

Gezondheidsraad

De rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *De rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie*
Uw kenmerk : PG/CBV 2.804.624; email van 29 april 2009;
PG/CI-2.948.935
Ons kenmerk : I-6906/07/HH/cn/824-X
Bijlagen : 1
Datum : 15 december 2011

Geachte minister,

In het advies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie heeft de Gezondheidsraad op uw verzoek lessen van influenza A/H1N1 2009 (de Mexicaanse griep) meegenomen. Daarmee bevat het advies zowel een terugblik en een evaluatie als een advies voor de toekomst.

Als ik met enige afstand terugblik op deze hectische periode, dan valt mij een aantal zaken op. Ik heb veel waardering voor de bereidheid van deskundigen om, vaak op korte termijn en onder hoge tijdsdruk, hun kennis en ervaring ter beschikking te stellen voor een zorgvuldig, wetenschappelijk onderbouwd advies. Nederland mag zich gelukkig prijzen dat zoveel deskundigen internationaal een vooraanstaande positie hebben. Daardoor hadden we snel toegang tot de beste gegevens. Ook bij terugblikken valt op dat er weinig punten zijn waar je op basis van de wetenschap en met de kennis van nu een andere conclusie bereikt zou hebben.

Toch is de maatschappelijke perceptie van deze episode niet eenduidig positief. In de pers, in discussies in de Tweede Kamer en in de samenleving leeft het gevoel dat er een overdreven reactie is geweest, teveel geld is uitgegeven aan onnodige vaccins en dat dat mede veroorzaakt is door belangenverstrengeling van deskundigen van RIVM en Gezondheidsraad met de vaccinproducenten. Het is goed om ook bij die perceptie stil te staan.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 25
E-mail: hans.houweling@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : aanbieding advies *De rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie*

Ons kenmerk : I-6906/07/HH/cn/824-X

Pagina : 2

Datum : 15 december 2011

In mijn analyse van wat er in dat maatschappelijk debat gespeeld heeft onderscheid ik vier punten:

- 1 Het woord pandemie is in het publieke debat een eigen leven gaan leiden. De term betekent strikt genomen slechts dat de ziekte zich over de wereld verspreidt. In de volksmond is pandemie gaan staan voor een ernstige griepgolf met ook mogelijk veel doden. Toen de ernst van deze griep in het algemeen bleek mee te vallen, concludeerde men dat de WHO ten onrechte de epidemie tot pandemie had verklaard.
- 2 De ernst van een pandemie wordt niet alleen bepaald door hoe ernstig ziek mensen worden en hoeveel er sterven, maar ook door de aantallen mensen die ziek worden. De werkelijke zorg – bij minister, Gezondheidsraad, RIVM en anderen – over de consequenties van grote aantallen mensen die tegelijkertijd de griep zouden kunnen krijgen, wat bij een epidemie van een nieuw virus niet ondenkbaar is, is wellicht in de media onderbelicht gebleven. Bij grote aantallen ziekmeldingen is het niet ondenkbaar dat ontwrichting van het maatschappelijk leven optreedt. Bovendien kan zelfs een heel klein percentage complicaties bij heel grote aantallen grieppatiënten toch leiden tot zoveel ernstig zieke patiënten dat er onvoldoende capaciteit is bij de ziekenhuizen en IC's om iedereen te behandelen. De ernst van een pandemie is dus niet gelijk te stellen aan de ernst van de ziekteverschijnselen bij de individuele patiënt.
- 3 De beslissing om al dan niet vaccins te bestellen zal ook in de toekomst genomen moeten worden bij grote wetenschappelijke onzekerheid. Deskundigen kunnen wat bekend is zoveel mogelijk analyseren, maar uiteindelijk gaat het om een politiek besluit waarbij de consequenties voor de volksgezondheid van verschillende scenario's moeten worden gewogen. Het is mijns inziens goed om die scenario's ook expliciet aan de Kamer voor te houden, zodat men kan meedenken over de afweging die de minister maakt. Net als bij defensiebeslissingen of de redding van banken kan het ook bij een pandemie nodig zijn om de vaste Kamercommissie Volksgezondheid vroegtijdig bij de overwegingen te betrekken.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 25
E-mail: hans.houweling@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : aanbieding advies *De rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie*

Ons kenmerk : I-6906/07/HH/cn/824-X

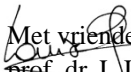
Pagina : 3

Datum : 15 december 2011

4 De Gezondheidsraad realiseert zich dat de discussie over belangenverstrengeling steeds belangrijker wordt. In sommige gebieden van het gezondheidsonderzoek is er een lange traditie van samenwerking tussen academie en industrie om resultaten van onderzoek snel om te zetten in nieuwe vormen van diagnostiek of behandeling. Dat geldt zeker voor infectieziekten waarbij de ontwikkeling van vaccins en antibiotica de sterfte en ziektelast sterk hebben gereduceerd. Deze nauwe samenwerking, die bij dit kabinet ook voor andere wetenschapsgebieden wordt beoogd, brengt wel met zich mee dat deskundigen vaak ook onderzoek in opdracht van de industrie doen of een adviesfunctie bij de industrie bekleden. De discussie hoe we toch de beste mensen kunnen raadplegen én een onafhankelijk advies kunnen garanderen, houdt de Gezondheidsraad al enige tijd bezig. Ik heb de procedures nog eens doorgenomen en op onderdelen aangepast en meen dat de huidige procedures maximale openheid geven over mogelijke belangen en het voorkómen van oneigenlijke beïnvloeding van het adviesproces in commissies van de Gezondheidsraad. Graag wil ik met u en met de vaste Kamercommissie Volksgezondheid overleggen of die mening ook gedeeld wordt. Immers we kunnen ons niet permitteren dat het gezag van de Gezondheidsraad wordt aangetast op momenten dat die advisering er echt toe doet.

De dreiging van een nieuwe pandemie is niet kleiner geworden na de Mexicaanse griep. In dit advies wordt aangegeven hoe daarop het best geanticipeerd kan worden. Het advies is getoetst in de Beraadsgroep Infectie en immuniteit. Ik onderschrijf de conclusies van de commissie.

Nu er geen concrete beslissingen genomen hoeven te worden, denk ik dat er wel nagedacht zou moeten worden hoe een maatschappelijke discussie te voeren over wat een grote epidemie van een besmettelijke ziekte betekent en op welke wijze de overheid de consequenties voor de volksgezondheid kan beperken. De meeste Nederlanders onderschatten systematisch het gevaar van infectieziekten en de gezondheidswinst van vaccinaties. Wellicht is dit het moment om na te denken hoe we daar verandering in kunnen brengen. De Gezondheidsraad is gaarne bereid aan dat debat een bijdrage aan te leveren.


Met vriendelijke groet,
prof. dr. L.J. Gunning-Schepers
voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 25
E-mail: hans.houweling@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

De rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep пандemie

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2011/40, Den Haag, 15 december 2011

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. De rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep-pandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/40.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-881-9

Inhoud

Samenvatting 11

Executive summary 15

1 Inleiding 19

1.1 Wereldwijde griep 19

1.2 Meerdere vragen en tussentijdse adviezen 20

1.3 Opzet van dit advies 21

2 Influenza: bekend maar onvoorspelbaar 23

2.1 Eerdere pandemieën 23

2.2 Vogelgriepvirussen 24

2.3 Varkens en pluimvee als tussengastheren 25

2.4 Angst voor vogelgriep bij mensen 25

2.5 De verrassing van 2009 27

2.6 Nieuwe kennis over influenza 27

2.7 Dreiging van een pandemie is niet wezenlijk veranderd 31

3 Influenza A/H1N1 2009: terugblikken en vooruitzien 33

3.1 De advisering over vaccinatie tegen influenza A/H1N1 2009 33

3.2 De adviezen in samenhang beschouwd 42

4	Ontwikkelingen in de vaccinologie	47
4.1	Vernieuwde productiemethoden en bredere werkzaamheid	47
4.2	Hoorzittingen voor de industrie	49
4.3	Conclusie	50

5	Conclusies en aanbevelingen	51
5.1	Met betrekking tot de voorbereiding en advisering	51
5.2	Met betrekking tot vaccinatie	54

	Literatuur	57
--	------------	----

	Bijlagen	63
A	De adviesaanvraag	65
B	De commissie	69
C	Hoorzittingen industrie	71

Samenvatting

Aanleiding en adviesvragen

In dit advies gaat de Gezondheidsraad in op drie adviesaanvragen van de minister van VWS betreffende de rol van vaccinatie bij een grieppandemie. Naar aanleiding van het beschikbaar komen van een nieuwe categorie influenzavaccins, gericht tegen mogelijke toekomstige veroorzakers van een grieppandemie, vroeg de minister in 2007 of Nederland zich met zo'n *prepandemisch* vaccin – dat bijvoorbeeld gericht is tegen het virus van de vogelpest (H5N1) – beter zouden kunnen voorbereiden.

Het advies was begin 2009 vrijwel voor publicatie gereed, maar de commissie werd ingehaald door de actualiteit van een nieuw griepvirus (influenza A/H1N1 2009) dat zich vanuit Mexico over de wereld verspreidde. Dit vormde voor de minister aanleiding om met spoed een tweede adviesaanvraag te doen, naar de rol van vaccinatie bij de bestrijding van dat virus.

Ten slotte vroeg de minister de Gezondheidsraad in een derde adviesvraag om in het algemene advies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie de ervaringen met de pandemie van influenza A/H1N1 2009 – ook wel de Mexicaanse griep geheten – mee te wegen.

Influenza: bekend, maar onvoorspelbaar

Al honderden jaren komen epidemieën van ziekte en sterfte voor onder mensen waarvan het waarschijnlijk wordt geacht dat ze veroorzaakt worden door influenzavirussen. Er is grote variatie in ernst en omvang. Epidemieën in relatief beperkte delen van de wereld worden afgewisseld met pandemieën – veroorzaakt door een nieuw influenzavirus waartegen weinig of geen weerstand bestaat in de bevolking – waarbij gehele continenten of zelfs de gehele wereld zijn aangedaan. Tussen 1510 en 2009 hebben zich in Europa zestien griepandemieën voorgedaan; in acht gevallen stierven er veel meer mensen dan bij de jaarlijkse seizoensgriep. Het is onvermijdelijk dat zich van tijd tot tijd een griepandemie voordoet.

Nieuwe kennis over influenza, risico van pandemie blijft

Hoe kan het dat het zo moeilijk is om te voorspellen wanneer zich een pandemie zal voordoen en hoe die zal verlopen? De varkensgriep vanuit Mexico heeft belangrijke nieuwe kennis en inzichten aangedragen, maar die nieuwe kennis leidt niet tot een ander oordeel over de pandemische dreiging door influenza in het algemeen. Het is nog steeds mogelijk dat een virulent influenzavirus van dieren door mutatie of genuitwisseling met andere influenzavirussen de eigenschappen verwerft die pandemische verspreiding onder mensen mogelijk maken.

Tijdens de pandemie van influenza A/H1N1 zijn belangrijke nieuwe inzichten in de virologie, de immunologie en de epidemiologie van influenza-infecties opgedaan. De commissie vat de belangrijkste bevindingen samen en geeft de implicaties ervan aan voor de voorbereiding op een toekomstige pandemie. Op basis van de toegenomen kennis constateert de commissie dat niet alle determinanten van optreden, aard, omvang en beloop van influenzapandemieën bekend zijn. Die onzekerheden maken het moeilijk om influenzapandemieën te voorspellen.

Wat kan de overheid doen?

Een ernstige griepandemie vormt een volksgezondheids crisis van grote omvang met het risico van maatschappelijke ontwrichting. Het vaccineren van kwetsbare burgers is één van de maatregelen die de overheid kan nemen. Daarvoor komen in de eerste plaats mensen met chronische ziekten van hart en longen, mensen met verminderde weerstand en ouderen in aanmerking. Maar als het om een

geheel nieuw griepvirus gaat, lopen ook gezonde mensen risico en kan het nodig zijn om de gehele bevolking te vaccineren. Als aan het begin van een pandemie vaccin (nog) niet beschikbaar is, kan men de gevolgen van een pandemie zoveel mogelijk proberen te beperken door met antivirale middelen grieppatiënten snel te behandelen en hun contacten tegen infectie te beschermen. Ook zijn maatschappelijke maatregelen mogelijk die erop gericht zijn besmettingen te beperken door groepsbijeenkomsten en risicovolle contacten te vermijden. Dit advies richt zich op de rol van vaccinatie.

Nieuwe griepvaccins op komst

Drie belangrijke ontwikkelingen zijn van invloed op de beoordeling van de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een toekomstige griep pandemie. In de eerste plaats zijn er de al genoemde zogeheten prepandemische vaccins op basis van mogelijke veroorzakers van een toekomstige pandemie, zoals H5N1. Daardoor is het theoretisch mogelijk om zich beter voor te bereiden op een pandemie door zich van productiecapaciteit te verzekeren of zelfs vaccin op voorraad te nemen.

Een tweede ontwikkeling is dat moderne influenzavaccins door vernieuwde productiemethoden een bredere werkzaamheid kunnen verkrijgen dan de virusstam op basis waarvan ze ontwikkeld zijn. Daardoor is hun inzetbaarheid vergroot.

Ten slotte is belangrijk dat op de langere termijn (ten minste tien jaar) vaccins op basis van algemene eiwitten van influenzavirussen verwacht worden met daardoor nog bredere werkzaamheid, tegen een range van virussubtypen.

Conclusies en aanbevelingen

Influenza A/H1N1 2009 circuleerde mogelijk al enige tijd bij varkens, voordat het bij mensen tot ziekte leidde en ontdekt werd. Met verbeterde monitoring van influenzavirussen en het structureel uitwisselen van gegevens tussen de veterinaire en medische instanties die voor deze surveillance verantwoordelijk zijn, zouden pandemische dreigingen eerder bekend en onderzocht kunnen worden. De commissie adviseert om de surveillance van influenza-infecties bij varkens en pluimvee uit te voeren in internationaal verband en deze systematisch aan te vullen met monitoring van influenza-infecties en gerelateerde klachten bij houders van deze dieren.

Het is moeilijk gebleken om vroeg en snel de impact van de pandemie van influenza A/H1N1 te kunnen beoordelen. De commissie doet aanbevelingen om

bij een toekomstige pandemie sneller geïnformeerd te kunnen zijn door samen te werken in internationale netwerken voor gecombineerd klinisch en volksgezondheidsonderzoek.

Influenza is nog minder voorspelbaar is dan we al dachten. Mede daarom adviseert de commissie niet om nu al een contract aan te gaan met een fabrikant voor de levering van vaccin bij een pandemie. De ervaring leert dat, als men goed is ingevoerd in de materie en gegevens uitwisselt met collega-instituten in andere landen, het mogelijk is om snel en adequaat te adviseren over de rol van vaccinatie bij een griepandemie en – voor de overheid – om daarover te besluiten.

Ten tijde van een pandemie is het onvermijdelijk om beslissingen te nemen die vooruitlopen op gegevens van wetenschappelijk onderzoek. Men moet dus accepteren dat risico-inschatting en voorzorg medebepalend zijn in de grieppreventie. Steeds weer moet gezocht worden naar de balans tussen voorzorg en het vermijden van niet-noodzakelijke vaccinaties.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. On the role of vaccination in preparation for an influenza pandemic. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/40

Background and requests for advice

In this advisory report, the Health Council of the Netherlands addresses three requests for advice from the Minister of Health Welfare and Sport concerning the role of vaccination during influenza pandemics. The availability of a new category of influenza vaccines, capable of targeting the agents of potential future influenza pandemics, since 2007, prompted the Minister to ask whether the Netherlands would be better advised to ensure production capacity or even stockpile one of these *prepandemic* vaccines (against avian influenza virus (H5N1), for example).

Early in 2009, the advisory report was almost ready for publication when the Committee's work was overtaken by the news that a new influenza virus from Mexico (influenza A/H1N1 2009) was spreading round the world. This prompted the Minister to submit a second, urgent, request for advice concerning the role of vaccination in combating that particular virus.

