

BCG-vaccinatie en COVID-19

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2020/20, Den Haag, 5 oktober 2020

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Onderzoek naar BCG-vaccinatie bij COVID-19	28
01 Inleiding	5	4.1 Klinische trials	29
1.1 Aanleiding	6	4.2 Kansen en beperkingen	32
1.2 Adviesaanvraag	6	05 Conclusie en aanbevelingen	35
1.3 Werkwijze	6	5.1 Stand van wetenschap	36
1.4 Leeswijzer	7	5.2 Onderzoek	36
02 Ziekte last als gevolg van COVID-19	8	5.3 Specifieke vaccins en beloop van de pandemie	37
2.1 SARS-CoV-2	9	5.4 Implementatieaspecten	37
2.2 COVID-19	10	Literatuur	38
2.3 Epidemiologie	11	Bijlage	46
03 Non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie	18	A Beoordelingskader	47
3.1 BCG-vaccinatie	19		
3.2 Non-specifieke effecten	19		
3.3 Werkzaamheid en effectiviteit van BCG-vaccinatie	20		
3.4 Veiligheid	25		
3.5 Kosteneffectiviteit	27		
3.6 Aanvaardbaarheid	27		



samenvatting

Vooralsnog is er geen vaccin tegen SARS-CoV-2, het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Van het vaccin tegen tuberculose (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) is bekend dat het ook effect heeft op andere infecties dan tuberculose, onder meer op luchtweginfecties (het zogeheten non-specifieke effect). Als dit vaccin een beschermend effect zou hebben bij een infectie met SARS-CoV-2, kan BCG-vaccinatie mogelijk ingezet worden om de tijd te overbruggen tot er een specifiek vaccin is tegen SARS-CoV-2. Daarom heeft de minister van VWS de Gezondheidsraad gevraagd de stand van wetenschap hierover op een rij te zetten. De Commissie COVID-19 en BCG-vaccinatie heeft dit gedaan en is daarbij uitgegaan van het kader dat de raad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties.

Ziekte last nu hoog, ontwikkelingen onzeker
COVID-19 is een luchtweginfectie die een mild beloop kan hebben, maar ook zeer ernstig kan verlopen, met ziekenhuisopname en sterfte tot gevolg. Een uitbraak in China heeft geleid tot een pandemie. In Nederland is ook sprake van een hoge ziekte last: hier zijn tot 8 september 2020 ruim 76.000 bevestigde ziektegevallen en ruim 6.200 bevestigde sterfgevallen vastgesteld. Omdat niet iedereen is getest, liggen de werkelijke aantallen hoger. Hoe de verspreiding van het virus zich verder gaat ontwikkelen is onzeker.

Werkzaamheid en effectiviteit onduidelijk
De non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie zijn toe te schrijven aan het aangeboren immuunsysteem: dat reageert na vaccinatie met BCG sterker bij een infectie. Onderzoek bij kinderen wijst op positieve effecten, maar levert geen overtuigende aanwijzingen op over de

onderliggende mechanismen. Bij volwassenen zijn nog minder gegevens bekend over de werkzaamheid van BCG-vaccinatie bij andere luchtweginfecties dan tuberculose. Uit de beperkte beschikbare studies komt de suggestie naar voren dat BCG-vaccinatie een beschermend effect op luchtweginfecties bij volwassenen zou kunnen hebben. De beschikbare gegevens geven echter geen uitsluitsel over de werkzaamheid en effectiviteit van BCG-vaccinatie als mogelijke bescherming tegen COVID-19.

Analyse veiligheid bij COVID-19 nodig

De vaccinatie wordt als veilig beoordeeld bij kinderen en de commissie ziet in het algemeen geen reden om aan te nemen dat dat bij gezonde volwassenen anders is. Echter, een gedegen analyse van de veiligheid bij gebruik voor COVID-19 is van belang, omdat de werkzaamheid van BCG-vaccinatie berust op toegenomen activiteit van het aangeboren



immuunsysteem. Dat zou een risico kunnen zijn, omdat de ernstigste ziektebeelden bij COVID-19 ontstaan door hyperreactiviteit van het immuunsysteem.

Kosteneffectiviteit en aanvaardbaarheid niet te beoordelen

Op dit moment is er over de kosteneffectiviteit van BCG-vaccinatie bij COVID-19 niets bekend. Ook zijn er te weinig gegevens om nut en risico van deze vaccinatie bij COVID-19 te kunnen afwegen. Bij toekomstige beoordeling van de aanvaardbaarheid speelt mee dat in Nederland het BCG-vaccin alleen geregistreerd is voor vaccinatie tegen tuberculose. Bovendien zou grootschalig gebruik van BCG om COVID-19 te bestrijden, kunnen leiden tot een tekort aan vaccin in landen waar de vaccinatie noodzakelijk is om tuberculose bij kinderen te voorkomen.

Nieuwe inzichten te verwachten uit lopend onderzoek

De afgelopen tijd zijn diverse onderzoeken gestart naar de werkzaamheid van

BCG-vaccinatie bij COVID-19. Deze worden meestal uitgevoerd bij zorgpersoneel en in mindere mate bij ouderen en bij mensen met onderliggende aandoeningen. Naar verwachting zullen in 2021 de eerste resultaten beschikbaar zijn. De commissie verwacht dat de onderzoeken belangrijke inzichten zullen opleveren.

Advies: herbeoordeling zodra de uitkomsten van de lopende trials bekend zijn

Er zijn vooralsnog te weinig gegevens beschikbaar om te beoordelen of BCG-vaccinatie tegen COVID-19 ingezet zou kunnen worden. Daarom adviseert de commissie de uitkomsten van lopende onderzoeken af te wachten. De commissie zal het onderzoek volgen en na het beschikbaar komen van voldoende wetenschappelijke gegevens de situatie opnieuw beoordelen. De commissie verwacht dat daarnaast nog andere vragen beantwoord zullen moeten worden. Dan gaat het om de effectiviteit buiten onderzoeksverband, specifieke veiligheidsaspecten bij COVID-19, de werkzaamheid bij specifieke groepen (zoals kwetsbare ouderen)

en de duur van de werkzaamheid. Aanvullend onderzoek is daarvoor aangewezen, waarvan een deel, bij gebleken werkzaamheid, na de eventuele introductie van de vaccinatie uitgevoerd moet worden door middel van follow-up en monitoring. Ook centrale regie en coördinatie zijn groot belang, op zowel nationaal als internationaal niveau (WHO, *European Centre for Disease Prevention and Control*). Andere aspecten die een rol spelen bij de toekomstige afweging van inzet van BCG-vaccinatie bij COVID-19 zijn het beloop van de epidemiologische situatie en de ontwikkeling van een specifiek vaccin tegen het virus.



01 inleiding



1.1 Aanleiding

Sinds begin 2020 is sprake van een pandemie van SARS-CoV-2, het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Vooralsnog is er geen vaccin beschikbaar dat specifiek is gericht tegen dit virus. Een specifiek vaccin is mogelijk over een half jaar beschikbaar, maar dat kan evengoed nog jaren duren.

Bacillus Calmette-Guérin, het vaccin tegen *Mycobacterium tuberculosis*, leidt behalve tot een specifieke reactie tegen tuberculose, ook tot non-specifieke effecten tegen andere infecties, zoals luchtweginfecties. BCG-vaccinatie zou daarom mogelijk ook een beschermend effect kunnen hebben bij een infectie met SARS-CoV-2. Als dat het geval is, kan BCG-vaccinatie mogelijk ingezet worden om de periode te overbruggen totdat er een specifiek vaccin beschikbaar is tegen SARS-CoV-2.

1.2 Adviesaanvraag

Op 4 juni 2020 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad advies uit te brengen over BCG-vaccinatie en COVID-19. De minister ontvangt graag op korte termijn een overzicht van de stand van de wetenschap ten aanzien van BCG-vaccinatie. De adviesaanvraag staat op www.gezondheidsraad.nl.

Vanwege de benodigde specifieke expertise bij de beantwoording van de adviesaanvraag heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad een tijdelijke commissie geïnstalleerd. De samenstelling van die commissie staat achter in dit advies. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad en op 5 oktober 2020 door de voorzitter van de Gezondheidsraad aangeboden aan de minister van VWS.

1.3 Werkwijze

De commissie brengt de stand van wetenschap van BCG-vaccinatie en COVID-19 in kaart aan de hand van het beoordelingskader dat de Gezondheidsraad voor vragen over vaccinaties hanteert. Het kader omvat verschillende criteria die worden beoordeeld om te bepalen of een vaccin in aanmerking komt voor gebruik in een (publiek) vaccinatieprogramma (zie kader). Voor elk criterium geeft de commissie aan welke kennis nu beschikbaar is, maar ook welke er nog ontbreekt. Hiervoor wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van *peer-reviewed* publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften. Recente gegevens over de ziektelast van COVID-19 zijn verkregen van het RIVM. De commissie heeft daarnaast deskundigen geraadpleegd (een overzicht staat achter in dit advies) om meer inzicht te krijgen in BCG-vaccinatie en het onderzoek dat daarnaar gedaan wordt.



Het kader voor advisering over vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties om te bepalen of een vaccinatie een plek in een publiek programma moet krijgen, als essentiële zorg kan worden aangemerkt, of individuele zorg is (voor eigen rekening).^{1,2} Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en, of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval dan komt een vaccinatie volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Bij de bepaling welke overheidsbemoeienis aangewezen is, gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Dan is er reden om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden. Bijlage A bevat een overzicht van het spectrum van vaccinatiezorg en de criteria die de raad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie de ziektelast als gevolg van COVID-19. Een aanmerkelijke ziektelast is het eerste criterium waaraan voldaan moet worden om vaccinatie te overwegen. In hoofdstuk 3 wordt aan de hand van de overige criteria de stand van wetenschap over BCG-vaccinatie weergegeven. Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van klinische trials naar BCG-vaccinatie bij COVID-19. Ook wordt ingegaan op de inzichten die deze trials zouden kunnen geven in de werkzaamheid, veiligheid en effectiviteit van BCG-vaccinatie bij COVID-19. In het afsluitende hoofdstuk 5 trekt de commissie haar conclusies en doet zij een aantal aanbevelingen.



02

ziektebelasting als gevolg van COVID-19



COVID-19 is een luchtweginfectie waarvan het beloop mild kan zijn, maar ook zeer ernstig met ziekenhuisopname en sterfte tot gevolg. De ziekte wordt veroorzaakt door een infectie met *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Dit virus werd begin 2020 voor het eerst in mensen gedetecteerd. Een uitbraak van het virus in China heeft geleid tot een pandemie. In Nederland is ook sprake van een hoge ziektelast – tot begin september zijn ruim 76.000 bevestigde ziektegevallen en ruim 6.200 bevestigde sterfgevallen gemeld. Omdat niet iedereen die ziek is (geweest), ook getest is op de aanwezigheid van SARS-CoV-2, liggen de werkelijke aantallen ziektegevallen en sterfgevallen hoger.

2.1 SARS-CoV-2

Eind 2019 kwam vanuit China de eerste melding van een opvallend aantal mensen met een onverklaarbare pneumonie.³ Begin januari 2020 werd bekend dat het om een nieuw coronavirus ging, dat niet eerder bij mensen was gedetecteerd.^{3,4} Het *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) sprong van dier (waarschijnlijk vleermuizen) over naar de mens. Het virus is genetisch het meest verwant aan SARS-CoV, een ander coronavirus dat in 2002 vanuit de dierenwereld werd geïntroduceerd en verantwoordelijk was voor *severe acute respiratory syndrome* (SARS).³ Een infectie met SARS-COV-2 kan leiden tot de ziekte COVID-19.

SARS-CoV-2 wordt voornamelijk verspreid door druppels (diameter >5-10 µm) die afkomstig zijn uit de luchtwegen van geïnfecteerde personen. Door praten, hoesten of niezen komen geïnfecteerde druppels vrij en mensen die dichtbij staan kunnen zo besmet raken.⁵⁻⁷ Dit wordt druppelinfectie genoemd. Het virus kan zich ook via kleine druppels (<5 µm) en druppelkernen in de lucht verspreiden (aerogene verspreiding).⁶⁻⁸ Besmetting is ook mogelijk als (voldoende) geïnfecteerde druppels afkomstig van besmette oppervlakten of voorwerpen via de handen de slijmvliezen van de neus, mond of ogen bereiken. Vooralsnog is onduidelijk of verspreiding via de feces ook mogelijk is. Ook is er nog onzekerheid over de mate van besmettelijkheid van het virus. Dit komt omdat nog niet duidelijk is wanneer, in welke mate en in welke omstandigheden geïnfecteerde personen het virus kunnen overdragen. Wel is bekend dat mensen besmettelijk zijn in zowel de symptomatische fase als de presymptomatische fase.^{7,8} Daarnaast is nog niet bekend hoe lang het virus buiten het lichaam kan overleven. Schattingen over het basale reproductiegetal (R_0), variëren tussen 2-4,⁹⁻¹¹ wat betekent dat iemand die geïnfecteerd is gemiddeld tussen de twee en vier anderen zal besmetten in een situatie zonder preventieve maatregelen (zoals anderhalve meter afstand houden) of (groeps)immunititeit.



