Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 70 00
lci@rivm.nl

Geldigheidsduur herstelbewijs en rol serologie bij CTB

OMT 8-10-2021

Vraagstelling VWS 24-09-2021

1. Verlengen herstelbewijs

Op dit moment is de geldigheid van een zogenaamd herstelbewijs als onderligger voor het Corona Toegangs Bewijs (CTB) 180 dagen. Is het OMT van mening dat er voldoende aanleiding is uit (inter)nationaal onderzoek om deze geldigheid voor het CTB te verlengen?

2. Gebruik van serologie

In het OMT-advies van 13 september, naar aanleiding van het 126e OMT, heeft u aangegeven dat het OMT zal verkennen of het bepalen van antistoffen voor het aantonen van een doorgemaakte infectie nog een aanvullende bijdrage aan het CTB zou kunnen leveren. Tijdens het debat van 15 september is een motie aangenomen die het kabinet vraagt zich in te zetten voor de snelle toelaatbaarheid van serologische testen, zodat deze als grond voor een herstelbewijs kunnen gelden.

Subvragen **A**

Onder welke voorwaarden kan serologisch onderzoek van mensen die geen CTB hebben op basis van vaccinatie of een herstelbewijs (circa 1,8 miljoen mensen) leiden tot een uitslag die een basis kan zijn voor een CTB/ Aan welke voorwaarden dient een dergelijke test te voldoen? Zijn er point of care-testen die aan deze voorwaarden voldoen? Welke uitslag is daarvoor nodig? Aan welke geldigheidstermijn(en) moet(en) dan worden gedacht?

Subvraag **B**

Een andere toepassing zou kunnen zijn dat met een serologische test de groep mensen geïdentificeerd wordt, die al met één vaccinatie volledig gevaccineerd kan zijn. Dit kan voor mensen die aarzelen over vaccinatie de afweging vergemakkelijken. Kan het OMT mij ook over die toepassing adviseren?

Advies

1. Ondersteund door onderstaande verhandeling adviseren wij om de geldigheid van het herstelbewijs op basis van een positieve coronatest bij de GGD voor het CTB te verlengen tot 12 maanden. Het OMT is van mening dat deze termijn *wellicht* verder opgerekt zou kunnen worden, echter voordat dat advies veilig gegeven kan worden zouden wij meer inzicht moeten hebben in het aantal herinfecties dat leidt tot ziekenhuisopname of mortaliteit.

Dit advies is met name gebaseerd op immunologische en afgeleide data. Er zijn vooralsnog weinig directe gegevens beschikbaar over de mate van bescherming van eerdere infectie tegen verspreiding, een belangrijk doel van het toepassen van CTB. Wij onderstrepen graag dat immuniteit na doorgemaakte infectie en na vaccinatie beide slechts gedeeltelijk beschermen tegen herinfectie. De veiligste optie is om *iedereen* te testen voor toegang. Het blijft van belang om helder te communiceren dat CTB geen volledige bescherming biedt, dat personen met kwetsbare gezondheid geadviseerd wordt drukte te vermijden en dat het essentieel is om bij klachten te blijven testen.

Verlenging van de termijn zou consequent zijn met het feit dat op dit moment geen termijn gesteld wordt aan de immuniteit na vaccinatie en dat er geen termijn zit aan de periode tussen SARS-CoV-2 besmetting en vaccinatie voor een vaccinatiebewijs.

Het advies is niet in lijn met huidig Europees beleid betreffende het Digital Covid Certificate (DCC) en zou alleen binnen Nederland leiden tot een geldig CTB. Wel is recent een standpunt geformuleerd door de Duitse virologiegemeenschap waarin wordt voorgesteld om de geldigheidsduur van een herstelbewijs te verlengen tot een jaar.

Los van de verlenging wil het OMT blijven pleiten voor vaccinatie na doorgemaakte infectie omdat er duidelijk bewijs is dat dit de mate van bescherming zal verhogen.