Finally, in a third request for advice, the Minister asked the Health Council to include in the general advisory report (on the role of vaccination in preparation for an influenza pandemic) lessons from pandemic influenza A/H1N1 2009 (also known as New Influenza A or Swine Flu).

Influenza: familiar, but unpredictable

Over the centuries there have been many human epidemics and associated deaths which, in retrospect, are thought to have been caused by influenza viruses. These vary considerably in terms of scope and severity. Epidemics in relatively limited areas of the world are interspersed with pandemics that affect entire continents or even the whole world. The latter are caused by novel influenza viruses against which the population has little or no resistance. Between 1510 and 2009, Europe suffered sixteen influenza pandemics, eight of which killed many more people than the annual seasonal flu. Inevitably, influenza pandemics will continue to occur from time to time.

New knowledge about influenza, the risk of a pandemic remains

Why is it so hard to predict when a pandemic will occur and what course it will take? The swine flu from Mexico generated significant new knowledge and insights, but that new understanding has not changed our assessment of the threat of pandemic influenza in general. It is still possible that mutation, or genetic reassortment (gene swapping) with other influenza viruses, might allow a virulent animal influenza virus to acquire traits that would facilitate its pandemic spread among people.

The influenza A/H1N1 pandemic produced important new insights into the virology, immunology, and epidemiology of influenza infections. The Committee summarises its main findings and describes their implications in terms of preparing for a future pandemic. Based on this improved understanding, the Committee concludes that our knowledge of the determinants governing the occurrence, nature, scope, and course of influenza pandemics is still incomplete. It is this very uncertainty that makes influenza pandemics so difficult to predict.

What can the government do?

A severe influenza pandemic is a major public health emergency, one that carries the risk of social disruption. One of the measures that the government can take is to vaccinate vulnerable individuals. These are primarily people with chronic cardiac and pulmonary diseases, those with reduced immunity, and the elderly. However, if a completely new flu virus is involved, then even healthy people are at risk. In such cases, it may be necessary to vaccinate the entire population. At the beginning of a pandemic, a vaccine may not yet be available. However, an

attempt can be made to ameliorate the effect of the pandemic as much as possible by rapidly deploying antiviral drugs to treat influenza patients and to protect their contacts against infection. It is also possible to take social measures aimed at limiting infections, such as avoiding public gatherings and high-risk contacts. This advisory report focuses on the role of vaccination.

New influenza vaccines on the way

Any assessment of the role of vaccination in preparation for future influenza pandemics must take account of three major developments. Firstly there are the above-mentioned pre-pandemic vaccines, which are based on the potential agents of future pandemics, such as H5N1. In theory, this makes it possible to be better prepared for a pandemic, by ensuring production capacity, or even by building up stocks of vaccine.

The second such development is that, thanks to improved production methods, the spectrum of activity of modern influenza vaccines can extend beyond the specific viral strain that was used to develop them. As a result, their versatility is greatly enhanced.

Finally, it is important to note that, over the longer term (at least ten years), vaccines based on proteins common to all influenza viruses are expected to become available. These will have an even wider spectrum of activity, against a range of virus sub-types.

Conclusions and recommendations

Influenza A/H1N1 2009 had probably been circulating in pigs for some time before it first caused disease in people, an event which led to its discovery. The improved monitoring of influenza viruses, together with the routine exchange of information between those veterinary and medical authorities who are responsible for such surveillance, means that it should be possible to identify and investigate pandemic threats at an earlier stage. The Committee recommends that the surveillance of influenza infections in pigs and poultry be carried out at international level. This should also be routinely supplemented by the monitoring of influenza infections and related complaints in people who work with such animals.

It has proved difficult to carry out an early and rapid assessment of the H1N1 influenza pandemic's impact. The Committee recommends a cooperative approach, involving international networks for combined clinical and public health research, to accelerate information flows during future pandemics.

Influenza is even less predictable than we thought. Partly for this reason, the Committee cautions against entering into contracts with manufacturers, at this stage, for the supply of vaccine in the event of a pandemic. Experience has shown that it is important to be fully conversant with the material in question, and to exchange information with fellow institutes in other countries. This enables recommendations concerning the role of vaccination (and government decisions in this regard) to be made quickly and adequately during an influenza pandemic.

Inevitably, during a pandemic, it is necessary to make decisions before scientific research data becomes available in any detail. Accordingly, it must be accepted that risk assessment and precautionary measures also have a part to play in influenza prevention. In each individual decision efforts will be required to find a balance between precautionary measures and the avoidance of unnecessary vaccinations.

Inleiding

1.1 Wereldwijde griep

Influenza is vaak goed voor verrassingen. Dat werd nog eens duidelijk in 2009. Terwijl deskundigen zich wereldwijd opmaakten voor een pandemie met het H5N1 vogelgriepvirus dook een nieuw virus – A/H1N1 2009 – op dat op het zuidelijk halfrond massaal griep veroorzaakte. Ook kwam het virus niet van vogels in Azië – waar alom rekening mee werd gehouden – maar van varkens in Mexico. Voor de Gezondheidsraad betekende deze ‘verrassing’ dat het pandemie-advies waaraan een speciaal hiervoor benoemde commissie eind 2007 begonnen was, opzij gelegd werd om in korte tijd de minister van VWS een aantal keren snel van advies te kunnen dienen over maatregelen tegen de dreigende pandemie van ‘Mexicaanse griep’. Het turbulente intermezzo heeft veel nieuwe kennis over influenza en vaccinatie daartegen opgeleverd. In dit advies benut de commissie de opgedane tussentijdse ervaringen en haar evaluatie daarvan om de minister alsnog antwoord te geven op de vraag: welke rol kan vaccinatie spelen bij het voorkomen en beperken van de gevolgen van een (toekomstige) griep-pandemie.

1.2 Meerdere vragen en tussentijdse adviezen

Meestal ligt aan een advies een enkele adviesaanvraag ten grondslag, maar in dit geval is het advies de resultante van drie adviesaanvragen (bijlagen A) plus nog een aantal tussentijdse vragen.

De eerste vraag stelde de minister op 12 november 2007. De aanleiding was het beschikbaar komen van een nieuwe categorie influenzavaccins. Het ging om pre-pandemische vaccins die gericht zijn tegen mogelijke veroorzakers van een toekomstige pandemie, zoals bijvoorbeeld het influenzavirus A/H5N1. De minister wilde weten welke rol vaccinatie zou kunnen spelen bij de voorbereiding op een griep-pandemie (zie bijlage A). Voor de beantwoording van deze vraag stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad op 18 september 2007 de Commissie Vaccinatie bij een griep-pandemie in (bijlage B). De commissie bereidde een advies voor dat begin 2009 vrijwel voor publicatie gereed was, maar werd ingehaald door de actualiteit van een nieuw griepvirus dat zich vanuit Mexico over de wereld verspreidde. Dit vormde voor de minister van VWS de aanleiding voor het aanvragen van een spoedadvies op 29 april 2009 (bijlage A). Op 8 mei 2009 bracht de commissie het gevraagde advies uit.¹ Op 20 augustus 2009 vroeg de minister in een aanvullende adviesaanvraag (bijlage A) om in het advies ook de ervaringen met de pandemie van influenza A/H1N1 2009 mee te wegen.

Om wetenschappelijk advies en praktische uitvoering aan elkaar te koppelen vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad tijdens de pandemie van influenza A/H1N1 2009 samen met het RIVM te adviseren over doelgroepen en dosering van de vaccinatie. Gezamenlijk werden op die terreinen vier adviezen uitgebracht, opgesteld op basis van deskundigenberaden.²⁻⁵ In adviezen na afloop van de pandemie, in april en augustus 2010, werd beoordeeld in hoeverre vaccinatie van kinderen en zwangere vrouwen tegen influenza ook aanbeveling verdient buiten de context van de pandemie.^{6,7}

In de zomer van 2011 hervatte de commissie haar werk voor de advisering over de vraag naar de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep-pandemie in het algemeen. Om goed geïnformeerd te zijn over recente vorderingen in de ontwikkeling van nieuwe influenzavaccins heeft de commissie op 29 juni 2011 hoorzittingen gehouden met de voor Nederland meest relevante fabrikanten. Aan deze fabrikanten zijn tien vragen voorgelegd (bijlage C).

1.3 Opzet van dit advies

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie in grote lijnen de beschikbare kennis over influenza. De varkensgriep vanuit Mexico kwam als een verrassing en leverde veel nieuwe inzichten op. De pandemische dreiging is overigens sindsdien niet wezenlijk veranderd, want die hangt samen met de blijvende aanwezigheid van griepvirussen in dieren.

Hoofdstuk 3 schetst de advisering door de Gezondheidsraad ten tijde van de Mexicaanse griep. Steeds moest men rekening houden met veel onzekerheden en was het zoeken naar een balans tussen voorzorg en het vermijden van niet-noodzakelijke vaccinaties. De commissie beschrijft waar de adviezen uit bestonden. Ook vraagt ze zich af: wat ging goed en wat kan een volgende keer beter.

Hoofdstuk 4 beschrijft de nieuwste ontwikkelingen in de vaccinologie. Wat hebben we te verwachten van prepandemische vaccins, pandemische vaccins en ten slotte van toekomstige typen vaccin?

Het advies sluit af met conclusies en aanbevelingen voor de rol van vaccinatie bij een toekomstige griep пандemie.

Influenza: bekend maar onvoorspelbaar

Hoe kan het dat mensen al eeuwenlang periodiek door griep geveld worden, en het toch zo moeilijk is om te voorspellen wanneer zich een pandemie zal voordoen en hoe die zal verlopen? In dit hoofdstuk beschrijft de commissie in grote lijnen de kennis over influenza, en waarom deskundigen vooral vreesden voor een vogelgriepandemie vanuit Azië. De varkensgriep vanuit Mexico kwam als een verrassing, maar leverde ook nieuwe inzichten op – in wat we wel weten maar ook in wat we nog niet weten. De belangrijkste conclusie van dit hoofdstuk: de pandemische dreiging is niet wezenlijk veranderd.

2.1 Eerdere pandemieën

Al meer dan vijfhonderd (en mogelijk zelfs langer dan duizend) jaar komen epidemieën van ziekte en sterfte onder mensen voor waarvan het waarschijnlijk wordt geacht dat ze door veroorzaakt werden door influenzavirussen. Voor de epidemieën van de twintigste eeuw is dat door virologisch onderzoek aangetoond. Er is grote variatie in ernst en omvang. In sommige gevallen is er sprake van grote sterfte, in andere gevallen niet. Epidemieën die zich jaarlijks over relatief beperkte delen van de wereld (Noordelijk en Zuidelijk halfrond) verspreiden, worden afgewisseld met pandemieën – veroorzaakt door een nieuw influenzavirus waartegen weinig of geen weerstand is in de bevolking – waarbij gehele continenten of zelfs de gehele wereld zijn aangedaan (pandemie is afkomstig uit het Grieks: *παν* = geheel; *δημος* = het volk). Influenzapandemieën blijken geen een-

voudig te verklaren fenomeen, maar het gevolg van een aantal op elkaar inwerkende weinig begrepen virale evolutionaire gebeurtenissen.⁸

In de twintigste eeuw hebben zich drie griep пандemieën voorgedaan: de Spaanse griep van 1918-1919 (H1N1), de Aziatische griep in 1957 (H2N2) en de Hong Kong-griep in 1968 (H3N2). Vooral de Spaanse griep met wereldwijd naar schatting vijftig tot honderd miljoen sterfgevallen (ongeveer 20.000 in Nederland) vormt een schrikbeeld hoe ernstig een griep пандemie kan zijn.

Ondanks de ervaringen met deze drie пандemieën is het nog steeds niet mogelijk om met zekerheid te voorspellen of een nieuw influenzavirus zich pandemisch zal verspreiden. Begin 1976 sloeg de Centers for Disease Control (CDC) in de Verenigde Staten alarm vanwege een dreigende пандemie op basis van infecties bij de mens met het Hsw1N1-virus (varkensgriep). In januari 1977 bleek dat het Hsw1N1-virus toch niet in staat was tot pandemische verspreiding en werd de grootschalige vaccinatiecampagne die was opgestart, weer afgeblazen.

Ook het voorspellen van de ziektelast die een griep пандemie met zich mee zal brengen, is een hachelijke zaak. In 1977 bijvoorbeeld, verspreidde zich wereldwijd een H1N1-virus dat duidelijke overeenkomst vertoonde met het virus van de Spaanse griep dat in diverse varianten tot 1957 circuleerde. In tegenstelling tot de eerdere Spaanse griep ging wereldwijde verspreiding van dat H1N1-virus echter gepaard met relatief weinig ziekte en sterfte.

2.2 Vogelgriepvirussen

Alle influenza A-virusinfecties hebben hun oorsprong in epizoötische infecties, dat wil zeggen infectieziekten van dieren. Infecties met het influenza A-virus komen wijd verspreid voor in het dierenrijk, vooral bij watervogels. Deze virussen zijn in belangrijke mate aangepast aan hun gastheer, komen voor in het maag-darmstelsel, en leiden in het algemeen niet tot ziekteverschijnselen. Watervogels, waaronder eenden en waadvogels, vormen het natuurlijk reservoir van influenza A-virussen, en de grootste diversiteit aan virussen wordt gezien bij deze gastheren. Behalve bij watervogels komen influenza A-virussen onder andere voor bij kippen, varkens, paarden, honden en katten.

Influenza A-virussen worden onderscheiden in subtypen op basis van de samenstelling van eiwitten aan het oppervlakte van de virusdeeltjes, met 16 verschillende subtypes hemagglutinine (H) en 9 verschillende subtypes neuraminidase (N). Alle subtypen komen bij vogels voor, terwijl de influenzavirussen die op grote schaal mensen hebben geïnfecteerd of die nog circuleren als seizoensgriepvirus veel minder divers zijn (H1N1, H2N2, H3N2). Daarnaast zijn bij

mensen virologisch bewezen infecties beschreven met virussen van subtypes H5N1 en H7N7, en incidenteel H7N2, H7N3, H9N2, zonder wijdverspreide circulatie.

Influenzavirussen van water- en waadvogels worden niet gemakkelijk overgedragen op mensen. Onder eendenjagers en anderen die in aanraking komen met wilde vogels bijvoorbeeld worden weinig infecties met vogelgriepvirussen gevonden.^{9,10} Een van de verklaringen daarvoor vormt het voorkomen van specifieke α -2,3-neuraminezureceptoren op het epitheel van de darmen en luchtwegen van watervogels waarvoor specifieke influenzavirussen een hoge affiniteit (bindingsneiging) hebben. Deze *bird like*-receptoren wijken af van *human like*- α -2,6-receptoren in de hogere luchtwegen van mensen waarvoor juist humane influenzavirussen affiniteit hebben.¹¹ De zogeheten *bird like*-receptoren komen wel voor in de lagere luchtwegen van mensen.^{12,13}

2.3 Varkens en pluimvee als tussengastheren

Een belangrijke vraag is onder welke omstandigheden vogelgriepvirussen infecties kunnen veroorzaken bij mensen. Tussengastheren kunnen daarbij een belangrijke rol spelen. In de luchtwegen van bijvoorbeeld varkens en pluimvee komen, naast receptoren voor vogelgriepvirussen (*bird like*-receptoren), ook receptoren voor die humane griepvirussen kunnen binden (*human like*-receptoren). Eenmaal aanwezig bij tussengastheren zouden vogelgriepvirussen door adaptatie (mutatie) of genuitwisseling (*reassortment*) affiniteit voor receptoren in de luchtwegen van mensen kunnen verwerven.

Influenza A-virussen van varkens worden relatief gemakkelijk overgedragen op mensen. Zo komt infectie met varkensinfluenzavirussen frequent voor onder varkenshouders.¹⁴ Zodoende kunnen vogelgriepvirussen via het varken als tussengastheer uiteindelijk infecties bij mensen veroorzaken. Ook pluimvee wordt gezien als een belangrijke tussengastheer voor vogelgriepvirussen en een ‘mengvat’ voor influenzavirussen. In de luchtwegen van kippen zijn *human like*-receptoren aangetroffen. Door vooralsnog niet goed begrepen selectieprocessen kunnen deze virussen in pluimvee aan kracht winnen en uiteindelijk vogelpest veroorzaken. H5N1 is een voorbeeld van een virus dat zowel pathogeen is voor watervogels en pluimvee als voor mensen.