2.2 COVID-19

2.2.1 Ziektebeeld

Een infectie met SARS-CoV-2 leidt niet direct tot klachten. De incubatietijd is gemiddeld ongeveer zes dagen, maar varieert tussen de twee en veertien dagen.^{5,12} Na deze periode kunnen veel verschillende klachten optreden zoals verkoudheidsklachten, hoesten, koorts, vermoeidheid, duizeligheid, kortademigheid, misselijkheid, buikpijn, spierpijn, hoofdpijn of het verlies van reuk- en/of smaakzin.^{5,13} De genoemde klachten, de mate waarin deze voorkomen en de ernst ervan verschillen per onderzochte populatie. In de meeste gevallen verloopt een infectie mild en herstelt de patiënt na enkele dagen tot weken, hoewel langdurige klachten zoals vermoeidheid ook voorkomen. Een infectie kan echter ook geheel zonder klachten verlopen of juist zeer ernstig waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is. Dat laatste is het geval wanneer het virus de lagere luchtwegen bereikt en de longblaasjes aantast, wat leidt tot een (dubbelzijdige) pneumonie. Door het toedienen van extra zuurstof kan een patiënt deze periode van zuurstoftekort overbruggen en herstellen. Het ziektebeeld kan echter ook plots verergeren door vermeerdering van het virus en hyperreactiviteit van het immuunsysteem dat leidt tot verdere schade aan de longen. Dit kan resulteren in een acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), waardoor patiënten een nog groter zuurstoftekort oplopen en invasief beademd moeten worden op de intensive care. Naast respiratoire problemen kan de infectie ook leiden tot (ernstige) cardiale en neurologische klachten, waaronder ontstekingen van het hart

en in het brein. Het ziektebeeld kan verder verslechteren door trombotische complicaties, zoals een longembolie, hart- of herseninfarct, septische shock en multi-orgaanfalen waaraan patiënten kunnen overlijden.^{14,15} Patiënten die herstellen kunnen last houden van long-, hart- of neurologische klachten. Dit kan ook voorkomen bij patiënten die een milde infectie hebben gehad. Over de ernst en duur van deze klachten op de lange termijn is nog veel onbekend. IC-patiënten kunnen te maken krijgen met het post-intensivicaresyndroom – een verzameling van fysieke, psychische en cognitieve klachten die jaren kunnen aanhouden.¹⁶

2.2.2 Diagnostiek en behandeling

Of er sprake is van een infectie met SARS-CoV-2 wordt vastgesteld door laboratoriumonderzoek. Met een *real-time reverse-transcriptie polymerasekettingreactie*-(rRT-PCR)test wordt gekeken of er genetisch materiaal (RNA) van het virus aanwezig is in sputum of monsters uit de neus- of keelholte.⁵ Daarnaast kunnen met een CT-scan van de thorax afwijkingen in de longen worden vastgesteld die kunnen wijzen op COVID-19.¹⁷ In combinatie met klinische symptomen en bloedonderzoek kan een inschatting gemaakt worden of er sprake is van COVID-19. Met bloedonderzoek (serologie) kan aangetoond worden of er antistoffen in het lichaam aanwezig zijn, die duiden op een doorgemaakte infectie.

Bij milde infecties herstellen patiënten vanzelf. Patiënten met een ernstige infectie krijgen in het ziekenhuis vaak extra zuurstof toegediend of worden



invasief beademd, omdat het virus de longen aantast. Vanwege de complicaties die kunnen optreden, worden patiënten behandeld met antistollingsmiddelen, anti-inflammatoire middelen, en – bij een co-infectie – antibiotica.¹⁸ Daarnaast worden er middelen ingezet die ook werkzaam zijn tegen andere infecties en aandoeningen, zoals remdesivir en dexamethason.¹⁸ Tot slot zijn wereldwijd klinische trials opgezet naar verschillende middelen, waaronder monoklonale antistoffen, om de werkzaamheid bij COVID-19 te onderzoeken.¹⁹⁻²¹

2.2.3 Risicofactoren en risicogroepen

Het beloop van COVID-19 verschilt sterk tussen patiënten, van een infectie die nauwelijks klachten geeft tot een die leidt tot IC-opname en overlijden. Gebleken is dat ouderen en mensen met een aandoening zoals hart- en vaatziekten, diabetes mellitus of obesitas, een verhoogd risico lopen op een zeer ernstige of fatale infectie.²²⁻²⁴ Daarnaast zijn er studies verschenen die een relatie suggereren tussen de mate van luchtverontreiniging en het ziektebeloop.²⁵⁻²⁷ Er is echter nog veel onderzoek nodig om te bepalen in welke mate, op welke manier en welke vormen van luchtverontreiniging van invloed zouden kunnen zijn op het ziektebeloop.

Het risico om met SARS-CoV-2 geïnfecteerd te raken is verhoogd naarmate de blootstelling aan het virus verhoogd is. Werknemers in de zorg hebben vanwege hun vele contacten met COVID-19-patiënten of tijdens een periode van toenemende circulatie, een verhoogd risico op

infectie als zij onbeschermd werken. Dit geldt ook voor personeel in verpleeghuizen of woonzorgcentra, waar nauw contact is tussen bewoners en werknemers. Andere sectoren waar het risico op een infectie verhoogd is, zijn de landbouw en de voedselindustrie (de vleesverwerkende industrie en de industrie waar verse producten zoals groente, vlees en vis worden verwerkt). Dit zou veroorzaakt kunnen worden door werken in koude ruimtes met een hoge luchtvochtigheid en sociale omstandigheden van werknemers zoals de woonsituatie (meerdere personen op kleine kamers) en gezamenlijk vervoer naar de werkplek.

2.3 Epidemiologie

Het SARS-Cov-2-virus werd begin 2020 in de China stad Wuhan voor het eerst gedetecteerd bij mensen. Het virus verspreidde zich daarna snel over de wereld, met een enorme toename in het aantal infecties tot gevolg. Op 11 maart 2020 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dat de uitbraak van SARS-Cov-2 een pandemie is.²⁸

2.3.1 Nederland

De eerste COVID-19-patiënt in Nederland werd gemeld op 27 februari 2020. Naar nu blijkt werd het virus in de periode daarvoor al geïntroduceerd in Nederland. Patiënten bij wie later COVID-19 is vastgesteld, meldden dat zij sinds eind januari of begin februari hieraan gerelateerde klachten hadden.²⁹ Sindsdien verspreidde het virus zich snel, met name onder inwoners van Noord-Brabant en Zuid-Holland. De verspreiding werd



waarschijnlijk versneld door de viering van carnaval (22-25 februari) en de voorjaarsvakantie (22 februari – 1 maart), waarin velen op skivakantie zijn geweest in gebieden waar het virus circuleerde en zo het virus meenamen naar Nederland. Begin maart nam het aantal bevestigde ziektegevallen snel toe – op 10 maart waren er meer dan 500 bevestigde ziektegevallen, drie dagen later meer dan 1.100. Een piek in het aantal bevestigde gevallen wordt bereikt in de periode tussen 24 maart en 23 april.

Per dag kwamen er gemiddeld ongeveer 1.000 bevestigde patiënten bij en overleden er gemiddeld 140 bevestigde patiënten (zie figuur 1 op pagina 13). De incidentie van bevestigde ziektegevallen ligt in die weken (24 maart – 23 april) boven de 40 per 100.000 personen per week.

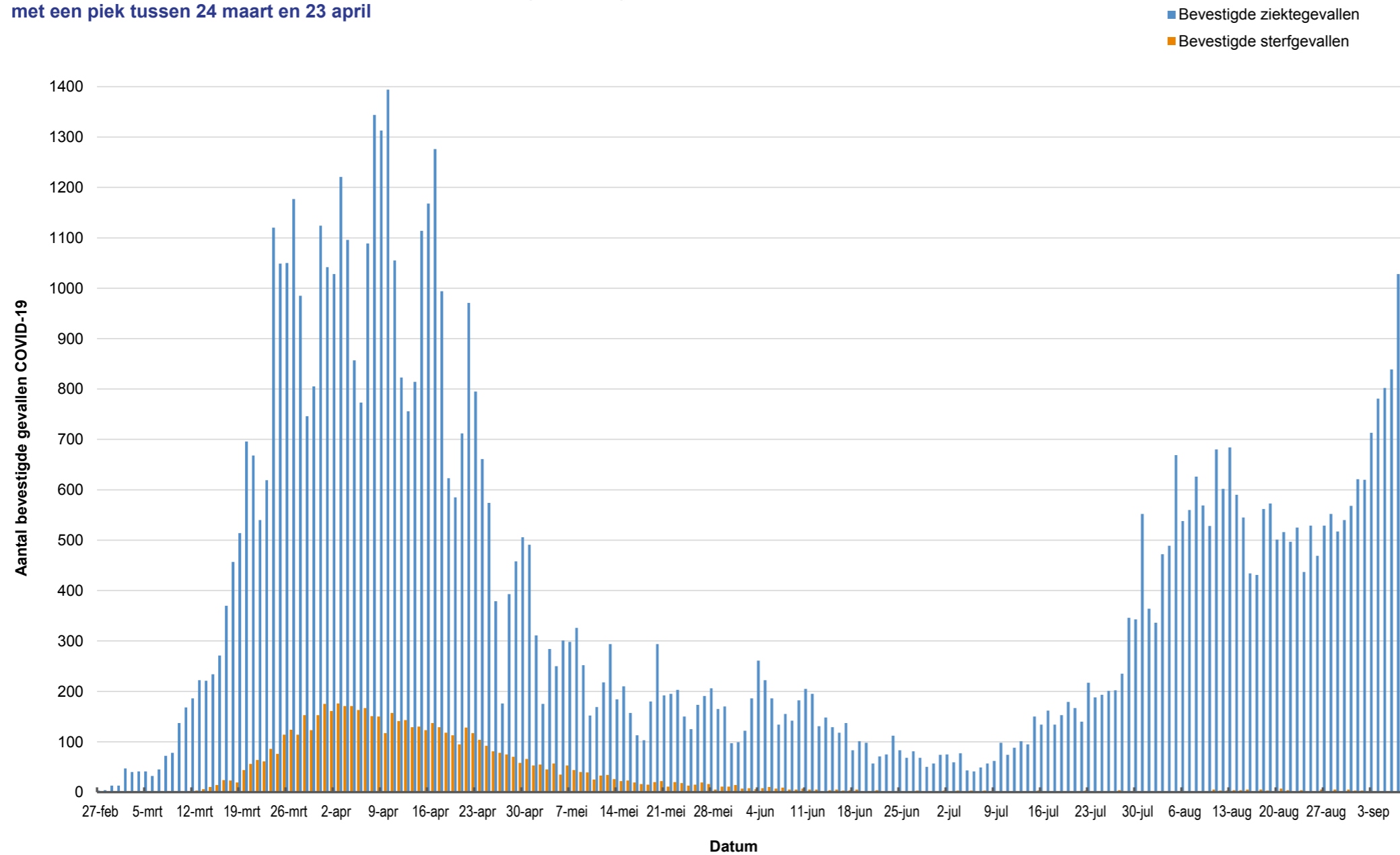
Daarna namen de aantallen af, waarschijnlijk als gevolg van de maatregelen die de regering genomen heeft om verdere verspreiding van het virus tegen te gaan (zie kader Coronamaatregelen). De incidentie daalde in de maanden daarna naar minder dan 8 bevestigde

ziektegevallen per 100.000 personen per week, maar sinds eind juli is weer een stijging te zien tot bijna 30 gevallen per 100.000 in de eerste week van september. In totaal telt Nederland tot 8 september 2020 10.00 uur, 76.548 bevestigde ziektegevallen en 6.244 bevestigde sterfgevallen. De werkelijke aantallen zijn hoger (zie kader Werkelijke aantallen) en kunnen met behulp van gegevens uit serologisch onderzoek geschat worden. In zulk onderzoek wordt gekeken naar antistoffen in het bloed die duiden op een doorgemaakte infectie en daaruit bleek dat 3 tot 5% van de onderzochte personen antistoffen bij zich draagt.^{30,31}

Omgerekend dit zou betekenen dat tot begin september ongeveer 1,4 miljoen mensen in Nederland de infectie zouden hebben doorgemaakt. Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) berekent op basis van doodsoorzaakverklaringen het aantal sterfgevallen en meldt dat in maart en april in totaal 6.331 personen zijn overleden aan COVID-19.³²



Tot 8 september 2020 telde Nederland ruim 76.000 bevestigde ziektegevallen van COVID-19 met een piek tussen 24 maart en 23 april



Figuur 1: Aantal bevestigde ziektegevallen en sterfgevallen per datum. De weergegeven aantallen zijn een onderschatting van de werkelijke aantallen (zie kader Werkelijke aantallen). Vanaf 1 juni is het testbeleid aangepast; sindsdien kan iedereen met klachten zich laten testen.



COVID-19 komt in alle leeftijdsgroepen voor. De helft van alle bevestigde gevallen betrof personen van 51 jaar of ouder (data tot 8 september 2020 10.00 uur). De incidentie van bevestigde ziektegevallen was het hoogst in de leeftijdsgroepen 85-89 jaar, 90-94 jaar en 95+ jaar met incidentiecijfers van respectievelijk 1.639, 2.473 en 3.158 per 100.000 personen. Hoge incidentiecijfers van bevestigde ziektegevallen waren ook te zien onder 80-84-jarigen (957 per 100.000) en onder 20-24-jarigen (636 per 100.000). COVID-19 kwam bij kinderen het minst voor – in totaal waren er 547 bevestigde gevallen bij kinderen t/m 9 jaar (incidentie 31 per 100.000) en 761 gevallen bij kinderen van 10 t/m 14 jaar (incidentie 80 per 100.000). De provincies Zuid- en Noord-Holland en Noord-Brabant hadden de meeste bevestigde ziektegevallen. In totaal werden daar respectievelijk 21.430, 14.092 en 13.029 diagnoses gesteld en was de incidentie respectievelijk 578, 489 en 508 per 100.000 personen. Ook in de provincies Utrecht en Limburg waren de incidentiecijfers hoger dan 400 per 100.000. Veel besmettingen vonden plaats in verpleeghuizen. In meer dan 1.100 verschillende verpleeghuizen zijn uitbraken geweest, waarbij meer dan 8.800 bevestigde ziektegevallen zijn gemeld. De werkelijke aantallen liggen hoger, omdat lang niet alle bewoners zijn getest op de aanwezigheid van een infectie.

Ongeveer een kwart van de bevestigde COVID-19-patiënten werd opgenomen in het ziekenhuis. Tot nu toe zijn in totaal ruim 12.000 patiënten opgenomen geweest (data tot 8 september 2020 10.00 uur).

