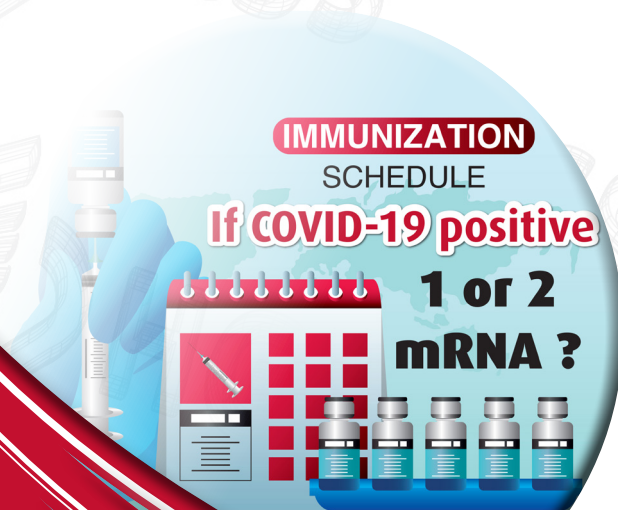




Hoge
Gezondheidsraad

**AANBEVELINGEN BETREFFENDE DE TOEDIENING
VAN ÉÉN OF TWEE DOSES MRNA-VACCINS
BIJ MENSEN DIE MET SARS-COV-2
BESMET ZIJN OF GEWEEST ZIJN**

**JUNI 2021
HGR NR 9634**



.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen betreffende de toediening van één of twee doses mRNA-vaccins bij mensen die met SARS-CoV-2 besmet zijn of geweest zijn. Brussel: HGR; 2021. Advies nr. 9634.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9634

Aanbevelingen betreffende de toediening van één of twee doses mRNA-vaccins bij mensen die met SARS-CoV-2 besmet zijn of geweest zijn

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Belgian Superior Health Council provides recommendations for the administration of one or two doses of mRNA vaccines in people who are or have been infected with SARS-CoV-2.

Versie gevalideerd op het College van juni 2021

1 INLEIDING

In de context van de vaccinatiecampagne en gezien de operationele problematiek met betrekking tot de injecties met het vaccin tegen COVID-19 vragen sommige deskundigen zich af of het al dan niet zinvol is het vaccinatieschema dat momenteel geldt voor bepaalde vaccintypes, te herzien. Deze manier van werken sluit aan bij die van de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS), die voorstelt patiënten die een besmetting met SARS-CoV-2 (met of zonder symptomen) hebben doorgemaakt, bevestigd door een PCR- of antigeentest, te vaccineren:

- binnen ongeveer 6 maanden na de besmetting (en niet eerder dan 3 maanden na de besmetting);
- met een EENMALIGE toediening van mRNA-vaccin.

Dit standpunt van de HAS slaat alleen op **mRNA-vaccins**.

Niet iedereen komt evenwel in aanmerking voor dit nieuwe vaccinatieschema dat de HAS voorstelt. Mensen met een bewezen immuunsuppressie (in het bijzonder mensen die een immuunonderdrukkende behandeling ondergaan) moeten immers na een periode van 3 maanden na het begin van de besmetting met SARS-CoV-2 worden ingeënt met een schema dat 2 doses omvat (HAS, 2021).

Dit standpunt van de HAS heeft de aandacht getrokken van de deskundigen in de Hoge Gezondheidsraad (HGR). Het is op 17 februari 2021 besproken in een brainstormgroep en in de namiddag van 18 februari 2021 voor bespreking en analyse voorgelegd aan de deskundigen van de NITAG (*Immunization Technical Advisory Group*); de principes die daaruit naar voren zijn gekomen, werden de avond daarop, nog steeds op 18 februari 2021 dus, voorgelegd aan de "*Operationele Taskforce Vaccinatiestrategie*" (kortweg "Taskforce"). Gezien het belang van deze kwestie (zowel medisch als operationeel gezien) heeft de Taskforce hierover in de ochtend van 20 februari een persbericht uitgestuurd (zie bijlage).