2. Serologisch onderzoek kan worden gebruikt om vast te stellen of iemand een SARS-CoV-2-infectie heeft doorgemaakt, maar er is nog geen internationaal geaccepteerde afkapwaarde voor bescherming. Er is een grote diversiteit aan antistoftesten, waarbij sommigen daarvan een kwantitatieve waarde geven. Daarmee kan beoordeeld worden in hoeverre antistofniveaus vergelijkbaar zijn met waarden die gevonden worden bij recent geïnfecteerde of gevaccineerde personen. Deze testen zijn echter beperkt beschikbaar. De meeste serologische sneltesten zijn ongeschikt of niet gevalideerd voor dit doel.

Het OMT wil hier benoemen dat het afnemen van bloed, nodig voor een niet-POCT serologische test, een voorbehouden handeling is. GGD'en beschikken op dit moment over beperkte capaciteit hiervoor.

A Op basis van het antwoord op vraag 1 is een serologische test niet bruikbaar voor het CTB, omdat het tijdstip van infectie niet vast te stellen is en derhalve geen termijn aan het CTB kan worden gekoppeld. Bovendien is er geen internationaal geaccepteerde afkapwaarde (*correlate of protection)* bekend tussen het aantonen van de antistoffen en de mate van bescherming. Een mogelijk alternatief, namelijk het meten van de hoeveelheid antistoffen in vergelijking met waarden die gevonden zijn bij personen met recente infectie of vaccinatie, is slechts zeer beperkt voorhanden. Deze toepassing van serologie wordt momenteel soms gebruikt voor het vaststellen of personen met verminderde afweer voldoende reactie op vaccinatie hebben gehad.

B Een serologische test kan wel worden gebruikt om vast te stellen of iemand een infectie heeft doorgemaakt. Daarmee zou kunnen worden besloten om slechts een enkele mRNA-vaccinatie te geven. Hierbij moet worden aangetekend dat niet bekend is of de snelle stijging van antistofniveaus die gemeten is bij eerder geïnfecteerde personen na vaccinatie ook gezien wordt als de infectie langer geleden is. Het OMT signaleert verder dat een CTB op basis van de combinatie van doorgemaakte infectie en een enkelvoudige vaccinatiedosis internationaal

zeer beperkt toegang levert. Op grond van deze afweging biedt het aanbieden van serologisch onderzoek slechts beperkte meerwaarde.

Discussie/onderbouwing

3 manieren voor coronatoegangsbewijs
Op 1 van deze 3 manieren is een CTB te krijgen:

- **Vaccinatiebewijs:**
  Volledige coronavaccinatie met een Europees goedgekeurd vaccin. In Nederland is een vaccinatie meestal geldig vanaf 14 dagen nadat men volledig is gevaccineerd (1 of 2 prikken afhankelijk van type vaccin of *1 prik na GGD-geregistreerde doorgemaakte infectie*). Is men op of na 14 augustus 2021 met Janssen geprikt? Dan is vaccinatie in Nederland na 28 dagen geldig.
- **Herstelbewijs**
  Bewijs positieve coronatest (gebaseerd op detectie viraal genoom (PCR) of antigeen) van minimaal 11 dagen en *maximaal 180 dagen* geleden.
- **Testbewijs**
  Een negatieve testuitslag met afname van minder dan 24 uur voor de start van de activiteit.

Vraag: Is het OMT van mening dat er voldoende aanleiding is uit (internationaal) onderzoek om deze geldigheid voor het CTB te verlengen?

Gezien het doel van CTB is van belang wat bekend is over reductie van de kans op zowel *ziekte* als *infectie* (en daarmee de kans op verspreiding) en hoe lang de bescherming tegen beide aanhoudt.

