



Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
de heer dr. A. Klink
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : aanbieding briefadvies *Vaccinatie tegen Mexicaanse griep*
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-5242/JAK/msj/824-E
Bijlagen : 1
Datum : 8 mei 2009

Geachte minister,

Op 29 april verzocht u de Gezondheidsraad met spoed te adviseren over een aantal vragen inzake de Mexicaanse griep en de mogelijkheden van vaccinatie daartegen. Naar aanleiding van uw verzoek heb ik de reeds bestaande Gezondheidsraadcommissie, die werkt aan een later uit te brengen algemeen advies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op griep пандеміе, gevraagd op de kortst mogelijke termijn bijeen te komen om deze vragen te bespreken. De commissie, aangevuld met enkele speciaal uitgenodigde deskundigen, heeft op 7 mei vergaderd.

Prof. dr. M. de Visser, vice-voorzitter van de Gezondheidsraad en voorzitter van de Beraadsgroep Infectie en Immunitet, de vice-voorzitter van de deze beraadsgroep, prof. dr. H. Verbrugh, en ikzelf, woonden de vergadering bij.

Bij de voorbereiding van dit advies zijn diverse externe consultaties verricht en is ook overleg gepleegd met de voorzitter van het Institute of Medicine (de Gezondheidsraad van de VS).

Hierbij bied ik u het advies van de commissie aan.

Ik kan mij vinden in de beoordeling en conclusies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. J. A. Knottnerus



Briefadvies

Vaccinatie tegen Mexicaanse griep

Publicatie nr. 2009/08

1 Adviesvragen

Op 29 april 2009 heeft de minister van VWS de Gezondheidsraad om een spoedadvies gevraagd met betrekking tot de volgende punten:

- 1 Is van het huidige seizoensvaccin enige bescherming te verwachten met het oog op ernstige complicaties van infectie met het circulerende 'Mexicaanse griepvirus'?
- 2 Kan de eventuele bescherming van het huidige seizoensvaccin versterkt worden door de toevoeging van nieuwe generatie adjuvantia?
- 3 Is het raadzaam om – op basis van de huidige epidemiologische stand van zaken – in te zetten op ontwikkeling/aanschaf van een vaccin geproduceerd op basis van het Mexicaanse griepvirus?
- 4 Wat is er te zeggen over een mogelijk beschermings- en bijwerkingenpatroon van beide bovenstaande opties?
- 5 Hoe weegt u de risico's indien er nu een extra beroep gedaan wordt op de productiecapaciteit in het licht van de productie van het vaccin voor het komende griepseizoen?
- 6 Elke andere overweging die u in dit verband nuttig vindt te communiceren.

2 Achtergrond

De minister heeft de raad gevraagd om aan de beantwoording van bovenstaande vragen voorrang te geven boven het lopende adviestraject over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep пандemie in algemene zin. Hij vraagt de

commissie om zo mogelijk in de week van 4 tot 9 mei 2009 nog met een (brief)advies te komen. Publikatie van het meer algemene advies is voorzien begin juli 2009.

In overleg hebben de voorzitter van de raad en de commissievoorzitter vervolgens een extra vergadering van de Commissie *Vaccinatie bij griep* pandemie uitgeschreven. Een belangrijk punt bij deze advisering is om onderscheid te maken tussen het beoordelen van de wetenschappelijke en de beleidsmatige aspecten. De beslissing om al dan niet over te gaan tot aankoop van vaccin is een politieke beslissing, die dan ook behoort tot de verantwoordelijkheid van de minister.

3 Voorwerk

Ten bate van het lopende adviestraject over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep pandemie heeft de commissie reeds veel relevante informatie verzameld en gewogen. Daarbij was al gebleken dat het feitelijke optreden van een griep pandemie en de kenmerken ervan zich zeer moeilijk laten voorspellen. Mede daarom kiest de commissie in het algemene advies voor een flexibele aanpak waarmee ingespeeld kan worden op mogelijke pandemieën veroorzaakt door influenzavirussen van verscheidene subtypes. Het huidige optreden van de Mexicaanse griep onderstreept de juistheid van die keus. De commissie beantwoordt de vragen van de minister op geleide van het voorwerk dat verricht is ten behoeve van een begin juli 2009 uit te brengen algemeen advies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep pandemie; voor dit specifieke advies heeft de commissie eenmalig vergaderd.

4 Beantwoording van de vragen

- 1 Is van het huidige seizoensvaccin enige bescherming te verwachten met het oog op ernstige complicaties van infectie met het circulerende 'Mexicaanse griepvirus'?

