten van een klinische trial onder ruim 2.200 kinderen van 5-11 jaar lieten zien dat de werkzaamheid van het BioNTech/Pfizer-vaccin 90,7% is. De immuunrespons was vergelijkbaar met die in adolescenten en jongvolwassenen. Daarom is de verwachting dat het vaccin bij kinderen van 5-11 jaar in de praktijk een goede bescherming biedt tegen COVID-19.

Vaccin is voldoende veilig
Net als alle geneesmiddelen heeft het vaccin van BioNTech/Pfizer bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5-11 jaar zijn pijn op de plaats van

de injectie, vermoeidheid en hoofdpijn. Bijwerkingen komen vaker voor na de tweede dosis en verdwijnen na een tot twee dagen. Hoewel wetenschappelijke gegevens van grote groepen ontbreken, is de verwachting dat eventuele zeldzame bijwerkingen in deze leeftijdsgroep beperkt zullen zijn. In zeer zeldzame gevallen kan mogelijk myocarditis (ontsteking van de hartspier) optreden na vaccinatie; dit heeft de commissie meegewogen in haar beoordeling.

Voordelen van vaccinatie wegen op tegen potentiële nadelen
Volgens het Internationaal Verdrag inzake de Rechten van het Kind (artikel 3 IVRK) moeten bij beslissingen over vaccinatieprogramma's voor kinderen de belangen van het kind leidend zijn. Dat betekent volgens de commissie dat het terugdringen van virusoverdracht op zichzelf onvoldoende reden is om kinderen te vaccineren. Volgens de commissie moet de overheid de belangen van kinderen beschermen door erop toe te zien dat vaccinatie altijd een zekere mate van gezondheidswinst (direct of indirect) voor henzelf oplevert. Alles overwegend vindt de commissie dat de voordelen van vaccinatie voor 5-11-jarigen voldoende opwegen tegen de potentiële nadelen. Er is bij kinderen sprake van directe ziektelast, omdat een klein deel van hen de complicatie MIS-C en/of ernstige COVID-19 zal krijgen. Het is aannemelijk dat vaccinatie dit grotendeels kan voorkomen. Bovendien kan vaccinatie ervoor zorgen dat kinderen minder indirect gezondheidsnadeel ondervinden van de pandemie. Zo is de kans kleiner dat door hoge viruscirculatie beperkende maatregelen nodig zijn die een negatieve invloed hebben op kinderen, zoals beperkte toegang tot school, sport en sociale contacten. Tegenover deze gezondheidswinst staat volgens de commissie een relatief beperkte last van vaccinatie, in de vorm van bijwerkingen die doorgaans kortdurend en mild zullen zijn.

Advies
De commissie constateert alles overziend op basis van de beschikbare gegevens dat COVID-19 leidt tot een zekere mate van directe en indirecte ziektelast bij kinderen van 5-11 jaar. Ook stelt de commissie vast dat vaccinatie van deze groep met de kinderdosering van het BioNTech/Pfizer-vaccin voldoende werkzaam, voldoende veilig en aanvaardbaar is. Daarom adviseert zij het BioNTech/Pfizer-vaccin beschikbaar te stellen aan (de ouders van) kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar die dit willen.

Het advies van de commissie is het resultaat van de optelsom van verschillende factoren. Het belangrijkste argument voor een vaccinatieaanbod is dat de commissie het aannemelijk acht dat vaccinatie voorkomt dat een kleine groep kinderen MIS-C en ernstige COVID-19 krijgt. Gegeven dat alle 5-11-jarigen zonder vaccinatie een SARS-CoV-2-infectie zullen doormaken, gaat het om een niet-verwaarloosbare ziektelast

(waaronder naar schatting 100 tot 150 gevallen van MIS-C). Daarnaast heeft de commissie gewicht toegekend aan de indirecte (gezondheids)voordelen en de belangen van kinderen die daarmee gemoeid zijn.

Dat vaccinatie van kinderen ook enige gezondheidswinst voor de bevolking als geheel met zich meebrengt, beschouwt de commissie als een bijkomend voordeel dat wel is meegenomen maar niet leidend is geweest in haar afweging. Overigens zal een vaccinatieaanbod voor kinderen van 5-11 jaar op korte termijn nauwelijks invloed hebben op de huidige hoge besmettingsgraad en het aantal ziekenhuisopnames.

De commissie vindt het van belang dat er begrijpelijke informatie is voor ouders en kinderen en dat alle vormen van drang vermeden worden. De commissie vindt dat voorkomen moet worden dat de keuze om wel of geen gebruik te maken van het aanbod van vaccinatie leidt tot uitsluiting van school en sociale uitsluiting van kinderen.

Inleiding

1.1 Aanleiding en adviesvraag

Sinds enkele maanden wordt COVID-19-vaccinatie in Nederland aangeboden aan alle adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (12-17 jaar). De Gezondheidsraad had dit geadviseerd, omdat vaccinatie een zekere mate van directe en indirecte gezondheidswinst oplevert voor de adolescenten zelf.[1,2] Deze gezondheidswinst weegt voldoende op tegen de zeldzame, potentieel nadelige gezondheidseffecten van vaccinatie. Daarbij kwam de verwachting - op basis van modelleringsonderzoek - dat vaccinatie van adolescenten ook zou bijdragen aan het indammen van een opleving van de epidemie in de winter en ook aan een lagere ziektelast in de bevolking. In Nederland krijgen 12-17-jarigen op dit moment het BioNTech/Pfizer-vaccin aangeboden en is 63% van hen volledig gevaccineerd tegen COVID-19.