Het is belangrijk om aan te geven dat zowel doorgemaakte infectie als vaccinatie niet leidt tot volledige bescherming tegen infectie met SARS-CoV-2. Van beide vormen van immuniteit is beschreven dat er met de tijd een toename van her- of doorbraakinfecties plaatsvindt, mogelijk met een leeftijdsafhankelijke component [1,2]. De mate van bescherming is mede afhankelijk van de prevalente SARS-CoV-2-variant. Daarnaast zullen er individuele verschillen zijn. Deze gegevens hebben er in verschillende landen toe geleid dat een derde prik werd toegevoegd aan de primaire vaccinatieserie in kwetsbare groepen (Duitsland, Frankrijk, Israël, Verenigde Staten).

<u>Over de duur van bescherming tegen (ernstige) infectie door een eerder doorgemaakte infectie:</u>

Het is bekend dat SARS-CoV-2-herinfecties plaatsvinden, ter plaatsing van de orde van grootte noemen we de volgende getallen. Uit ongepubliceerde data van het RIVM blijkt dat in de periode juni t/m 29 september 2,7-3,4% van het totaal aantal positieve testen verdenkingen op herinfecties betreft (voor definities verdenking herinfectie: zie https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19#index_Maatregelen). In absolute aantallen varieert dit tussen ruim 1000 en ruim 6000 per maand, afhankelijk van het totale aantal positieve testen. De mediaan van het aantal weken tussen de primo- en herinfectie was tussen de 25 en 33 weken. Het percentage herinfecties loopt sinds juni iets op, dit kan deels toegeschreven worden aan de opkomst van de deltavirusvariant, maar ligt waarschijnlijk ook aan toename in tijd sinds een eerste infectie in de

populatie. Er was geen verschil in leeftijd, de gemiddelde leeftijd van de mensen met SARS-CoV-2-infectie lag in die periode rond de 30 voor zowel primo- als herinfectie. Mensen met een herinfectie rapporteerden vaker dat zij asymptomatisch waren op moment van het BCO-gesprek (ongeveer 20% versus 10%); over de ernst van de klachten zijn geen gegevens.

Bij gebrek aan data over doorbraakinfecties is de mate van immuniteit tegen SARS-CoV-2 na infectie te schatten aan de hand van antistoffen in het bloed en de mate waarin deze antistoffen in staat zijn tot neutralisatie van het virus. Hierbij is van belang op te merken dat er nog geen gestandaardiseerde afkapwaarden zijn om de mate van bescherming aan te tonen. Wel kunnen de mate en het beloop van antistoffen na infectie en vaccinatie gebruikt worden om een inschatting te geven van de mogelijke bescherming. De mate waarin een SARS-CoV-2 geïnfecteerd persoon antistoffen aanmaakt, lijkt van een aantal zaken afhankelijk te zijn, waaronder leeftijd en of de infectie symptomatisch verliep of niet [3,4]. Uit nog ongepubliceerde data van het RIVM (PIENTER-Corona-studie) blijkt dat slechts 72% van de PCR of antigeentest-bewezen maar asymptomatische SARS-CoV-2-infecties leidt tot meetbare Spike S1 antistofrespons in de 2 weken tot 6 maanden na infectie. De studiepopulatie betrof mensen tussen de 22 en 65 jaar. Seroconversie is hoger wanneer de infectie symptomatisch verloopt: 91-99% [4,5]. Een substantieel deel hiervan had echter bij de eerste meting al lage titers [4-6]. Bij personen die een meetbare antistofrespons opbouwen, blijft deze langdurig aantoonbaar. Uit de PIENTER-Corona-metingen blijkt dat bij 90% van de mensen bij wie antistoffen tegen SARS-CoV-2 in het bloed is gevonden, bijna een jaar later nog steeds antistoffen in het bloed aanwezig zijn [7]. Dit is in lijn met een publicatie van Wang uit Nature, die laat zien dat neutraliserende antistoffen tegen SARS-CoV-2 stabiel blijven tussen 6 en 12 maanden na infectie, hetgeen langdurige bescherming suggereert [8].

