

## **Aanpassing van de vaccinatiestrategie als crisismaatregel vanwege vaccinschaarste tijdens de derde golf**

Op 24 februari 2021 ontving het RIVM het verzoek om met spoed een drietal vragen te beantwoorden:

1. Wat zijn de voor- en nadelen van het, tot nader order, overgaan op een één-dosis-schema, dan wel de tweede dosis verder uit te stellen?
2. Kunnen mensen die reeds een SARS-CoV-2 infectie hebben doorgemaakt, later gevaccineerd worden?
3. Kan AstraZeneca gegeven worden aan personen boven de 65 jaar op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur en/of WHO-adviezen?

De urgentie wordt veroorzaakt door een combinatie van epidemiologische factoren en schaarste aan vaccin. De epidemiologische factoren betreffen de toename van COVID-19-infecties die wordt verwacht (de zogenaamde derde golf), de VOC's en de moeilijkheden bij het afremmen van deze toename door gedragsmaatregelen. Tegelijkertijd blijkt meermaals dat de vaccinleveranties achter blijven bij de planning. Dit bij elkaar levert een hoog risico op voor ouderen en risicogroepen die nog niet zijn gevaccineerd, dit betreft een grote groep.

Het hoofddoel van de vaccinatiestrategie is het voorkomen van sterfte en (ernstige) ziekte, om dit te bereiken kan het nodig zijn te komen tot tijdelijke aanpassing van de uitvoering van de vaccinatiestrategie. Overigens is het niet realistisch om te verwachten dat wijziging de gevolgen van een derde golf kan tegenhouden, daarvoor zijn de vaccinleveranties te beperkt. Tegen deze achtergrond zullen de vragen van de Minister door ons worden beantwoord. Overigens kan een groter effect op ziekte en sterfte worden bereikt door het toewijzen van tenminste 90% van het vaccin aan ouderen en maximaal 10% aan de overige groepen. De vaccinaties van iedereen onder de 50 jaar zonder onderliggende aandoeningen wordt daardoor uitgesteld.

Hieronder volgen de antwoorden, daarna de onderbouwing per antwoord. De komende weken zal waarschijnlijk informatie beschikbaar komen die de huidige onzekerheden kleiner maken. Dit stuk is opgesteld door leden van het Dwarsverband COVID-19 vaccinatie van RIVM/Cib, commentaren zijn geleverd door OMT-leden en het expertpanel vaccins.

1. **Wat zijn de voor- en nadelen van het, tot nader order, voor het BioNTech/Pfizer vaccin overgaan op een één-dosis-schema, dan wel de tweede dosis verder uit te stellen?**
  - Om de impact van een derde COVID-19 golf te beperken, is het van belang ouderen (60+ers) en zo mogelijk de medische risicogroepen (<60 jaar) zo spoedig mogelijk bescherming te bieden tegen ernstige verschijnselen van het virus middels vaccinatie.
  - Alleen als de vaccineffectiviteit tegen ernstige COVID-19 hoger is dan 50% van de VE na twee doses, levert het gezondheidswinst als de tweede dosis BioNTech/Pfizer vaccin wordt uitgesteld tot 3 maanden na de eerste dosis, om zo meer mensen snel een eerste dosis vaccin te kunnen geven.
  - In observationele studies beschreven in preprints, wordt de vaccin-effectiviteit tegen symptomatische COVID-19 na één dosis Pfizer vaccin, ongeveer één maand na vaccinatie, geschat tussen 57% en 91%. De vaccin-effectiviteit tegen ernstige COVID-19 varieerde in deze observationele studies tussen de 62% en 80%.
  - Observationele data over bescherming, meer dan zes weken na de eerste vaccinatie met het BioNTech/Pfizer vaccin (dus zonder tweede dosis vaccin) zijn nauwelijks voorhanden. Voor Moderna zijn er nog minder gegevens.
  - Gegevens over werkzaamheid van vaccins zijn onderling niet één-op-één te

vergelijken omdat studies in verschillende epidemiologische settings, landen en doelgroepen worden uitgevoerd. Maar algemeen kan worden gesteld dat alle huidig toegelaten COVID-19 vaccins werken en bescherming het hoogst is tegen de meest ernstige vorm van COVID-19 (ziekenhuisopnamen, IC-opnamen en sterfte).

- Er zijn uitzonderingsgroepen waarbij een tweede dosis wél altijd wordt geadviseerd. Dit betreft patiënten met een ernstig verzwakt immuunsysteem (door bepaalde hematologische maligniteiten, orgaan- en beenmergtransplantatiepatiënten, ernstige primaire en secundaire immuundeficiënties, nierpatiënten (pre-dialyse en dialyse), ernstig immuungecompromiteerden, zeer fragiele ouderen en ouderen > 80 jaar.
- Risico op verminderde bescherming tegen VOC en selectie van VOC, dan wel langer dragerschap (en mogelijke ontwikkeling van VOC) zijn niet uit te sluiten en een reëel toekomstig risico nu de Zuid-Afrikaanse variant aan het toenemen is.
- Wijziging van de vaccinatiestrategie heeft grote gevolgen voor de communicatie en uitvoering. Het risico is een afname van draagvlak/vaccinatiebereidheid door o.a. onvolledige bescherming; wordt er gespeeld met onze levens/gezondheid?
- Het effect op de ziektelast van uitstel van de tweede vaccinatie is relatief klein, maar door de onzekerheden nu nog niet precies in te schatten.