Eind oktober is in de Verenigde Staten een aangepaste dosering (tweemaal een dosis van 10 microgram; dat is een derde van de volwassen dosis) van het BioNTech/Pfizer-vaccin geregistreerd voor gebruik bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (5-11 jaar).[3] Op 25 november jl. heeft het Europees Medicijn Agentschap (EMA) dit vaccin goedgekeurd voor gebruik in deze leeftijdsgroep.[4] Naar aanleiding hiervan heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over welke groepen kinderen jonger dan 12 jaar eventueel in aanmerking komen voor COVID-19-vaccinatie. De adviesaanvraag staat op www.gezondheidsraad.nl. Op 3 december jl. heeft de Gezondheidsraad de minister geadviseerd om het BioNTech/Pfizer-vaccin in eerste instantie aan te bieden aan kinderen in de leeftijd van 5-11 jaar met een onderliggende aandoening die een verhoogd risico geeft op ernstige COVID-19.[5] In dit advies heeft de Subcommissie Vaccinaties COVID-19 zich gebogen over een vaccinatieaanbod aan de overige kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar. Een overzicht van de commissiesamenstelling staat achter in dit advies. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

1.2 Werkwijze

Bij advisering over vaccinaties hanteert de Gezondheidsraad een vast beoordelingskader (zie kader). Voor dit advies heeft de commissie ook specifiek rekening gehouden met de epidemiologische en maatschappelijke context. Voor de beoordeling van de verschillende criteria baseert de commissie zich in eerste instantie op peer-reviewed publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften. Daarnaast heeft zij de beschikking over een recent adviesrapport van de *European Centre for Disease*

Prevention and Control (ECDC) en een overzichtsdocument dat het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) voor de commissie heeft opgesteld en waarin de belangrijkste wetenschappelijke literatuur staat samengevat. De commissie heeft aanvullend deskundigen geraadpleegd (een overzicht staat achter in dit advies) op het gebied van de kindergeneeskunde, jeugdgezondheidszorg, medische ethiek en het gezondheidsrecht.

1.3 Leeswijzer

De commissie beschrijft in hoofdstuk 2 de ziektelast door COVID-19, uitgesplitst naar directe ziektelast bij kinderen, indirecte ziektelast bij kinderen en ziektelast in de bevolking als geheel (transmissie). In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie de criteria werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid, aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit van vaccinatie van kinderen met het vaccin van BioNTech/Pfizer. In hoofdstuk 4 formuleert de commissie haar advies.

Het kader voor advisering over vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties om te bepalen of een vaccinatie een plek in een publiek programma moet krijgen.[6] Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en, of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval, dan komt een vaccinatie volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Bij de bepaling welke overheidsbemoeienis aangewezen is, gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Dan is er reden om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden.

2 Ziektelast bij kinderen

Bij de meeste kinderen kent een SARS-CoV-2-infectie een zeer mild beloop. Een kleine groep kinderen ontwikkelt ernstige COVID-19 waarvoor ziekenhuisopname nodig is. Bij een aantal kinderen zal een SARS-CoV-2-infectie leiden tot de complicatie MIS-C, een zeer ernstige ontstekingsreactie in de vitale organen. Kinderen met MIS-C moeten vaak (60-70%) op de intensive care behandeld worden. Daarnaast ondervinden kinderen door hoge viruscirculatie en preventieve maatregelen indirect gezondheidsnadeel van COVID-19: beperkte toegang tot bijvoorbeeld school, sport en sociale contacten kan leiden tot een slechtere gezondheid en sociaal-emotionele ontwikkeling en leerachterstanden.

2.1 Directe ziektelast bij kinderen

2.1.1 Ziekenhuis- en IC-opnames

Net als volwassenen en adolescenten, kunnen kinderen een SARS-CoV-2-infectie oplopen. In juni 2021 had rond de 20% van de kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar een SARS-CoV-2-infectie doorgemaakt. Deze schatting is gebaseerd op serologische data van het PICO-onderzoek van het RIVM.[7] Op dit moment ligt het percentage waarschijnlijk hoger (naar schatting 30-50%). Kinderen lijken inmiddels in het beloop van de pandemie even vatbaar voor een SARS-CoV-2-infectie als andere leeftijdsgroepen.[8] In verreweg de meeste gevallen vertonen ze geen of slechts milde symptomen, zoals neusverkoudheid, hoofdpijn en vermoeidheid.[9-11] Maar er zijn ook gevallen waarin een SARS-CoV-2-infectie ernstiger is en leidt tot ziekenhuisopname.[12] Vanaf het begin van de pandemie tot 6 december jl. werden in Nederland 103 kinderen van 5-11 jaar in het ziekenhuis opgenomen met of vanwege COVID-19.[13] Voor de periode 1 juli 2021 tot en met 6 december 2021 was de incidentie van ziekenhuisopnames in de groep 5-11-jarigen ongeveer 6,9 per 100.000.

Er loopt momenteel een landelijke registratiestudie naar kinderen van 0-19 jaar met COVID-19 die zich in ziekenhuizen melden en daar al dan niet opgenomen worden (COPP-studie).[14] Deze registratiestudie is niet volledig (slechts 60% van de centra neemt hieraan deel), maar geeft een indruk van de ziekenhuisopnames bij kinderen. Van de 26 kinderen van 5-11 jaar uit de COPP-studie hadden 16 kinderen die waren opgenomen met of vanwege COVID-19 tijdens opname geen of milde symptomen, was bij 7 kinderen sprake van een matig ernstig beloop (zuurstofbehoefte) en werd 1 kind opgenomen op de intensive care (IC). Van twee kinderen zijn geen verdere gegevens

bekend. Van de 24 in het ziekenhuis opgenomen 5-11-jarigen waarvan verdere gegevens bekend zijn hadden 21 een onderliggende aandoening.