2.4 Angst voor vogelgriep bij mensen

Sinds 1997 veroorzaken influenzavirussen van het type H5N1 epidemieën onder vogels. Opmerkelijk hierbij is dat – in tegenstelling tot de situatie daarvoor – deze

virussen ook in een hoogpathogene vorm bij wilde vogels werden aangetroffen. Ook bij honderden mensen is ziekte door H5N1-infectie gerapporteerd. Zo'n zestig procent van hen is gestorven en dat gegeven vormt de belangrijkste reden voor de verscherpte aandacht voor H5N1 als mogelijke veroorzaker van een toekomstige pandemie. Het vogelgriepvirus H5N1 voldoet aan twee belangrijke voorwaarden om een pandemie te kunnen veroorzaken: het virus kan mensen infecteren én er is weinig immuniteit tegen het virus in de bevolking. Aan een belangrijke derde voorwaarde is echter niet voldaan: het virus wordt op dit moment niet makkelijk overgedragen van mens op mens.

Sinds de opkomst van hoogpathogene H5N1-vogelgriepvirussen in Azië vrezen deskundigen dat deze virussen door adaptatie of genuitwisseling geschikt worden voor verspreiding onder mensen en aan de basis zullen staan van een nieuw pandemisch virus. Veel gevallen van H5N1-infectie bij mensen zijn gerapporteerd vanuit Indonesië, Vietnam, Thailand, China en Egypte. De kans op het ontstaan van een H5N1-pandemie wordt vooral groot geacht in Azië. Juist daar leven veel mensen in nauw contact met mogelijk besmette kippen en ander pluimvee. De druk op ecosystemen is er vergroot door gebrekkige afscherming van gedomesticeerd pluimvee van wilde vogels. De regio is dichtbevolkt en levend pluimvee en wilde vogels worden via markten verkocht. Door de hoge bevolkingsdichtheid zijn de omstandigheden voor verspreiding onder mensen optimaal, zelfs als het om een virus zou gaan dat nog niet goed overdraagbaar is. Het risico dat influenzavirussen van vogels overspringen naar mensen en bij hen op aanzienlijke schaal ziekte en sterfte veroorzaken, wordt onder deze omstandigheden aanzienlijk geacht.¹⁵⁻¹⁷

De vrees bestaat dat H5N1 door mutatie of door genuitwisseling met andere influenzavirussen wel de eigenschap verwerft dat het virus gemakkelijk van mens op mens zou kunnen worden overgedragen. Dat dit mogelijk is, suggereert een recent bericht in de *New Scientist* over nog niet in een *peer reviewed* tijdschrift gepubliceerde bevindingen in een Nederlands onderzoek bij fretten. Daaruit zou blijken dat enkele mutaties daarvoor voldoende zouden kunnen zijn.¹⁸

H5N1 is niet het enige influenzavirus waaruit een pandemische variant zou kunnen ontstaan: in 2003 deed zich in Nederland een opmerkelijke epidemie voor van vogelpest die veroorzaakt werd door een H7N7-virus. Deze epidemie werd erdoor gekenmerkt dat het virus ongekend gemakkelijk op mensen werd overgedragen en daarbij ook symptomen veroorzaakte.^{19,20} Bij 86 personen werkzaam in de pluimveesector en drie gezinsleden werd een symptomatische infectie vastgesteld. Een dierenarts overleed na infectie ten gevolge van *acute respiratory distress syndrome*.²¹ Serologisch onderzoek wees erop dat ten minste

duizend personen geïnfecteerd raakten.²² Dertig miljoen kippen stierven of werden ‘preventief’ gedood.²⁰

2.5 De verrassing van 2009

Terwijl deskundigen dus vreesden voor een pandemie van het H5N1-influenzavirus van vogels, werd in 2009 een pandemie vastgesteld van influenza A/H1N1 2009, een nieuw type H1N1. Het is een virus dat kenmerken heeft van zowel Noord-Amerikaanse als Euraziatische varkensgriepvirussen met gensegmenten die op verschillende momenten de speciesbarrière tussen vogels, varkens en mensen zijn overgegaan. Naar de tussengastheer werd de griep aanvankelijk aangeduid als de varkensgriep. Naar het land van oorsprong heette hij ook wel de Mexicaanse griep. Wij houden het hier echter bij de neutrale wetenschappelijke aanduiding: influenza A/H1N1 2009.

De ‘verrassing van 2009’ betekent niet dat het risico op een pandemie van H5N1 of een ander een vogelgriepvirus verdwenen is, maar wel dat we bij influenza altijd op verrassingen bedacht moeten zijn.

2.6 Nieuwe kennis over influenza

2.6.1 *Influenza blijkt nog minder voorspelbaar*

Influenza A/H1N1 2009 heeft het onderzoek naar en de kennis van de processen die aan de basis liggen van een influenzapandemie onmiskenbaar een sterke impuls gegeven. Op basis van de toegenomen kennis constateert de commissie dat niet alle determinanten van optreden, aard, omvang en beloop van influenzapandemieën bekend zijn. Die onzekerheden maken het moeilijk om influenzapandemieën te voorspellen.⁸

Het is niet alleen lastig om de bron van een pandemie te voorspellen, dat geldt ook voor de mate waarin een (pandemisch) virus tot ziekteverschijnselen aanleiding geeft. In onderzoek met H5N1-virussen, H7N7-virussen en oudere pandemische virussen waren combinaties van mutaties geïdentificeerd die samenhangen met verhoogde virulentie. Bij het nieuwe pandemische H1N1-virus werd deze combinatie niet aangetroffen en kon de kennis uit de literatuur niet gebruikt worden om het beloop te voorspellen.²³

2.6.2 Wereldwijde verspreiding, maar niet onder alle leeftijden

De term pandemie heeft betrekking op wereldwijde verspreiding van een virus. Omdat influenza A/H1N1 2009 in deze vorm niet eerder bij mens of dier was aangetroffen en het antigene verschil van het hemagglutine met dat van het circulerende H1N1-seizoensgriepvirus groot was, werd vermoed dat er nauwelijks immuniteit tegen het nieuwe virus zou bestaan. Gevreesd werd voor veel infecties, met mogelijk veel ziekte en sterfte tot gevolg. Dat liep echter anders. Bij 65-plussers bleken vaak antistoffen aanwezig waardoor zij weinig bevattelijk waren voor het virus. De meeste sterfgevallen deden zich voor onder kinderen en jongvolwassenen. In de Verenigde Staten was de kans op sterfte bij deze leeftijdsgroepen respectievelijk 4-7 en 8-12 maal groter dan bij seizoensgriep in de periode 1976-2001.²⁴

Achteraf gezien berust de bescherming van oudere mensen tegen influenza A/H1N1 2009 waarschijnlijk op contact met H1N1-virussen die afstamden van het virus van de Spaanse griep. Tot 1945 circuleerde een variant van H1N1 die antistoffen opwekte waarvan nu blijkt dat ze kruisreageren met influenza A/H1N1 2009. Vanaf 1945 circuleerde een andere variant van H1N1; antistoffen tegen die variant vertonen géén kruisreactie met influenza A/H1N1 2009. Bescherming door het afweersysteem tegen infectieziekten berust op twee peilers: de humorale immunorespons met behulp van antistoffen en de cellulaire immunorespons met behulp van T-cellen. Als antistoffen aanwezig zijn, kunnen deze infectie voorkomen. T-cellen zijn nodig voor klaring van het virus, als infectie eenmaal heeft plaatsgevonden. Cellulaire immuniteit als zodanig voorkomt geen infectie, maar kan de ziekteverschijnselen wel beperken. Het relatief milde beloop van influenza A/H1N1, ook bij mensen jonger dan 65 jaar, zou voor een belangrijk deel verklaard kunnen worden door *priming* van het cellulaire immuunsysteem door H1N1-virussen in de perioden 1945-1957 en na 1977. Daarbij zou dan immunologisch geheugen zijn opgebouwd dat bij blootstelling aan A/H1N1 2009 aanleiding geeft tot een snelle, zogeheten anamnestiche antistofproductie die beschermend is tegen influenza A/H1N1 2009. In diersmodellen is fraai aangetoond dat een dergelijke brede bescherming op basis van cellulaire immuniteit inderdaad kan optreden.^{25,26}

De pandemie van influenza A/H1N1 2009 heeft dus nieuwe inzichten in de immunologische respons opgeleverd. Bij bescherming op basis van eerdere blootstelling aan andere influenzavirussen speelt de cellulaire immuniteit een grotere rol dan tot nog toe gedacht.

2.6.3 *Ziektebelasting van een pandemie is moeilijk snel te beoordelen*

Het is moeilijk om vroeg en snel te beoordelen hoe ziek mensen zullen worden bij een griep-pandemie. Bij elke pandemie doen zich ernstige en minder ernstige ziekteverschijnselen voor. De eerste berichten uit Mexico en het zuiden van de VS duiden erop dat de pandemie van influenza A/H1N1 2009 gepaard ging met relatief veel ernstige ziekteverschijnselen. Latere informatie uit andere delen van de VS duidde er juist op dat veel geïnfecteerden daar milde ziekteverschijnselen vertoonden. Het heeft lang geduurd voordat er gegevens beschikbaar waren van groepen die prospectief gevolgd waren en waarbij systematisch informatie over het klinisch beloop verzameld was. Informatie over het spectrum van ziekteverschijnselen en het beloop bij patiënten in ziekenhuizen én bij personen in de algemene populatie is cruciaal om de impact van een pandemie te beoordelen, te bepalen wat de beste respons is en welke maatregelen nodig en effectief zijn.²⁷ Tenslotte, is het belangrijk om zich te realiseren dat de ziektebelasting van een pandemie, als functie van virulentie, besmettelijkheid en immuniteit in de bevolking (zie 2.6.6), door mutaties en/of genuitwisseling kan veranderen. De kans daarop is waarschijnlijk vergroot bij het begin van een pandemie, als zich in een bevolking veel infecties met snelle virusvermenigvuldiging voordoen.

2.6.4 *Belangrijke tijdswinst bij het begin van een pandemie*

Al eerder had de overheid, op advies van de Gezondheidsraad, antivirale middelen aangeschaft om deze in te zetten bij een griep-pandemie.^{28,29} Voor een derde van alle inwoners van Nederland waren antivirale middelen (de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir) beschikbaar, bedoeld om een beginnende pandemie te kunnen vertragen en voor gebruik bij alle patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld ten tijde van een pandemie. De Gezondheidsraad had geadviseerd om bij het begin van een pandemie, als zich een beperkt aantal ziektegevallen bij een klein aantal patiënten voordoet en deze patiënten kort na het ziek worden zijn getraceerd, bij gezins- of huisgenoten en andere nauwe contacten postexpositie-profylaxe met neuraminidaseremmers toe te passen. Van dergelijke postexpositie-profylaxe gedurende zeven of tien dagen is aangetoond dat het leidt tot verminderd optreden van griep in behandelde gezinnen en een gereduceerde virusuitscheiding bij de personen die ondanks postexpositie-profylaxe toch ziek worden.^{28,29} Dat beleid is bij de pandemie van influenza A/H1N1 2009 toegepast. Toen bleek dat de virulentie van het influenza A/H1N1 2009-virus beperkt was, werd de verstrekking van antivirale middelen ingeperkt.³⁰

Rondom individuele besmettingen bij het begin van de pandemie heeft zich in Nederland in die periode inderdaad nauwelijks verspreiding voorgedaan.^{31,32} Elders zijn soortgelijke bevindingen gedaan.³³ Daarvoor zijn verschillende verklaringen denkbaar: minder overdracht van infectie in de (na)zomer bijvoorbeeld door hogere omgevingsfactoren, grotere luchtvochtigheid en/of minder *crowding*, maar ook effectiviteit van antivirale profylaxe. Als de bevindingen geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere situaties, dan zou daaruit geconcludeerd kunnen worden dat met postexpositieprofylaxe belangrijke tijdsinstaat geboekt kan worden, voordat een vaccin beschikbaar komt.

2.6.5 *Influenza A/H1N1 2009: ontstaan bij varken of mens?*

De virussen waaruit door genuitwisseling het influenza A/H1N1 2009-virus is ontstaan, circuleerden al enige tijd onder varkens in Eurazië en Noord-Amerika. Het A/H1N1 2009-virus heeft ook kenmerken van vogelgriepvirussen en humane griepvirussen, maar het is onduidelijk wanneer precies de genuitwisseling heeft plaatsgevonden. Het A/H1N1 2009-virus werd voor de pandemie nooit in varkens aangetroffen, ondanks surveillance-activiteiten in onder andere China.³⁴

Door betere monitoring van potentiële ziekteverwekkers en ziekte bij dierpopulaties van waaruit infectie naar mensen zou kunnen optreden, zou men het virus mogelijk eerder op het spoor zijn gekomen. Het is echter nog maar de vraag of daardoor effectievere bestrijding mogelijk zou zijn geweest. Het is niet uitgesloten dat de uiteindelijke genuitwisseling bij een andere diersoort of bij de mens heeft plaatsgevonden.³⁴⁻³⁶

Een probleem is verder dat influenza bij varkens veel voorkomt en daar niet als voldoende ernstig beschouwd wordt om grootschalige monitoring in deze diergroep te rechtvaardigen. Daardoor ook is er relatief weinig kennis van het voorkomen van influenza bij varkens. De humane surveillance is tot nog toe niet gericht op vroegsignalering van infecties van mensen door contact met dieren. Zodoende is de kans groot dat nieuwe besmettingen niet of pas bij ernstige klachten worden opgemerkt.

2.6.6 *De impact van een pandemie*

Er zijn zeker verschillen in de mate waarin de verschillende influenzavirussen pathogeen (ziekteverwekkend) zijn. Zoals gezegd, is de sterfte bijvoorbeeld bij infectie van mensen met H5N1 hoog: tot wel zo'n 60 procent van de mensen bij wie zich ziekteverschijnselen voordoen overlijdt aan de ziekte. Ook met betrek-

king tot de Spaanse griep van 1918-1919 wordt wel gedacht dat die veroorzaakt moet zijn door een zeer virulent virus. Inderdaad zijn er aanwijzingen dat de geschatte sterfte met een percentage in de orde van grootte van 2,5 procent zo'n factor 10 tot 100 hoger was dan bij recentere pandemieën. Recent is het gelukt om het virus te reconstrueren uit lijken van twee groepen Amerikaanse soldaten die tijdens de Eerste Wereldoorlog overleden zijn aan de Spaanse griep: een groep die overleed voorafgaand aan de pandemische verspreiding en een groep die later tijdens de pandemie overleed. RNA-sequentieanalyse – bij 13 gevallen – van het domein dat codeert voor het deel van het virus dat bindt aan de hemagglutininereceptor suggereerde tussen vroege en late gevallen een verschuiving van 'avian-like' naar 'human-like' specificiteit. Tussen beide groepen kon echter geen daarmee samenhangend verschil in verspreiding van viraal antigeen in de hogere en lagere luchtwegen worden aangetoond. Het is dus niet duidelijk of de gevonden mutaties daarmee aan de basis stonden van de pandemische verspreiding.³⁷

Maar de belangrijkste verschillen tussen pandemieën lijken naast de virulentie vooral de omvang van de ziektelast te betreffen. In alle gevallen verlopen verreweg de meeste infecties goedaardig. Bij een klein percentage van de patiënten doen zich complicaties en sterfte voor. Als de totale omvang van de pandemie echter erg groot is, vormt ook dat kleine percentage een groot aantal patiënten, met grote impact en het risico van maatschappelijke ontwrichting als gevolg. De omvang van een pandemie is dus de belangrijkste determinant van de impact ervan. Die omvang hangt vooral af van de besmettelijkheid van het griepvirus en de bevattelijkheid van de bevolking. Tenslotte, blijkt de impact van een pandemie samen te hangen met het seizoen waarin de piek optreedt. Van de 16 griep-pandemieën die zich in Europa voordeden tussen 1510 en 2009 was dat bij de 8 met duidelijk toegenomen sterfte in alle gevallen de winter. Milde pandemieën piekten in de zomer of kwamen op in het voorjaar met vervolgens langzamere verspreiding gedurende de zomer en een beperkte piek in de winter. Dat patroon gold ook voor de pandemie van influenza A/H1N1 2009.⁸

2.7 Dreiging van een pandemie is niet wezenlijk veranderd

De pandemische dreiging van een influenzavirus is na pandemie door influenza A/H1N1 2009 niet wezenlijk veranderd. Die relatief milde pandemie heeft belangrijke kennis en inzichten aangedragen, maar dat leidt niet tot een ander oordeel over de pandemische dreiging door influenza in het algemeen. Het is nog steeds mogelijk dat H5N1 door mutatie of genuitwisseling met andere influenzavirussen de eigenschappen verwerft die pandemische verspreiding mogelijk

maken. Recent onderzoek maakt aannemelijk, dat enkele mutaties daarvoor voldoende zouden kunnen zijn.¹⁸

Het blijft ook mogelijk dat een ander influenzavirus dan H5N1 zich ontwikkelt tot een virus dat een pandemie veroorzaakt. Het is zelfs waarschijnlijk dat zich in de toekomst opnieuw een influenzapandemie zal voordoen, maar precieze voorspellingen over het tijdstip en de veroorzaker zijn niet mogelijk. Elke voorbereiding op een toekomstige pandemie dient rekening te houden met een klein maar reëel risico op een volksgezondheids crisis van grote omvang, en dient tegelijkertijd voldoende flexibel te zijn om in te kunnen spelen op onverwachte ontwikkelingen.