## **2. Kunnen mensen die reeds een SARS-CoV-2 infectie hebben doorgemaakt, later gevaccineerd worden?**

- Over het algemeen zijn personen die eerder geïnfecteerd zijn geweest na infectie in voldoende mate beschermd, vooral tegen ernstige infectie. Ook laten zij al na een eerste vaccinatie, ongeacht de tijd tussen infectie en vaccinatie, een goede booster respons zien. Zij hoeven pas te worden gevaccineerd 6 maanden na de positieve testuitslag en kunnen toe met één dosis vaccin.
- Aan dit advies zitten lastige uitvoerings- en communicatieve aspecten. Deze moeten nog worden uitgewerkt. Niet iedereen zal doorgemaakte infectie correct rapporteren/weten, maar in de praktijk veel mensen waarschijnlijk wel.
- In het GGD-systeem Coron-IT kunnen individuen hun testuitslagen opvragen.

## **3. Kan het AstraZeneca vaccin worden gegeven aan personen boven de 65 jaar op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur en/of WHO adviezen?**

- Zowel immunologische data als data vanuit toepassing van AstraZeneca in de praktijk suggereren een goede mate van vaccineffectiviteit bij personen boven de 65 jaar. De informatie die sinds het uitkomen van het Gezondheidsraadadvies is verschenen is voldoende om de bovengrens van 65 jaar niet meer te hanteren.
- Het AstraZeneca vaccin is geregistreerd voor personen van 18 jaar en ouder. In de registratie wordt geen bovengrens gehanteerd. De GR heeft destijds wegens gebrek aan onderzoeksgegevens uit voorzorg de leeftijdsgrens van 65 jaar geadviseerd. WHO/SAGE en EMA adviseren het vaccin vanaf 18 jaar zonder een bovengrens van leeftijd.
- Het vaccineren van oud naar jong is de strategie die de meeste ziekte en sterfte voorkomt. In tegenstelling tot wat breed wordt gedacht, betreft belasting van de ziekenhuizen ook de oudste leeftijdsgroepen. Voor de IC geldt dat vaccinatie van jongere ouderen een grotere impact heeft. Echter, op basis van ziektelast adviseert de GR om de vaccinatie prioritering vanaf de hoogste leeftijdsgroepen naar beneden te doen.
- Uitzonderingen kunnen zijn personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem (bepaalde hematologische maligniteiten, orgaan- en beenmergtransplantatiepatiënten, ernstige primaire en secundaire immuundeficiënties, nierpatiënten (pre-dialyse en dialyse) waarbij een voorkeur is voor mRNA vaccin. Of patiënten met bepaalde zeldzame ziekten die een behandeling vereisen die is gerelateerd aan met adenovirus gerelateerde therapie (NITAG; België).
- Als het AstraZeneca vaccin ook boven de 65 jaar kan worden ingezet, kan hiermee een belangrijke doelgroep, de niet-mobiele ouderen, via de huisarts

makkelijker/snelere bereikt worden, omdat dit vaccin minder logistieke beperkingen kent.

## **Onderbouwing**

### **Algemeen**

- Tekort aan vaccin is op dit moment de enige limiterende factor voor de snelheid van vaccineren. Versnelling van de implementatie van het vaccinatieprogramma is mogelijk door een twee-dosis-schema te gaan hanteren met een langer interval; en door het aanbieden van de eerste dosis vaccin aan mensen die infectie hebben doorgemaakt uit te stellen.
- De eerste COVID-19 vaccinatie werd in Nederland op 6 januari jl. toegediend. Sindsdien is de vaccinatie met één dosis vaccin grotendeels afgerond in instellingen voor langdurige zorg en een aantal groepen zorgmedewerkers. In verpleeghuizen lijken de eerste gunstige effecten van vaccinatie te zijn geobserveerd (RIVM, 2021b).
- Bij thuiswonende ouderen is nog geen duidelijk effect van vaccinatie te zien; de vaccinatiegraad in deze groepen is nog niet optimaal (RIVM, 2021a). Ouderen jonger dan 80 jaar, en andere (zeer) hoog risicogroepen zijn nog niet uitgenodigd (m.u.v. de start met personen van 63 en 64 jaar, met het syndroom van Down of met morbide obesitas in de eerste provincies met AstraZeneca vaccinatie).
- Gegevens van de incidentie van COVID-19 meldingen in Nederland vanaf week 1, 2021, laten zien dat bij de oudste leeftijdsgroepen (85+) de incidentie verder daalt tot en met week 7, terwijl in jongere leeftijdsgroepen deze weer toeneemt. Dit wijst op een gunstig effect van vaccinatie al na de eerste dosis Pfizer vaccin. Dit effect is vooral te zien bij bewoners van verpleeghuizen, waar de vaccinatieronde met 1 dosis vaccin één week eerder werd gestart dan in de oudste leeftijdsgroepen thuiswonenden (RIVM, 2021b). Recent is de tweede vaccinatie afgerond bij een deel van de instellingen, andere volgen snel. Ook de medewerkers zijn gevaccineerd, waardoor de circulatie van virus in verpleeghuizen wordt beperkt/beïnvloed. De eerste aanwijzingen voor de effecten van vaccinatie onder deze populatie lijken dus gunstig, maar de follow-up is nog heel beperkt. We weten bij deze populatie niet hoe lang - en in welke mate- het vaccin bescherming biedt.