Het gebrek aan gegevens in de groep van de 65-plussers en in de groep van de patiënten met immunodeficiëntie verhinderde de HGR toen een advies uit te brengen over de modulatie van dit vaccinatieschema, met name in de context van de *Variants of concern* (VOC).

Intussen, op 16 maart, adviseerde ook het STIKO¹ (*Standing Committee on Vaccination* - Duitsland) slechts één dosis mRNA-vaccin toe te dienen aan immunocompetente personen die voordien een besmetting hebben opgelopen, zoals bevestigd met een PCR-test, maar wel ten minste 6 maanden na die positieve PCR.

In het rapport van het ECDC² (29 maart 2021) staat, op basis van de verzamelde gegevens, dat zeven landen, waaronder Oostenrijk, Estland, Frankrijk, Italië, Spanje, Slowakije en Noorwegen, momenteel slechts één dosis aanbevelen (voor vaccins die in twee keer toegediend worden), en dat twee landen adviseren mensen die besmet zijn geweest niet eerder in te enten dan 90 dagen na de besmetting (IJsland, Portugal in bespreking).

In Israël ten slotte werd het vaccin vanaf 6 februari 2021 ter beschikking gesteld van iedereen die 16 jaar of ouder is en niet met SARS-CoV-2 besmet is geweest (Min Volksgezondheid Israël, 2021³).

In het licht van nieuwe gegevens heeft de HGR zijn standpunt op zijn vergadering van 6 mei 2021 (NITAG) opnieuw bekeken.

Gelet op het gebrek of bewijs en beschikbare gegevens voor vaccins op basis van adenovirussen, is er enkel sprake van mRNA vaccins in dit advies.

Naar het voorbeeld van wat in eerdere aanbevelingen van de HGR over de inenting tegen SARS-CoV-2 vermeld staat, zal dit advies moeten worden herzien in het licht van nieuwe beschikbare gegevens en van informatie van op het terrein.

¹ [RKI - Impfen - COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen \(FAQ\)](#)

² ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control*

³ <https://www.gov.il/en/departments/news/15032021-06> - <https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/286116521.pdf> (in het Hebreeuws)

AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

ARNm	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
HAS	Haute Autorité de santé - France
HGR	Hoge Gezondheidsraad
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Group (Belgium)</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RVT	rust- en verzorgingstehuis
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome - Coronavirus 2</i>
STIKO	<i>Standing Committee on Vaccination - Allemagne</i>
VOC	<i>Variant of concern</i>
WZC	Woonzorgcentrum

Sleutelwoorden

Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Coronavirus	Coronavirus	Coronavirus	Coronavirus
Covid-19	COVID-19	Covid-19	Covid-19
Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung
Risk group	Risicogroep	Groupe à risque	Risikogruppe
Prevention	Preventie	Prévention	Prävention

2 METHODOLOGIE

Op initiatief van enkele deskundigen van de HGR en de NITAG werd dit onderwerp besproken en bediscussieerd in verschillende sessies, waaraan naast de NITAG-deskundigen ook deskundigen uit andere vakgebieden hebben deelgenomen. Op basis hiervan werd de werkgroep geraadpleegd door deskundigen op het gebied van gynaecologie-obstetrie, farmacologie en farmacovigilantie, infectiologie, vaccinologie, algemene geneeskunde, geriatrie, immuniteit van de moeder en epidemiologie van infectieziekten.

De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc*verklaring ingevuld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur (preprints), zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de NITAG werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

3 CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

3.1. Inleidende overwegingen

De immunologische kennis over besmetting met SARS-CoV-2 evolueert voortdurend. Er is aangetoond dat de meeste mensen die met SARS-CoV-2 besmet worden, neutraliserende antistoffen aanmaken en een T-lymfocyttaire reactie vertonen (HAS, 2020). Daarnaast zijn er gegevens die aantonen dat inenting met mRNA een cellulaire respons induceert die ook de VOC's herkent (Woldemeskel, 2021).