Over het algemeen werden patiënten vijf tot acht dagen na de eerste ziekteverschijnselen in het ziekenhuis opgenomen en op de verpleegafdeling gemiddeld acht dagen behandeld. Meer dan een kwart van de patiënten (n=3.401) was tussen de 70-79 jaar oud. De helft van alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten was 68 jaar of ouder. Ruim 3.000 patiënten zijn opgenomen op de IC. In de periode vóór 1 juli lagen patiënten daar gemiddeld negentien dagen, in de periode vanaf 1 juli is dit gedaald naar gemiddeld dertien dagen. Van hen was ruim 70% man, ruim 75% had overgewicht, en ongeveer 20% had een of meerdere bestaande aandoeningen zoals een vorm van kanker.³³

Van de patiënten die wegens COVID-19 in het ziekenhuis werden opgenomen overleed ongeveer 20% (n=~2.700), meestal tussen zes tot acht dagen na opname (data tot 8 september 2020 10.00 uur). Van in totaal 6.244 personen is bekend dat zij zijn overleden aan COVID-19. Van alle bevestigde overledenen was ongeveer 60% 80 jaar of ouder, ongeveer 25% tussen 70-80 jaar, ongeveer 10% tussen 60-70 jaar en ongeveer 5% jonger dan 60 jaar. Bevestigde overleden COVID-19-patiënten die jonger waren dan 70 jaar hadden in veel gevallen (69%) een al eerder vastgestelde aandoening. In de meeste gevallen was er sprake van een chronische longaandoening, cardiovasculaire aandoeningen of diabetes. Ruim 2.800 bevestigde sterfgevallen betroffen bewoners van verpleeghuizen. Omdat niet iedereen die overleden is, getest is op een infectie door SARS-CoV-2, zijn de gegevens over sterfte een onder-



rapportage van het werkelijke aantal. Het CBS meldt in de periode tussen begin maart en half mei (de eerste negen weken van de epidemie in Nederland) een oversterfte van 32%.³⁴ Er overleden bijna 9.000 mensen meer dan in die periode van het jaar zou worden verwacht, waarschijnlijk voor een groot deel toe te schrijven aan COVID-19. Eind juli meldt het CBS dat er in maart en april opgeteld 6.331 personen overleden bij wie

COVID-19 was vastgesteld door een behandelend arts of schouwarts.³² Van nog eens 1.956 personen was de vermoedelijke doodsoorzaak COVID-19, wat het totale sterftcijfer in die maanden op 8.287 brengt. Uit eerste berekeningen blijkt dat het sterftcijfer van COVID-19 (*infection fatality rate*) ongeveer 1% is (L. van Asten, persoonlijke mededeling).

Werkelijke aantallen

Het aantal ziekte- en sterftegevallen door COVID-19 ligt in werkelijkheid hoger dan gerapporteerd. Dit komt omdat niet bij iedereen die COVID-19 heeft gehad of daaraan gestorven is, de diagnose is vastgesteld. Dit wordt veroorzaakt doordat niet iedereen met een infectie zich laat testen, bijvoorbeeld omdat iemand geen of nauwelijks klachten heeft. Ook is het mogelijk dat de testuitslag fout-negatief is of het afnemen van de test bij de mogelijke patiënt niet goed is uitgevoerd.

Daarnaast is het testbeleid heel bepalend voor de gerapporteerde aantallen.

Het testbeleid was in Nederland aanvankelijk gericht op patiënten, reizigers en zorgpersoneel met klachten passend bij COVID-19 in ziekenhuizen.

Stapsgewijs werd het testbeleid verruimd voor patiënten en zorgpersoneel buiten de ziekenhuizen en voor andere beroepsgroepen. Sinds 1 juni is het voor iedereen mogelijk om zich bij klachten te laten testen. Sindsdien is het aantal bevestigde infecties per dag toegenomen ten opzichte van de weken daarvoor.

Het testbeleid heeft in de eerste maanden van de uitbraak geleid tot een aanzienlijke onderrapportage van de werkelijke ziekte- en sterfteaantallen in de bevolking. Nog steeds is er sprake van onderrapportage, omdat mensen zich niet laten testen of een asymptomatische infectie hebben.

Omdat in het ziekenhuis (herhaaldelijk) wordt getest om zekerheid te krijgen over de diagnose, is het beeld van het aantal ziekenhuisopnames en opnames op de intensive care (IC) ten gevolge van COVID-19 volledig.

Op basis van gegevens over de ziekenhuisopnames, het aantal positieve testuitslagen en de seroprevalentie (de aanwezigheid van antistoffen in het bloed) wordt een schatting gemaakt van werkelijke aantallen ziektegevallen. Hiermee wordt het totale aantal infecties in Nederland tot de eerste week van september geschat op ongeveer 1,4 miljoen.

Op basis van doodsoorzaakverklaringen die het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) verzamelt en verwerkt, wordt bepaald wat de vastgestelde en vermoedelijke sterfte aan COVID-19 is geweest. De (vermoedelijke) doodoorzaak wordt vastgesteld door een behandelend arts of schouwarts. Het CBS meldt dat in maart en april in totaal 6.331 personen zijn overleden aan COVID-19.³² Van nog eens 1.956 personen was COVID-19 de vermoedelijke (onderliggende) doodsoorzaak. Dit brengt het totaal aan overledenen aan COVID-19 in deze twee maanden op 8.287.



Coronamaatregelen

Het kabinet heeft gedurende de uitbraak van SARS-CoV-2 verschillende maatregelen getroffen om verdere verspreiding van het virus zo ver mogelijk te beperken. Op 9 maart verzocht het kabinet om geen handen meer te schudden, in de elleboog te niezen en te hoesten en papieren zakdoekjes te gebruiken. Mensen uit de provincie Noord-Brabant moesten zoveel mogelijk thuis blijven. Ook werden daar vanaf 10 maart alle evenementen met meer dan 1.000 personen verboden. Twee dagen later werd iedereen verzocht zoveel mogelijk thuis te blijven, thuis te werken en zeker de deur niet uit te gaan bij klachten, zoals neusverkoudheid, hoesten en koorts. Bijeenkomsten met meer dan 100 personen werden verboden waardoor publieke locaties zoals sportclubs, musea en theaters werden gesloten. Drie dagen later, op 15 maart, werd besloten alle eet- en drinkgelegenheden te sluiten, evenals de basisscholen en het voortgezet onderwijs. Op 23 maart kondigde het kabinet strengere maatregelen af en werd 'de anderhalvemetersamenleving' geïntroduceerd. Het uitoefenen van contactberoepen, zoals kappers dat doen, werd verboden, evenals groepsvorming van meer dan 2 personen in de publieke ruimte. Men mocht zich uitsluitend in de

publieke ruimte begeven als er onderling tenminste 1,5 meter afstand werd aangehouden, op straffe van een boete. Huishoudens mochten nog maximaal 3 personen ontvangen, mits er 1,5 meter afstand kon worden gehouden. Toen na enkele weken het aantal ziekenhuisopnames afnam, besloot het kabinet de maatregelen te versoepelen. Vanaf 11 mei zijn de basisscholen weer open en mogen contactberoepen weer uitgevoerd worden. Vanaf 1 juni zijn eet- en drinkgelegenheden en middelbare scholen weer geopend, en vanaf 15 juni is reizen naar het buitenland weer (beperkt) mogelijk. Vanaf 1 juli zijn culturele instellingen en sportscholen weer geopend en is het algemene verbod op evenementen opgeheven. Wel geldt nog steeds en (vrijwel) overal de anderhalvemetermaatregel, ook in het openbaar vervoer. Bovendien is het verplicht daar een mondkapje te dragen. Omdat het aantal bevestigde infecties gedurende de zomermaanden toenam, besloot het kabinet op 18 augustus om nieuwe maatregelen te treffen. Zo mogen huishoudens maximaal 6 personen ontvangen, krijgen gasten in horecagelegenheden een vaste zitplaats toegewezen en blijft thuiswerken voorlopig de norm.

2.3.2 Internationaal

Na de uitbraak in China eind 2019 werd het virus half januari aangetroffen in Thailand, Japan en Zuid-Korea en nog voor 1 februari in Europa, Australië, de Verenigde Staten (VS) en Canada. Inmiddels is wereldwijd het aantal bevestigde ziektegevallen gestegen tot bijna 27 miljoen en het aantal bevestigde sterfgevallen ongeveer 875.000 (data tot 7 september 2020).³⁵ De werkelijke aantallen zullen nog veel hoger liggen, omdat over de gehele wereld lang niet iedereen getest wordt op de aanwezigheid van

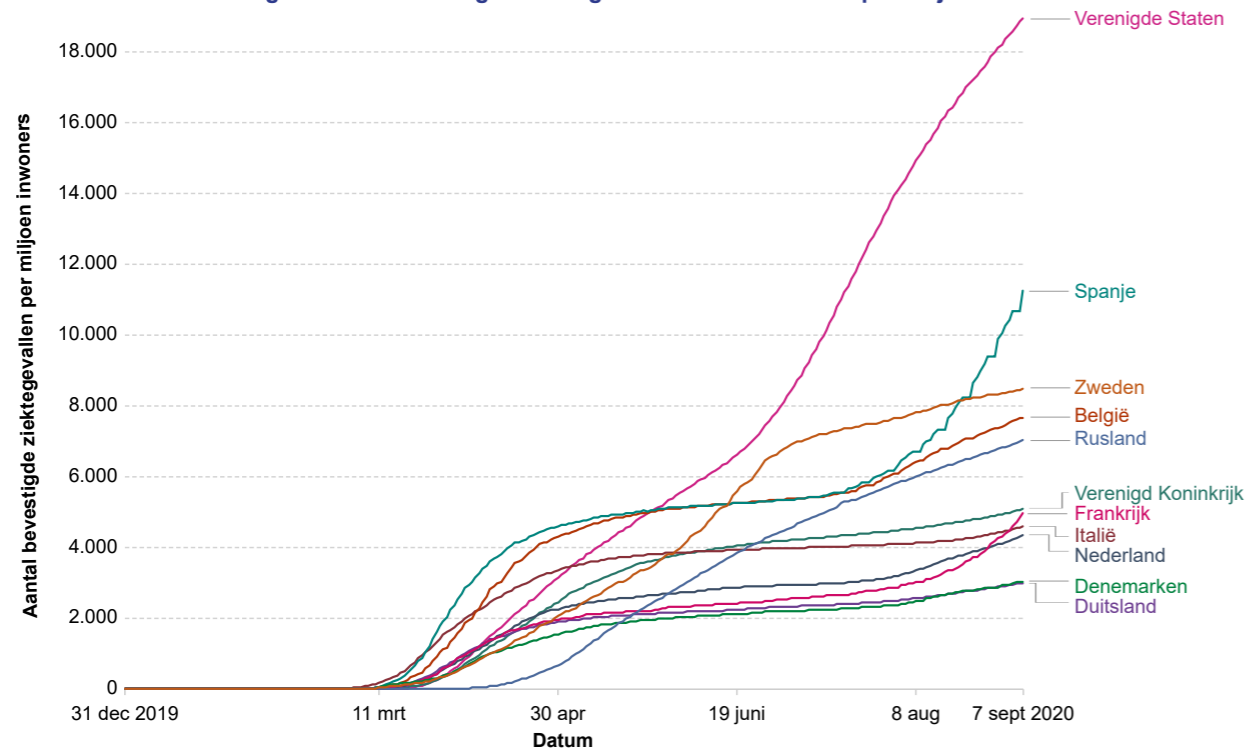
een infectie, of de doodsoorzaak wordt nagegaan. Het zwaarst getroffen land is de VS, met meer dan 6,1 miljoen bevestigde ziektegevallen en ongeveer 185.000 bevestigde doden.³⁵ De cumulatieve incidentie van het aantal bevestigde ziektegevallen ligt er hoger dan 18.000 per miljoen personen (zie figuur 2 op pagina 17, data van 7 september 2020).³⁶ In Europa hebben Spanje, Zweden, België, en het Verenigd Koninkrijk de hoogste incidentiecijfers. De sterftcijfers berekend per miljoen personen ligt in België het hoogst, met meer dan 800 doden per miljoen inwoners



(zie figuur 3, data van 7 september 2020).³⁶ Ook voor deze gegevens geldt dat de werkelijke aantallen hoger liggen dan gerapporteerd. Daarnaast moet bij het interpreteren van de gegevens rekening worden

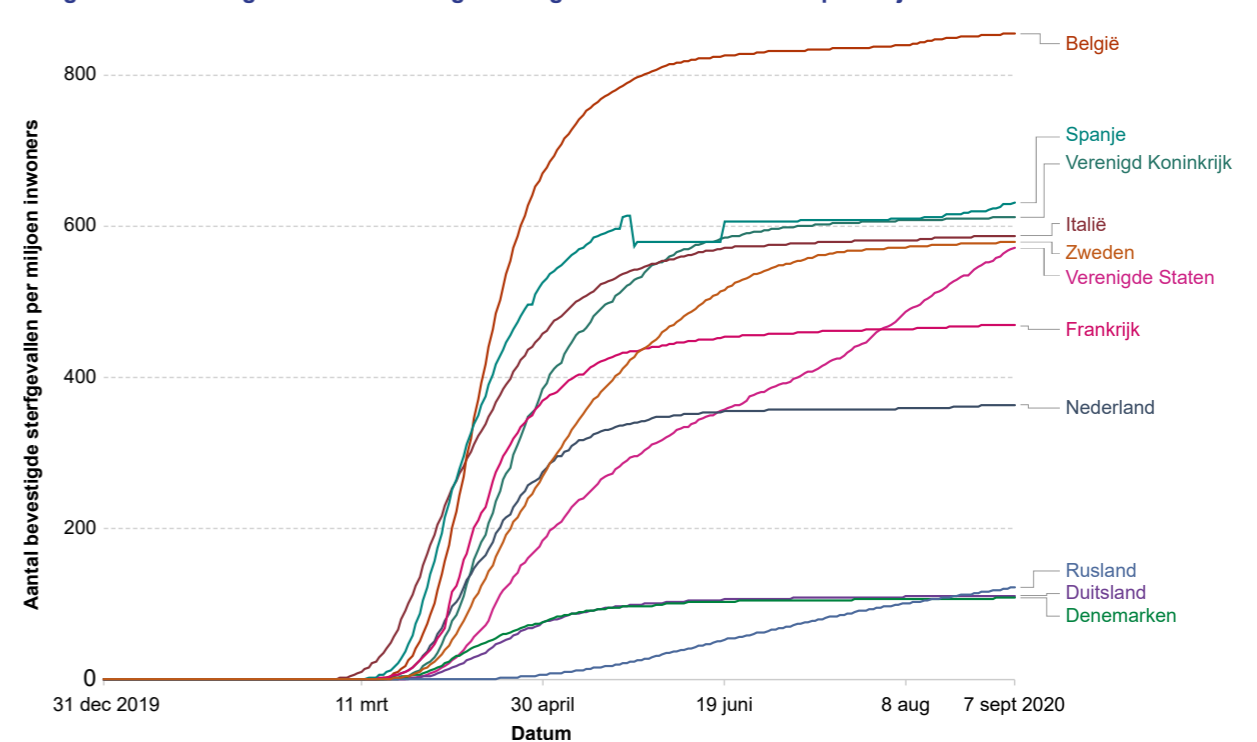
gehouden met verschillen in het testbeleid en de manier van rapporteren tussen landen.