### **Vraag 1: Eén-dosis-schema hanteren tot nader order; dan wel de 2<sup>e</sup> dosis verder uitstellen**

#### **Algemeen**

- De drie COVID-19 vaccins die op dit moment zijn geregistreerd voor gebruik in Nederland (BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca), zijn geregistreerd onder de voorwaarde dat er 2 doses worden gegeven.
- Het interval tussen de twee doses is op dit moment in Nederland 5,5 weken voor vaccin van BioNTech/Pfizer, 4 weken voor Moderna en 12 weken voor AstraZeneca.
- Gegevens uit de fase III trials van deze vaccins laten zien dat de 2<sup>e</sup> dosis de opgewekte immuniteit en bescherming tegen COVID-19 verbetert.
- Verlengen van het interval voor het BioNTech/Pfizer vaccin van 6 tot 12 weken, maakt het wel mogelijk meer (hoeveel) mensen versneld een 1e dosis vaccin aan te kunnen bieden. Hierdoor is op de korte termijn een versnelde impact van partiële bescherming voor ouderen en burgers met verhoogd risico te verwachten. Dit is uiteraard onder de voorwaarde dat verwachte leveringen vaccin daadwerkelijk worden geleverd.
- Het AstraZeneca vaccin wordt nu al aanbevolen voor booster na 12 weken.

#### **Vaccineffectiviteit na 1 dosis BioNTech/Pfizer vaccin in observationale studies**

- Nederland: voorlopige schattingen van de Pfizer vaccineffectiviteit zijn gemaakt op basis van de vergelijking van de vaccinatiegraad van gemelde COVID-19 patiënten met de vaccinatiegraad in de bijbehorende doelgroepen voor vaccinatie (met de zg. screeningmethode). Bij thuiswonende ouderen tussen de 80 en 90 jaar laten deze

eerste schattingen zien dat de vaccineffectiviteit 14 tot 28 dagen na de eerste dosis Pfizer vaccin boven de 90% ligt (Kooijman en Knol, pers. comm. 25 feb 2021).

- Israël: preprints van drie studies, na implementatie van het Pfizer vaccinatieprogramma zijn beschikbaar met vaccin-effectiviteitschattingen na één dosis BioNTech/Pfizer vaccin, op korte termijn en ongeveer 2-4 weken na de eerste dosis. De vaccin-effectiviteit tegen symptomatische COVID-19 varieerde van 51% tot 85% (Chodick et al., 2021) (Amit, Regev-Yochay, Afek, Kreiss, & Leshem). Een re-analyse van de Chodick studie, leverde echter een vaccin-effectiviteitschatting op van 91% (83-98%) (Hunter, 2021). De vaccineffectiviteit 2-4 weken na de eerste dosis tegen ernstige COVID-19, ziekenhuisopname en overlijden was 62% (39-80%), 74% (56-86%) en 72% (19-100%), respectievelijk (Dagan et al., 2021).
- Schotland: een observationele cohortstudie uit Schotland, na invoering van BioNTech/Pfizer en AstraZeneca COVID-19 vaccinatie, schat de vaccineffectiviteit van één dosis Pfizer tegen COVID-19 gerelateerde ziekenhuisopname, ongeveer 1 maand na vaccinatie, op 85% (95% BI 76-91%). De vaccineffectiviteit was 64% (49-75%) in de analyse vanaf 6 weken na de eerste dosis (Vasileiou et al., 2021). In de studie uit Schotland en de gunstige effecten na eerste vaccinatie bij ouderen >80 jaar betrof het vrijwel alleen ouderen gevaccineerd met het AstraZeneca vaccin (zie ook vraag 3) (Vasileiou et al., 2021).
- Engeland:
  - Een online rapport van PHE beschrijft resultaten van de monitoring van het COVID-19 vaccinatieprogramma in Engeland. Bij personen van 80 jaar en ouder was de VE tegen symptomatische COVID-19 van één dosis Pfizer vaccin, meer dan 4 weken na de laatste dosis, 57%. In deze groep was het risico op ziekenhuisopname en sterfte bij gevaccineerde COVID-19 cases ongeveer de helft van dat risico bij ongevaccineerde COVID-19 cases (PHE, 2021).
  - Een studie onder gezondheidswerkers (SIREN) in het Verenigd Koninkrijk levert een niet-significante vaccin-effectiviteitschatting van 57%, 2 tot 3 weken na de eerste dosis BioNTech/Pfizer vaccin, tegen SARS-CoV-2 infectie (symptomatisch of asymptomatisch), beschreven in een preprint door Hall et al (Hall, 2021).
  - Een preprint van Lopez Bernal schat dat één dosis BioNTech/Pfizer vaccin ongeveer 80% effectief is tegen COVID-19 ziekenhuisopname en 85% tegen COVID-19 sterfte (Lopez Bernal, 2021).