Een analyse van de gegevens uit zes Europese landen laat zien dat een ernstig ziektebeloop van COVID-19 zeer zeldzaam is bij kinderen van 5-11 jaar. Van 65.800 kinderen met een symptomatische SARS-CoV-2-infectie (een infectie met ziekteverschijnselen) werd 0,61% opgenomen in het ziekenhuis en had 0,07% beademingsondersteuning of IC-behandeling nodig.[15] De Europese getallen liggen daarmee hoger dan de Nederlandse getallen. De COVID-19-gerelateerde sterfte onder kinderen in de leeftijd 5-11 jaar is zeer laag: naar schatting overlijdt ongeveer één op de miljoen kinderen met een SARS-CoV-2-infectie.[16]

2.1.2 Ernstige complicatie MIS-C

Een zeldzame, maar zeer ernstige complicatie van COVID-19 bij kinderen is *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C). MIS-C is een acute ontstekingsreactie waarbij meerdere orgaansystemen zijn aangedaan en die levensbedreigend kan zijn.[17] Kinderen met dit ziektebeeld moeten vrijwel altijd voor behandeling in het ziekenhuis worden opgenomen, en vaak zelfs op een intensive care (IC-)afdeling. Uit wetenschappelijke studies blijkt dat 70% van de kinderen met COVID-19-gerelateerde MIS-C hartklachten ontwikkelt, zoals ernstige myocarditis (ontsteking van de hartspier) met kans op hartfalen, en problemen van de kransslagaders.[18,19] Bij 60-70% van de gerapporteerde gevallen leidt de complicatie tot IC-opname; het overlijdensrisico wordt op basis van buitenlandse gegevens geschat op 1-2%.[20-22]

De reden dat MIS-C hier apart vermeld wordt, is dat kinderen met MIS-C niet altijd zijn meegenomen in de registraties van de COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopnames. MIS-C treedt op enige tijd na een SARS-CoV-2 infectie die asymptomatisch of mild is verlopen.[20] Daarom komen kinderen met COVID-19-gerelateerde MIS-C pas weken later in het ziekenhuis dan kinderen met acute ziekteverschijnselen van COVID-19. Waarschijnlijk zijn er kinderen met MIS-C van wie niet bekend is dat zij eerder een SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt.[20] Daarom is het daadwerkelijke aandeel infecties dat tot MIS-C leidt onbekend. Het is aannemelijk dat het om een zeldzame complicatie gaat; de geschatte incidentie varieert van 1 op de 1.000 tot 4.000 infecties.[23-27] Uit een Nederlandse registratie blijkt dat er vanaf het begin van de pandemie tot november 2021 103 kinderen (0-19 jaar) met MIS-C zijn opgenomen; de piekleeftijd ligt op 10,5 jaar.[14] Volgens gegevens van het *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ligt de piekleeftijd overigens lager, namelijk op 8 jaar.[15] De meerderheid van de kinderen met MIS-C in de Nederlandse registratie lijkt geen onderliggende aandoening te hebben.[28] Het is niet precies bekend hoeveel kinderen in

de leeftijd 5-11 jaar met MIS-C in Nederland zijn geregistreerd. Uit gegevens van de Amerikaanse *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, N=5.217) blijkt dat ongeveer 44% van de gevallen kinderen van 5-11 jaar betreft.[29] Bij de Nederlandse registratiegegevens moeten wel kanttekeningen worden geplaatst. Slechts 60% van de Nederlandse ziekenhuizen neemt deel aan de centrale registratie. Bij een correctie voor deelnemende centra komt het geschatte aantal gevallen van doorgemaakte MIS-C tot november 2021 uit op 150 kinderen in de leeftijd 0-19 jaar. Wat het daadwerkelijke risico op MIS-C is bij kinderen van 5-11 jaar is op dit moment niet goed te zeggen. Het risico kan namelijk overschat worden in het geval het aantal (asymptomatische) SARS-CoV-2-infecties in werkelijkheid hoger is dan berekend. Anderzijds kan er ook sprake zijn van een onderschatting als gevallen van MIS-C (ten onrechte) niet gerelateerd worden aan een SARS-CoV-2-infectie. Als de ziekte zich in individuele gevallen niet eenduidig presenteert is het verband met een eerdere SARS-CoV-2-infectie minder duidelijk.

Ondanks de onzekerheden heeft de commissie een inschatting gemaakt van het aantal gevallen van MIS-C dat onder 5-11-jarigen te verwachten is als er geen vaccinatieaanbod komt. Daarbij gaat zij ervan uit dat alle 5-11-jarigen (ongeveer 1,2 miljoen kinderen) zonder vaccinatie op een gegeven moment een SARS-CoV-2-infectie zullen doormaken en dat de helft van de kinderen in deze leeftijdsgroep al een infectie heeft doorgemaakt. Bij een conservatieve inschatting van de incidentie van MIS-C van 1 op de 4.000 zouden dan nog 150 kinderen van 5-11 jaar MIS-C ontwikkelen. Bij een incidentie van 1 op de 3.000 zou dit aantal rond de 200 kinderen liggen.

Als bij de berekening niet wordt uitgegaan van de incidentie maar van het aantal kinderen dat mogelijk reeds MIS-C heeft gehad zijn de uitkomsten vergelijkbaar. In de leeftijdsgroep van 0-19 gaat het zoals hierboven beschreven om 150 kinderen. Op basis van de aanname dat de helft van de kinderen een infectie heeft doorgemaakt, zouden daar nog 150 gevallen bijkomen. Als niet 50% maar 30% van de kinderen al een infectie heeft doorgemaakt gaat het om 250 gevallen. Dit betreft kinderen van 0-19 jaar. In de leeftijdsgroep 5-11-jarigen (40-60% van de gehele groep 0-19-jarigen) zou het dan gaan om 60-150 kinderen. Deze uitkomsten zijn inclusief de kinderen met een onderliggende aandoening die al een COVID-19-vaccinatie krijgen aangeboden. Samengevat acht de commissie het waarschijnlijk dat nog 100 tot 150 gevallen van MIS-C kunnen optreden in de komende periode.

2.1.3 Langdurige klachten van COVID-19

Bij volwassenen en adolescenten zijn langdurige klachten na een SARS-CoV-2-infectie beschreven. Dit beeld wordt ook wel *post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*

(PASC), *post-COVID conditions* of *long* COVID genoemd. Langdurige klachten lijken ook voor te komen bij kinderen. Schattingen over hoe vaak dit voorkomt lopen zeer sterk uiteen (van 0% tot meer dan 50%).[30-34] Dat komt doordat de gehanteerde onderzoeksmethoden per studie verschillen en er geen eenduidige definitie van *long* COVID wordt gebruikt. Verder is er slechts beperkt literatuur beschikbaar over dit onderwerp, waaronder weinig studies met een vergelijkende controlegroep.[35,36] Op basis van de paar gecontroleerde studies die er beschikbaar zijn, lijkt het het meest aannemelijk dat langdurige klachten bij kinderen zich bij minder dan 5% van de infecties voordoen. In Nederland lopen momenteel meerdere studies naar *long* COVID bij kinderen. Hiervan zijn nog geen gegevens beschikbaar. In hoeverre kinderen langdurige klachten houden na COVID-19 is dus niet helemaal duidelijk.