De VS kennen het hoogste aantal bevestigde ziektegevallen door COVID-19 per miljoen inwoners



Figuur 2: Cumulatieve incidentie van het aantal bevestigde ziektegevallen per miljoen personen op 7 september 2020. Gegevens van Nederland, Duitsland, Frankrijk, België, Verenigd Koninkrijk, Spanje, Italië, Zweden, Denemarken, Rusland, Verenigde Staten, afkomstig van *Our World In Data*. Bij het interpreteren van de gegevens moet rekening worden gehouden met verschillen in het testbeleid en de manier van rapporteren tussen landen. Daarnaast zijn de weergegeven aantallen een onderschatting van de werkelijke aantallen, omdat niet iedereen met ziekteverschijnselen getest is op de aanwezigheid van een infectie.

België kent het hoogste aantal bevestigde sterfgevallen door COVID-19 per miljoen inwoners



Figuur 3: Cumulatieve incidentie van het aantal bevestigde sterfgevallen per miljoen personen op 7 september 2020. Gegevens van Nederland, Duitsland, Frankrijk, België, Verenigd Koninkrijk, Spanje, Italië, Zweden, Denemarken, Rusland, Verenigde Staten, afkomstig van *Our World In Data*. Bij het interpreteren van de gegevens moet rekening worden gehouden met verschillen in het testbeleid en de manier van rapporteren tussen landen. Daarnaast zijn de weergegeven aantallen een onderschatting van de werkelijke aantallen, omdat niet iedereen die is overleden, getest is op de aanwezigheid van een infectie.



03 non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie



De commissie concludeert dat er zeer weinig gegevens beschikbaar zijn waaruit blijkt dat BCG-vaccinatie bij volwassenen werkzaam is tegen luchtweginfecties die door andere micro-organismen worden veroorzaakt dan *Mycobacterium tuberculosis*. Gegevens over effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit van BCG-vaccinatie bij COVID-19 ontbreken. De commissie kan daarom vooralsnog geen uitspraak doen over de aanvaardbaarheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19.

3.1 BCG-vaccinatie

Tuberculose is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door de bacterie *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculose heeft in vergelijking met andere infectieuze agentia het grootste aantal sterfgevallen tot gevolg.³⁷

Er bestaat al bijna 100 jaar een vaccin tegen tuberculose dat op grote schaal wordt toegepast: Bacillus Calmette-Guérin (BCG).^{38,39} Wereldwijd zijn daarmee honderden miljoenen mensen gevaccineerd. BCG bestaat uit levend verzwakte *Mycobacterium bovis*, een bacterie die tuberculose kan veroorzaken bij runderen. Een bijzonder aspect in vergelijking met veel andere vaccins is dat BCG intracutaan (in de huid) moet worden toegediend.³⁸ Dit vereist meer dan de gemiddelde expertise, ervaring en routine van de persoon die de vaccinatie toedient.³⁹ Een week na de vaccinatie ontstaat op de inentingsplaats vaak een erytheem (roodheid). In de daarop volgende drie tot vier weken vormt zich ter plaatse een nodulus (knobbeltje), dat een tot twee weken later kan zweren. Hierbij komt een geringe hoeveelheid vocht vrij, meestal wondvocht en

zelden pus. Het zwerende wondje geneest in zes tot twaalf weken, waarbij in 90% van de gevallen een litteken gevormd wordt.⁴⁰ In Nederland worden alleen risicogroepen met BCG gevaccineerd, namelijk kinderen van wie tenminste één ouder afkomstig is uit een land met een hoge tuberculose-incidentie, kinderen jonger dan 12 jaar die als immigrant of asielzoeker afkomstig zijn uit een land met een hoge tuberculose-incidentie, en reizigers naar landen met een hoge tuberculose-incidentie.⁴¹

3.2 Non-specifieke effecten

Naast de effecten op tuberculose zijn er ook effecten van BCG beschreven op andere (infectie)ziekten, de zogeheten non-specifieke effecten. Vooral de laatste jaren is duidelijk geworden dat deze non-specifieke effecten zijn toe te schrijven aan het aangeboren immuunsysteem. Dit systeem zorgt na een infectie voor de eerste algemene afweerreactie van het lichaam. Na BCG-vaccinatie laat het aangeboren immuunsysteem bij infectie een sterkere reactie zien. Dit fenomeen staat inmiddels bekend als *trained immunity*.⁴² Het mechanisme ervan staat elders in detail beschreven.⁴³ Er zijn verschillende immunologische onderzoeken uitgevoerd naar non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie.⁴⁴⁻⁴⁷ In een *proof of principle* onderzoek⁴⁴ bij een klein aantal (n=30) volwassen vrijwilligers leidde BCG-vaccinatie in vergelijking met een placebo tot een toegenomen capaciteit van cellen van het aangeboren immuunsysteem om zogeheten pro-inflammatoire cytokines te produceren. Pro-inflammatoire cytokines zijn boodschappermoleculen die het immuunsysteem activeren.



Een daaropvolgende vaccinatie met een vaccin tegen gele koorts (bestaande uit levend verzwakte viruspartikels) werd gebruikt als model voor een virusinfectie. Het leidde op dag 5 na blootstelling bij de controlegroep tot een statistisch significant hogere viremie (aanwezigheid van virus in het bloed) dan bij de BCG-gevaccineerde groep. Drie maanden na BCG-vaccinatie bleek er geen verschil tussen beide groepen in neutraliserende antistoffen tegen gele koorts, hetgeen suggereert dat BCG-vaccinatie geen invloed heeft op de antistofrespons. In een ander onderzoek naar het effect van BCG-vaccinatie op de immunrespons tegen influenza werden BCG-gevaccineerde gezonde vrijwilligers (n=20) en placebo-gevaccineerde controles (n=20) twee weken na de eerste vaccinatie gevaccineerd met het in dat seizoen gebruikte trivalente influenzavaccin.⁴⁶ De BCG-gevaccineerde personen ontwikkelden in sterkere mate antistoffen tegen de A(H1N1)pdm09 component van het influenzavaccin, maar niet tegen de beide andere componenten (A(H3N2) en B/2012).

3.3 Werkzaamheid en effectiviteit van BCG-vaccinatie

3.3.1 Overzichtsstudies bij kinderen

Er zijn al langere tijd aanwijzingen dat BCG-vaccinatie non-specifieke effecten kan hebben. Uit een overzicht van oudere literatuur blijkt bijvoorbeeld dat al in de jaren '30 en '40 van de vorige eeuw bekend werd dat vaccinatie van kinderen met BCG leidde tot een afname in sterfte door andere ziekten dan tuberculose.⁴⁸ Op verzoek van de

Wereldgezondheidsorganisatie WHO zijn de resultaten van het onderzoek naar de non-specifieke effecten van vaccinaties en de daarvoor verantwoordelijke mechanismen in overzichtsstudies gebundeld.^{49,50a}

Uit de analyse van de gegroepeerde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken (RCT's) (n=5) kwam geen statistisch significante afname in algemene sterfte (*all cause mortality*) naar voren: het relatieve risico (RR) op sterfte na vaccinatie met BCG was 0,70 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,49 – 1,01).⁴⁹ Op basis van de gegroepeerde observationele studies (n=9) werd er wel een statistisch significante associatie gezien (RR op sterfte na vaccinatie 0,47, (95% BI 0,32 – 0,69)). Een nadeel van observationeel onderzoek ten opzichte van RCT's is de grotere kans op vertekening van de onderzoeksresultaten. De auteurs concluderen dat de verzamelde gegevens suggereren dat BCG-vaccinatie de sterfte meer laat afnemen dan op basis van het effect op tuberculose mag worden verwacht. Een meta-analyse van non-specifieke immunologische effecten was niet mogelijk, omdat de verschillende individuele onderzoeken te veel van elkaar verschilden.⁵⁰ Hoewel naar vaccin of naar uitkomstmaat gegroepeerde gegevens soms wel een consistent beeld te zien gaven (bijvoorbeeld bij onderzoek naar productie van het cytokine interferon-gamma na BCG-vaccinatie), concluderen de auteurs dat het totaal aan gegevens geen overtuigende aanwijzingen

^a De non-specifieke effecten zijn ook beschreven bij andere levend verzwakte vaccins zoals vaccins tegen mazelen.⁴⁹ Veel van het onderzoek naar die andere vaccins dan BCG wordt gekenmerkt door een grote kans op vertekening van de onderzoeksresultaten.^{49,51}



geeft over de aard, grootte, en timing van non-specifieke effecten of over het klinische belang van de bevindingen.⁵⁰

Betrouwbaarheidsinterval en risicoschatting

Het betrouwbaarheidsinterval (BI) is van belang voor de zeggingskracht van een uitkomst, in dit geval het effect van vaccinatie. Hoe groter het interval, hoe groter de onzekerheid over het effect.

Relatief risico, *odds ratio* en *hazard ratio* zijn begrippen waarmee een risicoschatting wordt aangeduid. Ze beschrijven de verhouding tussen de kansen op een uitkomst bij twee verschillende groepen. Hoe dichterbij 1, hoe kleiner het verschil tussen de risico's in beide groepen – dan is er dus geen sprake van een verhoogd of verlaagd risico.

De *mortality rate ratio* en de *incidence rate ratio* vergelijken respectievelijk het sterftecijfer en het aantal nieuwe infectiegevallen (hier tussen een groep die met BCG gevaccineerd is en een niet-gevaccineerde groep). Ook hier geldt hoe dichterbij 1, hoe kleiner het verschil tussen de groepen.

3.3.2 Recent onderzoek bij kinderen

Een onderzoeksgroep uit Denemarken heeft recent studies uitgevoerd naar het effect van BCG-vaccinatie in Guinee-Bissau en in Denemarken. Eerder onderzoek van de groep is opgenomen in de meta-analyse van Higgins et al.⁴⁹

BCG-vaccinatie van kinderen met een geboortegewicht van minder dan 2.500 gram (n=4.172) in Guinee-Bissau resulteerde in verminderde sterfte

als gevolg van infecties na 28 dagen (*mortality rate ratio* (MRR) 0,57; 95% BI 0,35 – 0,93), maar niet in statistisch significant lagere algemene sterfte: MRR 0,70; 95% BI 0,47 – 1,04).⁵² Uit een meta-analyse van drie in Guinee-Bissau uitgevoerde studies bij kinderen met een geboortegewicht van minder dan 2500 gram (n=6.544) was er na vaccinatie wel minder sterfte in het algemeen: de MRR bedroeg na 3 dagen 0,55 (95% BI 0,32 – 0,93), na 28 dagen 0,62 (95% BI 0,46 – 0,83) en na 12 maanden 0,84 (95% BI 0,71 – 1,00).⁵²

Dergelijke resultaten bleken niet uit verschillende studies in Denemarken. BCG-vaccinatie van kinderen bij de geboorte (n=4.262) resulteerde ten opzichte van niet-gevaccineerde kinderen niet in een afname in door de ouder gerapporteerde infecties gedurende de eerste drie maanden (*incidence rate ratio* (IRR) 0,87 (95% BI 0,72 – 1,05) of in de periode van drie maanden tot één jaar (IRR 1,02 (95% BI 0,97 – 1,07)).⁵³ Uit andere analyses bij hetzelfde cohort kinderen tot de leeftijd van 15 maanden bleek dat BCG-vaccinatie niet resulteerde in een verminderde ziekenhuisopname in het algemeen gedurende deze periode (*hazard ratio* (HR) 1,05 (95% BI 0,93 – 1,18) of in ziekenhuisopname als gevolg van infectie (HR 0,99; 95% BI 0,85 – 1,15).^{54,55}

De auteurs noemen bij de redenen voor de verschillen in de onderzoeksresultaten uit Guinee-Buissau en Denemarken, de BCG-vaccinatiegraad onder de moeders van de onderzochte kinderen: in Guinee-Buissau was



die hoog, in Denemarken laag. Uit subanalyses blijkt dat in Denemarken BCG-vaccinatie van de moeder inderdaad van invloed is geweest. Onder kinderen van BCG-gevaccineerde moeders werden in de eerste drie maanden bij de gevaccineerde kinderen minder infecties door de ouders gerapporteerd dan bij de niet-gevaccineerde kinderen (IRR 0,62 (95% BI 0,39 – 0,98)).⁵³ In de periode van drie maanden tot één jaar was dit effect niet aantoonbaar. Daarnaast werden in de groep met BCG-gevaccineerde moeders, gevaccineerde kinderen minder vaak vanwege infecties in het ziekenhuis opgenomen (HR 0,65; 95% BI 0,45 – 0,94) dan niet-gevaccineerde kinderen. In de groep met niet-gevaccineerde moeders was er geen effect.⁵⁵ Een andere reden die de bevindingen kan verklaren is de keuze voor ziekenhuisopname als uitkomstmaat.⁵⁴ Vanuit het oogpunt van mogelijke impact op *public health* is deze keuze wellicht te verdedigen, maar door de relatief hoge incidentie van ziekenhuisopnames in Denemarken is deze maat mogelijk niet specifiek genoeg om een effect van BCG-vaccinatie te detecteren.

In een in Zuid-Afrika uitgevoerde fase 2-RCT bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) die neonatale BCG-vaccinatie hadden ontvangen zijn de werkzaamheid en veiligheid van een subunit vaccin tegen tuberculose (n=308) vergeleken met revaccinatie met BCG (n=312) en met placebo (n=310).⁵⁶ De onderzoekers melden bij de bespreking van de veiligheid van de vaccins dat ontsteking van de bovenste luchtwegen statistisch significant minder vaak optrad na revaccinatie met BCG (2,1%) dan na vaccinatie

met het subunit vaccin (9,4%) of placebo (7,9%). De auteurs gaan verder niet in op deze bevinding. In een ingezonden brief noemen Nederlandse onderzoekers de *innate immunity* (het aangeboren afweersysteem) als mogelijke oorzaak voor dit verschil.⁵⁷

3.3.3 Onderzoek bij volwassenen BCG en luchtweginfecties in het algemeen

Er zijn zeer weinig onderzoekgegevens beschikbaar over de klinische effecten van BCG-vaccinatie bij volwassenen. Er zijn de commissie drie onderzoeken bekend, met soms kleine onderzoeksgroepen.

In Japan is onderzoek naar BCG-vaccinatie uitgevoerd bij 155 bewoners van een verpleeghuis.⁵⁸ Op basis van de uitslag van een tuberculinetest werd de groep verdeeld in een negatieve groep en een (eerste) positieve groep (n=41). De negatieve groep werd gevaccineerd met BCG en op basis van een daarop volgende tuberculinetest verdeeld in een definitief negatieve groep (n=44) en een tweede positieve groep (n=67).^a

De groepen werden vervolgens twee jaar gevolgd. Na die periode bleek longontsteking te zijn opgetreden bij 6 personen uit de eerste positieve groep (15%), bij 9 personen uit de tweede positieve groep (13%) en bij 19 personen uit de negatieve groep (43%). Het verschil tussen de beide

^a De drie groepen samen tellen 152 mensen en geen 155. Het is de commissie niet duidelijk waar dit verschil op berust.



positieve groepen samen (15/108) en de negatieve groep (19/44) was statistisch significant ($p=0,03$).