#### ***Informatie vanuit modellering (RIVM-rapportage in voorbereiding, 2021)***

- Met een wiskundig model is het effect van het verdubbeling van het interval tussen de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> dosis Pfizer vaccin van 6 naar 12 weken geëvalueerd. Dit betreft een leeftijdsspecifiek dynamisch transmissiemodel, met als uitkomstmaten: nieuwe COVID-19 infecties, ziekenhuis- en IC-opnames en overlijdens.
  - In het geval van vaccinschaarste, is het over het algemeen gunstig de 2<sup>e</sup> dosis uit te stellen tot 3 maanden na de 1<sup>e</sup> dosis, zolang de vaccineffectiviteit na de 1<sup>e</sup> prik groter is dan de toename in vaccineffectiviteit na de 2<sup>e</sup>. In dit geval worden met een interval van 12 weken meer (ernstige) COVID-19 infecties en overlijdens voorkomen dan met een interval van 6 weken tussen de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> dosis.
  - Wanneer de vaccineffectiviteit tegen COVID-19 na de 1<sup>e</sup> dosis echter relatief laag is, of snel daalt tot minder dan 50%, terwijl deze na 2 doses boven de 90% blijft, kan het uitstellen van de 2<sup>e</sup> dosis een averechts effect hebben op het aantal (ernstige) infecties en overlijdens.
  - Op dit moment zijn weinig gegevens beschikbaar t.a.v. de vaccineffectiviteit na 1 dosis Pfizer vaccin langer dan 4-6 weken na toediening van het vaccin (zie boven). Het is onzeker maar beslist niet uit te sluiten dat deze lager wordt dan 50%. In het gunstige geval blijft de vaccineffectiviteit tegen ernstige ziekte of overlijden na 1 dosis Pfizer vaccin hoger dan 50%, zeker onder de 80 jaar, maar data zijn er nog niet.
- Andere groepen waarbij mogelijk een uitzondering moet worden gemaakt, zijn:

ernstig immuungecompromitteerde personen (Gezondheidsraad advies medische indicatie met ernstige verhoogd risico en voorkeur mRNA vaccin (hematologische maligniteiten, ernstige nierinsufficiëntie, status na orgaantransplantatie, status na stamcel- of beenmergtransplantatie met slechte immuunstatus, primaire immuundeficiënties) en zeer kwetsbare ouderen (verpleeghuizen). Deze laatsten hebben echter al een tweede vaccinatie (aangeboden) gekregen.

***Risico op selectie van nieuwe varianten door uitstel 2e prik.***

- Uit alle vaccin-trials blijkt dat een booster-dosis tot kwantitatieve en kwalitatieve toename van Spike-eiwit specifieke neutraliserende antistoffen leidt, daarbij grip op het virus verhogend en ook die op opkomende SARS-CoV-2 varianten. In het algemeen betekent langere tijd uitstel van de booster-dosis voor een langere periode met minder optimale grip op het virus en verhoogt theoretisch het risico op selectie van nieuwe varianten. Deze redenering ondersteunde destijds het OMT-GR advies medio januari 2021 over uitstel van de 2e dosis.
- Het risico op selectie van varianten betreft zowel de mogelijkheid van versnelde selectie van escape-varianten, alsook het bijkomend risico op selectie op meer besmettelijke varianten. Ook is voor de variant B 117 mogelijk wat verhoogde mortaliteit gezien. Voor escape zijn bijstellingen van vaccinsamenstelling in voorbereiding. Echter effecten op besmettelijkheid zijn niet te compenseren anders dan door strengere maatregelen.
- Over het algemeen is de reactogeniciteit van AstraZeneca minder na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis; terwijl voor Pfizer en Moderna er juist relatief meer reactogeniciteit is na de tweede dosis. Na een doorgemaakt COVID-19 infectie zijn de bijwerkingen erger.

***Vaccin immunogeniciteit na 1 dosis BioNTech/Pfizer vaccin in studies***

- In de eerste grote gerandomiseerde studie met Pfizer vaccin werden na de eerste vaccinatie nauwelijks neutraliserende antistoftiters gevonden. Deze waren wel hoog na de tweede vaccinatie (Walsh et al., 2020). Eenzelfde afhankelijkheid van de 2e dosis voor neutraliserende antistoftiters werd gezien voor het mRNA-vaccin van Moderna (Anderson et al., 2020; Jackson et al., 2020).
- In een kleine immunogeniciteit studie met het Pfizer vaccin bij 26 deelnemers werd boven de leeftijd van 80 jaar slechts bij de helft (7/15) voldoende hoge neutraliserende antistoffen tegen het Spike proteïne gezien, terwijl deze bij alle deelnemers onder de 80 jaar (11/11) wel werden gevonden. Na de booster vaccinatie hadden alle deelnemers voldoende titers (Collier, 2021).