Ook blijkt dat wie de besmetting heeft opgelopen (vastgesteld met PCR- of antigeentest) – al dan niet gepaard gaand met symptomen – een antistofrespons vertoont die een bescherming met een duur van ten minste 8 maanden suggereert (Dan et al, 2021; Choe et al, 2021) en tot 6 à 7 maanden ten minste gedeeltelijk beschermd is als men uitgaat van het klinisch verloop (Hansen et al, 2021; Goldberg et al; preprint 24/04/2021). Bij zorgverleners wordt deze periode zelfs verlengd tot ten minste 13 maanden voor zowel antilichamen als klinische bescherming (Gallais et al., preprint 2021). De duur van de natuurlijke bescherming (of zelfs van de bescherming door inenting) tegen de ziekte veroorzaakt door de VOC's (d.w.z. momenteel de zogeheten Britse, Zuid-Afrikaanse, Braziliaanse en Indiase varianten) is evenwel onbekend, en dit zelfs enkele weken/maanden na een besmetting met het virus van het zogeheten *Wuhan*-type.

Wij worden hieraan herinnerd door de resultaten van de klinische Novavax-studie in Zuid-Afrika (Shinde et al., 2021), waaruit blijkt dat infectie met de Wuhan-stam het risico van volgende infectie met de B.1.351-variant in de placebogroep niet vermindert, evenals aan de dramatische situatie in Brazilië, waar de Braziliaanse VOC mensen die eerder met de Wuhan-stam besmet waren, opnieuw kan infecteren (Sabino et al., 2021).

Voor zover het vaccinatie betreft, wordt daarop ingegaan door de publicatie van Kustin et al. (preprint, 2021), waaruit blijkt dat zich in Israël meer besmettingen met de Zuid-Afrikaanse variant voordoen binnen de populatie die met het Pfizer-vaccin is ingeënt, in vergelijking met het reëel epidemiologisch aandeel ervan in de regio. Het aantal gerapporteerde herbesmettingen blijft klein. Omdat er geen (immunologische / virologische) studies zijn, is het momenteel niet mogelijk de redenen voor de herbesmettingen te kennen. Ze zijn evenwel mogelijk met stammen die al dan niet dicht bij de primaire besmetting staan (HAS, 2020).

Het standpunt van de HAS (2021) is gebaseerd op die elementen maar ook op bepaalde publicaties. Deze recente publicaties suggereren immers dat het te overwegen zou kunnen zijn slechts één dosis vaccin toe te dienen aan mensen die eerder met SARS-CoV-2 besmet zijn geweest (qua inductie van antistoffen). Deze 4 studies gaan allemaal over mRNA-vaccins: Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) en Moderna: mRNA1273® (Krammer et al., 2021; Saadat et al., 2021) of Pfizer/BioNTech (Levi et al., 2021; Bradley et al., 2021); 3 van deze studies zijn verricht bij gezondheidswerkers (Levi et al., 2021; Saadat et al., 2021; Bradley et al., 2021). Uit de meeste van deze studies blijkt dat het niveau van antistoffen na één enkele insputing met vaccin bij mensen die voordien besmet zijn geweest, aanzienlijk hoger is dan wat na twee doses wordt bereikt bij patiënten zonder dergelijke voorgeschiedenis (Wise et al., 2021; Anichini et al., 2021; Manisty et al., 2021). Het aantal deelnemers aan de studies blijft echter

beperkt. Er moet op gewezen worden dat de opkomende problematiek van de VOC's in het standpunt van de HAS weinig aan bod komt.

Bovendien vermelden deze studies niet de leeftijd van de betrokkenen (Krammer et al., 2021; Bradley et al., 2021) of, wanneer ze dat wel doen, zijn de 60-plussers weinig vertegenwoordigd (Lévi et al., 2021; Saadat et al., 2021). Het gaat hoofdzakelijk om personeel in de gezondheidszorg; hun gezondheidstoestand (aanwezigheid van comorbiditeit of immunodeficiëntie) is niet bekend. Er wordt derhalve van uitgegaan dat de betrokkenen in goede gezondheid verkeren.

Slechts één immunologische studie (Stamatatos et al., 2021) met een klein aantal patiënten die herstelden van een besmetting (gemiddelde leeftijd 55 jaar) toont ons, na één dosis mRNA-vaccin, een anamnestiche B- en T-respons, alsmede een 1000-voudige toename van de neutraliserende antistoffen tegen de oorspronkelijke stam maar ook tegen de Zuid-Afrikaanse variant B.1.351.