In Indonesië is een als *randomized controlled trial* gerapporteerd onderzoek naar BCG-vaccinatie uitgevoerd bij 34 personen tussen de 60 en 75 jaar oud.⁵⁹ 17 personen werden in een periode van drie maanden drie keer gevaccineerd met BCG, de controlegroep kreeg een placebo.

In de resultaten wordt vermeld dat gedurende de eerste zes maanden na de derde vaccinatie acute ontsteking van de bovenste luchtwegen twee keer optrad in de BCG-gevaccineerde groep en drie keer in de placebo-groep. De auteurs melden echter eveneens dat acute ontsteking van de bovenste luchtwegen optrad bij 2 van de 17 BCG-gevaccineerde personen en bij 10 van de 17 placebo-gevaccineerde personen.

In Griekenland werd een gerandomiseerd klinisch onderzoek uitgevoerd naar het effect van BCG-vaccinatie op infecties bij ouderen (de zogeheten *ACTIVATE-trial*).⁶⁰ 198 personen van boven de 60 jaar oud die om diverse redenen in het ziekenhuis waren opgenomen, werden na ontslag gevaccineerd met BCG of placebo. De deelnemers werden gedurende 12 maanden gevolgd om het optreden van infecties in kaart te brengen. De COVID-19 pandemie was aanleiding voor een interimanalyse bij alle patiënten, onder wie 72 patiënten die BCG-vaccinatie ontvingen en 78 controles met een complete follow-up van 12 maanden. De tijd tot het optreden van een infectie in de BCG-gevaccineerde groep was langer

dan in de controlegroep (HR 0,53 (95% BI 0,28 – 0,99)). De incidentie van tenminste één nieuwe infectie in de onderzoeksperiode was 25,0% (95% BI 16,4 – 36,2) in de BCG-gevaccineerde groep en 42,3% (95% BI 31,9 – 53,4) in de controlegroep (*odds ratio (OR)* 0,46 (0,23-0,91)). Voor luchtweginfecties was de incidentie 8,3% in de BCG-groep en 30,1% in de controlegroep (OR: 0,20 (0,08-0,54)).

Deze studies suggereren dat BCG-vaccinatie een beschermend effect op luchtweginfecties bij volwassenen zou kunnen hebben.

BCG en COVID-19

Epidemiologisch onderzoek

Recent is een eerste publicatie van epidemiologisch onderzoek verschenen naar de associatie tussen (vroeg) BCG-vaccinatie en COVID-19.⁶¹

BCG-vaccinatie werd tussen 1955 en 1982 in Israël standaard aangeboden aan alle pasgeborenen, na die tijd alleen aan immigranten afkomstig uit landen met een hoge incidentie van tuberculose. Testen voor SARS-CoV-2 werden aangeboden aan alle patiënten met verschijnselen die op COVID-19 duiden. De onderzoekers vergeleken de testuitslagen van een groep mensen geboren in de jaren 1979 tot 1981 ($n=3.064$) met die van een groep mensen geboren in de jaren 1983 tot 1985 ($n=2.869$). In de oudste (BCG-gevaccineerde) groep waren omgerekend 121 per 100.000 mensen positief, in de tweede (niet-gevaccineerde) 100 per 100.000 (verschil 21, 95% BI -10 – 50). Ernstige ziekte als gevolg van



COVID-19 trad in beide groepen één keer op. De auteurs concluderen dat het onderzoek geen aanwijzingen geeft dat vroege BCG-vaccinatie een beschermend effect heeft op COVID-19 bij volwassenen.

Ecologische studies

Sinds de uitbraak van SARS-CoV-2 zijn verschillende artikelen gepubliceerd (deels zonder *peer review*) die een link leggen tussen de pandemie en BCG-vaccinatie.⁶²⁻⁷¹ De artikelen beschrijven de resultaten van ecologische studies, waarin gegevens over ziektegevallen en sterfte als gevolg van COVID-19 werden vergeleken tussen landen met en zonder BCG-vaccinatie. In al deze artikelen wordt beschreven dat in landen met universele BCG-vaccinatie het aantal ziektegevallen en de sterfte lager is dan in landen zonder die vaccinatie. In veel gevallen wordt geconcludeerd dat dit komt door BCG-vaccinatie en dat BCG-vaccinatie effectief zou kunnen zijn tegen COVID-19.

Hoewel de resultaten van de ecologische studies overeenkomen, leveren deze studies geen overtuigend bewijs voor een beschermend effect van vaccinatie. Dit heeft te maken met de methodologische beperkingen die aan ecologische studies verbonden zijn. Er zijn inmiddels ook verschillende publicaties verschenen die vraagtekens zetten bij de methodologie en conclusies van de studies.⁷²⁻⁷⁶ Zo kan een onderzoek op populatieniveau (universele BCG-vaccinatie en sterftcijfers) geen bewijs leveren voor effecten op individueel niveau (werkzaamheid van het vaccin tegen

COVID-19).⁷⁷ Daarnaast kunnen er veel verschillende variabelen zijn die (een deel van) de samenhang kunnen verklaren, maar die in de analyses niet (allemaal) zijn meegenomen. Voorbeelden daarvan zijn verschillen in demografie, gezondheidszorg, gezondheidsstatus, populatiedichtheid en testcapaciteit en –beleid in de vergeleken landen. Ook bestaat er onzekerheid over de kwaliteit en accuraatheid van de gegevens waarmee de analyses zijn uitgevoerd. Mogelijk leidt dit tot vertekening, bijvoorbeeld wanneer het aantal sterfgevallen ondergerapporteerd is, omdat niet is vastgesteld dat de doodsoorzaak een infectie met SARS-CoV-2 was. De commissie merkt hier tot slot bij op dat het in het ecologische onderzoek gaat om een effect bij volwassenen van een op (zeer) jonge leeftijd toegediende BCG-vaccinatie. De commissie acht het onwaarschijnlijk dat het non-specifieke effect van BCG-vaccinatie dermate lang aanhoudt (zie paragraaf 3.3.4).

3.3.4 Duur van werkzaamheid

Aan de non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie ligt het aangeboren immuunsysteem ten grondslag. In algemene zin vertoont dit systeem, net als het specifieke immuunsysteem, met het ouder worden een afname in het functioneren (de zogeheten immunosenescence).⁷⁸ Die afname zorgt bij het aangeboren immuunsysteem voor een verminderde eerste respons na infectie met pathogene virussen en bacteriën, en leidt tot een verminderde integratie met en beïnvloeding van het specifieke immuunsysteem.



Naar de duur van de non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie is laboratoriumonderzoek uitgevoerd. Bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 20-36 jaar, n=20) die vanwege hun werk een BCG-vaccinatie moesten laten uitvoeren, werd bloed verzameld voorafgaand aan de vaccinatie en op verschillende momenten daarna, tot uiterlijk een jaar later.⁷⁹ Het bloed werd onderzocht op verschillende parameters die duiden op een non-specifiek effect (expressie van oppervlakte-antigenen, productie van cytokines na stimulatie). Na dat jaar was een deel, maar niet alle, van de onderzochte parameters nog steeds verhoogd ten opzichte van de meting voorafgaand aan de BCG-vaccinatie.^a

In de eerder besproken meta-analyse van onderzoek naar het (non-specifieke) effect van BCG-vaccinatie op sterfte bij kinderen (zie paragraaf 3.3.2), lijkt er sprake te zijn van een afname in het effect in de loop van een jaar.⁵²

Op basis van bovenstaande gegevens uit laboratoriumonderzoek concludeert de commissie dat, voor zover er sprake is van non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie, deze ten minste een jaar aanhouden. Over een langere termijn kan de commissie geen uitspraak doen.

^a Mononucleaire cellen uit het perifere bloed vertoonden na in-vitrostimulatie een toegenomen productie van interferon-gamma (factor 7) en van de interleukines 17 en 22 (factor 2 tot 3). De monocytten vertoonden een gemiddeld verdubbelde expressie van CD4, CD11b, Toll-like receptor 4, en C-type lectin receptor MR.

3.4 Veiligheid

3.4.1 Veiligheid algemeen

Bij bijwerkingen na BCG-vaccinatie wordt onderscheid gemaakt tussen lokale reacties en reacties als gevolg van verspreiding van de bacteriën uit het vaccin in het lichaam, meestal als gevolg van het onjuist toedienen van het vaccin. Lokale reacties zijn niet ernstig, maar kunnen wel lang aanhouden. Verspreiding van de bacteriën uit het vaccin en als gevolg daarvan het optreden van bijvoorbeeld osteomyelitis of BCG-ziekte zijn veel ernstiger, maar zeldzaam. BCG-ziekte treedt tussen de 1,56 en 4,29 keer op per miljoen doses vaccin,⁸⁰ voornamelijk bij kinderen met onbehandelde hiv of een primaire immunodeficiëntie.⁴⁰ BCG-vaccins van verschillende fabrikanten bevatten soms verschillende *Mycobacterium bovis* stammen, waardoor er variatie op kan treden in bijwerkingenpatroon na vaccinatie.⁴⁰

In het advies over vaccinatie tegen tuberculose uit 2011 beoordeelde de Gezondheidsraad de BCG-vaccinatie als veilig, en in het meest recente *position paper* over BCG doet de WHO hetzelfde.^{39,40} Storingen in de afweer, bijvoorbeeld als gevolg van een primaire immunodeficiëntie of onbehandelde infectie met hiv, vormen een contra-indicatie.³⁸

Het overgrote deel van de gegevens over de veiligheid van BCG is gebaseerd op de toepassing van het vaccin bij (pasgeboren) kinderen. Er zijn zeer weinig gegevens voor volwassenen, hoewel het vaccin ook bij



hen gebruikt wordt om tuberculose tegen te gaan. In sommige van de eerder besproken publicaties over onderzoek naar BCG bij volwassenen wordt wel vermeld dat serieuze bijwerkingen niet zijn opgetreden, maar de aantallen onderzochte personen zijn te klein om conclusies aan te kunnen verbinden.^{46,56} Uit de ACTIVATE-trial (zie paragraaf 3.2.3) komen geen aanwijzingen naar voren dat bijwerkingen na BCG-vaccinatie vaker zouden optreden dan bij controles.⁶⁰

3.4.2 Veiligheid in relatie tot COVID-19

Recent is een eerste onderzoek naar BCG-vaccinatie in relatie tot COVID-19 gepubliceerd.⁸¹ Het betreft een retrospectieve cohortstudie naar de veiligheid van BCG-vaccinatie bij personen die veelal tussen april 2017 en juni 2018 zijn gevaccineerd met BCG (n=309). Zij werden vergeleken met een controlegroep (n=197). Analyse vond plaats op basis van zelf-rapportage over mogelijke COVID-19 gerelateerde ziekte en symptomen gedurende de periode van 27 februari 2020 (de datum van de eerste positieve testuitslag voor SARS-CoV-2 in ons land) en 31 mei 2020. De BCG-gevaccineerde groep bevatte meer mensen die jonger waren dan 60 jaar, meer mensen die in de gezondheidszorg werkten en meer mensen die in contact waren geweest met SARS-CoV-2 geïnfecteerde individuen. Een bevestigde infectie met SARS-CoV-2 trad in beide groepen bij ongeveer 1% van de deelnemers op. In geen van beide groepen werd ziekenhuisopname gedurende de onderzoeksperiode gemeld. De incidentie van zelf-gerapporteerde ziekte in de BCG-gevaccineerde

groep (20%) was statistisch significant lager dan in de controlegroep (31%): *odds ratio* 0,58 (betrouwbaarheidsinterval onbekend). De auteurs concluderen dat recente BCG-vaccinatie niet is geassocieerd met toegenomen optreden of ernst van COVID-19 en veilig is. Ten aanzien van de gunstige effecten van BCG tekenen zij hier bij aan dat voorzichtigheid bij de interpretatie van de gegevens geboden is door het retrospectieve karakter van de studie, de relatief kleine onderzoeksgroepen, de mogelijkheid van het optreden van bias en het feit dat microbiologische analyse bij de meerderheid van de onderzochte personen niet is uitgevoerd. De commissie ziet hierbij als aanvullend punt dat de meerderheid van de vaccinaties tenminste anderhalf jaar voor de uitbraak van COVID-19 plaatsvond; het is daarom niet met zekerheid te zeggen dat er nog een non-specifiek effect te verwachten is.

De commissie heeft in het algemeen geen redenen om te veronderstellen dat het veiligheidsprofiel van BCG-vaccinatie bij gezonde volwassenen anders zal zijn dan bij kinderen. Uiteraard moet bij vaccinatie wel rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verminderde afweer bij de te vaccineren persoon. Bij de inzet van BCG-vaccinatie bij COVID-19 speelt echter een andere factor een rol die te maken heeft met het specifieke ziektebeeld van COVID-19. De ernstigste ziektebeelden bij infectie door SARS-CoV-2 ontstaan door hyperreactiviteit van het immuunsysteem (zie paragraaf 2.2.1). Ook bij andere pathogene coronavirussen zoals *severe acute respiratory syndrome CoV*



(SARS-CoV) en *Middle East respiratory syndrome CoV* (MERS-CoV) kan dit optreden.⁸² Het is niet uit te sluiten dat gebruik van BCG – dat het aangeboren immuunsysteem activeert – bij met name (kwetsbare) ouderen en personen met een onderliggende aandoening zou kunnen leiden tot een verergering van het ziektebeeld (de zogenoemde *disease enhancement*). Een gedegen analyse van de veiligheid bij het gebruik van dit vaccin voor dit ziektebeeld is daarom extra belangrijk.⁸³

3.5 Kosteneffectiviteit

De commissie kan wegens het ontbreken van gegevens over werkzaamheid en effectiviteit geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit van eventuele inzet van BCG-vaccinatie met als doel COVID-19 tegen te gaan of te verminderen.