De dynamiek in serum antistofrespons verschilt dus per individu, zowel in hoogte van de titers als het patroon van afname [2]. Een deel van de beschermende immuniteit komt voort uit het zogenaamde immuungeheugen dat niet gemeten wordt met routine antistoftesten. Er wordt steeds meer bekend over de rol van de Tcel-respons en memory B-cellen [4,9-12]. Deze zijn in staat om bij herinfectie zeer snel tot nieuwe antistofproductie over te gaan, en een T-cel-respons te ontwikkelen die helpt bij het beperken van ernstige ziekte [4]. Ook bij mild verlopen infectie met SARS-CoV-2, waarbij antistofrespons achterblijft, werden antistof-positieve plasmacellen in het beenmerg aangetroffen [13], hetgeen ook in deze categorie bescherming tegen ernstige ziekte (maar niet per se infectie) suggereert.

<u>Epidemiologisch bewijs:</u>

In augustus verscheen een studie betreffende immuniteit na vaccinatie of infectie in pre-print (nog niet peer-reviewed) van Gazit et al, uitgevoerd in Israël [14]. Israël is een van de eerste landen die het BioNTech/Pfizer-vaccin massaal uitrolde. Er is nu retrospectief gekeken wat de kans is op doorbraakinfectie na vaccinatie versus re-infectie na COVID-19. Uit de gegevens van deze studie leek een doorgemaakte infectie op z'n minst net zo goed te beschermen als vaccinatie tegen infectie met de deltavariant. Er zijn echter een aantal grote bezwaren aan de methodologie zoals in een reactie uiteengezet door van Werkhoven [15], waardoor we deze studie

in afwachting van peer review op dit moment niet kunnen meewegen in het advies.

In een grote Deense cohortstudie gepubliceerd in de Lancet [16] bleek dat PCR-bewezen SARS-CoV-2-infectie de kans op een re-infectie in de volgende COVID-19-golf met 80-83% reduceerde in mensen jonger dan 65 jaar. Bij mensen ouder dan 65 was dit 47%. Het beschermende effect was ten minste 7 maanden (studie liep niet langer dan dat), maar het onderzoek werd uitgevoerd in een periode voor de opkomst van varianten. Met name de lagere beschermingsgraad van ouderen benadrukt het belang van vaccinatie na infectie.

Over de duur van bescherming tegen (ernstige) infectie na vaccinatie:

Wij plaatsen bovenstaande data in de context van wat er bekend is over immuunrespons na vaccinatie. Na vaccinatie worden gemiddeld hogere niveaus antistoffen gemeten en vergelijkbare niveaus cellulaire immuniteit. Wel kan worden aangenomen dat de variëteit in antistofrespons breder is na doorgemaakte infectie, omdat bij vaccinatie alleen respons op het ingespoten antigeen (S-eiwit) ontstaat en bij doorgemaakte infectie meerdere antigenen aan het immuunsysteem zijn aangeboden.

Uit vaccinatiestudies is bekend dat antistoffen tegen SARS-CoV-2 afnemen in de tijd [17]. Dit extrapolerend naar antistoffen die ontstaan na doorgemaakte infectie, die in aanvang lager zijn, zullen er afhankelijk van het startniveau na verloop van tijd personen zijn zonder aantoonbare antistoffen. Dat de dalende antistoffen na vaccinatie leiden tot afname van bescherming tegen infectie door virusvariant delta is inmiddels ook duidelijk uit epidemiologische gegevens [18]. In een recent verschenen (nog niet peer-reviewed) studie uit Engeland werd daarnaast aan de hand van contactonderzoek gemodelleerd dat Pfizer de transmissie van delta nog maar met een OR van 0,35 reduceerde (bij de alfavariant 0,18) en bij Astra-vaccinatie was de reductie 0,64 (0,37 voor alfa) [19].