Influenza A/H1N1 2009: terugblikken en vooruitzien

Een advies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep­pandemie moet noodzakelijkerwijs rekening houden met veel onzekerheden. Waar mogelijk baseert de Gezondheidsraad zich op de stand van wetenschap. Waar die tekortschiet zetten de verzamelde experts hun deskundigheid en ervaring in om de minister zo goed mogelijk te adviseren. In het geval van de pandemie van influenza A/H1N1 was het steeds zoeken naar een balans tussen voorzorg en het vermijden van niet-noodzakelijke vaccinaties. In dit hoofdstuk leest u eerst waar de adviezen van de raad uit bestonden en wat daarbij de overwegingen waren (3.1), gevolgd door een beschouwing in samenhang (3.2).

3.1 De advisering over vaccinatie tegen influenza A/H1N1 2009

3.1.1 *Beslissingen in onzekerheid zijn gebaseerd op risico-inschatting en voorzorg*

Ten tijde van een pandemie moet de Gezondheidsraad soms adviezen geven en de overheid beslissingen nemen die vooruitlopen op gegevens van wetenschappelijk onderzoek. Inschatting van risico's en overwegingen van voorzorg bepalen dan meer dan wetenschappelijke gegevens het beleid.³⁸

Een voorbeeld is het besluit van de minister om vaccin te bestellen. Op 29 april 2009 vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad daarover advies. Op dat moment was nog veel onzeker en het is een politiek besluit om al dan niet

vaccin te bestellen. In zijn advies van 8 mei 2009 gaf de raad voor- en nadelen van de verschillende opties. Zo werd gesteld: ‘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. (...)’. Op 19 juni 2009 bestelde de minister geadjuveerd vaccin tegen influenza A/H1N1 2009 om dat, zodra het in het najaar van 2009 beschikbaar zou komen, in te kunnen zetten om de pandemie te bestrijden. Om het risico van beperkte of te late levering te verkleinen, bestelde de minister vaccins van twee fabrikanten: Novartis en GSK.

De minister van VWS vroeg Gezondheidsraad en RIVM, zoals gezegd, gezamenlijk te adviseren over doelgroepen en dosering van de vaccinatie teneinde wetenschappelijk advies en praktische uitvoering aan elkaar te koppelen. Steeds hebben deze partijen benadrukt dat het besluit tot aanschaf van vaccin los gezien dient te worden van het besluit om de ingekochte vaccins daadwerkelijk in te zetten. Dat tweede besluit dient gebaseerd te zijn op – latere, separate – zorgvuldige weging van epidemiologische, klinische en virologische gegevens.

3.1.2 *Een beoordelingskader en criteria*

Bij de advisering over vaccinaties in publieke programma’s heeft de Gezondheidsraad steeds voor ogen dat de bevolking optimaal beschermd moet worden tegen infectieziekten, en dat dit in het bijzonder geldt voor kwetsbare groepen. Daarnaast moet ook continuïteit van de gezondheidszorg gewaarborgd worden. Om te beoordelen of vaccinatie bijdraagt aan deze doelen hanteert de Gezondheidsraad expliciete criteria (zie kader) die toegelicht zijn in het advies *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma; naar een programma voor alle leeftijden* (2007).^{39,40}

Ook bij de advisering over vaccinatie tegen influenza A/H1N1 2009 – en bij de advisering over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep-pandemie in het algemeen – hebben Gezondheidsraad en RIVM gebruik gemaakt van het beoordelingskader. Op grond van de beschikbare wetenschappelijke literatuur en de daaruit voortvloeiende argumenten is vaccinatie voor de verschillende mogelijke doelgroepen daarbij getoetst aan zeven criteria voor opname in een

Criteria voor opname van vaccinatie van een bepaalde groep in een publiek programma.^{39,40}

Ernst en omvang van de ziektelast

- 1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
 - de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
 - de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit van de vaccinatie

- 2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
 - het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of het reduceren van symptomen
 - de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.
- 3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

- 4 De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
- 5 De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

Doelmatigheid van de vaccinatie

- 6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Prioritering van de vaccinatie

- 7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

publiek programma. Bewijskracht en beperkingen van het beschikbare onderzoek maken altijd onderdeel uit van de overwegingen. Alhoewel in dit geval veel gegevens nog ontbraken, bood het kader wel houvast. Het kader was ook behulpzaam om te signaleren waar belangrijke wetenschappelijke gegevens ontbraken. Bij beoordeling en advisering spelen dan ook risico-inschatting en voorzorgsprincipe een rol. Waar dat het geval was, is dat aangegeven.

3.1.3 *Vaccinatie alleen voor risicogroepen*

Op verschillende momenten hebben de Gezondheidsraad en RIVM beoordeeld of geadviseerd zou moeten worden om de gehele bevolking vaccinatie aan te bieden, maar die beoordeling viel steeds negatief uit. Als het virus gemuteerd zou zijn tot een meer ziekteverwekkende stam, dan zou een positief advies aan de orde geweest kunnen zijn om de gezondheidsrisico's binnen aanvaardbare grenzen te houden. Die situatie heeft zich niet voorgedaan.

De belangrijkste doelstelling van de vaccinatie tegen influenza A/H1N1 2009 was de bescherming van gezondheidkundig kwetsbare groepen. Om die te beschermen, bevalen Gezondheidsraad en RIVM in adviezen op 17 augustus en 17 september 2009 aan om in eerste instantie alle personen te vaccineren uit medische risicogroepen die in aanmerking komen voor de jaarlijkse vaccinatie tegen seizoensgriep, evenals alle gezonde personen van 60 jaar en ouder. Daarnaast werd aangeraden om de gezondheidswerkers te vaccineren die met hen in contact komen. Daardoor kon ook worden voldaan aan de tweede doelstelling, de waarborg van de continuïteit van de gezondheidszorg.^{2,3}

In wetenschappelijke publicaties werd gerapporteerd dat ook gezonde zwangere vrouwen ernstig ziek kunnen worden en soms overlijden als gevolg van influenza A/H1N1 2009. Daarom adviseerden Gezondheidsraad en RIVM op 9 november 2009 om ook alle zwangere vrouwen vanaf de vierde maand van de zwangerschap in te enten. In datzelfde advies werd de aanbeveling voor vaccinatie uitgebreid tot kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 4 jaar en huisgenoten van baby's in de leeftijd van nul tot en met 5 maanden. Bij die laatste aanbeveling speelde naast de verhoogde ziektelast in deze leeftijdsgroep ook dreigende overbelasting van de intensive care afdelingen voor kinderen een rol.⁴

Alle hierboven genoemde groepen kregen ten tijde van de pandemie vaccinatie aangeboden. Vergeleken met de gebruikelijke vaccinatie tegen seizoensgriep waren er twee nieuwe doelgroepen: zwangere vrouwen en jonge kinderen. Een vraag die zich vervolgens voordeed, was of deze nieuwe doelgroepen ook in het seizoen daarna vaccinatie tegen seizoensgriep zou moeten worden aangeboden.

De belangrijkste verwekker van seizoensgriep in het seizoen 2010-2011 was in Europa het nieuwe influenzavirus A/H1N1, in Noord-Amerika het al langer bekende influenza A/H3N2.

Op 8 april 2010 concludeerden Gezondheidsraad en RIVM dat vaccinatie van jonge kinderen en huisgenoten van baby's in de leeftijd van nul tot en met 5 maanden buiten de context van de pandemie niet aangewezen was. Inmiddels was gebleken dat influenza A/H1N1 2009 tijdens het seizoen 2009-2010 niet vaker tot ziekte en complicaties had geleid dan gebruikelijk is bij seizoensgriep, ook niet bij jonge kinderen. Er was geen overbelasting van het zorgsysteem.⁶ Dat was ook niet het geval in de Verenigde Staten.⁴¹

Op 31 augustus 2010 ging de Gezondheidsraad nader in op de vraag of – net als ten tijde van de pandemie – in het griepseizoen aan gezonde zwangere vrouwen vaccinatie zou moeten worden aangeboden. Dit is gebruikelijk in de meeste andere landen. Inmiddels waren er meer gegevens beschikbaar over de effecten van influenza A/H1N1 tijdens de zwangerschap dan ten tijde van de pandemie. Zwangere vrouwen bleken een verhoogde kans te hebben op ziekenhuisopname, op opname op een ICU en mogelijk ook op sterfte. De grotere kwetsbaarheid van zwangere vrouwen vergeleken met andere vrouwen in de vruchtbare leeftijd leek echter vooral verklaard te worden door de aanwezigheid van andere medische risicofactoren. In de groep zwangere vrouwen zonder medische risicofactor deden zich ook wel ziekenhuisopnames voor, maar weinig opnames op een ICU en nog minder sterfte (in Nederland tot op dat moment zelfs geen). Om één ziekenhuisopname in deze groep tegen te gaan zouden naar schatting ten minste vijftienhonderd vrouwen gevaccineerd moeten worden. De raad concludeerde dat de beperkte ziektelast bij gezonde zwangere vrouwen een algemeen aanbod aan deze groep buiten de context van de pandemie niet rechtvaardigde. De raad stelde zich op het standpunt dat huisartsen, verloskundigen en gynaecologen het belang van vaccinatie van zwangere vrouwen met een medische risicofactor in de voorlichting aan de betreffende vrouwen zo krachtig mogelijk dienden te benadrukken.⁷

Samenvattend zijn bij de advisering ten tijde van een pandemie, zoals altijd, de beschikbare wetenschappelijke inzichten leidend. Het is daarbij echter soms onvermijdelijk dat adviezen van de raad vooruitlopen op gegevens van wetenschappelijk onderzoek. Inschatting van risico's en overwegingen van voorzorg zijn dan mede bepalend. Zodoende moest de commissie soms adviseren zonder sluitende wetenschappelijke bewijsvoering. Met toenemende kennis werden de aanbevelingen bijgesteld.

3.1.4 Gebruik van uitsluitend geadjuveerd vaccin

Om tijdig over vaccin te kunnen beschikken, was het nodig om vroeg beslissingen te nemen over de aard van het vaccin. Op grond van analyse van genetische en antigene eigenschappen had de WHO geconstateerd dat influenza A/H1N1 2009 dusdanig afweek van de H1N1-stam in het op dat moment gebruikelijke vaccin tegen seizoensgriep, dat aanzienlijke vermindering van de werkzaamheid van dat vaccin waarschijnlijk was. Ook werd op basis van onderzoek aan vaccins tegen vogelgriepvirussen verwacht dat de werkzaamheid van een niet-geadjuveerd vaccin op basis van het pandemische virus A/H1N1 2009 beperkt zou zijn. Het ging namelijk om een geheel nieuw griepvirus en verwacht werd dat de immuniteit, ook bij de bestaande doelgroepen voor vaccinatie tegen seizoensgriep, nog volledig opgebouwd zou moeten worden.⁴²⁻⁴⁴ Dat argument zou nog sterker gelden, als vaccinatie uitgebreid zou worden tot doelgroepen die normaal gesproken niet gevaccineerd worden tegen seizoensgriep, zoals kinderen. In haar advies van 8 mei 2009 onderschreef de commissie deze overwegingen.¹

In wetenschappelijk onderzoek met H5N1- en H5N3-griepvirussen was gebleken dat ongeadjuveerd vaccin bij immunologisch naïeve populaties slecht werkte.⁴²⁻⁴⁴ Om die reden wordt in het geval blootstelling aan een geheel nieuw griepvirus aan het vaccin een adjuvans toegevoegd, een middel dat de respons van het immuunsysteem versterkt. Adjuvantia zijn heel gebruikelijk bij vaccins, de meeste vaccins – ook de gebruikelijke vaccins tegen kinderziekten – bevatten één of meer van dergelijke stoffen. Griepvaccins vormden daarop een uitzonderlijk: de gangbare adjuvantia werkten bij deze vaccins niet goed. Inmiddels zijn adjuvantia ontwikkeld die wel goed werken met griepvaccins.

De raad stelde ook dat het mogelijk was dat het virus zou muteren in een meer pathogene stam. Om ook dan beschermd te zijn, is een optimale (sterke en brede) immunorespons nodig. De commissie concludeerde dat – indien de minister zou besluiten tot aanschaf van vaccin – een geadjuveerd vaccin op basis van het griepvirus A/H1N1 2009 ook daarom de voorkeur verdiende.¹ Vaccin op basis van gedood heel virus, zonder toevoeging van adjuvans, vormde eveneens een optie. Een dergelijk vaccin bevat als het ware van nature al adjuvans en was beschikbaar van de fabrikant Baxter. Ook dat vaccin werd gekenmerkt door een brede werkzaamheid, maar er was geen zekerheid dat dit vaccin in voldoende hoeveelheid leverbaar zou zijn.

Mede naar aanleiding van dit advies bestelde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) op 19 juni 2009 bij twee fabrikanten – Novartis en GSK – geadjuveerd vaccin tegen influenza A/H1N1 2009 om dat in het najaar

van 2009 in te kunnen zetten om de pandemie te bestrijden. Het vaccin van Novartis, *Focetria*, is gebruikt bij de vaccinatie van personen uit de medische risicogroepen, gezonde zwangere vrouwen en personen van 60 jaar en ouder, en gezondheidswerkers. Het GSK-vaccin, *Pandemrix*, is ingezet bij de vaccinatie van kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Het adjuvans van Novartis, MF59, was al grootschalig gebruikt in vaccins tegen seizoensgriep. Het adjuvans van GSK, AS03, was beproefd in fase 3-onderzoek met prepandemisch vaccin tegen H5N1. Toch was de kennis over mogelijke bijwerkingen van de nieuwe, geadjuveerde griepvaccins nog beperkt. Daarom hebben Gezondheidsraad en RIVM steeds bijzondere aandacht gevraagd voor de monitoring van bijwerkingen en de koppeling van vaccinatie- en ziekte-registers.