2.2 Indirecte ziektelast bij kinderen

In vorige adviezen heeft de Gezondheidsraad beschreven dat de COVID-19-pandemie onomstotelijk tot gezondheidsnadeel heeft geleid voor kinderen en adolescenten.[1] Beperkende en/of preventieve maatregelen (zoals schoolsluiting en quarantaine) hebben de levens van miljoenen kinderen op uiteenlopende gebieden verstoord. De eerste wetenschappelijke studies rapporteren dat de pandemie negatieve gevolgen heeft gehad voor de (mentale) gezondheid en sociaal-emotionele ontwikkeling van kinderen.[37-39] Het gaat dan om maatregelen zoals niet naar school mogen, niet kunnen sporten of beperkt sociaal contact met leeftijdsgenoten. Verder gaan lockdowns gepaard met toegenomen angst, spanningen en onveiligheid in de thuissituatie (waaronder kindermishandeling).[40,41] Niet naar school kunnen en quarantaine zijn nadelig voor de schoolprestatie van kinderen, terwijl onderwijs een sterke voorspeller is van gezondheid en sociaaleconomische kansen—niet alleen op de korte termijn maar ook voor de toekomst van kinderen. Omdat vooral kwetsbare gezinnen deze nadelen ondervinden, vergroot de pandemie reeds bestaande gezondheidsverschillen. Verder lijkt het zo te zijn dat, op basis van praktijkobservaties van jeugd- en kinderartsen, dat sommige kinderen bij een toenemende infectiedruk door ouders thuis worden gehouden uit angst voor hun gezondheid. Daarbij gaat het deels om kinderen die zelf een hoger risico op ziekte lopen door een onderliggende aandoening. Maar het gebeurt ook om een gezinslid met een kwetsbare gezondheid te beschermen. Het zal mogelijk jaren duren voordat de indirecte impact van COVID-19 op de gezondheid en ontwikkeling van kinderen daadwerkelijk in kaart gebracht kan worden.

2.3 Ziektelast in de bevolking als geheel

Een bijkomende reden voor een vaccinatieaanbod kan bestaan uit zogenoemde populatie-effecten. Die ontstaan doordat vaccinatie niet alleen bescherming biedt tegen infectie, maar ook, tot op zekere hoogte, overdracht van het virus (transmissie)

tegengaat. Ook kinderen kunnen na een SARS-CoV-2-infectie het virus overdragen op anderen.[42,43] Hoewel het in een eerdere fase van de pandemie erop leek dat kinderen minder besmettelijk waren dan volwassenen (op basis van serologisch onderzoek en studies naar transmissie binnen huishoudens),[44,45] lijken kinderen – sinds de opkomst van nieuwe virusvarianten - inmiddels even besmettelijk als volwassenen en is de circulatie onder kinderen op dit moment hoog. Dat heeft te maken met het dominant worden van de besmettelijker deltavariant en het opheffen van bepaalde preventieve maatregelen waardoor kinderen weer meer onderling contact hebben. Bij elkaar heeft dit ertoe geleid dat op dit moment de ziektelast hoog is waarbij de meeste infecties gemeld worden bij kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar.

3 Vaccinatie van kinderen

Het vaccin van BioNTech/Pfizer werkt goed bij kinderen van 5-11 jaar en is naar verwachting voldoende veilig. De commissie vindt dat de voordelen van vaccinatie voor 5-11-jarigen voldoende opwegen tegen de potentiële nadelen. Er is bij kinderen sprake van directe ziektelast, omdat een klein deel van hen de complicatie MIS-C en/of ernstige COVID-19 zal krijgen. Het is aannemelijk dat vaccinatie dit grotendeels kan voorkomen. Ook voorkomt vaccinatie waarschijnlijk dat kinderen langdurige klachten houden na een SARS-CoV-2-infectie. Bovendien kan vaccinatie ervoor zorgen dat kinderen minder indirect gezondheidsnadeel ondervinden van de pandemie. Tegenover deze gezondheidswinst staat volgens de commissie een beperkte last van vaccinatie, in de vorm van bijwerkingen die doorgaans kortdurend en mild zullen zijn. Myocarditis (ontsteking van de hartspier) is een zeer zeldzame bijwerking na mRNA-vaccinatie bij adolescenten en jongvolwassenen, die meestal snel herstelt zonder restverschijnselen.

3.1 Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid van vaccins wordt bepaald in klinische studies door een gevaccineerde en ongevaccineerde groep met elkaar te vergelijken. In fase 1-2-trials wordt onderzocht of het vaccin een immuunrespons opwekt en of het veilig is. Is dat het geval, dan zal in een fase 3-trial in een grote groep mensen de werkzaamheid en veiligheid verder worden onderzocht. De effectiviteit van vaccinatie wordt bepaald nadat het vaccin beschikbaar is gesteld buiten een gecontroleerde onderzoekssetting, en wordt op twee niveaus beschreven:

- de reductie van de ziektelast binnen de gevaccineerde populatie;
- de reductie van ziektelast in de gehele populatie (populatie-effect), na invoering van een vaccinatieprogramma. Hiervoor wordt in de wetenschappelijke literatuur de term impact gebruikt.