Voor antistoffen geldt dat er aanmerkelijke verschillen zijn tussen de verschillende vaccins. Met name na Janssen-vaccinatie zijn gemeten antistof niveaus lager.

Uit analyses van het RIVM blijkt dat vaccinatie zowel beschermt tegen herinfectie als tegen transmissie van infectie na blootstelling, beide factoren die van belang zijn voor het gebruik van een vaccinatiebewijs voor toegang. De exacte mate van bescherming tegen transmissie wordt nog onderzocht, maar is volgens schattingen van het RIVM in de orde van 50%.

Over het additieve effect van vaccinatie na infectie:

Het toedienen van 1 vaccin na een doorgemaakte infectie zal de mate van bescherming verhogen tot een niveau dat minimaal de bescherming biedt die een volledige vaccinatie ook verleent. Antistoftiters waren in deze groep zelfs hoger dan na twee vaccinaties in personen zonder eerdere infectie [20-24]. De opgewekte antistoffen na eenmalige vaccinatie bij voormalig COVID-19-patiënten bleken breed neutraliserend [8,25,26], ook tegen de verschillende *variants of concern* (van Gils et al, in revision Cell Rep). Hierbij moet opgemerkt worden dat het boostereffect groter is wanneer de initiële antistofrespons na infectie goed was, wanneer gevaccineerd wordt met een mRNA-vaccin en dat het boostereffect aantoonbaar is tot 15 maanden na initiële SARS-CoV-2-infectie

(ongepubliceerde data RIVM, van Gils et al en de Vries et al). Ook epidemiologische data uit Kentucky wijzen op het belang van vaccinatie na infectie. In deze studie hadden voormalig COVID-19-patiënten die volledig gevaccineerd waren 2,34 keer minder kans op re-infectie dan ongevaccineerde voormalig COVID-19-patiënten (OR = 2,34; 95% CI = 1,58–3,47). Ook personen die na hun infectie eenmaal gevaccineerd waren (die wij als volledig gevaccineerd beschouwen) hadden een minder verhoogd risico op een re-infectie, hoewel niet statistisch significant, wat zeer waarschijnlijk te verklaren valt door kleine aantallen (OR = 1,56; 95% CI = 0,81 – 3,01) [27].

In conclusie zijn er aanwijzingen dat immuniteit na doorgemaakte infectie met SARS-CoV-2 resulteert in bescherming langer dan 180 dagen. Dit zal met name het geval zijn voor jongere gezonde mensen die een symptomatische infectie hebben gehad.

Er is overtuigend bewijs dat immuniteit versterkt wordt door het geven van een boostervaccinatie na SARS-CoV-2-infectie.

Gebruik van serologie

Subvragen A:

Onder welke voorwaarden kan serologisch onderzoek van mensen die geen CTB hebben op basis van vaccinatie of een herstelbewijs (circa 1,8 miljoen mensen) leiden tot een uitslag die een basis kan zijn voor een CTB.

Serologisch onderzoek kan worden gebruikt om vast te stellen of iemand een SARS-CoV-2-infectie heeft doorgemaakt, maar er is nog geen internationaal geaccepteerde afkapwaarde voor bescherming.

Op basis van het antwoord op vraag 1 is een serologische test niet bruikbaar voor het CTB, omdat het tijdstip van infectie niet vast te stellen is en derhalve geen termijn aan het CTB kan worden gekoppeld.

Bovendien is er geen internationaal geaccepteerde afkapwaarde (*correlate of protection)* bekend tussen het aantonen van de antistoffen en de mate van bescherming. Er is een grote diversiteit aan antistoftesten, waarbij sommigen daarvan een kwantitatieve waarde geven. Daarmee kan beoordeeld worden in hoeverre antistofniveaus vergelijkbaar zijn met waarden die gevonden worden bij recent geïnfecteerde of gevaccineerde personen. Deze testen zijn echter beperkt beschikbaar. De meeste serologische sneltesten zijn ongeschikt of niet gevalideerd voor dit doel.