Sommigen hebben er bezwaar tegen gemaakt dat in Nederland uitsluitend geadjuveerd vaccin beschikbaar was, vooral in het geval van vaccinatie tijdens zwangerschap. Voor gebruik bij zwangere vrouwen gaf de WHO de voorkeur aan vaccin zonder adjuvans. Indien een dergelijk vaccin niet beschikbaar was, kon volgens de WHO ook gekozen worden voor een geadjuveerd vaccin. Op theoretische gronden kon, met name in het eerste trimester, een risico voor de vrucht niet worden uitgesloten. In het tweede en derde trimester van de zwangerschap speelt het theoretische risico voor de vrucht veel minder, terwijl zich juist dan de grootste risico's van griep voordoen. Daarom bevelen Gezondheidsraad en RIVM aan om de vaccinatie alleen uit te voeren tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Dan kan zonder bezwaar gebruik gemaakt worden van geadjuveerd vaccin.^{3,4}

Geadjuveerde vaccins zijn mogelijk niet geheel zonder risico's. In Zweden en Finland is onder adolescenten na gebruik van het ook in Nederland gebruikte vaccin *Pandemrix* een verhoogde frequentie van narcolepsie gerapporteerd. Een dergelijke verhoging werd niet gerapporteerd bij gebruik van hetzelfde vaccin in andere Europese landen, maar in het algemeen vormden adolescenten daar geen doelgroep van de vaccinatie tegen pandemische griep. Uit China is recent een verhoging van de frequentie van narcolepsie ten tijde van de pandemie gerapporteerd; vaccinatie was hierbij niet aan de orde en de influenza-infectie zelf vormt een mogelijke verklaring voor het optreden van narcolepsie.⁴⁵ Naar de verklaring van de verschijnselen wordt op dit moment onderzoek verricht in Europees verband.

Samenvattend was de keuze voor geadjuveerd vaccin ingegeven door weging van de beschikbare wetenschappelijke gegevens over de verwachte werkzaamheid van de vaccins, gecombineerd met de inschatting dat het nieuwe virus

dermate afwijkend was dat er nauwelijks beschermende immuniteit tegen zou bestaan in een belangrijk deel van de bevolking. Ook voor zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap werd geadjuveerd vaccin aanbevolen, aangezien er geen risico's bekend waren of vermoed werden.

3.1.5 *Twee prikken, of is één genoeg?*

Bij het vaccinatieschema – een of twee doses – was er meer ruimte om de beslissing uit te stellen dan bij het besluit om vaccin in te kopen. In zijn advies van 8 mei 2009 stelde de Gezondheidsraad dat op dat moment nog niet te zeggen was of voor effectieve bescherming één of twee doses nodig waren. De raad achtte het echter waarschijnlijk dat er twee doses nodig zouden zijn met als argument, net als bij het gebruik van adjuvans, dat dit gebleken was in onderzoek met vaccinatie tegen antigeen sterk afwijkende virussen. Dit gold in versterkte mate voor groepen in de bevolking waarvan bekend is dat zij een minder sterke immunerespons na vaccinatie ontwikkelen, zoals personen uit medische risicogroepen, ouderen en jonge kinderen. De minister van VWS bestelde daarop een zodanig aantal vaccindoses dat er, indien nodig, voor de gehele Nederlandse bevolking twee doses vaccin beschikbaar zouden zijn.

A/H1N1 2009 was de eerste influenzapandemie waarbij het gelukt is om – in delen van de wereld – min of meer tijdig voldoende gericht vaccin beschikbaar te hebben. Het daarvoor benodigde vooronderzoek was verricht met H5N1, het influenzavirus waarvan eerder gevreesd werd dat het een pandemie zou kunnen veroorzaken. Alleen twee doses geadjuveerd vaccin waren in het geval van H5N1 werkzaam gebleken. In een speciale, versnelde procedure werd door de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA de geschiktheid beoordeeld van vaccins waarin het H5N1-virus vervangen was door het pandemische H1N1-virus. Op basis van die beoordeling werden deze vaccins geregistreerd voor toediening in een schema van twee doses.

In de adviezen van 17 september en 9 november 2009 gingen Gezondheidsraad en RIVM in op de vraag of voor bescherming volstaan kon worden met één vaccindosis. Geconcludeerd werd dat voor de eigen bescherming van de gevaccineerde personen of ter bescherming van de aan hen toevertrouwde kwetsbare personen de bescherming zo groot en breed mogelijk moest zijn. Op grond van de toen ter beschikking staande wetenschappelijke gegevens betekende dit volgens de raad dat vastgehouden moest worden aan het door de geneesmiddelenautoriteiten voorgeschreven vaccinatieschema bestaande uit twee doses. Alleen van een dergelijk schema stond de werkzaamheid op dat moment vast.^{3,4} Er waren op dat moment geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit van een gereduceerd

vaccinatieschema bij de medische risicogroepen en ouderen, die in Nederland de doelgroepen van vaccinatie vormden.

Op 20 november 2009 maakten EMA en het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen bekend dat zij in recente onderzoeksgegevens aanwijzingen zagen dat bij *gezonde* personen van 9-60 jaar (Focetria) en 10 jaar en ouder (Pandemrix) mogelijk een enkele dosis vaccin volstond om een adequate immuunrespons op te wekken. EMA deed geen uitspraak over het aantal vaccinaties van personen uit de medische risicogroepen en ouderen, met veelal een verzwakt immuunsysteem. Voor kinderen onder de 10 jaar (Pandemrix) of 9 jaar (Focetria) en voor volwassenen ouderen dan 60 jaar (Focetria) werd het doseringsadvies van twee vaccinaties onafhankelijk van de gezondheidstatus van de personen gehandhaafd. Het gewijzigde doseringsadvies betrof dus, met uitzondering van (gezond) zorgpersoneel, niet de doelgroepen van de vaccinatie in Nederland.

In een advies op 25 november 2009 gingen Gezondheidsraad en RIVM op verzoek van de minister van VWS in op de vraag of voor de vaccinatie van de doelgroepen in Nederland volstaan kon worden met één dosis vaccin. Voor de vaccinatie van de in Nederland gedefinieerde doelgroepen waren, zoals gezegd, geen specifieke gegevens beschikbaar. Daarom werd geconcludeerd dat moest worden vastgehouden aan een vaccinatieschema bestaande uit twee doses.⁵

Op grond van het vooronderzoek met H5N1-vaccins had de Europese geneesmiddelenautoriteit voor de pandemische vaccins een doseringschema van twee doses vastgesteld. Bij seizoensgriep wordt de werkzaamheid van influenza-vaccins anders beoordeeld. Dan wordt nagegaan in hoeverre die vaccins in staat zijn om antistoffen boven een bepaalde grenswaarde op te wekken. Van die methode dacht men aanvankelijk dat ze bij een pandemie niet van toepassing zou zijn, onder andere omdat het moeilijk is een grenswaarde voor de bescherming tegen een geheel nieuw griepvirus te bepalen. Ook waren de testmethoden die de verschillende fabrikanten gebruikten om de antistofniveaus te bepalen niet goed gestandaardiseerd, waardoor gegevens uit verschillende onderzoeken moeilijk te vergelijken waren. Uit onderzoek bleek later dat, anders dan bij H5N1, bij personen van 10 jaar en ouder met één dosis van de meeste pandemische vaccins tegen A/H1N1 2009 al een niveau van antistoffen bereikt werd waarvan werd aangenomen dat het beschermend zou zijn tegen infectie.^{46,47} Op grond van die gegevens is wel gesteld dat één dosis vaccin voldoende zou zijn geweest. De commissie tekent hierbij aan dat ook hier specifieke gegevens voor de risicogroepen, waarbij bescherming in het algemeen moeilijker tot stand komt, ontbraken.

Samenvattend waren de adviezen over de dosering gebaseerd op de toen beschikbare wetenschappelijke gegevens en de aanbevelingen van de geneesmiddelenautoriteiten. De toenemende kennis gaf geen aanleiding om het doseringsadvies voor personen uit de risicogroepen – in Nederland de doelgroepen van de vaccinatie – aan te passen.

3.2 De adviezen in samenhang beschouwd

3.2.1 De uitkomst van de pandemie kleurt de evaluatie

In algemene media en vakpers hebben sommigen het beeld uitgedragen dat het beleid en de advisering erover niet in overeenstemming waren met het gebrek aan ernst van de feitelijke situatie.^{48,49} Belangrijke punten van discussie waren de doelgroepen van vaccinatie, het gebruik van uitsluitend geadjuveerde vaccins en van een vaccinatieschema bestaande uit twee doses. Bij beoordeling achteraf dient men zich te realiseren dat op het moment van advisering steeds uitgegaan moest worden van beperkte en vaak fragmentarische gegevens die bovendien vaak niet of pas later in wetenschappelijke tijdschriften beschikbaar kwamen.

Vanwege de potentieel ernstige gevolgen is het bij een griep pandemie van belang die voorzorgsmaatregelen te treffen die mogelijk zijn. Valt de impact vervolgens mee, zoals bij de afgelopen pandemie, dan wordt al gauw gesteld dat er teveel gedaan is. Zou de impact veel groter geweest zijn, bijvoorbeeld doordat het virus gemuteerd zou zijn tot hogere virulentie of ongevoeligheid voor antivirale middelen, dan zou het omgekeerde het geval geweest zijn. De evaluatie van advisering over en beleid bij vaccinatie wordt dus mede bepaald door de uitkomst van de pandemie.

In het eerste deel van dit hoofdstuk is aangegeven op grond van welke risico-inschattingen en wetenschappelijke overwegingen de adviezen van de Gezondheidsraad en RIVM tot stand kwamen. Een oordeel of het beleid en de advisering daarover door Gezondheidsraad en RIVM adequaat en verantwoord zijn geweest, laat de commissie graag over aan anderen. In opdracht van het ministerie van VWS evalueerden Berenschot en Crisislab de nationale crisisbesluitvorming.⁵⁰ In internationaal verband evalueerde een commissie onder voorzitterschap van prof. Harvey V. Fineberg van het Amerikaanse Institute of Medicine de respons van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO en anderen op de pandemie om lessen te kunnen trekken ten bate van de voorbereiding op een toekomstige pandemie of andere volksgezondheids crisis.⁵¹ Verder hebben onder andere de European Academies Science Advisory Council en de Editor-in-Chief

van het tijdschrift *Vaccine* lessen van de pandemie van influenza A/H1N1 2009 geformuleerd.^{52,53}

3.2.2 *Praktische advisering op wetenschappelijke basis*

Korte lijnen maken vruchtbare samenwerking mogelijk. Bij adviezen van de Gezondheidsraad zijn vaak adviseurs betrokken vanuit het RIVM, om deze adviezen zo goed als mogelijk af te stemmen op de praktijk, een directe koppeling tot stand te brengen met surveillancegegevens en de follow-up te faciliteren. Om ook bij vaccinatie tegen influenza A/H1N1 2009 de wetenschappelijk-inhoudelijke afwegingen en de uitvoeringsaspecten zo goed en zo snel als mogelijk op elkaar af te kunnen stemmen vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad en het RIVM om gezamenlijk te adviseren over doelgroepen en dosering van de vaccinatie. Dat was mogelijk vanwege bestaande goede contacten en kennis van elkaars werkwijzen. Zodoende was snelle en praktische advisering op wetenschappelijke basis en met een goede follow-up mogelijk. De samenwerking van Gezondheidsraad en RIVM vormt een goed model bij een volksgezondheids crisis.

3.2.3 *Het is beter om van te voren minder vast te leggen*

De pandemie van influenza A/H1N1 2009 vormde een systeemtest. Nederland bleek goed voorbereid op een influenzapandemie. De verschillende risico's waren van tevoren intensief beoordeeld en op veel terreinen bestonden draaiboeken waarin de te volgen procedures waren vastgelegd. In het algemeen heeft dat goed gewerkt.

Een belangrijk aspect van het ontwikkelen van draaiboeken is dat de betrokken partijen gezamenlijk het proces doorlopen van het doordenken van de relevante stappen en procedures. Daardoor kan tijd bespaard worden op het moment dat zich een crisis voordoet. De neiging bestaat echter om meer vooraf vast te leggen dan nuttig of nodig is. Zoals al betoogd, is influenza lastig te voorspellen, waardoor zich een andere pandemische werkelijkheid kan voordoen dan waarop geanticipeerd. Daardoor bestaat het gevaar dat de procedures en overlegstructuren zoals vastgelegd in draaiboeken belemmerend kunnen zijn in plaats van faciliterend. Het is daarom beter om zich in de draaiboeken op de hoofdlijnen te concentreren, waarbij details later met behulp van een spoedprocedure worden ingevuld op basis van de situatie van dat moment en de gegevens die dan beschikbaar komen.

3.2.4 *Communicatie met de bevolking essentieel*

Bij een vaccinatiecampagne in het kader van een pandemie is, meer nog dan bij vaccinatie in het algemeen, een heldere communicatiestrategie, gebaseerd op goede wetenschappelijke uitgangspunten belangrijk. Informatievoorziening alleen is onvoldoende. De Gezondheidsraad besteedde eerder uitgebreid aandacht aan recente inzichten aangaande voorlichting en communicatie in het kader van vaccinatie in het advies ‘De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden’.³⁹ In het genoemde advies schetste de raad lijnen waarlangs de wetenschappelijke basis van de communicatiestrategie versterkt kon worden. Het grote belang van een effectieve communicatiestrategie is tijdens de pandemie van influenza A/H1N1 opnieuw duidelijk geworden. Opnieuw is gebleken dat het niet vanzelfsprekend is dat publieke vaccinatieprogramma’s geaccepteerd worden.⁵⁴

3.2.5 *Procedures ter vermindering van belangenverstremming verder aanscherpen*

Om zo goed mogelijke adviezen af te leveren, maakt de Gezondheidsraad gebruik van experts. Deze deskundigen leveren geregeld hun specifieke expertise ook aan andere instanties, zoals patiëntenorganisaties, overheden of het bedrijfsleven. De Gezondheidsraad voert al jaren een actief beleid om belangenverstremming en de schijn daarvan te vermijden. Belangen kunnen er altijd zijn. Wetenschappers vergaren hun kennis met onderzoeksgeld van universiteiten, researchfondsen en andere bronnen. De overheid stimuleert samenwerking tussen wetenschap en bedrijfsleven. Dat iemand verschillende rollen en contacten heeft hoeft niet per se een probleem te zijn. Als algemene eis geldt dat een commissielid geen direct persoonlijk of financieel belang mag hebben bij een bepaald advies. De raad zorgt ervoor dat mogelijke belangen transparant zijn. Altijd vindt er een bewuste afweging plaats of er een belangenconflict zou kunnen bestaan en of er voldoende tegenwicht is voor eventuele belangen binnen een commissie.

Alle deskundigen die voor lidmaatschap van een commissie uitgenodigd worden wordt gevraagd een uitgebreide verklaring in te vullen en informatie te verstrekken over verkregen onderzoeksgelden en mogelijke persoonlijke financiële belangen. Op basis hiervan besluit de leiding van de Gezondheidsraad of iemand wel of niet kan deelnemen aan een commissie. Bij de installatievergadering vindt bespreking plaats van alle verklaringen, zodat de leden op de hoogte

zijn van elkaars nevenfuncties en mogelijke belangen. De belangenverklaringen worden periodiek geactualiseerd en zijn openbaar. Soms zijn er op een specialis- tisch gebied maar weinig deskundigen. Als hun inbreng in een advies niet gemist kan worden, maar er sprake is van de schijn van belangenverstremgeling waar- door ze geen commissielid kunnen worden, is een optreden als adviseur een optie. Een adviseur levert inbreng, maar heeft geen stemrecht en is niet medever- antwoordelijk voor de inhoud van het advies.

In de procedures van de Gezondheidsraad is ook *peer review* een van de stap- pen ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding. De adviezen van de Gezond- heidsraad worden meestal opgesteld door een commissie van deskundigen die specifiek voor de beantwoording van de adviesvragen is opgesteld. Voordat een advies wordt uitgebracht vindt altijd *peer review* plaats, meestal in de vorm van toetsing door een of meer beraadsgroepen. De Gezondheidsraad kent acht beraadsgroepen die elk een breed terrein van de volksgezondheid overzien.