***Betere werkzaamheid juist door uitstel 2e prik van het AstraZeneca vaccin naar 8-12 weken.***

- Voor het AstraZeneca vaccin blijkt na nieuwe analyses van data dat een langere interval tussen de eerste en tweede dosis de vaccineffectiviteit juist laat toenemen (tot VE=82,4% bij  $\geq 12$  weken). Dit kan komen door een efficiëntere boosting (waaronder affiniteitsmaturing) van de anti-S immuun respons en/of een afname van de nadelige anti-vector immuunrespons (Voysey, 2021). dienen van de booster dosis later dan de nu toegepaste 3-6 weken nog steeds tot een goede booster respons leidt. Hier speelt niet het effect van anti-vector immuniteit. Met het oog op de introductie van het Janssen vaccin waarbij één dosis volstaat, kan een versimpelde uitleg voor het publiek zijn dat het bij de mRNA-vaccins belangrijk is om tijdig de tweede dosis te geven, dat dit bij AstraZeneca minder belangrijk is, en bij Janssen is een tweede dosis zelfs niet getest.

***Voortschrijdende affiniteitsmaturing anti-S antistoffen ook na 1 'dosis' virale vector vaccin.***

- Nog tot minimaal dag 71 na één dosis met het Ad26.COVS Covid-19 vaccin van Janssen wordt een toename gezien van anti-S neutraliserende antistof activiteit, duidend op voortschrijdende affiniteitsmaturing met dit virale vector vaccin (Sadoff

et al., 2021). Daarnaast laat analyse van 1,213 anti-S monoclonale antistoffen geïsoleerd van patiënten met milde en ernstige COVID-19 zien dat somatische hypermutatie, binding affiniteit en neutraliserende capaciteit van de novo B-cel respons gedurende minimaal 5 maanden toeneemt (Sakharkar et al., 2021).

- Verminderde grip van vaccin-geïnduceerde neutraliserende antistoffen op opkomende varianten.
- Neutraliserende antistoffen in sera van proefpersonen tweemaal gevaccineerd met het Moderna vaccin, het Pfizer vaccin of het AstraZeneca vaccin, verliezen over het algemeen SARS-CoV-2 neutraliserende capaciteit tegen opkomende varianten, veelal met een log reductie (Emary, 2021; Madhi, 2021; Wang, 2021). Verlies in vaccineffectiviteit tegen deze varianten lijkt vooralsnog beperkt, met de meest vergaande vermindering van effectiviteit tegen de Zuid-Afrikaanse B.1.351 variant dankzij de E484K mutatie. Aangenomen mag worden dat na één dosis de immuniteit tegen varianten lager ligt dan na twee doses.

#### ***Onverminderde grip van vaccin-geïnduceerde T-cellen op opkomende varianten.***

- S-specifieke T-cel immuniteit kan 14 dagen na één dosis van het Janssen vaccin worden aangetoond (Sadoff et al., 2021). Voor andere vaccins is T-cel immuniteit in de trials alleen onderzocht na de booster-dosis, recente data na implementatie van vaccinatie in de UK laten partiële T-cel immunogeniciteit zien na 1 prik Pfizer in SARS-CoV-2 naïeven (Prendecki et al., 2021). Epitopen getarget door S-specifieke T-cellen opgewekt door het AstraZeneca vaccin bevatten geen van de bekende mutaties, met uitzondering van een mutatie, D215G (Emary, 2021; Madhi, 2021). Aangenomen wordt dat zodra T-cel immuniteit aanwezig is (mogelijk nog op een lager niveau na 1 dosis dan na 2 doses) deze onverminderd grip heeft op varianten. T-cel immuniteit wordt belangrijk geacht voor het verminderen van de ernst van ziekte.
- Een risico op selectie van vaccine escape varianten bestaat in geval van infectie in aanwezigheid van niet optimaal beschermende anti-lichaam titers. Risico op een dergelijk verloopende infectie is uiteraard hoger naarmate het interval tussen 2 vaccinaties langer is en infectiedruk in omgeving hoger. Zwart scenario is dus dat afstel/uitstel van 2e vaccinatie in de komende periode leidt tot verschijnen en verspreiden van resistente varianten waardoor noodzaak tot aanpassing van vaccins en verdere vertraging van bestrijding optreedt. Een averechts effect dus.

#### ***Communicatie***

- Mensen die twijfelen over vaccinatie zijn niet overtuigd van de effectiviteit. Het wordt dus extra belangrijk om uit te leggen dat je ook bij 1 prik (en, mbt vraag 3, ook als je AstraZeneca krijgt als 65+er) in relevante mate bent beschermd tegen ernstige ziekte. Maar nog mogelijk wel anderen kunt besmetten.
- Mensen die twijfelen over vaccinatie zijn niet overtuigd van de veiligheid. Ik denk dat het belangrijk is dat niet het idee ontstaat dat je met de gewijzigde strategie tegen het advies van de producent ingaat, danwel iets doet waarvan we niet weten of het wel veilig is (omdat het niet op die manier is getest). Uitleg over hoe het nu zit met de effectiviteit van 1 vs 2 prikken, en de verschillende vaccins, is dus (nog steeds) heel belangrijk.
- Mensen die twijfelen over vaccinatie hebben minder vertrouwen in de overheid. Belangrijk om mee te nemen in de communicatie is dus ook wie de afzender is van de boodschap. En om uit te leggen wat de achterliggende redenen zijn (dat het niet wordt gedaan omdat dit 'de overheid beter uitkomt' maar echt om zoveel mogelijk mensen te beschermen tegen ernstige ziekte. Waarbij mensen dus nog wel mild ziek kunnen worden? Helder uitleggen.)
- Als we onze strategie op deze manier aanpassen laten we ook flexibiliteit zien. We kijken naar de omstandigheden en zoeken naar een passende oplossing binnen de mogelijkheden van de vaccins die we tot onze beschikking hebben. Daarbij wegen we risico's zorgvuldig af. Als de voorgestelde aanpak slaagt, zetten we de toon en kunnen we een voorbeeld stellen voor andere landen (tenzij anderen dit al doen).