3.6 Aanvaardbaarheid

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt bepaald aan de hand van de verhouding tussen de gezondheidswinst als gevolg van bescherming door vaccinatie tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). Bij BCG-vaccinatie met als doel COVID-19 tegen te gaan of te verminderen zijn er volgens de commissie vooralsnog te weinig gegevens beschikbaar over zowel het nut als het risico van de vaccinatie. Bij de huidige stand van wetenschap kan de commissie dan ook geen uitspraak doen over de aanvaardbaarheid. Voor de commissie speelt ook mee dat inzet van de vaccinatie bij een

eventuele geringe werkzaamheid of mogelijke nadelige gevolgen kan leiden tot een daling in het vertrouwen in vaccinatie in het algemeen. Er spelen bij de beoordeling van de aanvaardbaarheid van BCG-vaccinatie in relatie tot COVID-19 twee complicerende factoren die, als er in de toekomst voldoende gegevens over nut en risico van de vaccinatie beschikbaar zijn, ook door de commissie zullen worden meegewogen. Ten eerste is het BCG-vaccin in Nederland geregistreerd voor actieve immunisatie tegen tuberculose. Adviseren voor toepassing bij COVID-19 is daarmee adviseren voor zogeheten *off label* gebruik. Dat is niet gebruikelijk, maar kan in bepaalde gevallen wel overwogen worden.^a Ten tweede wordt het BCG-vaccin wereldwijd op grote schaal ingezet om tuberculose tegen te gaan. Er zijn in het verleden tekorten geweest in de voorraden vaccin, en er zijn aanwijzingen dat deze tekorten tot een toename in tuberculeuze meningitis bij niet-gevaccineerde kinderen hebben geleid.^{86,87} Een grootschalige (wereldwijde) snelle toename van het gebruik van BCG om COVID-19 te bestrijden zou kunnen leiden tot onvoldoende beschikbaarheid van het vaccin in landen waar BCG-vaccinatie noodzakelijk is om tuberculose bij kinderen tegen te gaan.

^a In het verleden heeft de Gezondheidsraad slechts zeer sporadisch geadviseerd om vaccins te gebruiken buiten de registratie. In 2010 adviseerde de Gezondheidsraad het in ons land niet geregistreerde vaccin tegen Q-koorts beschikbaar te stellen voor verschillende door haar gedefinieerde categorieën hart- en vaatpatiënten met een toegenomen risico op complicaties bij Q-koorts.⁸⁴ De toenmalige commissie definieerde de vaccinatie als zorg voor de individuele patiënt. In 2015 adviseerde de Gezondheidsraad vaccinatie tegen Q-koorts aan te bieden aan werknemers met een verhoogde kans op extreme blootstelling aan de voor Q-koorts verantwoordelijke bacterie en aan werknemers met een bij blootstelling verhoogde kans op een ernstiger beloop van de ziekte.⁸⁵ Het betreffende vaccin was in Australië wel voor dit gebruik geregistreerd.



04

onderzoek naar BCG-vaccinatie bij COVID-19



In de afgelopen maanden zijn verschillende klinische trials gestart waarin onderzocht wordt of BCG-vaccinatie werkzaam is bij COVID-19. De trials worden meestal uitgevoerd bij zorgpersoneel en in beperkte mate bij ouderen en bij mensen met onderliggende aandoeningen, en zijn vooral gericht op effecten op de ziektelast. De trials zullen belangrijke inzichten opleveren, maar er zijn ook beperkingen aan verbonden die van invloed kunnen zijn op de beoordeling van de werkzaamheid. Beoordeling van de veiligheid van BCG-vaccinatie in relatie tot COVID-19 kan in de trials maar in beperkte mate plaatsvinden en zal vanwege het specifieke ziektebeeld van COVID-19 nauwkeurig moeten worden onderzocht. Omdat het vaccin vooralsnog alleen in klinische trials wordt aangeboden, kan de effectiviteit in de te vaccineren populatie voorlopig niet bepaald worden. Als het vaccin werkzaam blijkt, kan dit met vervolgonderzoek in de populatie worden bepaald.

4.1 Klinische trials

Om te bepalen of BCG-vaccinatie werkzaam is bij COVID-19 zijn gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische trials (RCT's) nodig. In dergelijke trials wordt gemeten hoeveel personen uit de gevaccineerde groep en hoeveel personen uit de controlegroep de ziekte oplopen. Wanneer het verschil in het optreden van ziekte tussen beide groepen voldoende groot is, kan worden vastgesteld dat het vaccin werkzaam is. Vaak wordt tegelijkertijd ook onderzoek gedaan naar de veiligheid van het vaccin door het optreden van bijwerkingen in beide groepen te vergelijken.

Sinds de uitbraak zijn in verschillende landen klinische trials (RCT's) naar BCG-vaccinatie opgezet. In Nederland gaat het om vier studies: twee studies onder ouderen en twee onder zorgpersoneel. Tabel 1 geeft een overzicht van deze geregistreerde klinische trials (tot 4 september 2020).^{88,89} De meeste van deze studies zijn inmiddels gestart. Van één trial is de inclusie gereed. De overige studies zullen naar verwachting op korte termijn starten met de inclusie van deelnemers.

Bij twaalf van de negentien trials bestaat de onderzoeksgroep uit zorgpersoneel. In totaal zullen ongeveer 21.000 zorgverleners uit dertien verschillende landen deelnemen aan de trials. Bij zes van die trials (n~15.000) is de belangrijkste uitkomstmaat het optreden van COVID-19, in een periode van 6 tot 12 maanden na vaccinatie. Bij vier trials is het aantal dagen ziekteverzuim de belangrijkste uitkomstmaat (n~5.200), waarbij dat ziekteverzuim niet door COVID-19 veroorzaakt hoeft te zijn. Bij één trial gaat het om het aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19 en bij een andere om een levensbedreigende COVID-19-infectie of sterfte door COVID-19. Als secundaire uitkomstmaten worden onder andere meegenomen: infecties met SARS-CoV-2 en ziekenhuisopnames, IC-opnames en sterfte door COVID-19. Hoewel de resultaten op de primaire eindpunten ook een beeld zullen geven van de veiligheid van vaccinatie bij COVID-19, vermelden slechts twee trials de veiligheid van het vaccin als secundair eindpunt. Om de zeggingskracht over de werkzaamheid van BCG-vaccinatie te vergroten zal ook een *live sequential* meta-analyse van



deze trials worden uitgevoerd, waarbij (interim)data van verschillende trials worden gecombineerd.⁹⁰

Vijf trials onderzoeken de effecten van BCG-vaccinatie bij ouderen, waarvan drie bij kwetsbare ouderen. Eén trial onderzoekt bij 50-plussers (n=~900) met een onderliggende aandoening luchtwegklachten tot 3 maanden na vaccinatie. Deze luchtwegklachten hoeven niet aan COVID-19 gerelateerd te zijn. Eén trial is gericht op COVID-19 of luchtweginfecties bij ongeveer 5.200 60-plussers met een chronische aandoening of een recente ziekenhuisopname na een medische ingreep tot 6 maanden na vaccinatie. Een derde trial vindt plaats bij verpleeghuisbewoners van 70 jaar en ouder (n=~2.100) en onderzoekt tot een jaar na vaccinatie de effecten op (ernstige) COVID-19. Twee trials vinden plaats bij gezonde 60-plussers. Eén is gericht op ziekenhuisopnames als gevolg van COVID-19 tot een jaar na vaccinatie (n=~2.000). De ander onderzoekt het effect op het aantal dagen met een ernstige luchtweginfectie tot 6 maanden na vaccinatie. De luchtweginfecties hoeven niet door COVID-19 veroorzaakt te worden.

Eén trial includeert ongeveer 3.000 politieagenten om het effect te onderzoeken op zelf-gerapporteerde SARS-CoV-2-infecties tot 7 maanden na vaccinatie. Eén trial includeert ongeveer 1.000 COVID-19-patiënten en onderzoekt het effect op het ziektebeloop na vaccinatie. De veiligheid van vaccinatie wordt in deze studie als secundair eindpunt meegenomen.



Tabel 1: Overzicht klinische trials BCG-vaccinatie en COVID-19^{88,89}

land	vergelijking	primaire uitkomstmaten	secundaire uitkomstmaten	tijdspanne primaire uitkomst	beoogd aantal deelnemers	populatie
Nederland	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	ziekteverzuim (aantal dagen om elke reden)	o.a. COVID-19, ziekenhuisopname en sterfte	6 maanden	1.500	zorgpersoneel, 18+ jaar
Australië, Nederland, Spanje	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	incidentie (ernstige) COVID-19	o.a. infectie SARS-CoV-2, ziekteverzuim, ziekenhuisopname, sterfte, luchtweginfecties	6 maanden	10.000	zorgpersoneel, 18+ jaar
Frankrijk	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	incidentie COVID-19	o.a. ziekenhuisopname, infectie SARS-CoV-2, luchtweginfecties, ziekteverzuim	6 maanden	1.120	zorgpersoneel, 18+ jaar
Duitsland	BCG [#] vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	ziekteverzuim (aantal dagen) door luchtweginfectie	o.a. infectie SARS-CoV-2, sterfte, ziekenhuisopname	8 maanden	1.200	zorgpersoneel, 18+ jaar
Denemarken	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	ziekteverzuim (aantal dagen om elke reden)	o.a. COVID-19, ziekenhuisopname, sterfte	6 maanden	1.500	zorgpersoneel, 18+ jaar
Hongarije	BCG vs. placebo	ziekteverzuim (aantal dagen) door COVID-19	o.a. incidentie COVID-19, ziekteverzuim, ziekenhuisopname, sterfte	6 maanden	1.000	zorgpersoneel, 18+ jaar
Polen	BCG vs. placebo	sterfte en levensbedreigende COVID-19-infectie	o.a. COVID-19-symptomen, infectie SARS-CoV-2, ziekenhuisopname	18 maanden	1.000	zorgpersoneel, 25+ jaar
VS	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	incidentie COVID-19	klinisch beloop	6 maanden	1.800	zorgpersoneel, 18-75 jaar
Colombia	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	incidentie COVID-19	ernstige COVID-19, sterfte, veiligheid, infectie SARS-CoV-2	12 maanden	1.000	zorgpersoneel, 18-65 jaar
Mexico	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	incidentie COVID-19	o.a. ziekenhuisopname, sterfte, serologie IgG, IgM, veiligheid	6 maanden	908	zorgpersoneel, 18+ jaar
Zuid-Afrika	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	ziekenhuisopname door COVID-19	o.a. infectie SARS-CoV-2, luchtweginfecties, ziekenhuisopname, sterfte	12 maanden	500	zorgpersoneel, 18+ jaar
Egypte	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	incidentie COVID-19	ziekteverzuim, ziekenhuisopname, sterfte	9 maanden	900	zorgpersoneel, 18+ jaar
Canada	BCG [#] vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	incidentie zelf-gerapporteerde SARS-CoV-2-infectie	o.a. ziekenhuisopname, sterfte, secundaire infecties	7 maanden	3.626	werknemers van politie eenheden, 18+ jaar
Griekenland*	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	luchtwegklachten	serologie IgG, IgM	3 maanden	900	50+ jaar met hartziekte en/of COPD en/of Charlson's comorbidity index (CCI) >3
Nederland	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	COVID-19 of luchtweginfecties	o.a. infecties SARS-CoV-2, luchtweginfecties, influenza infecties, ziekenhuisopnames, veiligheid, sterfte	6 maanden	5.200	60+ jaar met een chronische ziekte of met recente ziekenhuisopname na medische ingreep



land	vergelijking	primaire uitkomstmaten	secundaire uitkomstmaten	tijdspanne primaire uitkomst	beoogd aantal deelnemers	populatie
Nederland [§]	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	ziekenhuisopname COVID-19	o.a. duur ziekenhuisopname, infectie SARS-CoV-2, sterfte	12 maanden	2.014	60+, zelfstandig wonend
Duitsland	BCG [#] vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	ernstige luchtweginfectie (aantal dagen)	o.a. infectie SARS-CoV-2, ziekenhuisopname, sterfte	6 maanden	2.038	60+ jaar
VS	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	(ernstige) COVID-19	o.a. infectie SARS-CoV-2, (ernstige) symptomen, luchtweginfecties, sterfte	12 maanden	2.100	70+ jaar, woonachtig in een verpleeghuis
Brazilië	BCG vs. placebo (fysiologische zoutoplossing)	klinisch beloop COVID-19	virus klaring, serologie IgA, IgG, IgM, veiligheid	1,5 maand	1.000	COVID-19-patiënten, 18+ jaar

[#] experimenteel BCG-vaccin (VPM1002)

^{*} vervolg van ACTIVATE-trial

[§] inclusie gereed

4.2 Kansen en beperkingen

De klinische trials zullen naar verwachting in 2021 resultaten opleveren die inzicht geven in de werkzaamheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19. De belangrijkste uitkomstmaten zijn het optreden van COVID-19 en infecties met SARS-CoV-2. Hieraan gerelateerde uitkomstmaten zoals ziekenhuisopname en sterfte als gevolg van COVID-19 kunnen relevante inzichten opleveren over de mate waarin vaccinatie een ernstig beloop kan tegengaan. Meta-analyses en andere vormen van *evidence* synthese van de verschillende uitkomstmaten kunnen de zeggingskracht van de onderzoeksresultaten vergroten en zijn belangrijk voor de generaliseerbaarheid.

4.2.1 Werkzaamheid

Aan de klinische trials zijn ook beperkingen verbonden, die van invloed zijn op de beoordeling van de werkzaamheid. De meeste trials meten de

werkzaamheid binnen een half jaar na vaccinatie. Het is belangrijk om in een pandemische situatie op korte termijn naar werkzaamheid te kijken, maar tegelijkertijd leidt een korte follow-up in combinatie met een gebrek aan gegevens uit eerder onderzoek ertoe dat er geen degelijk onderbouwde uitspraken gedaan kunnen worden over de duur van de werkzaamheid. Een andere mogelijke beperking betreft de circulatie van SARS-CoV-2. Weinig circulatie van het virus is gunstig, maar leidt er ook toe dat met het beoogde aantal deelnemers binnen de termijn van de trials niet bepaald kan worden of het vaccin (voldoende) werkzaam is. Dit doet zich voornamelijk voor in de landen waar circulatie van het virus (sterk) is gereduceerd.