Ook bij de advisering over influenza A/H1N1 2009 zijn om de genoemde redenen deskundigen als adviseur – en niet als lid – aan de commissie toege- voegd. Het eerste advies, van 8 april 2009, en het huidige advies zijn tot stand gekomen onder auspiciën van de Commissie Vaccinatie bij een griep pandemie (bijlage B). Het advies over vaccinatie van zwangere vrouwen buiten de context van de pandemie, van 31 augustus 2010, werd opgesteld door de Commissie Rijksvaccinatieprogramma. Bij al deze adviezen zijn alle bij de Gezondheidsraad gebruikelijke procedures ter vermindering van belangenverstremgeling volledig toe- gepast. Vanwege de uitzonderlijke omstandigheden en de haast die was geboden is bij vijf daartussen uitgebrachte adviezen over doelgroepen en dosering een iets afwijkende procedure gevolgd. Die adviezen zijn opgesteld op basis van – soms zeer uitgebreide – deskundigenberaden, waarbij afname van belangenverklarin- gen achterwege is gebleven. Het advies is in die gevallen uitgebracht door de voorzitter van de Gezondheidsraad en de directeur van het Centrum voor Infec- tieziektebestrijding van het RIVM.

Alle adviezen over vaccinatie bij de pandemie van influenza A/H1N1 2009 zijn getoetst door de Beraadsgroep Infectie en Immunitet en/of het voorzitter- schap van de raad. Het bredere kader voor advisering over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een griep pandemie was voorafgaand aan de pandemie getoetst in de Beraadsgroepen Infectie & Immunitet, Ethiek & Recht, en Geneeskunde.

Al deze voorzorgen hebben niet kunnen voorkomen dat bij de advisering over influenza A/H1N1 2009 discussie is ontstaan over vermeende belangenverstrem- geling van adviseurs van de Gezondheidsraad. Mede naar aanleiding van die

ervaringen is in 2010 besloten om de belangenverklaringen van leden en adviseurs voortaan actief te publiceren op de website van de Gezondheidsraad. Dat nieuwe beleid is inmiddels geëffectueerd met betrekking tot beraadsgroepen en dat zal binnenkort het geval zijn voor semipermanente commissies, zoals de Commissie Rijksvaccinatieprogramma. Voor alle commissies waren de belangenverklaringen van leden en adviseurs al opvraagbaar.

3.2.6 *Een advance purchase agreement lijkt geen noodzaak*

Er is wereldwijd een tekort aan productiecapaciteit voor griepvaccin. De beschikbare capaciteit wordt bepaald door de jaarlijkse productie van vaccin tegen seizoensgriep, minder dan een miljard doses per jaar. De feitelijke behoefte vormt, zeker tijdens een pandemie, een veelvoud van de beschikbare capaciteit. Daarom wordt wel gesteld dat het noodzakelijk is om voorafgaand aan een pandemie een contract voor levering met een fabrikant af te sluiten. Bij het begin van de influenza A/H1N1 2009-pandemie had Nederland niet een dergelijk contract met een van de fabrikanten. Desondanks behoorde Nederland tot de eerste landen waaraan pandemisch vaccin geleverd werd. Dat was mogelijk doordat Nederland goed op de hoogte was van de mogelijkheden, wist wat het wilde en snel zaken kon doen. Blijkbaar vormde een *advance purchase agreement (APA)* geen noodzaak voor daadwerkelijke, tijdige levering van vaccin.

Het bovenstaande betekent overigens niet dat het altijd mogelijk zal zijn om tijdig over voldoende vaccin te kunnen beschikken. Bijvoorbeeld op het zuidelijk halfrond, waar de pandemie zich eerder voordeed dan op het noordelijk halfrond, was geen vaccin beschikbaar bij de bestrijding van influenza A/H1N1 2009, ook niet voor landen met een APA met een van de fabrikanten. Ook is het bij een toekomstige pandemie denkbaar dat landen die een APA hebben wel voorrang zullen krijgen bij de levering van een vaccin.

Ontwikkelingen in de vaccinologie

In dit hoofdstuk schetst de commissie relevante ontwikkelingen op het gebied van de ontwikkeling van influenzavaccins (4.1). Ook doet zij verslag van hoorzittingen op dit gebied voor de industrie (4.2).

4.1 Vernieuwde productiemethoden en bredere werkzaamheid

Bij het produceren van ‘gewone’ griepvaccins wordt doorgaans geen gebruik gemaakt van adjuvantia, hulpstoffen die ertoe bijdragen dat het vaccin een goede immuunrespons opwekt. Recent onderzoek naar de werking van influenzavaccins voor gebruik bij een grieppandemie heeft onder andere geleid tot het inzicht dat dergelijke hulpstoffen voor een optimale werkzaamheid belangrijk zijn.⁴²⁻⁴⁴ Toevoeging van adjuvans kan leiden tot vaccins met een bredere werkzaamheid, waardoor kruisbescherming tegen afwijkende maar verwante virusstammen kan ontstaan. Bovendien is door het gebruik van adjuvans minder antigeen (virus) nodig. De productie van voldoende virusmateriaal – een bottleneck in de vaccinproductie vanwege de relatief geringe productiecapaciteit – wordt dan zeker efficiënter.

Enkele begrippen verklaard

- | | | |
|-----------------------|---|---|
| prepandemisch vaccin | - | een vaccin dat voorafgaand aan een eventuele pandemie ontwikkeld wordt op basis van een circulerende virusstam met mogelijke maar nog niet gebleken pandemische potentie (WHO-fase 1 t/m 3) |
| pandemisch vaccin | - | een vaccin dat ten tijde van een pandemie ontwikkeld wordt op basis het circulerende pandemische virus (WHO-fase 4 en verder) |
| geadjuveerd vaccin | - | vaccin waaraan adjuvantia (middelen die de respons van het immuunsysteem versterken) zijn toegevoegd om een sterkere en bredere werking te verkrijgen |
| <i>mock-up</i> vaccin | - | een vaccin op basis van een bekend influenzavirus waarvan het genetisch materiaal uiteindelijk vervangen wordt door dat van de pandemische virusstam |

Het gebruik van adjuvantia heeft de weg geopend voor de ontwikkeling van prepandemische influenzavaccins. Deze vaccins worden ontwikkeld op basis van virusstammen die reeds nu circuleren, en waarvan men aanneemt dat ze een pandemie zouden kunnen veroorzaken. De aanname hierbij is dat er bij een ernstige pandemie belangrijke gezondheidswinst behaald zou kunnen worden door de bevolking snel te kunnen vaccineren, ook als de vaccinstam niet optimaal overeenkomt met het circulerende virus, mede door gebruik van adjuvantia. Prepandemische vaccins kunnen nu al geproduceerd worden, met als belangrijk voordeel dat ze beschikbaar zijn aan het begin van een eventuele pandemie. Prepandemische vaccins zijn met andere woorden op tijd beschikbaar, pandemische mogelijk niet omdat die pas bij een pandemie (verder) ontwikkeld kunnen worden.

De huidige influenzavaccins zijn ontwikkeld op basis van immuniteit tegen de oppervlakte-eiwitten van influenzavirussen. Het gevolg hiervan is dat ze specifiek beschermen tegen bepaalde subtypen van het influenzavirus. Voor de langere termijn (tenminste tien jaar) wordt gewerkt aan: meer universele influenzavaccins die niet gebaseerd zijn op oppervlakte-eiwitten, maar op geconserveerde

(algemene) eiwitten van influenzavirussen; aan vaccins gebaseerd op recombinante virale vectoren; en aan verbeterde levend-verzwakte influenzavaccins. Van dergelijke vaccins mag een nog bredere werkzaamheid – tegen een range van virussubtypen – verwacht worden bij zowel seizoensgriep als bij een grieppandemie.⁵⁵⁻⁶⁰

4.2 Hoorzittingen voor de industrie

Om goed geïnformeerd te zijn over recente vorderingen in de ontwikkeling van nieuwe influenzavaccins heeft de commissie op 29 juni 2011 hoorzittingen gehouden met de voor Nederland meest relevante fabrikanten, te weten Baxter, GlaxoSmithKline, Novartis en Sanofi Pasteur MSD. Aan deze fabrikanten zijn tevoren tien vragen voorgelegd (bijlage C). De informatie uit deze hoorzittingen heeft de commissie betrokken bij haar conclusies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een toekomstige grieppandemie.

Ervaring met geadjuveerde influenzavaccins is er vooral bij GlaxoSmithKline (AS03) en Novartis (MF59), in beide gevallen met gunstig gevolg voor de werkzaamheid. Bij het gebruik van MF59-geadjuveerde vaccins zijn geen belangrijke bijwerkingen gemeld, ook niet bij kinderen, ouderen, zwangere vrouwen, pasgeborenen en mensen met medische risicofactoren. Novartis heeft inmiddels meer dan tien jaar ervaring met het gebruik van MF59 in vaccins tegen seizoensgriep, met name ook bij ouderen bij wie niet-geadjuveerde vaccins minder werkzaam zijn.

Bij gebruik van het met AS03 geadjuveerde vaccin van GSK heeft zich wel een veiligheidsprobleem voorgedaan. In Zweden en Finland is na vaccinatie, uitsluitend bij adolescenten, een verhoogde frequentie van narcolepsie gerapporteerd. Anders dan Novartis, ziet GSK geen heil in het gebruik van adjuvans in vaccins tegen seizoensgriep.

GlaxoSmithKline en Novartis zijn doorgeshaan met het ontwikkelen van geadjuveerde pre-pandemische en pandemische vaccins. De laatste categorie betreft zogeheten *mock up*-dossiers waarbij ten tijde van een pandemie een zaai-stam op basis van het pandemische virus wordt ingevoegd.

Baxter volgt een andere benadering en maakt voor zijn vaccins gebruik van op Verocellen gekweekt gedood heel virus, waarbij, zonder toevoeging van adjuvans, eveneens een brede werkzaamheid ontstaat.

Bij het begin van de A/H1N1 2009-pandemie had Sanofi Pasteur MSD geen (geadjuveerd) pandemisch *mock up*-vaccin beschikbaar. Tijdens de pandemie ontwikkelde en produceerde het bedrijf op basis van A/H1N1 2009 een klassiek niet-geadjuveerd vaccin, *Panenza*. Een met AF03 geadjuveerd A/H1N1 2009-

vaccin (*Humenza*) werd geregistreerd na de pandemie, in juni 2010, maar deze registratie is door het bedrijf teruggetrokken in juni 2011.

Opvallend is dat Sanofi Pasteur MSD het onderzoek met adjuvans en geadjuveerde vaccins gestopt heeft. Deze grote fabrikant van griepvaccins heeft nu geen prepandemische en pandemische (*mock up*-)vaccins meer in portefeuille.

4.3 Conclusie

Drie belangrijke ontwikkelingen zijn van invloed op de beoordeling van de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een toekomstige griepandemie. In de eerste plaats zijn er zogeheten prepandemische vaccins beschikbaar op basis van mogelijke veroorzakers van een toekomstige pandemie, zoals bijvoorbeeld H5N1. Daardoor is het theoretisch mogelijk om zich beter voor te bereiden op een pandemie (veroorzaakt door een specifiek griepvirus) door zich van productiecapaciteit te verzekeren of zelfs vaccin op voorraad te nemen. Een tweede ontwikkeling is dat moderne influenzavaccins door vernieuwde productiemethoden een bredere werkzaamheid kunnen verkrijgen dan de virusstam op basis waarvan ze ontwikkeld zijn. Daardoor is de inzetbaarheid vergroot. Tenslotte is belangrijk dat op de langere termijn (tenminste tien jaar) vaccins op basis van algemene eiwitten van influenzavirussen verwacht worden met daardoor nog bredere werkzaamheid, tegen een range van virussubtypen.

Conclusies en aanbevelingen

Op basis van onderzoek van de wetenschappelijke literatuur en de ervaringen met influenza A/H1N1 2009 doet de commissie in paragraaf 5.1 aanbevelingen over de voorbereiding op en de advisering bij een toekomstige pandemie. In het tweede deel van dit hoofdstuk doet de commissie vervolgens uitspraken over de rol van vaccinatie daarbij, eerst met betrekking tot prepandemische vaccins, dan pandemische vaccins en ten slotte toekomstige typen vaccin.

5.1 Met betrekking tot de voorbereiding en advisering

5.1.1 *Accepteer dat risico-inschatting en voorzorg medebepalend zijn*

Bij de advisering over vaccinaties in publieke programma's hanteert de Gezondheidsraad een expliciet kader en daaraan gekoppelde criteria. De criteria zijn geformuleerd met het oog op het beschermen van de gehele bevolking en van groepen daarbinnen waarbij bescherming prioriteit heeft (risicogroepen). De Gezondheidsraad baseert zijn aanbevelingen op de beschikbare wetenschappelijke gegevens; bewijskracht en beperkingen van het beschikbare onderzoek maken onderdeel uit van de overwegingen. Beslissingen ten tijde van een pandemie moeten vaak snel genomen worden en lopen daarmee vaak vooruit op gegevens van wetenschappelijk onderzoek. Als directe wetenschappelijke gegevens ontbreken, spelen inschatting van risico's en overwegingen van voorzorg een belangrijke rol bij de advisering. De Gezondheidsraad geeft in zijn adviezen dui-

delijk aan waar wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn voor de beantwoording van beleidsvragen en waar niet. De minister is verantwoordelijk voor het beleid en de besluitvorming.

5.1.2 *Verbeter monitoring en surveillance bij mens en dier*

Influenza A/H1N1 2009 circuleerde mogelijk al enige tijd bij varkens, voordat het bij mensen tot ziekte leidde en ontdekt werd.³⁴ Met verbeterde monitoring van influenzavirussen en het structureel uitwisselen van gegevens tussen de veterinaire en medische instanties die voor deze surveillance verantwoordelijk zijn, zouden pandemische dreigingen eerder bekend en onderzocht kunnen worden. Er bestaat een internationaal netwerk voor monitoring van humane influenzavirussen, maar wereldwijde systematische monitoring bij dieren ontbreekt. Daarin zou, in internationaal verband, geïnvesteerd moeten worden.^{61,62}

Om bevindingen bij dieren te kunnen duiden, is het van belang om na te gaan of overdracht plaatsvindt naar mensen. Eventuele overdracht valt het eerst te verwachten bij personen die beroepshalve veel met de genoemde diersoorten in aanraking komen. Daarom dient surveillance van influenza-infecties bij varkens en pluimvee systematisch aangevuld te worden met monitoring van influenza-infecties en gerelateerde klachten bij houders van deze dieren. Daardoor zal het ook beter mogelijk worden om de bevindingen bij de dieren te kunnen duiden.

5.1.3 *Bereid klinisch onderzoek bij pandemie voor*

Tijdens de pandemie van influenza A/H1N1 2009 kwamen gegevens over ziekte bij mensen maar langzaam beschikbaar en het bleek moeilijk om de beschikbare gegevens te duiden. Tijdens de pandemie werd een begin gemaakt met systematische syndroomsurveillance. Als de gegevens *real time* beschikbaar komen, kan zodoende belangrijke informatie over de impact verkregen worden.⁶³ Om dergelijke activiteiten te stroomlijnen en internationale afstemming te bewerkstelligen zijn er initiatieven genomen om internationale netwerken op te zetten voor (inter)pandemisch klinisch onderzoek. Nederland heeft goede mogelijkheden voor gecombineerd klinisch en volksgezondheidsonderzoek. De commissie beveelt aan dat het Nederlandse centra mogelijk wordt gemaakt om actief bij te dragen aan dit consortium of soortgelijke internationale netwerken. Zodoende zal ons land bij een toekomstige pandemie kunnen beschikken over klinische en epidemiologische gegevens die essentieel zijn gebleken bij de besluitvorming.

Om snel het vereiste inzicht in de klinische effecten van een nieuw influenzavirus te genereren zal het soms nodig zijn om in steekproeven onderzoek te doen

naar de aanwezigheid van een nieuw influenzavirus. Het gaat bijvoorbeeld om bloedverzamelingen met beperkte, maar relevante achtergrondgegevens om daarin onderzoek te doen naar het bestaan van kruisreactiviteit op basis van antistoffen en cellulaire immuniteit.^{64,65} Voor dergelijk onderzoek zijn onder de huidige regelgeving in Nederland tijdrovende procedures noodzakelijk, waaronder beoordeling door een medisch-ethische commissie. De commissie beveelt aan om dergelijk onderzoek zoveel als mogelijk voor te bereiden en vooraf medisch-ethisch te toetsen, zodat het, indien bij een volksgezondheids crisis vereist, onmiddellijk kan worden uitgevoerd.

