



Brussel, 18.10.2021
COM(2021) 649 final

ANNEXES 1 to 2

BIJLAGEN

bij het

Rapport van de Commissie aan het Europees Parlement en de Raad krachtens artikel 16, lid 1, van Verordening (EU) 2021/953 van het Europees Parlement en de Raad betreffende een kader voor de afgifte, verificatie en aanvaarding van interoperabele COVID-19-vaccinatie-, test- en herstelcertificaten (digitaal EU-COVID-certificaat) teneinde het vrije verkeer tijdens de COVID-19-pandemie te faciliteren

BIJLAGE I

Gedetailleerde uitsplitsing van het aantal afgegeven digitale EU-COVID-certificaten (op 13 oktober 2021)

	Afgegeven vaccinatie- certificaten	Afgegeven testcertifi- caten (NAAT ¹)	Afgegeven testcertifi- caten (RAT ²)	Afgegeven herstel- certificaten	Totaal afgegeven
Oostenrijk	11.125.292	10.872.756	20.482.546	577.981	43.058.575
België*	17.440.792	5.822.096		608.250	23.871.138
Bulgarije	1.372.297	307.779	705.533	37.251	2.422.860
Tsjechië	7.199.918	1.935.056	3.413.355	377.589	12.925.918
Denemarken**					
Duitsland***	119.750.418	1.629.445	1.267.528	607.075	123.254.466
Estland*	662.125	3.073		63.597	728.795
Ierland	3.978.823	186.203	37.461	69.317	4.271.804
Griekenland	3.419.809	17.064	200.551	471.751	4.109.175
Spanje*	25.371.410	809.495		515.562	26.696.467
Frankrijk	72.186.091	24.593.086	38.226.112	1.896.065	136.901.354
Kroatië	1.600.824	17.241	597.661	126.353	2.342.079
Italië	72.726.630	7.078.397	15.092.611	2.160.524	97.058.162
Cyprus	739.837	14.118	314.614	76.179	1.144.748
Letland	1.387.323	270.523	21.397	77.337	1.756.580
Litouwen	1.770.546	3.501.075	358.855	333.994	5.964.470
Luxemburg	1.363.875	621.868	138.140	46.493	2.170.376
Hongarije	4.746.433	183.653	79.521	356.155	5.365.762
Malta	282.886	619		145	283.650
Nederland****	42.179.079				42.179.079
Polen*	14.098.319	307.336		495.632	14.901.287
Portugal	7.147.103	81.387	178.954	227.940	7.635.384
Roemenië	4.726.990	61.642	98.909	111.190	4.998.731
Slovenië	4.170.614	473.674	1.582.643	561.128	6.788.059
Slowakije	4.623.889	933.324	1.046.082	214.011	6.817.306
Finland	1.820.819	202.113	5.386	28.533	2.056.851
Zweden*	4.857.039	143.834		1.573	5.002.446
IJsland	538.095	73.760	148.121	3.431	763.407
Liechtenstein	47.288	21.975	13.830	1.322	84.415
Noorwegen****	6.175.000				6.175.000
Totaal EU/EER	437.509.564	60.162.592	84.009.810	10.046.378	591.728.344

* Gecombineerd totaal voor NAAT-en RAT-testcertificaten

** Geen cijfers beschikbaar

¹ Nucleïnezuuramplificatietest, zoals technieken voor omgekeerde transcriptiepolymerasekettingreactie (RT-PCR), loop-mediated isothermal amplification (LAMP) en transcription-mediated amplification (TMA), die worden gebruikt om de aanwezigheid van SARS-CoV-2-ribonucleïnezuur (RNA) vast te stellen.

² Snelle antigeentest, een test die berust op de detectie van virale eiwitten (antigenen) met behulp van een lateral flow immunoassay die resultaten geeft in minder dan 30 minuten.