Het OMT wil hier benoemen dat het afnemen van bloed, nodig voor een niet-POCT serologische test, een voorbehouden handeling is. GGD’en beschikken op dit moment over beperkte capaciteit hiervoor.

<u>Algemene inleiding serologisch onderzoek</u>:

Er zijn inmiddels veel geautomatiseerde serologische testen beschikbaar, naast plaat-ELISA’s. Voor de vraagstelling of er een doorgemaakte infectie is zou zowel een IgG- als een Igtotaal-test gebruikt kunnen worden. Antistoftiter tegen spike-antigeen correleren met titers neutraliserende antistoffen in de virusneutralisatietest en antistoftiters tegen N-eiwit kunnen worden gemeten om het onderscheid tussen vaccinatie en infectie aan te tonen. Neutraliserende antistoftiters zijn voorspellend voor immuniteit, maar kunnen zeer verschillen van persoon tot persoon. Een WHO internationale standaard, bestaand uit gepoold humaan plasma van

convalescente patiënten kan harmonisatie tussen de verschillende testen bevorderen, maar er zijn zeker verschillen tussen de verschillende testen [28]. Daarmee is voor individuele testen (nog) geen *correlate of protection* vast te stellen.

Interpretatie van een positief testresultaat **(op voorwaarde dat een hoog-specifieke test wordt gebruikt**)

Bij aantoonbare IgG-(of IgT-)antistoffen tegen SARS-CoV-2 nucleocapside (NC) of spike (S) antigeen bij een *niet-gevaccineerd* persoon is het aannemelijk dat de persoon een infectie heeft doorgemaakt. Het moment van infectie is niet aan te geven, aangezien er grote interindividuele verschillen zijn in de antistoftiters direct na infectie, maar ook in het beloop van antistoftiters in de tijd en in de NC- en S-respons.

Bij aantoonbare IgG- of IgT-antistoffen tegen SARS-CoV-2 NC bij een *gevaccineerd* persoon is het aannemelijk dat de persoon een infectie heeft doorgemaakt. Ook hiervan is niet aan te geven wanneer deze infectie heeft plaatsgevonden.

Omdat aan doorgemaakte infectie als basis voor herstelbewijs een termijncriterium wordt gekoppeld en op basis van een serologische test het moment van infectie niet is vast te stellen, is de serologische test op dit moment niet bruikbaar voor een CTB. Een mogelijk alternatief, namelijk het meten van de hoeveelheid antistoffen in vergelijking met waarden die gevonden zijn bij personen met recente infectie of vaccinatie, is slechts zeer beperkt voorhanden. Deze toepassing van serologie wordt momenteel soms gebruikt voor het vaststellen of personen met verminderde afweer voldoende reactie op vaccinatie hebben gehad. Voor een CTB zou een dergelijke meting steeds opnieuw moeten gebeuren.

Aan welke voorwaarden dient een dergelijke test te voldoen?

In het algemeen zal een test waarbij een positief testresultaat gebruikt zal worden als bewijs van doorgemaakte infectie vooral een hoge specificiteit moeten hebben. In dat geval zal de kans op het onterecht vaststellen van een doorgemaakte infectie zo laag mogelijk zijn.

Daarbij moet de uitslag kwantitatief vergeleken kunnen worden met referentiegroepen (zie hiervoor). Een voor dat doel gevalideerde sneltest is in de toekomst mogelijk een alternatief.

Zijn er point of care testen die aan deze voorwaarden voldoen?

De POCT-testen die in juli 2020 op de markt waren, voldeden niet aan de eisen die gesteld werden door de Taskforce serologie van de LCT. *https://www.nvmm.nl/media/3666/status-validation-poc-ab-tests_20200715_final.pdf*

https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-ofcare-immunodiagnostic-tests-for-covid-19).).