Momenteel zijn er nieuwe gegevens beschikbaar.

Volgens de studie van Favresse et al. (CMI, 2021) zou een eenmalige dosis BNT162b2 voldoende zijn bij reeds besmette personen.

Volgens Reynolds et al. (2021) vertoonden personen die eerder waren besmet (met de zogeheten Wuhan-stam) na één dosis een toename van hun T-celimmunititeit en van hun B-geheugencelrespons met afscheiding van antistoffen gericht tegen de *spikes* en van doeltreffende neutraliserende antistoffen tegen B.1.17 en B.1.351. In de context van een eerdere infectie met een heterologe variant versterkt de inenting met een eenmalige dosis BNT162b2 de respons van neutraliserende antistoffen tegen de varianten aanzienlijk.

Een andere Belgische studie (Witkowski et al., preprint 2021) herinnert er overigens aan dat bewoners van een RVT⁴ (mediane leeftijd 88,7 jaar) qua antistoffenrespons niet hetzelfde niveau hebben als de actieve bevolking (mediane leeftijd 43 jaar), ook al kregen zij 2 doses van een mRNA-vaccin.

Het toedienen van een tweede dosis vaccin aan mensen die besmet zijn geweest, met aantoonbare reeds bestaande antilichamen voor ze hun eerste dosis kregen, veroorzaakt geen secundaire humorale of cellulaire respons, zoals waargenomen bij het toedienen van de eerste dosis (Krammer et al 2021; n=110 van wie 67 seronegatief en 43 seropositief). Bij mensen die vóór hun inenting reeds besmet zijn geweest, verbetert een tweede dosis de cellulaire respons inderdaad niet, wat erop kan wijzen dat die tweede dosis niet nodig is (Camara et al, 2021; n= 46, 23 niet en 23 wel voordien besmet geweest). Dit wordt ook geverifieerd bij mensen die een besmetting hebben gehad maar geen aantoonbare antistoffen hebben vóór de inenting met een eerste dosis (Samanovic et al, 2021; n=32, 19 niet en 13 wel voordien besmet geweest).

⁴ RVT: rust- en verzorgingstehuis (WZC)

In *Science Immunology* tonen Goel et al aan dat bij patiënten die met Covid-19 besmet zijn geweest (11/44 patiënten⁵), één dosis vaccin (Pfizer BNT162b2 of Moderna mRNA1273) een zeer krachtige respons met antistoffen (anti-spike & anti-RBD IgG) en B-geheugencelrespons induceert. Na de 2de vaccindosis nemen die twee parameters echter niet meer toe.

Parry et al. analyseerden de cellulaire en humorale respons bij 165 patiënten van meer dan 80 jaar na toediening van een dosis mRNA-vaccin of AstraZeneca. Van deze 165 mensen hadden er 8 (5 die BNT162b2 en 3 die ChAdOx1 hadden gekregen) tekenen van eerdere natuurlijke infectie en hun humorale respons was 691 keer zo groot als die van niet-vaccineerden. Hierbij moet erop gewezen worden dat de voorafgaande besmetting uitsluitend is afgeleid uit een positieve serologie vóór de inenting en niet uit klinische aspecten of een positieve PCR. Het tijdstip van de besmetting is evenmin bekend.

Ten slotte biedt de PICOV VAC-studie (nog niet gepubliceerd, voorlopige resultaten) van Sciensano (april 2021) bij personeel en bewoners van rusthuizen die met het Pfizer-vaccin zijn ingeënt, belangrijke aanvullende bevestiging en bewijsmateriaal. Binnen een groep van 200 deelnemers aan de studie beschikken we over voorlopige resultaten met betrekking tot geïnduceerde immuniteit bij 20 personeelsleden en 19 bewoners (67 tot 102 jaar oud: mediane leeftijd \pm 87 jaar oud) die nooit Covid-19 hadden en bij 22 personeelsleden en 19 bewoners (65 tot 94 jaar: mediane leeftijd \pm 86,5 jaar oud) die voordien wel besmet zijn geweest. Dat zij een besmetting hadden opgelopen (al dan niet met symptomen) was vastgesteld met een PCR en/of door positieve serologie; de patiënten waren vóór augustus 2020 besmet geweest en werden in januari 2021 ingeënt.