Op deze vraag is nog geen definitief antwoord mogelijk. Op dit moment vindt laboratoriumonderzoek plaats om de werkzaamheid van de met seizoensvaccin opgewekte antistoffen te beoordelen. Enige werkzaamheid is denkbaar, omdat een H1N1-stam onderdeel uitmaakt van de huidige vaccins tegen seizoensgriep. Op basis van genetische analyse van het Mexicaanse griepvirus moet echter geconstateerd worden dat het Mexicaanse griepvirus in belangrijke mate afwijkt van de vaccinstam, zodat aanzienlijke vermindering van de werkzaamheid waar-

schijnlijk is. De commissie concludeert dat van de huidige vaccins tegen seizoensgriep hooguit een zeer beperkte bescherming verwacht kan worden.

2 Kan de eventuele bescherming van het huidige seizoensvaccin versterkt worden door de toevoeging van nieuwe generatie adjuvantia?

Uit eerder onderzoek is gebleken dat toevoeging van nieuw ontwikkelde adjuvantia van het type olie-in-wateremulsie (MF59, AS03) resulteert in een sterkere immuunrespons, waardoor spaarzaam met de beperkte hoeveelheid beschikbaar antigeen kan worden omgegaan en een bredere respons verkregen wordt. Het is dan ook waarschijnlijk dat een vaccin op basis van de normale H1N1-seizoensstam door toevoeging van dergelijk adjuvans een bredere werkzaamheid zal hebben tegen infecties met H1N1-influenzavirus. Er zijn echter nog geen onderzoeksgegevens beschikbaar op basis waarvan de bescherming van een versterkt (geadjuveerd) seizoensvaccin tegen de Mexicaanse griep beoordeeld kan worden. Vanwege het grote antigene verschil tussen het Mexicaanse griepvirus en de H1N1-seizoensstam is het onwaarschijnlijk dat een versterkt seizoensvaccin adequate bescherming zal bieden.

3 Is het raadzaam om – op basis van de huidige epidemiologische stand van zaken – in te zetten op ontwikkeling/aanschaf van een vaccin geproduceerd op basis van het Mexicaanse griepvirus?

Er zijn nog onvoldoende gegevens voor een goede beoordeling van de epidemiologische situatie. Binnen Mexico heeft waarschijnlijk op grote schaal verspreiding plaatsgevonden. Het toekomstige verloop van de epidemie buiten Mexico is onzeker. Het virus zou verspreide infecties kunnen blijven veroorzaken, maar ook grootschalige verspreiding behoort tot de mogelijkheden.

Inmiddels is wel al vrij veel bekend over het virus zelf. Overdracht van mens op mens lijkt ongeveer even gemakkelijk plaats te vinden als bij de ‘gewone’ seizoensgriep. Tot nog toe veroorzaakt het virus relatief milde ziekteverschijnselen en weinig sterfte. Anders dan bij seizoensgriep, lijkt het zo te zijn dat onder patiënten relatief veel jongvolwassenen voorkomen.

Het is mogelijk dat het virus zal muteren in een meer pathogene stam. Zoals al gesteld is bij het antwoord op de eerste vraag, is de bescherming van het huidige vaccin tegen seizoensgriep – ondanks verwantschap tussen de daarin opgenomen H1N1-stam en het Mexicaanse virus – waarschijnlijk zeer beperkt.

In deze situatie van onzekerheid zijn er verschillende beleidsopties:

1) afwachtend beleid, totdat meer bekend is over het risico dat het Mexicaanse griepvirus aan de basis staat van een pandemie, en 2) nu al inzetten op aanschaf van een vaccin gericht tegen het virus. Met de eerste optie bespaart men nu geld; nadeel van deze optie is dat een latere – eventueel toch noodzakelijke – bestelling, te laat geleverd wordt of zelfs in het geheel niet meer mogelijk is. Een voordeel van de tweede beleidsoptie is de rust en zekerheid dat er in een situatie van onzekerheid alles gedaan is, dat redelijkerwijs mogelijk is, om een ernstig gezondheidsrisico binnen de perken te houden. Om te vermijden dat geld besteed wordt aan een vaccin dat niet gebruikt hoeft te worden, zou kunnen worden overwogen om de aanschaf, indien mogelijk, zodanig te regelen dat het voor dit vaccin te gebruiken antigeen (virus) kan worden ingewisseld voor een ander antigeen, mocht zich een dreiging van een pandemie door een ander griepvirus voordoen.

4 Wat is er te zeggen over een mogelijk beschermings- en bijwerkingenpatroon van beide bovenstaande opties?

De commissie neemt aan dat met beide opties bedoeld wordt: 1) een geadjuveerd vaccin op basis van een H1N1-seizoensstam, en 2) een eveneens geadjuveerd vaccin op basis van het Mexicaanse griepvirus.