3.1.1 Werkzaamheid en effectiviteit bij kinderen

De werkzaamheid van het BioNTech/Pfizer-vaccin is onderzocht in een fase 2-3-trial met ruim 2.200 kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar. Twee derde van hen kreeg het vaccin toegediend (tweemaal een dosis van 10 microgram) en de rest kreeg een placebo. In de groep gevaccineerden waren er 3 positieve PCR-testen en in de placebogroep waren dat er 16. In geen van beide groepen werd ernstige COVID-19 of MIS-C gerapporteerd. Hieruit is berekend dat de werkzaamheid van het vaccin tegen infectie 90,7% was (95% BI: 67,7-98,3%).[46] Daarnaast bleken 28 dagen na de tweede dosis de antistofniveaus van de 5-11-jarigen vergelijkbaar (ratio 1,04; 95% BI: 0,93-

1,18) met die van de 16-25-jarigen (tweemaal een dosis van 30 microgram). Hierdoor is de verwachting dat de werkzaamheid tegen (ernstige) ziekte in 5-11-jarigen vergelijkbaar is als die bij adolescenten en jongvolwassenen.

De (langetermijn)effectiviteit tegen ziekte van het BioNTech/Pfizer-vaccin bij 5-11-jarigen kan niet berekend worden, omdat er nog geen gegevens van vervolgonderzoek in de praktijk beschikbaar zijn. De verwachting is dat deze vergelijkbaar is als in volwassenen, en dat vaccinatie ook zal beschermen tegen MIS-C.

3.1.2 Effect op indirect gezondheidsnadeel

Welk effect vaccinatie heeft op het indirecte gezondheidsnadeel dat kinderen van de pandemie ondervinden is op dit moment niet te zeggen. Hoewel het vaststaat dat kinderen gezondheidsnadeel ondervinden van beperkende maatregelen (zoals niet naar school kunnen, beperkingen voor sporten en sociale contacten en quarantaine) is de te bereiken indirecte gezondheidswinst van veel factoren afhankelijk. In het algemeen kan aangenomen worden dat vaccinatie van kinderen bijdraagt aan het verlagen van de infectiedruk, en dat hiermee het risico op een lockdown en niet naar school kunnen lager wordt. Dat zijn beide maatregelen waarvan kinderen aantoonbaar last hebben. Ook in individuele gevallen kan vaccinatie indirect (gezondheids)voordeel opleveren voor de kinderen zelf. Dat is bijvoorbeeld het geval bij zogenoemde ringvaccinatie: indirecte bescherming van risicogroepen die niet zelf gevaccineerd kunnen worden door hun huisgenoten te vaccineren. Het gaat dan bijvoorbeeld om een ouder, broer of zus die om medische redenen niet zelf gevaccineerd kan worden of bij wie een vaccin onvoldoende werkt. Ringvaccinatie van gezonde kinderen kan hen indirecte voordelen opleveren, bijvoorbeeld omdat extra gezinsdruk door een zieke ouder voorkomen wordt, kinderen minder zorgen hebben over een gezinslid of omdat zij bepaalde vrijheden terugkrijgen.

3.1.3 Effect op ziektelast in de bevolking

In de huidige situatie met een hoge infectiedruk neemt de natuurlijke immuniteit onder 5-11-jarigen toe, maar deze is nog ver verwijderd van het hoge niveau dat nodig is om transmissie en herinfecties in de leeftijdsgroep zelf tegen te gaan. Het is aannemelijk dat het BioNTech/Pfizer-vaccin de transmissie van kinderen naar anderen vermindert. Op basis van een modelleringsstudie met Europese gegevens zou vaccinatie van 5-11-jarigen het reproductiegetal in Nederland kunnen verminderen met ongeveer 11% (95% BI: 2,8-22,4%).[15] Die afname is iets groter (ongeveer 15%) als de vaccinatiegraad onder 5-11-jarigen hoog is, en iets kleiner (ongeveer 10%) als de vaccinatiegraad onder 5-11-jarigen laag is. Omdat modelleringsonderzoek altijd gebaseerd is op aannames, zijn deze resultaten omgeven met onzekerheid. Het effect

kan in de praktijk lager uitvallen doordat er op dit moment veel transmissie is onder kinderen en meer kinderen een SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt. De commissie wijst er daarnaast op dat kinderdoses van het vaccin pas op grote schaal beschikbaar komen in januari van het volgende jaar en dat het enige tijd duurt voordat alle kinderen volledig zijn gevaccineerd. Daarom zal een vaccinatieaanbod op korte termijn nauwelijks invloed hebben op de huidige hoge besmettingsgraad en het aantal ziekenhuisopnames. Een prognose van de effecten van een vaccinatieaanbod voor 5-11-jarigen op de ziektelast in de bevolking kan dan ook pas gegeven worden aan de hand van de actuele epidemiologische situatie in het nieuwe jaar. Ook zullen ontwikkelingen rondom de omikronvariant daarin betrokken moeten worden.

3.2 Veiligheid

Het BioNTech/Pfizer-vaccin heeft bijwerkingen, net als alle geneesmiddelen. De meest voorkomende symptomen en reacties bij jonge kinderen zijn pijn op de plaats van de injectie (ongeveer 70%), vermoeidheid (ongeveer 40%) en hoofdpijn (ongeveer 30%). Minder voorkomende reacties zijn zwelling en roodheid op de plaats van injectie en spierpijn.[46] De gerapporteerde bijwerkingen waren mild tot matig van ernst en traden vaker op na de tweede dosis. Koorts kwam na de eerste dosis voor bij 3% van de gevaccineerden en na de tweede dosis bij 7%. De bijwerkingen verdwijnen meestal snel binnen 1-2 dagen.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar van grootschalige vervolgonderzoeken bij jonge kinderen. Gebaseerd op de ervaring bij een zeer groot aantal volwassenen en 12-17-jarigen wereldwijd, en mede gezien het feit dat 5-11-jarigen een derde van de dosering krijgen, is de verwachting dat eventuele zeldzame bijwerkingen beperkt zullen zijn. Myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) zijn zeldzame bijwerkingen die kunnen optreden na vaccinatie met een mRNA-vaccin. De veelal aspecifieke klachten variëren in ernst (spierpijn, koorts, kortademigheid, hartkloppingen en/of pijn bij de ademhaling) en verdwijnen bij zeker 95% zonder restverschijnselen. Myocarditis en pericarditis treden echter veel vaker op na een natuurlijke infectie dan na vaccinatie en verlopen meestal ernstiger. In een rapport van de Amerikaanse *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) werd myocarditis tot 37 keer vaker gemeld bij niet-gevaccineerde kinderen jonger dan 16 jaar met COVID-19 in vergelijking met patiënten uit dezelfde leeftijdsgroep zonder COVID-19.[15] Het EMA citeert een incidentie van myocarditis na vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin van 0,26 per 10.000 bij 12-29-jarigen[47] Ter vergelijking, de incidentie van myocarditis bij een SARS-CoV-2-infectie is ongeveer 1 op de 5.000. Omdat myocarditis in het algemeen het meest voorkomt in de leeftijd van 14-30 jaar is de verwachting dat de incidentie lager zal liggen bij 5-11-jarigen.