Drie belangrijke vaststellingen hierbij:

1. Mensen die eerder besmet zijn geweest, hebben na vaccinatie een veel hogere en betere antistoffenrespons dan mensen die nooit besmet waren.
2. Bij de mensen die nooit besmet zijn geweest, hebben bewoners een aanzienlijk lagere antistoffenrespons dan het personeel (bevestigd door Witkowski et al., preprint 2021). Bij de mensen die wel eerder besmet zijn geweest, werden dergelijke verschillen tussen personeel en bewoners niet waargenomen.
3. De bindende en neutraliserende antistoftiters blijven toenemen na de tweede dosis, zowel bij mensen die eerder besmet waren als bij mensen die nooit besmet zijn geweest, maar bij mensen die vooraf besmet zijn geweest, bereikt de aviditeit van de antistoffen een plateau na de eerste dosis.
Er dient op te worden gewezen dat mensen die eerder besmet zijn geweest gemiddeld al na één dosis vaccin een betere antistoffenrespons vertonen dan nooit eerder besmette personen na twee doses. Niettemin blijft de antistoffenrespons van eerder besmette mensen toenemen na een tweede dosis vaccin. Deze toename na de tweede dosis is echter veel geringer dan na de eerste dosis, bij mensen die eerder besmet zijn geweest.

⁵ 11 individuals (median age 34,7; range 23- 58y) had a prior SARS-CoV-2 infection, ranging from 65 to 275 days prior to vaccination.

Hierbij moet worden opgemerkt dat de evolutie van de neutraliserende antistoffiters tegen de Zuid-Afrikaanse B.1.351-variant dezelfde logica volgt als die van de antistoffiters tegen de wilde zogeheten *Wuhan*-stam.

Opgemerkt moet worden dat mensen die eerder besmet waren, na hun vaccinatie vaker ernstige bijwerkingen (*grade III*, volgens de classificatie van FDA⁶) kregen dan mensen die nooit besmet waren geweest, en dit in meerdere mate na de tweede dosis dan na de eerste.

Krammer et al. en Menni et al. (2021) melden ook een hogere reactogeniciteit bij mensen met een voorgeschiedenis van infectie, in tegenstelling tot de EPAR-resultaten (*European public assessment reports*) van de mRNA-vaccins. Die vertonen immers geen profiel van bijwerkingen dat meer uitgesproken is bij mensen die ooit positief op COVID-19 hebben getest in vergelijking met mensen die negatief testten.

Wel moet men nog altijd erkennen dat we niet beschikken over gevalideerde correlaten van bescherming om te bepalen wanneer er van klinische bescherming sprake is, en evenmin over efficiëntiestudies na één vaccindosis bij mensen die via natuurlijke weg besmet raakten. Zonder die elementen is het noodzakelijk dat men de voordelen duidelijk kan bepalen in verhouding tot de risico's die men loopt.

In België zou het percentage van mensen die een besmetting met SARS-CoV-2 hebben opgelopen naar alle waarschijnlijkheid in de buurt van 20% van de bevolking liggen (Sciensano⁷, 2021).

3.2. Conclusies

De natuurlijke immuniteit tegen COVID-19 houdt volgens de recentste studies klinisch gezien ten minste 6 maanden aan (Hansen et al., 2021; Goldberg et al., preprint 24/04/21) en serologisch gezien 8 maanden (Dan et al., 2021; Choe et al., 2021).

De immuniteit die tegen de *Wuhan*-stam wordt opgewekt door inenting, duurt ten minste 6 maanden (gegevens van Pfizer⁸, nog niet gepubliceerd).

Vaccinimmuniteit bij mensen die niet eerder besmet raakten, induceert ook een, weliswaar gedeeltelijke, bescherming tegen de VOC's (Haas et al., 2021; Abu-Raddad et al., 2021; Pfizer-gegevens nog niet gepubliceerd voor de Braziliaanse stam).