Bij het antwoord op de tweede vraag gaf de commissie al aan, dat het – vanwege het grote antigene verschil tussen het Mexicaanse griepvirus en de H1N1-seizoensstam – onwaarschijnlijk is dat een g seizoensvaccin adequate bescherming tegen het Mexicaanse griepvirus zal bieden. Over de bescherming van een versterkt (geadjuveerd) vaccin op basis van het Mexicaanse griepvirus, zijn nog geen onderzoekgegevens beschikbaar. Op grond van ervaringen met andere griepvirussen en daartegen gerichte vaccins is het naar het oordeel van de commissie echter waarschijnlijk dat een dergelijk vaccin wel adequate bescherming zal bieden. Op de vraag of voor effectieve bescherming één of twee doses nodig zijn is op dit moment nog geen definitief antwoord mogelijk. Het is echter waarschijnlijk dat twee doses nodig zijn, in ieder geval voor bepaalde groepen in de bevolking.

Er is grote ervaring met traditionele vaccins tegen seizoensgriep; dergelijke vaccins kunnen gekenmerkt worden als zeer veilig. Met betrekking tot geadjuveerde vaccins is er minder ervaring met veiligheidsaspecten; het kan op basis van de nu beschikbare gegevens niet geheel worden uitgesloten dat dergelijke vaccins in zeldzame gevallen ernstige bijwerkingen veroorzaken. Dat het belangrijk is om een monitoringsysteem voor bijwerkingen paraat te hebben, is gebleken bij

vaccinatie tegen varkensinfluenza in de VS in 1976, toen zich na vaccinatie gevallen van verlamming door het syndroom van Guillain-Barré voordeden. Het betrof hierbij overigens geen geadjuveerd vaccin, maar wel een vaccin waarvan het productieproces afweek van de processen die gangbaar zijn bij de productie van vaccin tegen seizoensgriep.

De commissie heeft ook een derde optie overwogen, namelijk die van een klassiek niet-geadjuveerd vaccin tegen seizoensgriep waarin de Mexicaanse H1N1-stam is opgenomen. Er zijn drie redenen waarom een dergelijke benadering geen aanbeveling verdient: in de eerste plaats zijn de doelgroepen voor vaccinatie tegen seizoensgriep en in het geval van een pandemie verschillend, in de tweede plaats is de werkzaamheid van een niet-geadjuveerd vaccin tegen een geheel nieuw griepvirus naar verwachting beperkt, en tenslotte kan de beperkte hoeveelheid beschikbaar virusantigeen met een geadjuveerd vaccin veel spaarzamer benut worden.

De commissie concludeert dat – indien de minister besluit tot aanschaf van vaccin – een geadjuveerd vaccin op basis van het Mexicaanse griepvirus de voorkeur verdient. De effectiviteit en veiligheid van vaccinatie dienen van meet af aan zeer goed gecontroleerd te worden (zie onder 6).

5 Hoe weegt u de risico's indien er nu een extra beroep gedaan wordt op de productiecapaciteit in het licht van de productie van het vaccin voor het komende griepseizoen?

De productie van vaccin voor het seizoen 2009-2010 is gaande. Sommige fabrikanten hebben de viruskweek voor de productie van seizoensvaccin al (grotendeels) afgesloten. Bij die fabrikanten bevinden de productie van seizoensvaccin en een eventueel H1N1-vaccin op basis van het Mexicaanse griepvirus zich dus in verschillende fasen en loopt de productie van het eerstgenoemde type vaccin geen gevaar. Andere fabrikanten benutten al hun huidige capaciteit voor de productie van seizoensvaccin. Een eventuele verzoek om over te gaan tot productie van specifiek H1N1-vaccin betekent in hun geval een switch die ten koste zou kunnen gaan van de productiecapaciteit voor seizoensvaccin. Het besluit om de fabrikanten te verzoeken om te schakelen van de productie van seizoensvaccin naar pandemisch vaccin berust bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Op basis van door fabrikanten verstrekte informatie schat de commissie in dat een eventueel Nederlands besluit om over te gaan tot de aanschaf van vaccin tegen Mexicaanse griep niet ten koste hoeft te gaan van productiecapaciteit voor vaccin tegen seizoensgriep. Een specifiek tegen H1N1 gericht vaccin is waarschijnlijk op zijn vroegst vanaf medio augustus beschikbaar.