3.3 Aanvaardbaarheid

De Gezondheidsraad beoordeelt een vaccinatie als aanvaardbaar als de gezondheidswinst (het nut) voor de persoon zelf én voor de bevolking als geheel voldoende opweegt tegen de last die een individu van de vaccinatie ondervindt (het risico).[48] Volgens het Internationaal Verdrag inzake de Rechten van het Kind (artikel 3 IVRK) moeten bij beslissingen over vaccinatieprogramma's voor kinderen de belangen van het kind leidend zijn. Dat betekent volgens de commissie dat het terugdringen van virusoverdracht op zichzelf onvoldoende reden is om kinderen te vaccineren. Volgens de commissie moet de overheid de belangen van kinderen beschermen door erop toe te zien dat vaccinatie altijd een zekere mate van gezondheidswinst (direct of indirect) voor henzelf oplevert.

Gezondheidswinst

De commissie is van mening dat vaccinatie van kinderen van 5-11 jaar met het BioNTech/Pfizer-vaccin in zekere mate gezondheidswinst oplevert. Het gaat om zowel directe als indirecte gezondheidswinst voor de kinderen zelf.

De directe gezondheidswinst bestaat uit:

- het voorkómen van de ernstige complicatie MIS-C: De commissie vindt het op basis van de beschikbare kennis aannemelijk dat vaccinatie MIS-C kan voorkomen. Bij een hoge vaccinatiegraad onder 5-11-jarigen zouden naar schatting 100 tot 150 gevallen van MIS-C kunnen worden voorkomen.
- het bij een kleine groep voorkómen van ernstige ziekte (ziekenhuisopname) als gevolg van COVID-19.

De indirecte gezondheidswinst die vaccinatie de kinderen zelf oplevert, bestaat uit het verminderen van negatieve effecten op de (mentale) gezondheid en algemeen welbevinden van de gehele groep 5-11-jarigen. 'Indirecte gezondheidswinst' kan betrekking hebben op allerlei aspecten van het leven en de ontwikkeling van kinderen: van minder bezorgdheid om een kwetsbaar familielid, minder kans op thuisquarantaine en in het algemeen een grotere kans dat hun levens zo min mogelijk worden verstoord door beperkende maatregelen vanwege een hoge infectiedruk in de bevolking.

Van een andere orde is de gezondheidswinst die vaccinatie van 5-11-jarigen mogelijk oplevert voor de volwassen bevolking. De mogelijke verlaging van het reproductiegetal met 10% beschouwt de commissie als een bijkomend voordeel. Dit voordeel is wel meegenomen maar niet leidend geweest in haar afweging. De commissie is van oordeel dat vaccinatie van kinderen als instrument om de infectiedruk in de samenleving te verminderen altijd om een bijzondere rechtvaardiging vraagt. Daarbij is

het subsidiariteitsbeginsel van belang: kan met andere minder ingrijpende maatregelen hetzelfde doel worden bereikt? Op dit moment is de commissie ervan overtuigd dat er alternatieven zijn voor vaccinatie van kinderen die even effectief of effectiever zijn om de transmissie in de bevolking terug te dringen. Zo blijkt uit recente cijfers dat de naleving van (minder invasieve) basismaatregelen ook tot een vermindering van het reproductiegetal zou leiden van ongeveer 10%.

Gunstige verhouding tussen gezondheidswinst en last
Alles overziend beoordeelt de commissie de verhouding tussen gezondheidswinst en last van vaccinatie van kinderen van 5-11 jaar met het Pfizer/BioNTech-vaccin als voldoende gunstig. Dit is het resultaat van een optelsom van verschillende factoren. De commissie oordeelt dat vaccinatie van deze groep een zekere mate van zowel directe als indirecte gezondheidswinst oplevert voor individuele kinderen en de groep 5-11-jarigen als geheel. Tegenover deze gezondheidswinst staat volgens de commissie een relatief beperkte last van vaccinatie, die voornamelijk veroorzaakt wordt door de reactogeniciteit van het vaccin. De meeste kinderen zullen na vaccinatie kortdurend last hebben van malaise zoals vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn of koorts. Omdat het vaccin kort geleden is ontwikkeld, zijn er nog geen gegevens beschikbaar over eventuele zeldzame bijwerkingen. De commissie schat op basis van de huidige gegevens dat de kans op myocarditis in deze leeftijdsgroep zeer klein is. Tot zover zijn er internationaal nog geen gevallen van myocarditis gerapporteerd na vaccinatie van een kind uit de leeftijdsgroep van 5-11 jaar.

3.4 Kosteneffectiviteit
Er zijn geen data beschikbaar over de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen COVID-19 met het BioNTech/Pfizer-vaccin bij kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar. De commissie kan er daarom geen uitspraken over doen.

4 Advies

Alles overziend adviseert de commissie het BioNTech/Pfizer-vaccin beschikbaar te stellen aan (de ouders van) kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar die dit willen. De belangrijkste reden daarvoor is dat aannemelijk is dat vaccinatie voorkomt dat een kleine groep kinderen MIS-C en ernstige COVID-19 krijgen. Bovendien leidt vaccinatie tot indirecte gezondheidswinst voor kinderen. De commissie vindt het van belang dat er begrijpelijke informatie is voor ouders en kinderen en dat alle vormen van drang vermeden worden.