De door het vaccin geïnduceerde immuniteit bij iemand die eerder besmet is geweest, is groter dan of gelijk aan de immuniteit die volledige vaccinatie verleent aan wie nooit eerder besmet was (zie punt 3.1.).

⁶ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>

⁷ Prevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies among blood donors in Belgium <https://datastudio.google.com/reporting/7e11980c-3350-4ee3-8291-3065cc4e90c2/page/R4nqB>

Prevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies (IgG) among healthcare workers in Belgian hospitals : <https://datastudio.google.com/reporting/7e11980c-3350-4ee3-8291-3065cc4e90c2/page/ZwmOB>

⁸ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>

Dit geldt eveneens voor oudere bewoners van RVT (Sciensano, 2021; Parry et al., 2021). Deze immuniteit bij die kwetsbare proefpersonen uit zich eveneens door een werking tegen VOC's (Sciensano, 2021).

De beschikbare gegevens zijn evenwel beperkt tot de Engelse en de Zuid-Afrikaanse variant en het is niet bekend of dit effect in de loop van de tijd aanhoudt, met name bij kwetsbare patiënten (Reynolds et al., 2021; Sciensano, 2021).

Wel moet men eveneens benadrukken dat we niet beschikken over gevalideerde correlaten van bescherming om te bepalen wanneer er van klinische bescherming sprake is, en evenmin over efficiëntiestudies na één vaccindosis bij mensen die via natuurlijke weg besmet raakten.

1) In het kader van de Belgische vaccinatiecampagne en in de context van de circulatie van verontrustende varianten beveelt de HGR aan een volledig vaccinatieschema voor de hele bevolking te handhaven.

Het is aanbevolen deze vaccinatie niet eerder uit te voeren dan 14 dagen na volledig herstel van een COVID-19 infectie, in het geval de betrokkene symptomen heeft gehad, of 14 dagen na het verkrijgen van het positieve resultaat van een PCR-test indien de betrokkene geen symptomen heeft vertoond van een COVID-19 infectie.

2) In het kader van de discussies op Europees niveau over het digitale COVID-19-certificaat beveelt de HGR aan de maatregelen die door de verschillende landen worden genomen zo veel mogelijk gelijk te trekken. Voor zover de besmetting is vastgesteld door middel van een positieve PCR-test, is de HGR van mening dat de toediening van een enkele dosis mRNA-vaccin kan worden overwogen op individuele basis in overleg met de behandelende arts voor een persoon die eerder is geïnficeerd, ongeacht zijn of haar leeftijd of de aanwezigheid van comorbiditeit(en) en ongeacht het tijdstip van infectie. In deze bijzondere context van reizen en het COVID-19-certificaat kan dit schema beschouwd worden als een volledige vaccinatie.

3) Voor personen met een immuundepressie (zoals hieronder gedefinieerd*) kan dit gedeeltelijke vaccinatieschema echter niet als een volledige vaccinatie worden beschouwd.

Vanuit praktisch oogpunt moet het effect van de mogelijke toename van het aantal doses en het operationele aspect worden geëvalueerd door de Operationele Taskforce Vaccinatiestrategie.

De beslissing over het COVID-certificaat valt onder de verantwoordelijkheid van de politieke autoriteiten, afhankelijk van de besprekingen op Europees niveau en het Belgische politieke besluit ter zake.

* Als personen met een bewezen immuundepressie worden alle mensen beschouwd die een immuunonderdrukkende behandeling krijgen zoals met name :

- patiënten met solide kankers en bloedkankers;
- patiënten met ernstige immunodeficiëntie (pathologieën en/of behandelingen) die leiden tot een aanzienlijke vatbaarheid voor infectieziekten;
- patiënten met transplantaten of die op een wachtlijst staan voor transplantatie;
- patiënten met een HIV-infectie (CD4+ < 350 cellen/ μ L).

In latere aanbevelingen (HGR 9650) zal dit onderwerp gedetailleerder worden behandeld.