**Vraag 2a: kunnen mensen die reeds een SARS-CoV-2 infectie hebben doorgemaakt, later worden gevaccineerd?**

- Nagenoeg alle SARS-CoV-2 infecties leiden tot seroconversie van IgG in serum (Fu et al., 2020; Long, Liu, et al., 2020; Wajnberg et al., 2020). Daarnaast kan, als geen sprake is van seroconversie (asymptomaten, milde cases), lokale mucosale immuniteit zijn opgebouwd en in afwezigheid van antistoffen worden daarnaast robuuste T-cel responsen gevonden die bescherming kunnen bieden (Sekine et al., 2020). De invloed hierop van andere factoren, zoals leeftijd en onderliggende ziekten, zijn nog onvoldoende bekend. Voorts bestaat op dit moment nog geen goede correlaat van bescherming.
- Recente studies, waaronder data afkomstig uit de PIENTER-Corona studie, laten zien dat IgG-antistoffen tegen het Spike-eiwit persistenten voor tenminste 7 tot 8 maanden na infectie, waarbij ruim 90% nog positief is, en dat de antistoffen matureren als gevolg van een sterkere binding over de tijd (Dan et al., 2021; den Hartog et al., 2021).
- Geschat wordt dat antistoffen tegen het Spike-eiwit in cases met milde tot ernstige klachten ruim een jaar na ontstaan van ziekte boven de detectiegrens blijven, maar mogelijk zelfs langer dan een jaar, en asymptomaten die grens eerder bereiken (4 maanden) (Lau et al., 2021; Legros et al., 2021; Long, Tang, et al., 2020). Persistentie van B- en T-immun(geheugen)cellen is daarnaast ook beschreven tot meer dan zes maanden na infectie, en geeft nogmaals aanwijzingen voor robuuste bescherming na verloop van tijd (Dan et al., 2021; Rodda et al., 2021).
- Her-infectie na eerdere SARS-CoV-2 infectie wordt wereldwijd beschreven, maar dit gaat slechts om een fractie van het totaal aantal cases (Cohen & Burbelo, 2020). Bovendien, hebben de meeste cases een tweede episode met mildere klachten of zijn ze asymptomatisch, en hebben de tweede keer een lagere viral load (d.w.z. minder kans op transmissie). Dit moet wel enigszins in licht gezien worden van lockdown maatregelen wereldwijd en relatief beperkte groep van eerder geïnfecteerden in relatie tot niet-geïnfecteerden.
- Diverse studies rapporteren over bescherming tegen her-infectie na seroconversie door een initiële infectie, bijvoorbeeld in gezondheidsmedewerkers in de UK, tijdens een uitbraak op een vissersboot en in een verzorgingstehuis (Addetia et al., 2020; Jeffery-Smith et al., 2021; Lumley et al., 2020).
- Uit het buitenland komen berichten dat eerder natuurlijk verworven immuniteit wellicht mogelijk minder bescherming biedt tegen opkomende virusvarianten, waaronder de Zuid-Afrikaanse en Braziliaanse varianten. Voor de UK-variant lijkt dit niet te gelden.
- Het merendeel van de mensen laat een robuuste immunologische respons zien na infectie met SARS-CoV-2. In milde tot ernstigere cases persisteert en matureert deze response tot minimaal een half jaar na infectie. In asymptomaten lijkt de response minder lang te persistenten, maar is de kans op ernstig beloop bij her-infectie waarschijnlijk zeer klein. Aannemelijk is ook dat bij eventuele her-infectie dat er voldoende bescherming is tegen ernstige ziekte. Bij de opkomst van andere virusvarianten is de mate van bescherming daartegen na eerdere infectie wat minder zeker, maar wordt wel bescherming verwacht tegen ernstige ziekte.

**Vraag 2b: Kunnen mensen die reeds een SARS-CoV-2 infectie (COVID-19) hebben doorgemaakt, een één-dosis schema ontvangen?**

- De eerste studies laten zien dat antistofrespons en de T-cel respons na 1 dosis in reeds natuurlijk geïnfecteerden een booster respons geeft (Manisty et al., 2021; Predecki et al., 2021). Anti-stofresponsen in deelnemers met bewijs van eerdere infectie kwamen kort na vaccinatie opzetten, en waren veel hoger na 1 dosis dan in deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie. Een booster-respons werd ook gezien in weliswaar kleine studies wanneer na eerdere infectie (vrijwel) geen neutraliserende antistoffen werden gemeten. De tweede prik in deelnemers met een eerdere infectie lijkt niet veel bij te dragen aan de uiteindelijke hoogte van de antistofrespons
- In de trials van Pfizer was een beschermend effect te zien van vaccinatie bij personen met eerdere COVID. Bij vaccinatie wordt een sterke booster-respons gezien bij personen met eerdere COVID-19 infectie.
- De seroconversiegraad onder zorgwerkers is relatief hoger dan in het publieke

domein. Ziekenhuizen/arbodiensten hebben een goede registratie. Strategie van selectie & gerichte vaccinatie zou een (kosten)effectieve strategie zijn om in korte tijd de vaccinatiegraad bij zorgwerkers te verhogen.