*** Rapportage voor RAT-tests afgegeven vanaf 27 september 2021
**** Totaal aantal afgegeven voor de drie soorten certificaten samen

BIJLAGE II

Adviezen van het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding

Mogelijke afgifte van herstelcertificaten op basis van snelle antigeentests

Passend gevalideerde snelle antigeendetectietests (RADT's) kunnen worden gebruikt voor de afgifte van herstelcertificaten ten behoeve van het EU-COVID-certificaat. De aanbeveling van de Raad betreffende een gemeenschappelijk kader voor het gebruik en de validering van snelle antigeentests en de wederzijdse erkenning van de resultaten van COVID-19-tests in de EU (2021/C 24/01) voorziet in een gemeenschappelijke lijst van snelle antigeentests voor COVID-19 die geschikt worden geacht voor gebruik in de context van de in de aanbeveling van de Raad beschreven situaties. Zelftest-RADT's mogen NIET worden gebruikt voor de afgifte van een formeel certificaat, zoals test- of herstelcertificaten. Een goede staalafname is van cruciaal belang voor de diagnose van SARS-CoV-2. Als die foutief wordt uitgevoerd, kan geen betrouwbaar testresultaat worden verkregen³.

De RADT's hebben over het algemeen een lagere gevoeligheid, maar een hoge specificiteit. Het gebruik van RADT's is in de eerste plaats bedoeld om personen op te sporen met een actieve SARS-CoV-2-infectie, d.w.z. wanneer zij het meest besmettelijk zijn. Het gebruik van RADT's is aangewezen in een omgeving met een hoge COVID-19-prevalentie, als een positief resultaat waarschijnlijk ook een daadwerkelijke besmetting aangeeft, alsook in situaties met een lage prevalentie voor de snelle opsporing van zeer besmettelijke personen. In een omgeving met een lage prevalentie kan het gebruik van RADT's echter tot fout-positieve resultaten leiden. Hoe lager de prevalentie onder de te testen populatie, hoe groter de kans op fout-positieve testresultaten. Dat betekent dat een deel van de geteste personen een herstelcertificaat zou krijgen terwijl zij nog steeds blootgesteld zijn (d.w.z. mensen met een fout-positief RADT-resultaat voor COVID-19). Dat geldt voor alle soorten tests.

Alle COVID-19-tests, met inbegrip van NAAT's, kunnen fout-positieve testresultaten opleveren, maar het percentage voor RADT's kan hoger zijn dan voor RT-PCR-tests als de klinische prestaties (d.w.z. het specificiteitsniveau) van de gebruikte test lager zijn. Als RADT's met een lagere specificiteit worden gebruikt, moet daarmee rekening worden gehouden, met name als die tests worden gebruikt voor het screenen van asymptomatische personen in situaties met een lage prevalentie en de positieve voorspellende waarde van de RADT's dus laag zou zijn. De geldigheidsduur van het herstelcertificaat zou dezelfde zijn voor positieve RADT's en NAAT's.

De lijst van wederzijds erkende RADT's wordt regelmatig bijgewerkt door de technische werkgroep voor diagnostische tests voor COVID-19 en goedgekeurd door het Gezondheidsbeveiligingscomité.

³ ECDC (2021). Overwegingen met betrekking tot het gebruik van snelle antigeendetectietests (waaronder zelftests) voor SARS-CoV-2 in beroepsomgevingen. Zie: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-on-use-of-rapid-antigen-detection-tests-for-SARS-CoV-2-in-occupational-settings.pdf>

Mogelijke afgifte van herstelcertificaten op basis van antilichaamtests

Wat antilichaamtests betreft, hebben het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC) en het Gemeenschappelijk Centrum voor onderzoek (JRC) technische nota's⁴ opgesteld waarin de belangrijkste aandachtspunten worden opgesomd, namelijk:

- Antilichaamtests worden momenteel meestal gebruikt voor onderzoeksstudies (sero-epidemiologische studies) betreffende de bevolking en niet voor de individuele diagnose van COVID-19-gevallen.
- De detectie en kwantificering van antilichamen kan niet als directe indicatie van beschermende immuniteit worden gebruikt.
 - Een positief resultaat kan op een eerdere infectie wijzen, maar is geen absoluut bewijs dat een persoon niet besmettelijk is en/of tegen een nieuwe infectie beschermd is en het virus niet verder kan overdragen.
 - Tot dusver is niet bekend welke antilichaamspiegels bescherming bieden tegen herbesmetting.
 - Omgekeerd kunnen personen die hersteld zijn, negatief reageren op serologische tests (gedurende een langere periode).
 - Bovendien neutraliseren niet alle antilichamen die worden aangemaakt door een SARS-CoV-2-besmetting het virus effectief.
 - Met de meeste beschikbare antilichaamtests kan niet worden beoordeeld of de gedetecteerde antilichamen doeltreffende bescherming bieden.
- Met antilichaamtests kan het tijdstip van de besmetting niet worden bepaald.
 - Antilichaamtests kunnen geen aanwijzingen geven over het tijdstip van de besmetting zodat het zonder aanvullend bewijsmateriaal, zoals een NAAT-en/of RAT-test op het moment van de besmetting, onmogelijk is om de geldigheidsduur van het herstelcertificaat te bepalen.
 - Het is mogelijk dat de antilichamen kort na een positieve antilichaamtest niet meer aantoonbaar zijn.
- Het risico bestaat dat met de huidige commerciële tests opgespoorde antilichamen niet beschermen tegen besmetting met nieuwe SARS-CoV-2-varianten.
 - De huidige testsystemen zijn niet gevalideerd voor nieuwe varianten.
- Als een serologische test positief is, betekent dat niet noodzakelijk dat die persoon hersteld is van SARS-CoV-2.
 - Patiënten die één dosis van een vaccin hebben gekregen, kunnen bijvoorbeeld antilichamen ontwikkelen die vergelijkbaar zijn met die van herstelde patiënten; die categorie zou dus "fout-positieve resultaten" opleveren.
 - Er zijn aanwijzingen voor een hoog risico van vals-positieve resultaten in gebieden met een lage prevalentie van SARS-CoV-2.
 - Regionale verschillen in de prevalentie van SARS-CoV-2-besmettingen kunnen gevolgen hebben voor de (positieve/negatieve) voorspellende waarde van serologische tests.

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Use-of-antibody-tests-for-SARS-COV-2-in-the-context-of-Digital-Green-Certificates.pdf>

- Antilichamen bij auto-immuunziekten (bv. reumafactoren) kunnen een positief resultaat opleveren zonder dat de persoon ooit besmet is geweest.
- Er bestaan verschillende antilichaamtests en er is geen norm, zodat de resultaten zeer moeilijk te vergelijken zijn.
 - De antilichaamtests die momenteel in de lidstaten worden gebruikt, zijn niet geharmoniseerd/gestandaardiseerd en de resultaten zijn niet vergelijkbaar.
 - Laboratoriummethoden kunnen gericht zijn op verschillende antilichamen (IgM/IgG), die ook verschillende delen van het virus herkennen.
 - De meeste in de handel verkrijgbare tests leveren alleen kwalitatieve resultaten op (aan- of afwezigheid van antilichamen).
 - Die kwalitatieve antilichaamtests zijn nuttig voor een populatie, niet voor individuen.
 - Kwantitatieve tests worden voornamelijk voor onderzoeksdoeleinden gebruikt, maar de vergelijking tussen laboratoria wordt bemoeilijkt door een gebrek aan beschikbaar referentiemateriaal.
 - Het is derhalve misschien onmogelijk om één lijst voor te stellen van aanbevolen serologische tests die in de hele EU moeten worden toegepast.
- Gebruik van certificaten die zijn afgegeven op basis van positieve antilichaamtests (IgM en IgG) in het kader van volksgezondheidsmaatregelen
 - Personen met certificaten die zijn afgegeven op basis van een positieve antilichaamtest, kunnen ten onrechte worden gerustgesteld en het gedrag versoepelen dat essentieel is om het risico op besmetting en overdracht te beperken, zoals afstand houden, een masker dragen en handen wassen. Zoals gezegd kan een positieve antilichaamtest weliswaar wijzen op eerdere infectie, maar eventueel geen bescherming bieden tegen herbesmetting of nieuwe varianten die aan de antilichamen kunnen ontsnappen.
 - De afgifte van certificaten op basis van een positieve antilichaamtest moet zorgvuldig worden overwogen en vergezeld gaan van krachtige boodschappen over het belang van zowel vaccinatie als volksgezondheidsmaatregelen om de overdracht van SARS-CoV-2 te beperken.