- 6 Elke andere overweging die u in dit verband nuttig vindt te communiceren.
- Een besluit tot aanschaf van vaccin tegen de Mexicaanse griep dient los gezien te worden van het besluit om de ingekochte vaccins daadwerkelijk in te zetten. Dat tweede besluit dient gebaseerd te zijn op zorgvuldige weging van epidemiologische, klinische en virologische gegevens. Alhoewel hierbij vanzelfsprekend ook een eigen Nederlandse verantwoordelijkheid geldt, is, naar het oordeel van de commissie, het advies van de WHO hierin richtinggevend.
 - Het is van groot belang dat eventuele implementatie van vaccinatie zorgvuldig plaatsvindt. Monitoring van epidemiologische, klinische en virologische kenmerken is essentieel om het verloop van de epidemie en de effecten van preventie goed te kunnen volgen. Van speciaal belang is monitoring van eventuele bijwerkingen van vaccinatie; daartoe dient koppeling van vaccinatierregisters met bestanden van ziekteregistraties mogelijk te zijn. Op alle genoemde terreinen bestaat in Nederland expertise; ook de infrastructuur in ons land biedt goede mogelijkheden. Het verdient aanbeveling om op korte termijn deskundigen van de betrokken organisaties bijeen te brengen om een adequaat monitoringsysteem in stelling te brengen voordat zo nodig tot vaccinatie zal worden overgegaan.
 - Een aanzienlijk deel van de ziekte en sterfte bij een grieppandemie is het gevolg van bacteriële superinfectie, met name door pneumokokken. De commissie heeft zich daarom afgevraagd of vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties onderdeel kan of moet zijn van de strategie om zich voor te bereiden op een grieppandemie. Voor vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties staan twee typen vaccin ter beschikking: het al lang bestaande polysaccharidenvaccin en het sinds enkele jaren beschikbare geconjugeerde vaccin dat toegepast wordt bij zuigelingen via het Rijksvaccinatieprogramma. Het polysaccharidenvaccin is niet werkzaam bij kinderen en er bestaat onduidelijkheid over de werkzaamheid bij volwassenen en ouderen. Het geconjugeerde vaccin is zeer effectief gebleken bij kinderen en, door groepsimmunitet, ook in de rest van de bevolking. Het geconjugeerde vaccin kan mogelijk ook volwassenen, en met name ouderen, bescherming bieden tegen pneumokokkeninfectie, maar het onderzoek daarnaar is nog gaande. Het vaccin is op dit moment nog niet geregistreerd voor gebruik in deze leeftijdsgroepen. In het advies 'Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een grieppandemie' (2005/05) beval de Gezondheidsraad aan om ten tijde van een pandemie niet tot pneumokokkenvaccinatie over te gaan. Op grond van de nu ter
-

beschikking staande gegevens concludeert de commissie dat er op dit moment onvoldoende redenen zijn om deze aanbeveling te herzien. In het algemene advies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep-pandemie zal zij nader op dit onderwerp ingaan.

- Indien besloten wordt tot vaccinatie en zich onverhoopt de situatie mocht voordoen dat er onvoldoende vaccin is voor de gehele bevolking, raadt de commissie aan om allereerst de medische risicogroepen te vaccineren zoals gedefinieerd in het advies 'Antivirale middelen bij een grieppandemie: gebruik bij schaarste' van de Gezondheidsraad (2004/05). Conform het advies 'Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling' (2007/09) verdient het daarnaast aanbeveling om alle gezondheidswerkers met direct patiëntencontact te vaccineren.

De commissie

Dit advies is opgesteld door de commissie Vaccinatie bij een griepandemie, waarin de volgende personen zitting hadden:

- prof. dr. E.J. Ruitenberg, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht;
hoogleraar internationale volksgezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - prof. dr. R.A. Coutinho, *ambtelijk adviseur*
hoogleraar epidemiologie en preventie van infectieziekten, Academisch Medisch Centrum; Amsterdam, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; Bilthoven
 - dr P.J. van Dalen, *ambtelijk adviseur*
Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport, Den Haag
 - dr. E. Hak
klinisch epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - dr. G. Koch,
Centraal Instituut voor Dierziektecontrole, Lelystad, Wageningen
Universiteit Research Centrum
 - mw. prof. dr. M. Koopmans
hoogleraar virologisch onderzoek ten behoeve van de volksgezondheid,
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof.dr. T.W. Kuijpers, *adviseur*
hoogleraar kinderimmunologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
-

- dr. W. Luytjes, *ambtelijk adviseur*
Nederlands Vaccin Instituut, Bilthoven
- dr. W. Opstelten
huisarts, Nederlands Huisarts Genootschap, Utrecht
- prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, *adviseur*
hoogleraar virologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- mw.dr. A.C.G. Voordouw, *adviseur*
arts, master of public health, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
Den Haag
- dr. J. Wallinga
populatiebioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- prof.dr. J.C. Wilschut, *adviseur*
hoogleraar virale infectiemechanismen en vaccinontwikkeling, Universitair
Medisch Centrum Groningen
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag

De volgende personen namen als gastdeskundige deel aan de extra vergadering van de commissie ten bate van dit spoedadvies:

- dr. G.A. van Essen, huisarts-onderzoeker, Julius Centrum, Utrecht
- dr. J. IJzermans, deskundige op het gebied van de public health-aspecten van acute zorg en rampen, NIVEL, Utrecht
- prof. dr. M. de Jong, viroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden

zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.