Andere methodologische aspecten die de beoordeling van de werkzaamheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19 kunnen beïnvloeden zijn de verschillende uitkomstmaten die gebruikt worden en de manier waarop



deze gemeten worden. Zo is een deel van de trials gericht op het effect van vaccinatie op COVID-19, terwijl andere gericht zijn op luchtweg-infecties in het algemeen of op ziekteverzuim, al dan niet veroorzaakt door COVID-19. Enerzijds is dit een beperking voor de meta-analyse, anderzijds kan dit inzicht opleveren in de werkzaamheid ten aanzien van verschillende relevante uitkomstmaten. In de trials waarin specifiek naar SARS-CoV-2-infecties gekeken wordt, kan de mate waarin onder deelnemers getest wordt op de aanwezigheid van een infectie verschillen. Dit kan invloed hebben op (de vergelijkbaarheid van) de resultaten van de verschillende trials. Ook het gebruik van vragenlijsten en zelfrapportage versus objectieve methodes kan van invloed zijn op de resultaten. Bij het meten van de uitkomstmaten speelt ook mee dat door de vorming van een zweertje na BCG-vaccinatie mogelijk duidelijk is of deelnemers gevaccineerd zijn met het vaccin of met een placebo. Er is in dat geval geen sprake meer van blindering en dit kan de uitkomsten beïnvloeden. Dit effect zal naar verwachting minder van invloed zijn op ernstige klachten dan op milde klachten en speelt geen rol bij objectieve uitkomstmaten zoals ernstige morbiditeit (ziekte) en sterfte. Een meta-analyse kan behulpzaam zijn om de werkzaamheid te beoordelen, maar de verschillen tussen de trials (heterogeniteit) kunnen, zoals eerder vermeld, zo'n analyse bemoeilijken. In een bredere *evidence* synthese kunnen verschillen in eindpunten en onderzoekspopulaties tussen trials echter juist benut worden ten behoeve van de generaliseerbaarheid.

Een andere beperking van de trials betreft de onderzoekspopulaties. De meeste trials worden uitgevoerd onder zorgpersoneel. Dit is een belangrijke risicogroep vanwege hun verhoogde kans op blootstelling aan SARS-CoV-2. Een andere belangrijke risicogroep zijn (kwetsbare) ouderen, vanwege hun grotere kans op een ernstig beloop. In vijf trials, waarvan drie bij kwetsbare ouderen, wordt vaccinatie bij deze groepen onderzocht. Het is onzeker of dit voldoende bewijs over de werkzaamheid bij deze groepen zal opleveren. Extrapolatie van onderzoeksresultaten verkregen bij zorgpersoneel is niet zonder meer mogelijk, onder meer vanwege de mogelijkheid dat (kwetsbare) ouderen door immunosenescence anders reageren op de vaccinatie.

De beoordeling of BCG-vaccinatie voldoende werkzaam is om vaccinatie te overwegen, zal uiteindelijk afhangen van de resultaten van de trials en de wetenschappelijke kwaliteit daarvan. Daarnaast is de epidemiologische situatie een belangrijke factor. Wanneer het aantal ziektegevallen en ziekenhuisopnames als gevolg van COVID-19 sterk stijgt, zal de mogelijkheid van vaccinatie van risicogroepen zoals zorgpersoneel eerder overwogen worden dan wanneer het aantal ziektegevallen stabiel laag blijft, of afneemt.

4.2.2 Effectiviteit

Naast de werkzaamheid is ook de effectiviteit van de vaccinatie in de praktijk een criterium uit het beoordelingskader (Bijlage A). Deze vorm van effectiviteit wordt op twee niveaus beschreven, namelijk 1) de reductie van



de ziektelast binnen de gevaccineerde populatie en 2) de reductie van ziektelast in de gehele populatie (populatie-effect) na invoering van een vaccinatieprogramma. Hiervoor wordt in de wetenschappelijke literatuur de term *impact* gebruikt. De effectiviteit in de gevaccineerde populatie en impact kunnen niet bepaald worden met de resultaten van de klinische trials. Daarvoor is gebruik buiten een gecontroleerde onderzoekssetting vereist. Mocht BCG-vaccinatie voldoende werkzaam en veilig blijken en ingezet worden bij COVID-19, dan kunnen met vervolgonderzoek in de populatie de effectiviteit en impact worden bepaald.

4.2.3 Veiligheid

De veiligheid van BCG-vaccins bij COVID-19 komt deels tot uiting in de resultaten van de primaire uitkomstmaten, maar wordt in slechts vier trials specifiek als secundaire uitkomstmaat vermeld. Hoewel de commissie in het algemeen geen reden heeft om te veronderstellen dat het vaccin voor volwassenen onvoldoende veilig is, is er vanwege het specifieke ziektebeeld van COVID-19 aanleiding om de veiligheid nauwkeurig te onderzoeken (zie paragraaf 3.4). Onderzoekers van trials zijn in het algemeen wel verplicht om ernstige bijwerkingen te monitoren. Mochten ernstige bijwerkingen frequent optreden, dan zal dat uit de trials en meta-analyse blijken. Het is echter niet uit te sluiten dat er zeldzame bijwerkingen kunnen optreden die pas aan het licht komen bij gebruik op grote(re) schaal en nauwkeurige monitoring.



05 conclusie en aanbevelingen



Bij de huidige stand van wetenschap stelt de commissie vast dat er vooralsnog te weinig gegevens beschikbaar zijn om de werkzaamheid en veiligheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19 te kunnen beoordelen.

De commissie adviseert daarom het nu lopende of binnenkort te starten onderzoek af te wachten. Zij zal het onderzoek volgen en na het beschikbaar komen van voldoende wetenschappelijke gegevens de situatie opnieuw beoordelen. In het verlengde daarvan wijst zij op een aantal punten die bij de uiteindelijke beoordeling en eventuele uitvoering nadere aandacht behoeven.

5.1 Stand van wetenschap

De commissie heeft de stand van wetenschap met betrekking tot de non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie in kaart gebracht. Daaruit komt de suggestie naar voren dat er mogelijk beschermende effecten te verwachten zijn van BCG-vaccinatie op luchtweginfecties, inclusief COVID-19. Er zijn echter dermate weinig gegevens beschikbaar dat de beoordeling van verschillende criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties (Bijlage A) op dit moment niet mogelijk is.

5.2 Onderzoek

De commissie heeft kennisgenomen van de verschillende klinische trials naar de werkzaamheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19 die reeds gestart zijn of binnenkort starten. Zij verwacht dat de trials belangrijke inzichten zullen opleveren over de werkzaamheid. De commissie

adviseert dan ook de resultaten van deze trials af te wachten. Zij zal het onderzoek volgen en na het beschikbaar komen van voldoende wetenschappelijke gegevens de situatie opnieuw beoordelen.

De commissie verwacht dat op basis van de lopende trials niet alle vragen beantwoord zullen kunnen worden. Dat is voor een deel het gevolg van beperkingen van deze trials, maar komt ook doordat sommige vragen pas zijn te beantwoorden bij gebruik van een vaccin buiten een gecontroleerde onderzoekssetting. De vragen hebben betrekking op effectiviteit en impact buiten de gecontroleerde onderzoekssetting, de veiligheid bij COVID-19, de werkzaamheid bij specifieke groepen, zoals (kwetsbare) ouderen, en de duur van de werkzaamheid. Aanvullend onderzoek is daarvoor aangewezen, waarvan een deel, bij gebleken werkzaamheid, na de eventuele introductie van de vaccinatie uitgevoerd moet worden door middel van follow-up en monitoring. Ook centrale regie en coördinatie zijn groot belang, op zowel nationaal als internationaal niveau (WHO, *European Centre for Disease Prevention and Control*). De commissie onderschrijft de zorg van de *European Medicines Agency* (EMA) dat veel van de kleinere trials met geneesmiddelen voor COVID-19, waaronder vaccins, niet tot de robuuste resultaten zullen leiden waarop beleidsbeslissingen kunnen worden gebaseerd.⁹¹ Mede daarom zijn meta-analyse en andere vormen van *evidence* synthese van belang, en kan modelleringsonderzoek aangewezen zijn om inzicht te krijgen in de



populatie-effecten en doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van BCG-vaccinatie bij COVID-19.

5.3 Specifieke vaccins en beloop van de pandemie

Er wordt veel onderzoek gedaan naar vaccins die specifiek gericht zijn tegen SARS-CoV-2 en de ontwikkelingen lijken snel te gaan. Deze situatie heeft geleid tot een pleidooi van de WHO voor een gecoördineerde aanpak bij de ontwikkeling van een vaccin.⁹² De commissie adviseert om deze ontwikkelingen nauw te volgen en te betrekken bij de afweging over de inzet van BCG-vaccinatie. Dat geldt ook voor het beloop van de pandemie.

5.4 Implementatieaspecten

Als uit de resultaten van de trials blijkt dat BCG-vaccinatie bij COVID-19 voldoende werkzaam en veilig is om over te gaan tot (grootschalige) implementatie, zijn er twee aspecten waar volgens de commissie rekening mee moet worden gehouden.

5.4.1 Uitvoering

Grootschalige inzet van BCG-vaccinatie bij COVID-19 is niet eenvoudig te organiseren. Het RIVM schetst in een eerste verkenning van de uitvoering verschillende uitdagingen, zoals een mogelijk tekort aan uitvoerders en training van die uitvoerders (noodzakelijk vanwege de intracutane toediening van het vaccin).⁹³

5.4.2 Registratie en monitoring

Het RIVM vestigt ook de aandacht op het ontbreken van een vaccinatie-register voor BCG-vaccinatie.⁹³ Registratie is van groot belang om inzicht te krijgen in bijvoorbeeld de effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie. Mogelijk optredende zeer zeldzame ernstige bijwerkingen van BCG-vaccinatie zullen immers pas aan het licht komen bij vaccinatie op grote schaal. Monitoring van de veiligheid dient dan ook onderdeel van de registratie te zijn. Aandacht voor de veiligheid is vanwege het *off label* gebruik van het vaccin in deze situatie van extra belang.



literatuur



- ¹ Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. 2013; (2013/21):
- ² Gezondheidsraad. *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden*. Den Haag, 2007; publicatienr. 2007/02.
- ³ Haagmans BL, Timen A, Koopmans MPG. *Nieuw van de markt? Coronavirusuitbraak in Wuhan*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2020; 164(D4847):
- ⁴ Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *Novel Coronavirus – China*. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- ⁵ LCI RIVM (CIb). *Concept LCI Richtlijn COVID-19*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ⁶ LCI RIVM (CIb). *Aerogene verspreiding SARS-CoV-2 en ventilatiesystemen*. <https://lci.rivm.nl/aerogene-verspreiding-sars-cov-2-en-ventilatiesystemen-onderbouwing>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- ⁷ Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. *Jama* 2020; 324(8): 782-793.
- ⁸ LCI RIVM (CIb). *Inhoudelijke onderbouwing met betrekking tot a-, pre- en vroegsymptomatische transmissie SARS-CoV-2*. <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/onderbouwing-a-pre-vroegsymptomatische-transmissie>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ⁹ Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklov J. *The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus*. *J Travel Med* 2020; 27(2):
- ¹⁰ He W, Yi GY, Zhu Y. *Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis*. *J Med Virol* 2020:
- ¹¹ Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. *Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics*. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(9): e238-e244.
- ¹² Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. *Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020*. *Euro Surveill* 2020; 25(5):
- ¹³ LCI RIVM (CIb). *Inhoudelijke onderbouwing t.b.v. symptomatologie COVID-19 en consequenties voor testen en maatregelen*. <https://lci.rivm.nl/onderbouwing-symptomatologie>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ¹⁴ Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *J Pathol* 2020; 251(3): 228-248.
- ¹⁵ Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thusen JH, van Paassen J. *A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression*. *Mod Pathol* 2020:



- ¹⁶ Kerckhoffs MC, Soliman IW, Wolters AE, Kok L, van der Schaaf M, van Dijk D. *Langetermijnuitkomsten van IC-behandeling*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2016; 160(A9653):
- ¹⁷ Dofferhoof ASM, Swinkels A, Sprong T, Berk Y, Spanbroek M, Nabuurs-Franssen MH, et al. *Diagnostisch algoritme voor COVID-19 op de SEH*. Ned Tijdschr Geneesk 2020; 164(D5042):
- ¹⁸ Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). *Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2)*. <https://swab.nl/nl/covid-19>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ¹⁹ Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ²⁰ U.S. National Library of Medicine. *Database of clinical studies COVID-19*. ClinicalTrials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- ²¹ Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. *Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19*. Jama 2020; 324(2): 131-132.
- ²² Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis*. J Infect 2020; 81(2): e16-e25.
- ²³ Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet 2020; 395(10229): 1054-1062.
- ²⁴ Alberca RW, Oliveira LM, Branco A, Pereira NZ, Sato MN. *Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview*. Crit Rev Food Sci Nutr 2020: 1-15.
- ²⁵ Comunian S, Dongo D, Milani C, Palestini P. *Air Pollution and Covid-19: The Role of Particulate Matter in the Spread and Increase of Covid-19's Morbidity and Mortality*. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(12):
- ²⁶ Domingo JL, Rovira J. *Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections*. Environ Res 2020; 187: 109650.
- ²⁷ in 't Veen JCCM, Kappen JH, van Schayck OCP. *Luchtverontreiniging: een determinant voor COVID-19?* Ned Tijdschr Geneesk 2020; 164(D5153):
- ²⁸ Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ²⁹ RTL nieuws. *Eerste Nederlandse coronapatiënten hadden al klachten in januari*. <https://www.rtlnieuws.nl/nieuws/artikel/5140371/corona-cijfers-besmettingen-uitbraak-nederland-eerste-officieel>. Geraadpleegd: Juni 2020.