Na onderzoek van de technische nota's en het later gepubliceerde bewijsmateriaal concluderen wij dat de momenteel beschikbare antilichaamtests niet geschikt zijn voor de beoordeling van het tijdstip van besmetting en de immuniteitsstatus van een persoon. Daarom worden positieve antilichaamtestresultaten niet voldoende geacht voor de afgifte van een herstelcertificaat dat de houder vrijstelt van bepaalde volksgezondheidsmaatregelen.

Het ECDC en het JRC zullen hun monitoring van antilichaamtests en het gebruik ervan voortzetten, onder meer via de diagnostische testdatabank voor COVID-19 van het JRC en het netwerk voor sero-epidemiologische studies in de Europese regio van de WHO, dat gezamenlijk wordt gecoördineerd door het ECDC en het Regionaal Bureau voor Europa van de WHO.

Geldigheidsduur van herstelcertificaten

Gegevens over de immuniteitsduur van herstelde personen worden idealiter verkregen uit longitudinale cohorten waarbij het besmettingsrisico bij onbehandelde en herstelde personen elke drie of zes maanden wordt vergeleken. Helaas zijn dergelijke studies schaars. Uit een systematische evaluatie van elf belangrijke studies van de Health Information and Quality Authority in Ierland blijkt dat het herbesmettingsrisico bij herstelde personen laag is (absoluut percentage 0 % – 1,1 %) en dat zij tot tien maanden na de eerste besmetting beschermd blijven [1]. Recenter hebben Vitale *et al.* vastgesteld dat herstelde personen ten minste twaalf maanden beschermd waren tegen herbesmetting [2]. Een kritieke beperking van die studies is dat de observatieperiode plaatsvond vóór de zorgwekkende variant B.1.617.2 (Delta) in de EU/EER opdook en dominant werd.

Uit een voorlopige analyse van nationale surveillancegegevens in het Verenigd Koninkrijk blijkt dat herstelde personen een hoger risico lopen (ongeveer 46 %) [3] om herbesmet te worden met de Delta-variant in vergelijking met de voorheen dominante B.1.1.7-stam (Alfa-variant). Public Health England analyseerde de gegevens van 83 197 personen van 15 jaar en ouder die tijdens een observatieperiode van elf weken (12 april tot en met 27 juni 2021) positief testten op SARS-CoV-2; in 980 gevallen (1,2 %) ging het mogelijk om herbesmetting. De bijgestelde herbesmettingsgraad met de Delta-variant was 1,46 (95 % CI 1,03-2,05) ten opzichte van de voorheen dominante Alfa-variant. Het **herbesmettingsrisico** van de Delta-variant was niet hoger als de eerste infectie minder dan 180 dagen geleden plaatsvond (bijgestelde ratio = 0,79, 95 % CI 0,49-1,28), maar **wel hoger als die eerdere besmetting minstens 180 dagen geleden plaatsvond** (bijgestelde ratio = 2,37, 95 % CI 1,43-3,93). Die bevinding is nog niet gerepliceerd in andere omgevingen en er zijn aanvullende leeftijdsgestratificeerde gegevens nodig over het herbesmettingsrisico op langere termijn, met name voor de Delta-variant.