4.1 Vaccinatie aanbieden aan kinderen van 5-11 jaar

De commissie constateert alles overziend op basis van de beschikbare gegevens dat COVID-19 leidt tot een zekere mate van directe en indirecte ziektelast bij kinderen van 5-11 jaar. Ook stelt de commissie vast dat vaccinatie van deze groep met de kinderdosering van het BioNTech/Pfizer-vaccin voldoende werkzaam, voldoende veilig en aanvaardbaar is. Daarom adviseert zij het BioNTech/Pfizer-vaccin beschikbaar te stellen aan (de ouders van) kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar die dit willen.

Het advies van de commissie is het resultaat van de optelsom van verschillende factoren. Het belangrijkste argument voor een vaccinatieaanbod is dat de commissie het aannemelijk acht dat vaccinatie voorkomt dat een kleine groep kinderen MIS-C en ernstige COVID-19 krijgen. Gegeven dat alle 5-11-jarigen zonder vaccinatie een SARS-CoV-2-infectie zullen doormaken, gaat het om een niet-verwaarloosbare ziektelast (waaronder naar schatting 100 tot 150 gevallen van MIS-C). Daarnaast heeft de commissie gewicht toegekend aan de indirecte (gezondheids)voordelen en de belangen van kinderen die daarmee gemoeid zijn.

Dat vaccinatie van kinderen ook enige gezondheidswinst voor de bevolking als geheel met zich meebrengt, beschouwt de commissie als een bijkomend voordeel dat wel is meegenomen maar niet leidend is geweest in haar afweging. Overigens zal vaccinatie van kinderen van 5-11 jaar vanwege het vaccinatietempo (twee vaccinaties voor de hele groep) op korte termijn nauwelijks invloed hebben op de huidige hoge besmettingsgraad en het aantal ziekenhuisopnames.

4.2 Goede informatievoorziening voor ouders en kinderen

De commissie benadrukt dat het belangrijk is dat er toegankelijke en begrijpelijke informatie beschikbaar is voor ouders, zodat zij een vrijwillige keuze kunnen maken en – als zij ervoor kiezen hun kind te laten vaccineren – geïnformeerd toestemming

kunnen geven. Ook is het van belang dat kinderen informatie krijgen over vaccinatie die voor hen begrijpelijk is. Dit vereist inspanningen van verschillende actoren (waaronder overheid, uitvoeringsinstanties en zorgprofessionals, maar ook van scholen) om ouders en kinderen non-directieve antwoorden te geven op hun vragen en om alle vormen van drang te vermijden. De commissie vindt dat voorkomen moet worden dat de keuze om wel of geen gebruik te maken van het aanbod van vaccinatie leidt tot uitsluiting van school en sociale uitsluiting van kinderen.

4.3 Praktische aspecten

Dit advies geldt ook voor kinderen met een bewezen doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie. Het is nog onvoldoende duidelijk of een eerste (milde) infectie kinderen voldoende beschermt.

De commissie adviseert te beginnen met de oudste kinderen en van oud naar jong te vaccineren. Een verlenging van het tijdsinterval tussen twee vaccinaties is te overwegen, omdat hieraan mogelijk voordelen verbonden kunnen zijn, zoals ook eerder bij volwassenen is gebeurd.

Tot slot adviseert de commissie een centrale registratie aan te leggen van kinderen met MIS-C. De kans op deze ernstige complicatie bij COVID-19 speelt een belangrijke rol in de afweging van de commissie om vaccinatie te adviseren. Tegelijk bestaan hieromtrent nog de nodige onzekerheden. Daarom vindt de commissie die informatieverzameling van belang.

Samenstelling tijdelijke Subcommissie Vaccinaties COVID-19 bij het advies Vaccinatie van 5- tot en met 11-jarigen tegen COVID-19

- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg, *voorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, huisarts, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. 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
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige**
- prof. dr. T.A. Boer, hoogleraar ethiek van de gezondheidszorg, Protestantse Theologische Universiteit Groningen, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- dr. P.C.J.L. Bruijning-Verhagen, kinderarts-epidemioloog, UMC Utrecht, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- dr. mr. M.C. Ploem, universitair hoofddocent gezondheidsrecht, Amsterdam UMC, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- prof. dr. E.A.M. Sanders, chief science officer, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- dr. mr. M.P. Sombroek-van Doorm, universitair hoofddocent gezondheidsrecht, Universiteit Leiden, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- dr. G.J.M.W. van Thiel, universitair hoofddocent medische ethiek, UMC Utrecht, *incidenteel geraadpleegd deskundige**
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij & gezondheid, stafarts, jeugdarts, GGD Hollands Noorden, Alkmaar, *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. mr. R.E. van Hellemondt, 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.

Literatuur

1 Gezondheidsraad. *Vaccinatie van adolescenten tegen COVID-19*. Den Haag: Gezondheidsraad, 29 juni 2021; publicatienr. 2021/33.

2 Gezondheidsraad. *Vaccinatie van adolescenten tegen COVID-19 met het Moderna-vaccin*. Den Haag: Gezondheidsraad, 29 juli 2021; publicatienr. 2021/36.

3 U.S. Food and Drug Administration. *FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age*. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age. Geraadpleegd: 30 november 2021.

4 European Medicines Agency. *Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11*. https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11. Geraadpleegd: 25 november 2021.

5 Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie van jonge kinderen met verhoogd medisch risico*. Den Haag: Gezondheidsraad, 3 december 2021; publicatienr. 2021/47.

6 Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/21.

7 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *PIENTER Corona onderzoek*. https://www.rivm.nl/pienter-corona-onderzoek/resultaten. Geraadpleegd: 1 december 2021.

8 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. : ; 2021. Available at:*. Stockholm: ECDC, 8 juli 2021. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission.

9 Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. *Risk Factors for Severe COVID-19 in Children*. Pediatrics 2021; 40(4): e137-e145.

10 Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, Stanford JB, Duque J, Rolfes MA, et al. *Incidence Rates, Household Infection Risk, and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults in Utah and New York City, New York*. JAMA Pediatr 2021: Online ahead of print.