5.1.4 *Laat Gezondheidsraad en RIVM samen adviseren bij volksgezondheids crisis*

De bestaande samenwerking tussen Gezondheidsraad en RIVM, die tijdens de pandemie van 2009 nog geïntensiveerd werd, vormt een goed model bij een volksgezondheids crisis. Het verdient ook bij een toekomstige crisis aanbeveling om de wetenschappelijke advisering en de praktische uitvoering op een dergelijke wijze aan elkaar te koppelen.

5.1.5 *Publiceer belangenverklaringen*

Om zo goed mogelijke adviezen af te leveren die gebaseerd zijn op de laatste wetenschappelijke gegevens maakt de Gezondheidsraad gebruik van de unieke kennis van experts. Deze experts leveren geregeld hun specifieke expertise ook aan andere instanties, zoals patiëntenorganisaties, overheden of het bedrijfsleven. De Gezondheidsraad heeft gedetailleerde procedures om belangenverstremming en de schijn daarvan te vermijden, zoals een uitgebreide screening op nevenfuncties en persoonlijke belangen. Daardoor kan de raad garanderen dat zijn adviezen tot stand komen zonder (de schijn van) belangenverstremming. De verklaringen over mogelijke persoonlijke belangen en verkregen onderzoeksgelden die daarbij gebruikt worden, werden altijd al op verzoek verstrekt. De ervaring tijdens de pandemie van influenza A/H1N1 2009 heeft ertoe geleid dat de Gezondheidsraad ertoe overgaat om deze verklaringen voortaan actief te publiceren op zijn website.

5.1.6 *Adviseer in internationaal perspectief*

Bij een mondiale volksgezondheids crisis als een influenzapandemie dienen advisering en beleid plaats te hebben in een internationaal kader. Bij een toekomstige

stige pandemie zal er meer dan bij de pandemie van influenza A/H1N1 2009 naar gestreefd dienen te worden om in internationaal verband samen te werken ten einde onnodige verwarring – die het vertrouwen in de advisering kan schaden – te vermijden. Vanuit het perspectief van de internationale volksgezondheid is de advisering door de Wereldgezondheidsorganisatie WHO richtinggevend. In Europa kan het enkele jaren geleden opgerichte European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) een nuttige rol vervullen.

5.2 Met betrekking tot vaccinatie

De rol van vaccinatie bij (de voorbereiding op) een griepandemie dient beschouwd te worden in het bredere verband van mogelijkheden om de gevolgen van een pandemie zoveel mogelijk te beperken. Tot die mogelijkheden hoort het inkopen van antivirale middelen om aan het begin van een pandemie snelle behandeling van patiënten en bescherming van hun contacten mogelijk te maken. Ook zijn maatschappelijke maatregelen mogelijk die erop gericht zijn groepsbijeenkomsten en contacten waarbij besmetting kan plaatsvinden te beperken. Essentieel bij de voorbereiding op een griepandemie is voorts internationale samenwerking en afstemming, onder andere in een effectieve monitoring van influenzavirusinfecties bij mens en dier.

Hier staat de vraag centraal of het zinvol is om een contract af te sluiten met een fabrikant voor de levering van vaccin. Daarbij kan het gaan om prepandemische vaccins, die vooraf ontwikkeld en geproduceerd worden op basis van een nu al circulerende stam van het influenzavirus waarvan men vermoedt dat die een pandemie zou kunnen veroorzaken. Prepandemische vaccins zijn direct beschikbaar op het moment dat een pandemie geconstateerd wordt en kunnen, als het vaccin in voldoende mate *matcht* met het pandemische virus, dan dus direct aan bescherming bijdragen. Een andere mogelijkheid betreft een contract voor pandemisch vaccin, dat pas ten tijde van een pandemie in definitieve vorm ontwikkeld en geproduceerd wordt. Voor een pandemisch vaccin is een ontwikkel- en productietijd van minimaal zes maanden nodig, nadat het virus dat de pandemie veroorzaakt gekarakteriseerd is.

5.2.1 *Prepandemische vaccins*

Eén van de kandidaten om een griepandemie te veroorzaken is het H5N1-virus, een hoogpathogeen vogelgriepvirus. Het overgrote deel van het onderzoek naar prepandemische vaccins is verricht met vaccins gebaseerd op het H5N1-virus. Dit virus voldoet aan twee belangrijke voorwaarden om een pandemie te kunnen

veroorzaken: het kan mensen infecteren én er is weinig immuniteit tegen in de bevolking. Aan een belangrijke derde voorwaarde is echter niet voldaan: het virus wordt op dit moment niet overgedragen van mens op mens. De vrees bestaat dat H5N1 door mutatie of door genuitwisseling met andere influenzavirussen die eigenschap wel zou kunnen krijgen. Op grond van de huidige wetenschappelijke gegevens is niet te voorspellen of die situatie zich ook daadwerkelijk zal voordoen. En zolang niet bekend is in welke mate het gemuteerde virus dan zal verschillen van het H5N1-virus dat gebruikt is bij de ontwikkeling van pre-pandemisch vaccin is ook niet te zeggen of een dergelijk vaccin dan nog wel voldoende bescherming biedt.

Naast H5N1 zouden ook andere griepvirussen zich kunnen ontwikkelen tot virussen die een pandemie veroorzaken. Dit geldt voor de subtypen H1N1 en H3N2 die seizoensgriep veroorzaken, voor het subtype H2N2 dat verantwoordelijk was voor de Aziatische griep in 1957, en voor de subtypen H7 en H9 die tot nog toe geen ernstige ziekte veroorzaakten bij mensen. Zoals gebleken is bij A/H1N1 2009, is het echter niet goed mogelijk om daarover wetenschappelijk gefundeerde voorspellingen te doen.

Op de vraag of het zinvol is om een contract af te sluiten met een fabrikant voor de levering van pre-pandemisch vaccin, gericht op een specifiek influenzavirus, is in wetenschappelijke zin dan ook geen gefundeerd antwoord mogelijk.

5.2.2 *Pandemische vaccins*

Pas als bij een nieuw influenzavirus overdracht van mens op mens wordt vastgesteld en de WHO een pandemisch alarm afgeeft (WHO-fase 4), is duidelijk dat het wellicht niet meer mogelijk zal zijn om een pandemie af te wenden. Op dat moment kan het virus dat de waarschijnlijk pandemie zal veroorzaken gekarakteriseerd worden en kan de ontwikkeling van een pandemisch vaccin beginnen. De beschikbaarheid ervan wordt beperkt doordat voor de ontwikkeling en productie minimaal een half jaar nodig is. Bij A/H1N1 2009 lieten de epidemiologische ontwikkelingen op het noordelijk halfrond net zoveel tijd voor de productie van vaccin dat dit juist beschikbaar kwam tegen het hoogtepunt van de epidemische curve. Alhoewel daardoor waarschijnlijk wel veel infecties voorkomen zijn, blijkt hier toch al uit dat men er niet van kan uitgaan dat pandemisch vaccin bij een toekomstige pandemie tijdig beschikbaar zal zijn.

Recent onderzoek naar de werking van influenzavaccins voor gebruik bij een griep-pandemie heeft onder andere geleid tot het inzicht dat hulpstoffen (adjuvantia) voor een optimale werkzaamheid van de thans gebruikelijke influenzavaccins belangrijk zijn. Toevoeging van adjuvans leidt tot vaccins met een bredere

werkzaamheid, waardoor kruisbescherming tegen afwijkende maar verwante virusstammen mogelijk wordt. Bovendien is door het gebruik van adjuvans minder antigeen (virus) nodig. Het gebruik van vaccin – een *bottleneck* vanwege de wereldwijd relatief geringe productiecapaciteit – wordt dan zeker efficiënter. Dergelijke vaccins kunnen geleverd worden door verscheidene fabrikanten. Ook kan pandemisch vaccin ontwikkeld en geproduceerd worden op basis van gedood heel virus dat, zonder dat adjuvans is toegevoegd, eveneens gekenmerkt door een brede werkzaamheid.

Een pandemie kan grote maatschappelijke impact hebben. Daarin kan men een argument zien om nu al met een van de fabrikanten van de genoemde vaccins een contract aan te gaan voor de levering van vaccin bij een pandemie. De ervaring leert echter dat, als men goed is ingevoerd in de materie, het mogelijk is om daarover snel en adequaat te adviseren en – voor de overheid – om daarover te besluiten. De commissie beveelt dan ook niet aan om nu al een contract aan te gaan voor de levering van vaccin bij een pandemie.

5.2.3 *Toekomstige typen vaccin*

De huidige influenzavaccins, ook de geadjuveerde, zijn ontwikkeld op basis van immuniteit tegen de oppervlakte-eiwitten van influenzavirussen. Het gevolg hiervan is dat ze specifiek beschermen tegen bepaalde subtypen van het influenzavirus. Over naar schatting tenminste tien jaar komen mogelijk andere vaccins beschikbaar: meer universele influenzavaccins die niet uitsluitend gebaseerd zijn op het opwekken van immuniteit tegen specifieke oppervlakte-eiwitten, maar vooral op cellulaire immuniteit tegen meer algemene interne eiwitten van influenzavirussen; vaccins gebaseerd op recombinante virale vectoren; en verbeterde levend-verzwakte influenzavaccins. Van dergelijke vaccins mag een bredere werkzaamheid verwacht worden dan van de huidige vaccins. Als dergelijke nieuwe typen influenzavaccin beschikbaar komen, komt de noodzaak voor een specifiek pandemisch vaccin mogelijk te vervallen.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Briefadvies over Vaccinatie tegen Mexicaanse griep. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/08. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200908.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
 - 2 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/10. Internet: http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200910_0.pdf. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
 - 3 Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (2). Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/12. Internet: http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200912methet%20deskundigenberaad_0.pdf. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
 - 4 Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (3). Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/16. Internet: http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200616_0.pdf. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
 - 5 Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen influenza A/H1N1 2009: dosering. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/19. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200916%2025nov2009.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
 - 6 Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen seizoensgriep 2010-2011. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: 2010/05. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201005%20briefadvies%20vaccinatie%20tegen%20seizoensgriep%202010en2011.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
-

- 7 Gezondheidsraad. Vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep 2010-2011. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: 2010/014. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201014.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 8 Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev Med Virol* 2011; 21: 262-284.
- 9 Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 1991; 119(1-2): 37-42.
- 10 Gill JS, Webby R, Gilchrist MJ, Gray GC. Avian influenza among waterfowl hunters and wildlife professionals. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(8): 1284-1286.
- 11 Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 1983; 127(2): 361-373.
- 12 van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD e.a. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science* 2006; 312(5772): 399.
- 13 Suzuki Y. Avian and human influenza virus receptors and their distribution. *Adv Exp Med Biol* 2011; 705: 443-452.
- 14 Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, Capuano AW, Donham KJ, Thacker EL e.a. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis* 2006; 42(1): 14-20.
- 15 Keawcharoen J, van den B, Bouma A, Tiensin T, Osterhaus AD, Heesterbeek H. Wild birds and increased transmission of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among poultry, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(6): 1016-1022.
- 16 Gu M, Liu W, Cao Y, Peng D, Wang X, Wan H e.a. Novel reassortant highly pathogenic avian influenza (H5N5) viruses in domestic ducks, China. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(6): 1060-1063.
- 17 Zaman M, Ashraf S, Dreyer NA, Toovey S. Human infection with avian influenza virus, Pakistan, 2007. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(6): 1056-1059.
- 18 New Scientist. Deborah MacKenzie. Five easy mutation to make bird flu a lethal pandemic: the risk of an influenza pandemic is fact, not fiction (*Editorial*). 2011.
- 19 van Boven M, Koopmans M, Du Ry van Beest Holle, Meijer A, Klinkenberg D, Donnelly CA e.a. Detecting emerging transmissibility of avian influenza virus in human households. *PLoS Comput Biol* 2007; 3(7): e145.
- 20 Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager CM. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill* 2005; 10(12): 264-268.
- 21 Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V e.a. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(5): 1356-1361.
- 22 Bosman A, Meijer A, Koopmans M. Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought. *Euro Surveill* 2005; 10(1): E050106.
-

- 23 Herfst S, Chutinimitkul S, Ye J, de WE, Munster VJ, Schrauwen EJ e.a. Introduction of virulence markers in PB2 of pandemic swine-origin influenza virus does not result in enhanced virulence or transmission. *J Virol* 2010; 84(8): 3752-3758.
- 24 Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhhu VS, Finelli L, Atkins CY e.a. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 1: S75-S82.
- 25 Strutt TM, McKinstry KK, Dibble JP, Winchell C, Kuang Y, Curtis JD e.a. Memory CD4+ T cells induce innate responses independently of pathogen. *Nat Med* 2010; 16(5): 558-64, 1p.
- 26 McKinstry KK, Strutt TM, Swain SL. Hallmarks of CD4 T cell immunity against influenza. *J Intern Med* 2011; 269(5): 507-518.
- 27 Lipsitch M, Finelli L, Heffernan RT, Leung GM, Redd SC. Improving the evidence base for decision making during a pandemic: the example of 2009 influenza A/H1N1. *Biosecur Bioterror* 2011; 9(2): 89-115.
- 28 Gezondheidsraad. Antivirale middelen bij een griep pandemie: gebruik bij schaarste. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/05. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/04@05n.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 29 Gezondheidsraad. Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een griep pandemie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/05. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/05@05N.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 30 Centrum voor Infectieziektebestrijding. Neuraminidaseremmers bij pandemie door Nieuwe Influenza A(H1N1) 2009. 2009. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 31 Hahne S, Donker T, Meijer A, Timen A, van SJ, Osterhaus A e.a. Epidemiology and control of influenza A(H1N1)v in the Netherlands: the first 115 cases. *Euro Surveill* 2009; 14(27)
- 32 van Boven M, Donker T, van der LM, van Gageldonk-Lafeber RB, te Beest DE, Koopmans M e.a. Transmission of novel influenza A(H1N1) in households with post-exposure antiviral prophylaxis. *PLoS One* 2010; 5(7): e11442.
- 33 van Gemert C, Hellard M, McBryde ES, Fielding J, Spelman T, Higgins N e.a. Intrahousehold transmission of pandemic (H1N1) 2009 virus, Victoria, Australia. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(9): 1599-1607.
- 34 Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG e.a. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009; 459(7250): 1122-1125.
- 35 Ducatez MF, Hause B, Stigger-Rosser E, Darnell D, Corzo C, Juleen K e.a. Multiple reassortment between pandemic (H1N1) 2009 and endemic influenza viruses in pigs, United States. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(9): 1624-1629.
- 36 Howard WA, Essen SC, Strugnell BW, Russell C, Barass L, Reid SM e.a. Reassortant Pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(6): 1049-1052.
- 37 Sheng ZM, Chertow DS, Ambroggio X, McCall S, Przygodzki RM, Cunningham RE e.a. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;
-