De HGR wenst te benadrukken dat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op de gegevens die op dit ogenblik beschikbaar zijn en dat ze regelmatig zullen worden herzien op grond van de nieuwe wetenschappelijke gegevens die beslist nog zullen verschijnen.

4 REFERENTIES

- Abu-Raddad et al. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. NEJM. Correspondence. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2104974
- Anichini et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2103825?articleTools=true>
- ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty. Rapport n°3 : période du 23 janvier 2021 au 29 janvier 2021. ANSM; 2021.
- Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARSCoV-2 mRNA vaccine [preprint]. medRxiv 2021.
- Camara C, Lozano-Ojalvo D, Lopez-Granados E, Paz-Artal E, Pion M et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. bioRxiv 2021.03.22.436441; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.436441>
- Choe, P., Kim, K., Kang, C., Suh, H., Kang, E., Lee, S....Oh, M. (2021). Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. Emerging Infectious Diseases, 27(3), 928-931. <https://doi.org/10.3201/eid2703.204543> .
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Jan 6:eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Online ahead of print. PMID: 33408181. [Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection.](https://doi.org/10.1126/science.abf4063)
- Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. 20 mars 2021 - doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.17.20200246>
- Ebinger et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529) [Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection - PubMed \(nih.gov\)](https://doi.org/10.1126/science.aba7100)
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA – 29 March 2021. ECDC: Stockholm; 2021. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU and EEA (europa.eu)
- EPAR (*European public assessment reports*) Pfizer et Moderna
- Eyre DW, Lumley FS, Wei J, Cox S, James T, Justice A et al. Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. Posted March 26, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.21.21254061>

- Favresse et al. Early antibody response in healthcare professionals after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine (BNT162b2). CMI 08-05-2021. [Early antibody response in healthcare professionals after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine \(BNT162b2\) - Clinical Microbiology and Infection](#)
- FDA – Food and Drugs Administration - Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials - Guidance for Industry – 2017 - Docket Number: 2005D-0155 [Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials | FDA](#)
- Gallais F, Gantner P, Bruel T, Velay A, Planas D, Wendling MJ et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. MedRxiv preprint 17mai 2021 doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.07.21256823>.
- Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. Sci. Immunol. 15 avril 2021
- Goldberg Y, Mandel M, Woodbridge Y, Fluss R, Novikov I, Yaari R et al. Protection of previous SARS-CoV-2 infection is similar to that of BNT162b2 vaccine protection: A three-month nationwide experience from Israel. Préprint medRxiv. 24 avril 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255670>
- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet May 5, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
- HAS - Haute Autorité de Santé – France. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. HAS; 1 décembre 2020.
- HAS - Haute Autorité de Santé – France. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Synthèse. HAS ; 11 février 2021.
- Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak 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: 1204–12
- Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine [preprint]. medRxiv 2021.
- Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARSCoV-2 mRNA vaccine. N Engl J Med 2021;384:1372-4.
- Kustin T, Harel N, Finkel U, Perchik S, Harari S, Tahor M et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. MedRxiv preprint. 9 avril 2021

[Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals \(medrxiv.org\)](#)

- Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A et al. A cautionary note on recall 1 vaccination in ex-COVID-19 subjects [preprint]. medRxiv 2021.
- Manisty C, Otter AD, Treibel TA, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. Lancet 2021;397:1057-8.
- Menni C, Klaser K; May A; Polidori L; Capdevila J, Louca P et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infect Dis 2021 Published Online April 27, 2021 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00224-3)
- Parry H , Bruton R , Tut G , Ali M , Stephens C, Faustini S et al. Single vaccination with BNT162b2 or ChAdOx1 in older people induces equivalent antibody generation but enhanced cellular responses after ChAdOx1. PrePrint Lancet 13 april 2021. [SSRN-id3825573.pdf](https://www.ssrn.com/literature/view?id=3825573)
- Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK , Otter AD, Menacho K et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. Science. 30 april 2021. 10.1126/science.abh1282 (2021).
- Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD et al. Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2 [preprint]. medRxiv 2021.
- Saadat S, Tehrani ZR, Logue J, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. JAMA 2021 March 1 (Epub ahead of print).
- Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. The Lancet. 2021 Feb;397(10273):452–5.
- Sciensano - Belgium - PICOV-VAC Immune response in staff and residents of nursing homes, with and without previous infection with SARS-CoV-2 after vaccination with Pfizer/BioNTech BNT162b2. Preliminary results. April 2021 Brussels
- Sciensano - Testen van personen met vroegere COVID-19 besmetting RAG 23/03/2021 – gevalideerd door de RMG 29/03/2021 [20210329 Advice_RAG_TestingPreviouslyPositives_NL.pdf \(sciensano.be\)](https://www.sciensano.be/20210329_Advice_RAG_TestingPreviouslyPositives_NL.pdf)
- Samanovic M, Cornelius A, Wilson J, et al. Poor antigen-specific responses to the second BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2-experienced individuals. medRxiv [preprint]. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.07.21251311>
- Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borhat Q, Fairlie L et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. NEJM 5 mai 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103055

- Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1 [preprint]. medRxiv 2021
- Wise J. Covid-19: people who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. BMJ 2021;372:n308.
- Witkowski W, Gerlo S De Smet E, Callens S, Heytens S, Padalko E, Vercruysse H, Cools H, Vandekerckhove L. Impaired antibody response to BNT162b2 vaccine in nursing home residents. [preprint]. Avril 2021
- Woldemeskel B.A. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce broad CD4+ T cell responses that recognize SARS-CoV-2 variants and HCoV-NL63. JCI.

5 SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experts hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen en/of de goedkeuring van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door Jean-Jacques DUBOIS, Muriel BALTES et Fabrice PETERS.

CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	Preventieve geneeskunde en volksgezondheid, vaccinologie	ONE
CHATZIS Olga	Kindergeneeskunde, vaccinologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Epidemiologie, verloskunde, gynaecologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Huisartsgeneeskunde	BCFI
DE SCHEERDER Marie-Angélique	Interne geneeskunde, infectiologie, Reisgeneeskunde, HIV	UZ Gent
DESMET Stefanie	Microbiologie	UZ Leuven
DOGNE Jean- Michel	Farmacovigilance	UNamur, EMA
GOOSSENS Mieke	Bewaking, epidemiologie	Sciensano
HULSTAERT Frank	Vaccinologie	KCE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, infectiepreventie, microbiologie	UZ Gent
MALFROOT Anne	Kindergeneeskunde, infectiologie	UZ Brussel
MANIEWSKI Ula	Infectiologie, tropische infectieziekten, vaccinologie	ITG-IMT
MICHIELS Barbara	Algemene geneeskunde	UAntwerpen
PELEMAN Renaat	Infectiologie, vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Epidémiologie	KCE, UNamur
ROSSI Camelia	Infectiologie, vaccinologie, HIV	CHU Ambroise Paré
SCHELSTRAETE Petra	Pediatrie, pneumologie, vaccinologie	UGent
SPODEN Julie	Algemene geneeskunde	SSMG
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie, vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Kindergeneeskunde, infectiologie	HUDERF
TUERLINCKX David	Kindergeneeskunde, vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie, vaccinologie	UAntwerpen
VAN DER LINDEN Dimitri	Pediatrie, infectiologie	UCLouvain
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie, reisgeneeskunde, HIV	CHU Saint-Pierre, ULB

VANDERMEULEN Corinne	Epidemiologie, vaccinologie	KU Leuven
VEKEMAN Veerle	Adviserend arts	Kind en Gezin
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, bacteriologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève	Kwaliteit van vaccins en bloedproducten	Sciensano
WYNDHAM-THOMAS Chloé	Infectiologie	Sciensano

De volgende experts werden gehoord maar waren niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

DAEMS Joël	Directoraat geneesmiddelen	RIZIV-INAMI
MAHIEU Romain	Arts	Cocom-GGC, Directorate for Health
MALI Stéphanie	Farmacologie, klinisch onderzoek	FAGG
THEETEN Heidi	Vaccinologie	Zorg en Gezondheid, UAntwerpen
TOP Geert	Manager vaccinatieprogramma	VAZG
WUILLAUME Françoise	Vaccinovigilantie	FAGG

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.



www.hgr-css.be



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**