11 Antoon JW, Grijalva CG, Thurm C, Richardson T, Spaulding AB, Teufel RJ, 2nd, et al. *Factors Associated With COVID-19 Disease Severity in US Children and Adolescents*. J Hosp Med 2021; 16(10): 603-610.

12 Bundle N, Dave N, Pharris A, Spiteri G, Deogan C, Suk JE. *COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0-17 years in ten EU countries, 3 August 2020 – 3 October 2021 (preprint)*. medRxiv 29 november 2021:

13 *Nationale Intensive Care Evaluatie (NICE)*. https://www.stichting-nice.nl/. Geraadpleegd: 2 december 2021.

14 Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). *Dashboard COPP Study: Clinical features of COVID-19 in Pediatric Patients* https://covidkids.nl/scientific-dashboard/. Geraadpleegd: 2 december 2021.

15 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of children aged 5-11 year*. Stockholm: ECDC, 1 december 2021.

16 Smith C, Odd D, Harwood R, Ward J, Linney M, Clark M, et al. *Deaths in children and young people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year*. Nat Med 2021: Online ahead of print.

17 World Health Organization (WHO). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (Scientific Brief)*. Geneva: WHO, 2021.

18 Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). *Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians*. London: RSPCH: https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance. Geraadpleegd: 30 november 2021.

19 Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. *Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2*. JAMA 2020; 324(3): 259-269.

20 Nygaard U, Holm M, Bohnstedt C, Chai Q, Schmidt LS, Hartling UB, et al. *POPULATION-BASED INCIDENCE OF MYOPERICARDITIS AFTER COVID-19 VACCINATION IN DANISH ADOLESCENTS*. Pediatr Infect Dis J 2 november 2021: Online ahead of print.

21 Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. *Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality*. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5(5): e12-e13.

22 Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. *Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study*. BMJ 2020; 370: m3249.

23 Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schobi N, Ritz N, Aebi C, et al. *Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland*. Front Pediatr 2021; 9: 667507.

24 Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). *Infektions- und Übertragungsrisiken von SARS-CoV-2 und die Morbidität und Mortalität bei Kindern und Jugendlichen. Einfluss von saisonalem Verlauf, Virusvarianten und Impfeffekten. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)*. Berlin: DGPI; 2021.

25 Fouriki A, Fougere Y, De Camaret C, Blanchard Rohner G, Grazioli S, Wagner N, et al. *Case Report: Case Series of Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Switzerland*. Front Pediatr 2020; 8: 594127.

26 Santé Publique France. *Surveillance des cas de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS ou MIS-C)*. Saint-Maurice: Santé Publique France; 28 september 2021.

27 Remppis J, Ganzenmueller T, Kohns Vasconcelos M, Heinzel O, Handgretinger R, Renk H. *A case series of children and young people admitted to a tertiary care hospital in Germany with COVID-19*. BMC Infect Dis 2021; 21(1): 133.

28 Sorg AL, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, Schroten H, Von Kries R, et al. *Risk of Hospitalization, severe disease, and mortality due to COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany*. medRxiv 30 november 2021:

29 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *COVID Data Tracker*. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home. Geraadpleegd: 8 december 2021.

30 Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. *Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease*. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5(6): e22-e23.

31 Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. *Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents*. JAMA 2021; 326(9): 869-871.

32 Buonsenso D, Fusco C, De Rose C, Valentini P, Vergari J. *Long COVID in children: Partnerships between families and paediatricians are a priority for better care*. J Paediatr Child Health 2021: Online ahead of print.

33 Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. *Preliminary Evidence on Long COVID in children*. Acta Paediatr 2021; 110(7): 2208-2211.

34 Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. *How Common is Long COVID in Children and Adolescents?* Pediatr Infect Dis 2021; 40(12): e482-e487.

35 Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. *Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2*. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5(10): 708-718.

36 Magnusson K, Damgaard Skyrud K, Suren P, Greve-Isdahl M, Størdal K, Kristoffersen DT, et al. *Health care use up to 6 months after COVID-19 in 700.000 children and adolescents: a pre-post study (preprint)*. medRxiv 5 juni 2021:

37 Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, Clemens V. *Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality*. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2020; 14: 20.

38 Fong VC, Iarocci G. *Child and Family Outcomes Following Pandemics: A Systematic Review and Recommendations on COVID-19 Policies*. J Pediatr Psychol 2020; 45(10): 1124-1143.

39 Viner R, Russell S, Saulle R, Croker H, Stansfeld C, Packer J, et al. *Impacts of school closures on physical and mental health of children and young people: a systematic review (preprint)*. medRxiv 12 februari 2021:

40 Luijten MAJ, van Muilekom MM, Teela L, Polderman TJC, Terwee CB, Zijlmans J, et al. *The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on mental and social health of children and adolescents*. Qual Life Res 2021; 30(10): 2795-2804.

41 Baron EJ, Goldstein EG, Wallace CT. *Suffering in silence: How COVID-19 school closures inhibit the reporting of child maltreatment*. J Public Econ 2020; 190: 104258.

42 Xu W, Li X, Dozier M, He Y, Kirolos A, Lang Z, et al. *What is the evidence for transmission of COVID-19 by children in schools? A living systematic review*. J Glob Health 2020; 10(2): 021104.

43 Gaythorpe KAM, Bhatia S, Mangal T, Unwin HJT, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, et al. *Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility*. Sci Rep 2021; 11(1): 13903.

44 Stich M, Elling R, Renk H, Janda A, Garbade SF, Muller B, et al. *Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Households with Children, Southwest Germany, May-August 2020*. Emerg Infect Dis 2021; 27(12): 3009-3019.

45 Paul LA, Daneman N, Schwartz KL, Science M, Brown KA, Whelan M, et al. *Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection*. JAMA Pediatr 2021; 175(11): 1151-1158.

46 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. *Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age*. N Engl J Med 2021: Online ahead of print.

47 European Medicines Agency (EMA). *Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November - 2 December 2021*. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021. Geraadpleegd: 8 december 2021.

48 Gezondheidsraad. *Beoordelingskader voor vaccinaties*. Den Haag: Gezondheidsraad; 2020.