- Ook een interim rapportage van de World Health Organization (WHO) laat zien dat dat bij personen met een eerdere infectie het anti-stofniveau ook snel omhoog ging na een eerste prik, met afwezigheid van verdere significante boosting na een tweede prik.
- Bij eerder geïnfecteerden werden meer systemische bijwerkingen gemeld door reeds geïnfecteerden na de eerste prik. Voordeel is dat volstaan kan worden met 1 dosis vaccin bij reeds geïnfecteerden en geen tweede prik hoeft te worden gehaald en geen bijwerkingen krijgen van een tweede prik.

### Vraag 3: kan AstraZeneca worden gegeven aan personen boven de 65 jaar?

- In de tot nu toe gepubliceerde resultaten van AstraZeneca trials zijn relatief weinig personen boven de 65 jaar geïncludeerd. Aanvullende gegevens over ouderen uit een grote trial in de Verenigde Staten worden medio maart verwacht. Huidige gegevens t.a.v. vaccineffectiviteit uit trials bij ouderen zijn daarom nog beperkt beschikbaar. AstraZeneca is door EMA geregistreerd voor personen van 18 jaar en ouder waarbij benoemd is dat voor personen vanaf 55 jaar relatief weinig data beschikbaar zijn. EMA geeft aan dat bescherming wordt verwacht bij oudere volwassenen gezien de vergelijkbare immuunrespons en ervaring met andere vaccins. Ook is er betrouwbare informatie over veiligheid in deze populatie. In lopende trials is een groter aandeel oudere volwassenen geïncludeerd. De Gezondheidsraad heeft eerder geadviseerd AstraZeneca in te zetten voor personen van 65 jaar en jonger.
- Inmiddels is een Schotse (Vasileiou et al., 2021) (preprint) studie uitgevoerd die gepoolde vaccineffectiviteitsschattingen tegen ziekenhuisopname na 1 dosis Pfizer of AstraZeneca naar leeftijd rapporteert. De schatting voor vaccineffectiviteit tegen ziekenhuisopname na 1 dosis van een van deze vaccins was het hoogste 28-34 dagen na vaccinatie en bedroeg 79% bij 65-79 jarigen en 81 % voor personen van 80 jaar en ouder. Deze laatste groep is grotendeels gevaccineerd met AstraZeneca. Voor alle leeftijden bedroeg de vaccineffectiviteitsschatting tegen ziekenhuisopname na 1 dosis AstraZeneca 94% (73-99%) 28-34 dagen na vaccinatie.
- Immunologische gegevens suggereren dat de immunogeniciteit van AstraZeneca bij personen boven de 65 jaar niet veel onderdoet van de immunogeniciteit bij jongere personen (Ramasamy et al., 2021)(ref WHO advies). De WHO adviseert ook het gebruik van AstraZeneca bij personen van 65 jaar en ouder zolang er nog vaccin schaarste is.

- Addetia, A., Crawford, K. H. D., Dingens, A., Zhu, H., Roychoudhury, P., Huang, M. L., . . . Greninger, A. L. (2020). Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol*, *58*(11). doi:10.1128/jcm.02107-20
- Amit, S., Regev-Yochay, G., Afek, A., Kreiss, Y., & Leshem, E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. LID - S0140-6736(21)00448-7 [pii] LID - 10.1016/S0140-6736(21)00448-7 [doi] FAU - Amit, Sharon. (1474-547X (Electronic)).
- Anderson, E. J., Roupael, N. G., Widge, A. T., Jackson, L. A., Roberts, P. C., Makhene, M., . . . m, R. N. A. S. G. (2020). Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*, *383*(25), 2427-2438. doi:10.1056/NEJMoa2028436
- Chodick, G., Tene, L., Patalon, T., Gazit, S., Tov, A. B., Cohen, D., & Muhsen, K. (2021). The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. *medRxiv*, 2021.2001.2027.21250612. doi:10.1101/2021.01.27.21250612
- Cohen, J. I., & Burbelo, P. D. (2020). Reinfection with SARS-CoV-2: Implications for Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciaa1866
- Collier, D. A. (2021). Age-related heterogeneity in Neutralising antibody responses to SARS-CoV-2 following BNT162b2 vaccination. *medRxiv*.