Ook recentere publicatie, waarin de verschillende POCT-testen werden gekarakteriseerd, vond zeer variabele resultaten, waarbij in het algemeen kan worden gesteld dat de POCT-testen niet geschikt zijn als test waarbij specificiteit van groot belang is [29].

Op dit moment zijn de POC kwalitatieve metingen, dat wil zeggen dat er geen waarde aan het antistofniveau zit. Er kan derhalve geen vergelijking plaatsvinden met referentiegroepen (zie hiervoor).

Welke uitslag is daar voor nodig?

De zogenaamde *correlates of protection* zijn nu nog niet bekend; dat wil zeggen dat niet bekend is welke antistoftiter (bij een kwantitatieve test) of welke positieve uitslag van een specifieke test (type maar ook producent) duidt op welke/enige mate van bescherming.

Aan welke geldigheidstermijn(en) moet(en) dan worden gedacht?

Deze vraag vervalt na bovenstaande antwoorden.

Subvraag B:

Een andere toepassing zou kunnen zijn dat met een serologische test de groep mensen geïdentificeerd wordt, die al met één vaccinatie volledig gevaccineerd kan zijn. Dit kan voor mensen die aarzelen over vaccinatie de afweging vergemakkelijken. Kan het OMT mij ook over die toepassing adviseren?

Indien serologie gebruikt wordt voor het aantonen van een ooit doorgemaakte infectie om vervolgens met 1 vaccin tot een volledige vaccinatiestatus te komen dan zou dit mogelijk zijn. Er zou een test moeten worden gekozen met voldoende specificiteit.

Er zijn voor de publieke gezondheidszorg twee groepen te identificeren voor wie dit van belang zou zijn. Er zijn geen absolute getallen hoe groot deze groepen zijn, maar we vermoeden dat dit aantal zeer beperkt is. Ook is niet bekend of voor deze mensen inderdaad de afweging vergemakkelijkt wordt en/of anders uit zou vallen. Het OMT signaleert verder dat een CTB op basis van de combinatie van doorgemaakte infectie en een enkelvoudige vaccinatiedosis internationaal zeer beperkt toegang levert. Op grond van deze afweging biedt het aanbieden van serologisch onderzoek slechts beperkte meerwaarde.

1. Mensen die zelf gekozen hebben voor één vaccinatie, omdat ze COVID-19 gehad hebben, maar dat niet aan kunnen tonen. Deze mensen zijn bijvoorbeeld getest in het ziekenhuis als medewerker of patiënt, of in het buitenland. Helaas bestaat nog geen koppeling met deze uitslagen en de GGD, zodat zij nog geen CTB krijgen. Aan deze koppeling wordt gewerkt.

   Een andere groep heeft zich in de vroege pandemie nog niet kúnnen laten testen. Ook deze groep krijgt nu geen CTB als zij hebben gekozen zich éénmaal te laten vaccineren.

   Om doorgemaakte infectie in een éénmaal gevaccineerd individu aan te tonen, moet serologie uitgevoerd naar SARS-CoV-2 NC-specifieke antistoffen. Dit is niet-gestandaardiseerde diagnostiek.

2. Mensen die twijfelen of ze zich willen laten vaccineren, omdat ze denken dat ze COVID-19 gehad hebben, maar één prik zouden overwegen om een CTB te verkrijgen. Voor deze subgroep is de meer standaard serologische test naar anti-S afdoende. Een POCT (met vingerprik) volstaat hierbij niet, er zou dus een bloedafname nodig zijn om vast te stellen dat de persoon COVID-19 heeft gehad.