Table 7: Multivariable logistic regression model of the risk of reinfection with alpha and delta variants during a period of emergent delta infection in England

		Risk of reinfection-week 2021-15 to 2021-25			
		Totals	Crude OR	aOR (95% CI)*	aP-Value
Definition of reinfection applied	All possible reinfections	980 (1.2%)			
	All first infections	82,217 (98.8%)			
All possible reinfections arising at least 90 days after prior infection	Alpha variant	83/14,509 (0.6%)	1	1	
	Delta variant	897/68,688 (1.3%)	2.30 (1.84 to 2.88)	1.46 (1.03 to 2.05)	0.031
Possible reinfections arising between 90-179 days after prior infection	Alpha variant	54/14,480 (0.4%)	1	1	
	Delta variant	243/68,034 (0.4%)	0.96 (0.71 to 1.29)	0.79 (0.49 to 1.28)	0.342
Possible reinfections arising at least 180 days after prior infection	Alpha variant	29/14,455 (0.2%)	1	1	
	Delta variant	654/68,445 (1.0%)	4.80 (3.31 to 6.96)	2.37 (1.43 to 3.93)	0.001

*adjusted for age group (<30 years, 30+years), sex, Region, vaccination status (any vaccine at least 14 days earlier vs no vaccine), ethnicity and week

Bron: Public Health England [3].

Bij gebrek aan een universeel immuuncorrelaat dat kan worden gemeten bij herstelde personen om daaruit de bescherming af te leiden, biedt de virusneutraliserende werking van serumantilichamen momenteel de beste indicatie van bescherming tegen herbesmetting. Hoewel de meeste met SARS-CoV-2 besmette personen serumantilichamen zullen ontwikkelen, vertonen de antilichamen van herstelde patiënten na verloop van tijd een sterke dynamiek [4], waarbij in veel gevallen een afname van het aantal neutraliserende antilichamen wordt vastgesteld [5]. Uit een belangrijke studie van Planas *et al.* blijkt dat serummonsters die zes maanden na de eerste symptomen werden verzameld bij 56 herstellende personen, vier keer minder effectief waren tegen de Delta-variant dan tegen de Alfa-variant. De auteurs constateerden een vergelijkbare viervoudige afname in een afzonderlijke cohorte van 26 herstellende personen die twaalf maanden na de eerste symptomen werden onderzocht, en beklemtoonden dat de neutralisatieactiviteit tegen de twaalfde maand in het algemeen laag was [6]. De afname van serumantilichamen kan volledig worden gecompenseerd door de aanwezigheid van SARS-CoV-2-specifieke B-geheugencellen, die zich snel kunnen vermenigvuldigen als ze worden ondersteund door SARS-CoV-2-specifieke T-geheugencellen. T-geheugencellen kunnen ook bijdragen tot bescherming tegen en herstel na infectie door rechtstreekse lyse van met SARS-CoV-2 besmette cellen. Specifieke T-celcorrelaten blijven echter moeilijk te vinden.

Conclusies

- Immuniteitsduur is een complex gegeven en tot nu toe moet de samenhang tussen de gemeten immuniteit en de klinische bescherming als gevolg van een SARS-CoV-2-infectie nog worden vastgesteld.
- De geldigheid van herstelcertificaten hangt af van nieuw wetenschappelijk bewijs over de duur van de beschermende immuniteit na natuurlijke besmetting en de doeltreffendheid van een eerdere besmetting tegen de huidige en mogelijk toekomstige SARS-CoV-2-varianten, en dat is een dynamisch proces dat geregeld verandert.
- Al bij al blijft het risico op herbesmetting met de Delta-variant in absolute termen laag tot 180 dagen na de infectie, zij het met aanwijzingen voor een verhoogd risico ten opzichte van de voorheen in omloop zijnde Alfa-variant. Daarom is er momenteel onvoldoende bewijs voor een verlenging van de geldigheidsduur van herstelcertificaten tot meer dan 180 dagen.
- Het ECDC zal nieuw wetenschappelijk bewijs op dat gebied regelmatig blijven monitoren om updates te verstrekken over de duur van de immuniteit na natuurlijke infectie.

Referenties

1. E OM, Byrne P, Carty PG, De Gascun C, Keogan M, O'Neill M, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time. *Rev Med Virol.* 2021 May 27:e2260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043841>
2. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2021 May 28 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34048531>

3. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 19. London: PHE; 2021. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf
4. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong SW, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe.* 2021 Mar 23 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33778792>
5. Cromer D, Juno JA, Khoury D, Reynaldi A, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat Rev Immunol.* 2021 Apr 29 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33927374>
6. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021 Aug;596(7871):276-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237773>