- 38 Gezondheidsraad. Voorzorg met rede. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/18. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200818.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 39 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/02. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2007@02N.pdf>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 40 Houweling H, Verweij M, Ruitenbergh EJ. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. *Vaccine* 2010; 28: 2924-2931.
- 41 Sills MR, Hall M, Fieldston ES, Hain PD, Simon HK, Brogan TV e.a. Inpatient capacity at children's hospitals during pandemic (H1N1) 2009 outbreak, United States. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(9): 1685-1691.
- 42 Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC e.a. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005; 191(8): 1210-1215.
- 43 Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, Drame M, Clement F, Hons E e.a. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9587): 580-589.
- 44 Leroux-Roels I, Bernhard R, Gerard P, Drame M, Hanon E, Leroux-Roels G. Broad Clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine. *PLoS One* 2008; 3(2): e1665.
- 45 Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX e.a. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011; 70(3): 410-417.
- 46 Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* 2010; 28(31): 4895-4902.
- 47 Girard MP, Katz J, Pervikov Y, Palkonyay L, Kieny MP. Report of the 6th meeting on the evaluation of pandemic influenza vaccines in clinical trials World Health Organization, Geneva, Switzerland, 17-18 February 2010. *Vaccine* 2010; 28(42): 6811-6820.
- 48 NRC Handelsblad. Ekkelenkamp E. Virologen hebben weinig bewijs voor ontstaan van nieuwe pandemiesoorten. 11-5-2009. Internet: http://vorige.nrc.nl/opinie/article2237021.ece/Virologen_hebben_weinig_bewijs_voor_ontstaan_van_nieuwe_pandemiesoorten.
- 49 Bijl D, Schellekens H. III. De gesponsorde pandemie van de Mexicaanse griep. *Geneesmiddelenbulletin* 2011; 44: 127-130.
- 50 Helsloot I, van Dorssen M. Evaluatie aanpak Nieuwe Influenza A (H1N1) (de Mexicaanse griep) (9 maart 2011). Berenschot; 2011. Internet: <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2011/03/14/evaluatie-aanpak-nieuwe-influenza-a-h1n1---mexicaanse-griep.html>. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 51 World Health Organization. Report of the Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations (2005) in relation to the Pandemic (H1N1) 2009. 2011. Internet: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64/A64_10-en.pdf. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
-

- 52 European Academies Science Advisory Council. Lessons learned from the H1N1 influenza pandemic - the view from EASAC. In: European public health and innovation policy for infectious disease: the view from EASAC: 14. 2011. Internet: http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/EASAC%20Infectious%20Disease%20report%20web%20document.pdf. [geraadpleegd op 30-11-2011.]
- 53 Poland GA. Pandemic 2009-2010 influenza vaccine: six lessons learned and the way forward (Allegro not Adagio). *Vaccine* 2011; 29(4): 613-614.
- 54 Houweling H, Conyn-van Spaendonck M, Paulussen T, Verweij M, Ruitenberg EJ. Preparing for the next public debate: Universal vaccination against hepatitis B. *Vaccine* 2011; 29: 8960-8964.
- 55 Wang TT, Palese P. Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins? *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16(3): 233-234.
- 56 Berthoud TK, Hamill M, Lillie PJ, Hwenda L, Collins KA, Ewer KJ e.a. Potent CD8+ T-cell immunogenicity in humans of a novel heterosubtypic influenza A vaccine, MVA-NP+M1. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 1-7.
- 57 Dolgin E. Prospects improve for long-lasting flu vaccine. *Nat Med* 2010; 16(12): 1347.
- 58 Settembre EC, Dormitzer PR, Rappuoli R. Learning from the 2009 H1N1 pandemic: prospects for more broadly effective influenza vaccines. *J Mol Cell Biol* 2011; 3(3): 144-146.
- 59 Dormitzer PR, Galli G, Castellino F, Golding H, Khurana S, Del GG e.a. Influenza vaccine immunology. *Immunol Rev* 2011; 239(1): 167-177.
- 60 Osterhaus A, Fouchier R, Rimmelzwaan G. Towards universal influenza vaccines? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366(1579): 2766-2773.
- 61 Anderson T, Capua I, Dauphin G, Donis R, Fouchier R, Mumford E e.a. FAO-OIE-WHO Joint Technical Consultation on Avian Influenza at the Human-Animal Interface. *Influenza Other Respi Viruses* 2010; 4 Suppl 1: 1-29.
- 62 EFSA Panel on Animal Health and Welfare. Scientific opinion on monitoring from the emergence of possible new pandemic strains of influenza in animals. *EFSA Journal* 2011; 9(3): 2109-2145.
- 63 van den Wijngaard CC, van Asten L, Meijer A, van PW, Nagelkerke NJ, Donker GA e.a. Detection of excess influenza severity: associating respiratory hospitalization and mortality data with reports of influenza-like illness by primary care physicians. *Am J Public Health* 2010; 100(11): 2248-2254.
- 64 Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010; 375(9720): 1100-1108.
- 65 Wu JT, Ma ES, Lee CK, Chu DK, Ho PL, Shen AL e.a. The infection attack rate and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza in Hong Kong. *Clin Infect Dis* 2010; 51(10): 1184-1191.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Hoorzittingen industrie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 12 november 2007 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van de Gezondheidsraad om advies met betrekking tot vaccinatie bij een griep пандemie. Aan de brief van de minister (kenmerk: PG/CBV-2.804.624) is de volgende tekst ontleend:

In de achterliggende jaren is zowel internationaal als nationaal veel aandacht besteed aan de voorbereiding op een griep пандemie. Mede op basis van een advies door uw Gezondheidsraad is de Nederlandse regering overgegaan tot de aanschaf van een noodvoorraad virusremmers. Nederland bezit inmiddels voldoende kuren virusremmers om de te verwachten 30% van de bevolking die ziek wordt van het pandemische virus therapeutisch te behandelen. Verder is een contract gesloten met een vaccinleverancier voor levering van een pandemisch vaccin. Zodra dit vaccin beschikbaar is krijgt Nederland de eerste acht weken van de productie geleverd. Bij voldoende productie en effectiviteit van het vaccin is dat voldoende voor vaccinatie van de gehele Nederlandse bevolking.

De ontwikkelingen op het terrein van vaccins tegen een pandemisch griepvirus staan niet stil. Diverse bedrijven ondernemen stappen om een vaccin te ontwikkelen waarmee al vóór het ontstaan van een пандemie weerstand zou kunnen worden opgebouwd tegen een te verwachten pandemisch virus in de populatie. Deze inspanningen zijn onder andere ingegeven door twijfels over de mogelijkheid dat een pandemisch vaccin effectief kan worden ingezet tijdens de eerste fase van een zich ontwikkelende пандemie. De ontwikkeling van huidige pre-pandemische vaccins is gericht op het verlichten van de gevolgen van een пандemie van een H5N1-virus. De WHO heeft inmiddels vier verschillende H5N1 stammen aangewezen die het meest geschikt worden geacht voor de ontwikkeling van pre-pandemische vaccins.

Het H5N1-virus is een goede kandidaat om een pandemie te veroorzaken maar het is zeer onwaarschijnlijk dat een pandemische stam identiek zal zijn aan de huidige variant van het virus. Dit heeft belangrijke gevolgen voor de ontwikkeling van een pre-pandemisch vaccin omdat de werkzaamheid van het pre-pandemische vaccin afhangt van de mate waarin het in staat is weerstand op te bouwen in de populatie. Verder is van belang dat zo snel mogelijk voldoende effectieve vaccins voor zoveel mogelijk mensen zijn te produceren. Hiertoe wordt gezocht naar nieuwe methoden om vaccins te produceren zoals methoden gebaseerd op celweefsel. Ook wordt onderzoek gedaan naar nieuwe toedieningsmethoden en adjuvantia waarmee met een lagere hoeveelheid werkzaam bestanddeel kan worden volstaan.

Hoewel de berichten over de ontwikkeling van deze pre-pandemische vaccins hoopvol zijn, is nog geen sprake van resultaten die zekerheid geven over de werking van deze vaccins tijdens een pandemie. Onduidelijk is daarmee wat het nut van deze vaccins kan zijn bij de inspanningen door de overheid om tijdens een pandemie de volksgezondheid te beschermen. Ik ga ervan uit dat de uitkomsten van het recente onderzoek door het European Centre for Disease Prevention and Control in uw advies bijzondere aandacht krijgen.

Graag zou ik van u advies ontvangen over de volgende vragen:

Pandemische vaccin:

- Aan welke eisen (in het bijzonder t.a.v. korte en langere termijn bijwerkingen en effectiviteit op individueel en op populatieniveau, gegeven de vrijwilligheid van burgers om zich te laten vaccineren) moet een pandemisch vaccin voldoen? Op welke wijze is hierover tijdens een pandemie - binnen de gegeven korte beschikbare tijd - voldoende zekerheid te verkrijgen?

Pre-pandemische vaccin:

Nut

- Welke rol(len) kan een pre-pandemisch vaccin, in combinatie met andere (medische) interventies, spelen bij de preventie en bestrijding van een griepandemie?
 - Aan welke eisen (bijvoorbeeld t.a.v. effectiviteit op individueel en populatieniveau, korte en lange termijn bijwerkingen, beschikbaarheid, houdbaarheid) zou een pre-pandemisch vaccin moeten voldoen? Is dit afhankelijk van de rol van het pre-pandemisch vaccin bij de bestrijding? In hoeverre wijken die eisen af van de eisen te stellen aan het pandemische vaccin?
 - Wat is de vervangingstijd van een pre-pandemisch vaccin? In hoeverre hangt de vervangingstijd af van de mate van match tussen het vaccin en de virussen die circuleren in de wilde fauna en/of de virussen die, door welke oorzaak ook, worden aangetroffen bij H5-patiënten?
 - Onder welke aannames is een pre-pandemisch vaccin kosteneffectief? In het bijzonder, hoe hangt de kosteneffectiviteit af van het risico dat zich een pandemie zal voordoen binnen een bepaalde tijdspanne, de eigenschappen van het pandemische virus, de eigenschappen van het
-

pre-pandemische vaccin en de vervangingstijd van het vaccin, gegeven de vrijwilligheid van de burger om zich te laten vaccineren?

Ontwikkeling vaccin

- Voldoen de op dit moment ontwikkelde pre-pandemische vaccins aan bovengenoemde eisen? Zo ja, in welke opzichten? Zo nee, waaraan ligt dat?
- Hoe kansrijk acht u het dat de huidige ontwikkelingen leiden tot een pre-pandemisch vaccin dat (wel) aan bovengenoemde eisen voldoet?
- Indien u dit kansrijk acht, op welke termijn verwacht u dat een effectief pre-pandemisch vaccin beschikbaar kan zijn?
- Hoe beoordeelt u - in het licht van bovenstaande - de verschillende strategieën van vaccinontwikkelaars om te komen tot een pre-pandemisch vaccin?
- Worden de benodigde inspanningen om te komen tot een pre-pandemisch vaccin - als mogelijk - afgedekt door initiatieven binnen het private domein?

Aanschaf

- Zijn er argumenten om al dan niet een contract te sluiten voor de levering van een pre-pandemisch vaccin? Zo ja, welke voorwaarden met betrekking tot productie, levering, opslag, effectiviteit, veiligheid, registratie, aansprakelijkheid, vervanging, zouden hierin opgenomen moeten worden? Welke ontwikkelingen kunnen invloed hebben op de weging, nu en in de toekomst, van deze argumenten?

Inzet

- Indien Nederland zou overgaan tot de aanschaf van een pre-pandemisch (H5) vaccin, welke rol zou dit kunnen spelen binnen de bestaande (pre)pandemie voorbereidingen?

Aanvullende adviesaanvraag

Op 29 april 2009 vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad om een spoedadvies met betrekking tot de volgende punten. Aan de betreffende e-mail is de volgende tekst ontleend:

- 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.

Aanvullende adviesaanvraag

In een aanvullende adviesaanvraag, op 20 augustus 2009 (kenmerk: PG/CI-2.948.935), verzocht de Minister de raad om het algemene advies over de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie uit te stellen tot na de pandemie van influenza A/H1N1 2009 en de implicaties van en ervaringen met die pandemie mee te wegen. Aan zijn brief is de volgende tekst ontleend.

Op 12 november 2007 heb ik u (middels mijn brief met kenmerk PG/CBV-2.804.624) verzocht om mij te adviseren met betrekking tot de rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie. Uw advisering over dit onderwerp is inmiddels in een vergevorderd stadium en ik stel het op prijs dat u de Directeur-Generaal Volksgezondheid in een overleg d.d. 29 juli op de hoogte heeft gesteld van de stand van zaken.

Door het uitbreken van de H1N1-pandemie is een complexe situatie ontstaan. Op dit moment worden maatregelen genomen en voorbereid om de effecten van de H1N1-pandemie in Nederland zoveel mogelijk te beperken. Mede op basis van een gericht spoedadvies van de Gezondheidsraad heb ik onlangs opdracht gegeven tot aanschaf van vaccins gebaseerd op het pandemische H1N1-virus.

Naast H1N1 blijft het risico op een pandemie door een ander influenzavirus aanwezig. Daarom hecht ik grote waarde aan het tot stand komen van uw advies. Wel ben ik van mening dat we de ervaringen die we opdoen tijdens de huidige pandemie mee moeten nemen in dat advies.

In aanvulling op mijn eerdere adviesvraag verzoek ik u dan ook om de implicaties van de H1N1-pandemie in dat brede advies mee te wegen. Het gaat mij daarbij bijvoorbeeld om de algemene methode van beoordeling van een pandemie (epidemiologische ontwikkelingen, trend in aantal besmettingen, in de mate en snelheid van verspreiding en in de ernst), de ervaring die op dit moment wordt opgedaan op het gebied van vaccinontwikkeling en -productie alsmede andere ontwikkelingen die u in dit verband relevant acht.

Ik verzoek u mij uw advies te doen toekomen nadat de benodigde informatie over de ontwikkelingen van de huidige griep bekend zijn en door uw commissie zijn beoordeeld.

De commissie

De Commissie Vaccinatie bij een griepandemie was als volgt samengesteld:

- prof. dr. E.J. Ruitenberg, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
- dr. E. Hak
hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, Universiteit Groningen
- prof. dr. M.D. de Jong (vanaf mei 2011)
hoogleraar klinische virologie, Academisch Medisch Centrum; Amsterdam
- 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
- dr. W. Opstelten
huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
- dr. J. Wallinga
populatiebioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag

De commissie maakte gebruik van de volgende adviseurs:

- prof. dr. R.A. Coutinho
hoogleraar epidemiologie en preventie van infectieziekten, Universiteit Utrecht; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; Bilthoven
- prof. dr. T.W. Kuijpers
hoogleraar kinderimmunologie, Academisch Medisch Centrum; Amsterdam
- dr. W. Luytjes
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus
hoogleraar virologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- mw. dr. A.C.G. Voordouw
arts, Master of Public Health, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- prof. dr. J.C. Wilschut
hoogleraar virale infectiemechanismen en vaccinontwikkeling, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. P.J. van Dalen was als waarnemer vanuit het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport aan de commissie verbonden.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies 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 bekleeden, 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.

Hoorzittingen industrie

De vier voor Nederland meest relevante fabrikanten van influenzavaccin (Baxter, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi Pasteur MSD) zijn gehoord op 29 juni 2011. De volgende vertegenwoordigers van de bedrijven waren aanwezig die ingingen op de volgende, vooraf gestelde vragen.

- Baxter (O. Kistner, D. Broeke)
- GSK (M. Wettendorff, D. Campens, R. Remorie)
- Novartis (K. Stöhr PhD, A. Banzhoff)
- SPMSD (A. Abelin, B. Slierendrecht)

Questions on (pre)pandemic influenza vaccines, Health Council of the Netherlands, June 2011

- 1 What lessons has your company learned from the A/H1N1 pandemic and what conclusions do you draw from these?
 - 2 Which *prepandemic* vaccines does your company currently have in portfolio?
Please give vaccine type, virus subtype, egg or cell culture, adjuvant, number of doses needed, micrograms of antigen per dosis and market registration status.
 - 3 Which of these *prepandemic* vaccines could actually be produced and delivered in quantity?
 - 4 Which registered *pandemic* mock up vaccines does your company currently have in portfolio?
Please give vaccine type, virus subtype, egg or cell culture, adjuvant, number of doses needed, micrograms of antigen per dosis and market registration status.
 - 5 Which of these *pandemic* vaccines could actually be produced and delivered in quantity?
 - 6 How does your company prepare for a potential future influenza pandemic?
-

- 7 How does your company see the future of adjuvant in influenza vaccines? Please specify your answer for (pre)pandemic influenza vaccines and seasonal influenza vaccines separately.
- 8 How does your company see the future of live attenuated vaccines against seasonal influenza? At what term could live attenuated vaccines become available for production in quantity?
- 9 How does your company see the future of multivalent vaccines against seasonal influenza? At what term could multivalent vaccines become available for production in quantity?
- 10 How does your company see the future for broadly effective influenza vaccines based on universal epitopes? At what term could broadly effective vaccines become available for production in quantity?