- doi:<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.03.21251054v1>
- Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., . . . Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2101765
- Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., . . . Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529), eabf4063. doi:10.1126/science.abf4063
- den Hartog, G., Vos, E. R. A., van den Hoogen, L. L., van Boven, M., Schepp, R. M., Smits, G., . . . van Binnendijk, R. S. (2021). Persistence of antibodies to SARS-CoV-2 in relation to symptoms in a nationwide prospective study. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciab172
- Emary, K. R. W. (2021). Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *SSRN*. doi:[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3779160](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160)
- Fu, Y., Li, Y., Guo, E., He, L., Liu, J., Yang, B., . . . Chen, G. (2020). Dynamics and Correlation Among Viral Positivity, Seroconversion, and Disease Severity in COVID-19 : A Retrospective Study. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/m20-3337
- Hall, V. e. a. (2021). Effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection and COVID-19 vaccine coverage in healthcare workers in England, multicentre prospective cohort study (the SIREN study). *Preprint*.
- Hunter, P. e. a. (2021). Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of "real-world" vaccination outcomes from Israel. *Preprint*. Retrieved from <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.01.21250957v1.full.pdf>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., . . . m, R. N. A. S. G. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 383(20), 1920-1931. doi:10.1056/NEJMoa2022483
- Jeffery-Smith, A., Iyanger, N., Williams, S. V., Chow, J. Y., Aiano, F., Hoschler, K., . . . Zambon, M. (2021). Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020. *Eurosurveillance*, 26(5), 2100092. doi:doi:<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.2100092>
- Lau, E. H. Y., Tsang, O. T. Y., Hui, D. S. C., Kwan, M. Y. W., Chan, W.-h., Chiu, S. S., . . . Peiris, M. (2021). Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. *Nature Communications*, 12(1), 63. doi:10.1038/s41467-020-20247-4
- Legros, V., Denolly, S., Vogrig, M., Boson, B., Siret, E., Rigaiil, J., . . . Pozzetto, B. (2021). A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(2), 318-327. doi:10.1038/s41423-020-00588-2
- Long, Q.-X., Liu, B.-Z., Deng, H.-J., Wu, G.-C., Deng, K., Chen, Y.-K., . . . Huang, A.-L. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 845-848. doi:10.1038/s41591-020-0897-1
- Long, Q.-X., Tang, X.-J., Shi, Q.-L., Li, Q., Deng, H.-J., Yuan, J., . . . Huang, A.-L. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-020-0965-6
- Lopez Bernal, J. e. a. (2021). Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in the UK: a test negative case control study *Preprint*.
- Lumley, S. F., O'Donnell, D., Stoesser, N. E., Matthews, P. C., Howarth, A., Hatch, S. B., . . . Eyre, D. W. (2020). Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2034545
- Madhi, S. A. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv*. doi:<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.10.21251247v1>
- Manisty, C., Otter, A. D., Treibel, T. A., McKnight, A., Altmann, D. M., Brooks, T., . . . Moon, J. C. (2021). Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(21)00501-8
- PHE. (2021). *PHE monitoring of the early impact and effectiveness of COVID-19 vaccination in England*. Retrieved from [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/963532/COVID-19\\_vaccine\\_effectiveness\\_surveillance\\_report\\_February\\_2021\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963532/COVID-19_vaccine_effectiveness_surveillance_report_February_2021_FINAL.pdf)
- Prendecki, M., Clarke, C., Brown, J., Cox, A., Gleeson, S., Guckian, M., . . . Willicombe, M. (2021). Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(21)00502-X

- Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., Folegatti, P. M., Owens, D. R., . . . Oxford, C. V. T. G. (2021). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 396(10267), 1979-1993. doi:10.1016/S0140-6736(20)32466-1
- RIVM. (2021a). Eerste cijfers vaccinatiegraad in beeld [Press release]. Retrieved from <https://www.rivm.nl/nieuws/eerste-cijfers-vaccinatiegraad-in-beeld>
- RIVM. (2021b). Eerste effecten vaccinatie zichtbaar onder bewoners verpleeghuizen [Press release]. Retrieved from <https://www.rivm.nl/nieuws/eerste-effecten-vaccinatie-zichtbaar-onder-bewoners-verpleeghuizen>
- Rodda, L. B., Metland, J., Shehata, L., Pruner, K. B., Morawski, P. A., Thouvenel, C. D., . . . Pepper, M. (2021). Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*, 184(1), 169-183.e117. doi:10.1016/j.cell.2020.11.029
- Sadoff, J., Le Gars, M., Shukarev, G., Heerwegh, D., Truyers, C., de Groot, A. M., . . . Schuitemaker, H. (2021). Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2034201
- Sakharkar, M., Rappazzo, C. G., Wieland-Alter, W. F., Hsieh, C. L., Wrapp, D., Esterman, E. S., . . . Walker, L. M. (2021). Prolonged evolution of the human B cell response to SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol*, 6(56). doi:10.1126/sciimmunol.abg6916
- Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J.-B., Olsson, A., . . . Buggert, M. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158-168.e114. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- Vasileiou, E., Simpson, C. R., Robertson, C., Shi, T., Kerr, S., Agrawal, U., . . . Sheikh, A. (2021). Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>.
- Voysey, M. (2021). Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. SSRN. doi:[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3777268](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268)
- Wajnberg, A., Mansour, M., Leven, E., Bouvier, N. M., Patel, G., Firpo-Betancourt, A., . . . Cordon-Cardo, C. (2020). Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *The Lancet Microbe*, 1(7), e283-e289. doi:10.1016/S2666-5247(20)30120-8
- Walsh, E. E., Frenck, R. W., Jr., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., . . . Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*, 383(25), 2439-2450. doi:10.1056/NEJMoa2027906
- Wang, P. (2021). Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* doi:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532778/>