   Bij het Janssenvaccin volstaat eenmalige toediening. Mogelijk is het Janssenvaccin een alternatief voor mensen die zich wel één maar niet twee keer willen laten vaccineren. Het Janssenvaccin is door de gezondheidsraad geduid als effectief en voldoende veilig, en kan ingezet worden bij groepen die moeilijk te bereiken zijn voor 2 vaccinaties [30]. Omdat in ditzelfde advies wel de voorkeur wordt

uitgesproken voor mRNA-vaccins [30], heeft het voor een kleine groep mensen mogelijk toch toegevoegde waarde serologische test in te zetten voor dit doeleinde.

Internationaal

Binnen Europa geldt een geldigheidstermijn van 180 dagen na PCR (dus niet Antigeen) bewezen SARS-CoV-2 infectie voor een DCC. De ECDC hanteert geen serologische testen als basis voor een DCC.

Coordinated travel measures ahead of the summer (europa.eu)

The use of antibody tests for SARS-COV-2 in the context of Digital Green Certificates (europa.eu)

Standpunt van de Duitse virologie gemeenschap waarin wordt voorgesteld om de geldigheidsduur van een herstelbewijs te verlengen tot een jaar

https://g-f-v.org/2021/09/30/4411/

Referenties

1. Chemaitelly. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *MedRXin (non peer-reviewed)* 2021.
2. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe* 2021; **2**(6): e240-e9.
3. al Le. SARS-CoV-2 antibodies remain detectable 12 months after infection and antibody magnitude is associated with age and COVID-19 severity. *MedRXin (non peer-reviewed)* 2021.
4. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021; **184**(4): 861-80.
5. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020; **370**(6521): 1227-30.
6. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; **371**(6529).
7. RIVM. PIENTER studie: https://www.rivm.nl/pienter-corona-studie/resultaten.
8. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; **595**(7867): 426-31.
9. Altawalah H. Antibody Responses to Natural SARS-CoV-2 Infection or after COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)* 2021; **9**(8).
10. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020; **183**(1): 158-68 e14.
11. Ogega CO, Skinner NE, Blair PW, et al. Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. *J Clin Invest* 2021; **131**(7).
12. Breton G, Mendoza P, Hagglof T, et al. Persistent cellular immunity to SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med* 2021; **218**(4).
13. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021; **595**(7867): 421-5.
14. Gazit. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. *Preprint - https://wwwmedrxivorg/content/101101/2021082421262415v1fullpdf* 2021.
15. Werkhoven v. in de reacties onder het artikel - https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262415v1.
16. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Molbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021; **397**(10280): 1204-12.
17. Naaber P, Tserel L, Kangro K, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *Lancet Reg Health Eur* 2021: 100208.
18. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med* 2021.
19. al Ee. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission. *MedRXiv (non-peer reviewed)*.
20. Prendecki M, Clarke C, Brown J, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet* 2021; **397**(10280): 1178-81.

21. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* 2021; **397**(10279): 1057-8.
22. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med* 2021; **384**(14): 1372-4.
23. Favresse J, Bayart JL, Mullier F, Dogne JM, Closset M, Douxfils J. Early antibody response in health-care professionals after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine (BNT162b2). *Clin Microbiol Infect* 2021; **27**(9): 1351 e5- e7.
24. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 2021.
25. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021.
26. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med* 2021; **27**(6): 981-4.
27. Cavanaugh. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination — Kentucky, May–June 2021. *CDC weekly report* 2021.
28. Nguyen D, Simmonds P, Steenhuis M, et al. SARS-CoV-2 neutralising antibody testing in Europe: towards harmonisation of neutralising antibody titres for better use of convalescent plasma and comparability of trial data. *Euro Surveill* 2021; **26**(27).
29. Conklin SE, Martin K, Manabe YC, et al. Evaluation of Serological SARS-CoV-2 Lateral Flow Assays for Rapid Point-of-Care Testing. *J Clin Microbiol* 2021; **59**(2).
30. al Ke. Inzet vaccins in huidige fase COVID-19-vaccinatieprogramma. 2021; **28**.