- ³⁰ RIVM. *Voorlopige resultaten Pienter Corona studie* <https://www.rivm.nl/pienter-corona-studie/voorlopige-resultaten>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ³¹ Sanquin. *Ongeveer 5,5% van bloeddonors heeft corona-antistoffen*. <https://www.sanquin.nl/over-sanquin/persberichten/2020/06/ongeveer-5-procent-van-bloeddonors-heeft-corona-antistoffen>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ³² Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). *6,3 duizend coronadoden vastgesteld in maart en april 2020*. <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/31/6-3-duizend-coronadoden-vastgesteld-in-maart-en-april-2020>. Geraadpleegd: September 2020.
- ³³ Stichting NICE. *COVID-19 op de Nederlandse Intensive Cares; Patiëntkarakteristieken en uitkomsten vergeleken met pneumonie patiënten op de IC in 2017-2019*. 7 september 2020. https://stichting-nice.nl/COVID_rapport.pdf. Geraadpleegd: September 2020.
- ³⁴ Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). *Sterfte in coronatijd*. <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/22/sterfte-in-coronatijd>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ³⁵ Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Geraadpleegd: September 2020.
- ³⁶ Our World in Data. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*. <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Geraadpleegd: September 2020.
- ³⁷ Wereldgezondheidsorganisatie. *Global tuberculosis report*. Wereldgezondheidsorganisatie: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- ³⁸ Tuberculosebestrijding CvP. *Richtlijn vaccinatie met Bacillus Calmette-Guérin tegen tuberculose*. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds, 2017.
- ³⁹ Gezondheidsraad. *Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011.
- ⁴⁰ Wereldgezondheidsorganisatie. *BCG vaccines: WHO position paper – February 2018*. Weekly epidemiological record 2018; 8(93):
- ⁴¹ LCI RIVM (Cib). *LCI Richtlijn Tuberculose*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tuberculose>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- ⁴² Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. *Trained immunity: a memory for innate host defense*. Cell Host Microbe 2011; 9(5): 355-361.
- ⁴³ Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. *Defining trained immunity and its role in health and disease*. Nat Rev Immunol 2020; 20(6): 375-388.
- ⁴⁴ Arts RJW, Moorlag S, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, et al. *BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity*. Cell Host Microbe 2018; 23(1): 89-100 e105.
- ⁴⁵ Blok BA, de Bree LCJ, Diavatopoulos DA, Langereis JD, Joosten LAB, Aaby P, et al. *Interacting, Nonspecific, Immunological Effects of Bacille Calmette-Guérin and Tetanus-diphtheria-pertussis Inactivated Polio*



- Vaccinations: An Explorative, Randomized Trial*. Clin Infect Dis 2020; 70(3): 455-463.
- ⁴⁶ Leentjens J, Kox M, Stokman R, Gerretsen J, Diavatopoulos DA, van Crevel R, et al. *BCG Vaccination Enhances the Immunogenicity of Subsequent Influenza Vaccination in Healthy Volunteers: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study*. J Infect Dis 2015; 212(12): 1930-1938.
- ⁴⁷ Walk J, de Bree LCJ, Graumans W, Stoter R, van Gemert GJ, van de Vegte-Bolmer M, et al. *Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination*. Nat Commun 2019; 10(1): 874.
- ⁴⁸ Shann F. *Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children*. Clin Ther 2013; 35(2): 109-114.
- ⁴⁹ Higgins JP, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. *Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review*. BMJ 2016; 355: i5170.
- ⁵⁰ Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, de Nie K, Ryan R, Orr O, et al. *Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review*. BMJ 2016; 355: i5225.
- ⁵¹ Yung CF. *Non-specific effects of childhood vaccines*. BMJ 2016; 355: i5434.
- ⁵² Biering-Sorensen S, Aaby P, Lund N, Monteiro I, Jensen KJ, Eriksen HB, et al. *Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial*. Clin Infect Dis 2017; 65(7): 1183-1190.
- ⁵³ Kjaergaard J, Birk NM, Nissen TN, Thostesen LM, Pihl GT, Benn CS, et al. *Nonspecific effect of BCG vaccination at birth on early childhood infections: a randomized, clinical multicenter trial*. Pediatr Res 2016; 80(5): 681-685.
- ⁵⁴ Stensballe LG, Sorup S, Aaby P, Benn CS, Greisen G, Jeppesen DL, et al. *BCG vaccination at birth and early childhood hospitalisation: a randomised clinical multicentre trial*. Arch Dis Child 2017; 102(3): 224-231.
- ⁵⁵ Stensballe LG, Ravn H, Birk NM, Kjaergaard J, Nissen TN, Pihl GT, et al. *BCG Vaccination at Birth and Rate of Hospitalization for Infection Until 15 Months of Age in Danish Children: A Randomized Clinical Multicenter Trial*. J Pediatric Infect Dis Soc 2019; 8(3): 213-220.
- ⁵⁶ Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. *Prevention of M. tuberculosis Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination*. N Engl J Med 2018; 379(2): 138-149.
- ⁵⁷ de Bree C, van Crevel R, Netea MG. *H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination for Tuberculosis*. N Engl J Med 2018; 379(20): 1969.
- ⁵⁸ Ohrai T, Nakayama K, Fukushima T, Chiba H, Sasaki H. *[Prevention of elderly pneumonia by pneumococcal, influenza and BCG vaccinations]*. Nihon Ronen Igakkai Zasshi 2005; 42(1): 34-36.
- ⁵⁹ Wardhana EA, Datau, A., Sultana, V.V.V., Mandang, E.J. *The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccinations for The Prevention of Acute Upper Respiratory Tract Infection in The Elderly*. Acta Med Indones 2011; 43(3):



- ⁶⁰ Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, et al. *Activate: Randomized Clinical Trial of Bcg Vaccination against Infection in the Elderly*. Cell 2020:
- ⁶¹ Hamiel U, Kozer E, Youngster I. *SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults*. Jama 2020; 323(22): 2340-2341.
- ⁶² Berg MK, Yu Q, Salvador CE, Melani I, Kitayama S. *Mandated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19*. MedRxiv 2020:
- ⁶³ Bodova K, Boza V, Brejova B, Kollar R, Mikusova K, Vinar T. *Time-adjusted Analysis Shows Weak Associations Between BCG Vaccination Policy and COVID-19 Disease Progression*. MedRxiv 2020:
- ⁶⁴ Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. *BCG vaccine-induced protection from COVID-19 infection, wishful thinking or a game changer?* MedRxiv 2020:
- ⁶⁵ Gursel M, Gursel I. *Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic?* Allergy 2020; 75(7): 1815-1819.
- ⁶⁶ Mariita RM, Musila JM. *A study on the relationship between BCG vaccination and Covid-19 prevalence: Do other confounders warrant investigation?* MedRxiv 2020:
- ⁶⁷ Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. *Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study*. MedRxiv 2020:
- ⁶⁸ Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. *Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19?* Allergy 2020; 75(7): 1824-1827.
- ⁶⁹ Sala G, Miyakawa T. *Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19*. MedRxiv 2020:
- ⁷⁰ Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. *BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Proc Natl Acad Sci U S A 2020; 117(30): 17720-17726.
- ⁷¹ Klinger D, Blass I, Rappoport N, Linial M. *Significantly Improved COVID-19 Outcomes in Countries with Higher BCG Vaccination Coverage: A Multivariable Analysis*. Vaccines (Basel) 2020; 8(3):
- ⁷² Faust L, Huddart S, MacLean E, Svadzian A. Nature research microbiology community. *Universal BCG vaccination and protection against COVID-19: critique of an ecological study*. <https://naturemicrobiologycommunity.nature.com/users/36050-emily-maclean/posts/64892-universal-bcg-vaccination-and-protection-against-covid-19-critique-of-an-ecological-study>. Geraadpleegd: Mei 2020.
- ⁷³ Hensel J, McGrail DJ, McAndrews KM, Dowlatshahi D, LeBleu VS, Kalluri R. *Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing*. MedRxiv 2020:
- ⁷⁴ Kumar J, Meena J. *Demystifying BCG Vaccine and COVID-19 Relationship*. Indian Pediatr 2020; 57(6): 588-589.



- ⁷⁵ Miyasaka M. *Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality?* EMBO Mol Med 2020; 12(6): e12661.
- ⁷⁶ World Health Organization (WHO). *Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19*. Scientific brief 12 april 2020: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19). Geraadpleegd: 6 mei 2020.
- ⁷⁷ Mackenbach JP. *Dwalingen in de methodologie. XXVI. De ecologische valkuil en zijn minder bekende tegenhanger, de atomistische valkuil*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2000; 44: 2097-2100.
- ⁷⁸ Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. *Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age*. Trends Immunol 2009; 30(7): 325-333.
- ⁷⁹ Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Benn CS, Joosten LA, Jacobs C, et al. *Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity*. J Innate Immun 2014; 6(2): 152-158.
- ⁸⁰ Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. *Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination*. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988; 63(2): 47-59.
- ⁸¹ Moorlag S, van Deuren RC, van Werkhoven CH, Jaeger M, Debisarun P, Taks E, et al. *Safety and COVID-19 Symptoms in Individuals Recently Vaccinated with BCG: a Retrospective Cohort Study*. Cell Rep Med 2020; 1(5): 100073.
- ⁸² Channappanavar R, Perlman S. *Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology*. Semin Immunopathol 2017; 39(5): 529-539.
- ⁸³ Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. *Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19*. Lancet 2020; 395(10236): 1545-1546.
- ⁸⁴ Gezondheidsraad. *Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts: eerste advies*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010.
- ⁸⁵ Gezondheidsraad. *Werknemers en Q-koorts: criteria voor vaccinatie*. Den Haag, 2015.
- ⁸⁶ Cernuschi T, Malvolti S, Nickels E, Friede M. *Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance*. Vaccine 2018; 36(4): 498-506.
- ⁸⁷ du Preez K, Seddon JA, Schaaf HS, Hesselning AC, Starke JR, Osman M, et al. *Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children*. Lancet Glob Health 2019; 7(1): e28-e29.
- ⁸⁸ U.S. National Library of Medicine. *Database of clinical trials COVID-19 & BCG (USA)*. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=bcg&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>. Geraadpleegd: September 2020.
- ⁸⁹ EU Clinical Trials Register. *Database of clinical trials COVID-19 & BCG (EU)*. clinicaltrialsregister.eu: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19+BCG>. Geraadpleegd: September 2020.



- ⁹⁰ ter Schure J, Ly A, Grunwald P. Centrum voor Wiskunde & Informatica (CWI). *ALL-IN-META-BCG-CORONA* <https://projects.cwi.nl/safestats/>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- ⁹¹ Eichler HG, Cavaleri M, Enzmann H, Scotti F, Sepodes B, Sweeney F, et al. *Clinical Trials for COVID-19: Can we Better Use the Short Window of Opportunity?* Clin Pharmacol Ther 2020:
- ⁹² Wereldgezondheidsorganisatie. *WHO R&D Blueprint. novel Coronavirus. An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19*. Wereldgezondheidsorganisatie: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline_CoreProtocol_vaccine_trial_09042020.pdf?ua=1.
- ⁹³ Kamp LM, M.; Hoekstra, N.; de Vries, M. *Eerste verkenning uitvoering BCG-vaccinatie*. Bilthoven: RIVM.
- ⁹⁴ College voor Zorgverzekeringen. *Van preventie verzekerd*. Diemen, 2007.



bijlage



A Beoordelingskader

De verwachte of vereiste overheidsbemoeienis neemt toe naarmate vaccinatie een duidelijker volksgezondheids- of maatschappelijk belang dient. De overheidsbemoeienis bij vaccinatie is gebaseerd op twee uitgangspunten. Ten eerste heeft de overheid de taak om de bevolking en het maatschappelijk leven te beschermen. Ten tweede streeft ze naar een rechtvaardige verdeling van zorg. In tabel C.1 zijn deze uitgangspunten uitgewerkt voor het gehele spectrum van de vaccinatiezorg.¹

De tabelindeling in kolommen van links naar rechts met individueel, collectief en publiek belang heeft een duidelijke basis in het niveau van overheidsbemoeienis, maar kent geen harde grenzen. Essentieel is dan ook de constatering dat het spectrum een continuüm vormt.

In de tabel wordt in de kolommen onbedoeld grote nadruk gelegd op de financiering van vaccinatie. Overheidssteun ligt bij vaccinatie binnen het individuele domein niet direct voor de hand, terwijl het RVP compleet wordt gefinancierd door de overheid. Daartussen zijn er in principe meer financieringsmogelijkheden (waaronder de rijksbegroting, (aanvullende) zorgverzekering of een eigen bijdrage) te overwegen. De term collectieve financiering in de middelste kolom moet niet worden uitgelegd als 'de zorgverzekering'. Daarvan kan sprake zijn als vaccinatie door het Zorginstituut kan worden uitgelegd als 'geïndiceerde preventie'.⁹⁴



Tabel C.1 Het spectrum van vaccinatiezorg en gerelateerde taken van de overheid.

	Individuele gezondheidszorg		Publieke gezondheidszorg
	Zorg voor eigen rekening (individu of bedrijf)	Essentiële zorg, collectief te financieren	Publieke programma's
Motivering van overheidsbetrokkenheid	Beschikbaar maken van vaccins voor de bescherming van individuen	Bevorderen van gelijke bereikbaarheid van essentiële zorg	Bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten
Overheidstaken in betreffende deel van de vaccinatiezorg	<ul style="list-style-type: none"> • Toelating vaccins tot de markt • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Bewaking potentiële schadelijkheid (bijwerkingenregistratie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Besluit over uitvoering en financiering: opname in collectief pakket, al dan niet programmatisch, financiering via Zorgverzekeringswet of rijksbegroting, eigen bijdrage • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Monitoring of het beoogde effect (gelijke toegang, in geselecteerde gevallen ook effectiviteit) bereikt wordt; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau 	<ul style="list-style-type: none"> • Besluit over uitvoering en financiering: inhoud van het programmatische aanbod, praktische organisatie, financiering via rijksbegroting • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Monitoring of de beoogde effecten (hoge vaccinatiegraad/ groepsimmunitet, effectiviteit) bereikt worden; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau
Beoordelingskader	<ul style="list-style-type: none"> • Beoordeling kwaliteit, werkzaamheid en potentiële schadelijkheid door geneesmiddelenautoriteiten • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor collectieve financiering • Overwegingen voor een programmatische uitvoering: urgentie, effectiviteit, doelmatigheid, kwaliteit • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma • Standpunten van WHO en andere internationale organisaties voor publieke gezondheid • Internationale context • Richtlijnen voor medisch handelen
Voorbeelden	<ul style="list-style-type: none"> • Reizigersvaccinatie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van werknemers) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatie van personen met een omschreven aandoening waardoor zij een hogere kans lopen op infectie of complicatie, tegen hepatitis A, hepatitis B, pneumokokkenziekte en rabiës • Programmatische vaccinatie voor kwetsbare groepen, bijv.: <ul style="list-style-type: none"> • Ouderen en medische risicogroepen tegen seizoensgriep • Bepaalde patiëntengroepen tegen Q-koorts 	<ul style="list-style-type: none"> • Rijksvaccinatieprogramma • BCG-vaccinatie van kinderen van ouder(s) uit risicolanden • Vaccinatie tegen hepatitis B van personen uit risicogroepen (homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers) • Vaccinatie bij volksgezondheids crisis, zoals griep pandemie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van derden)



Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma

De bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven is des te nadrukkelijker een taak van de overheid naarmate, door het besmettelijke karakter van een infectie, het maatschappelijk leven meer kan belemmeren of zelfs ontwrichten en naarmate individuen zelf minder in staat zijn om zich te beschermen. Dit geldt in het bijzonder bij infectieziekten en vooral wanneer het gevaar van besmetting dreigt. Een infectieziekte kan de gezondheid van individuen ondermijnen die op hun beurt onbedoeld de gezondheid van anderen kunnen schaden. Als een gevaarlijk micro-organisme zich snel verspreidt in een gemeenschap, kunnen ziektelast en angst voor besmetting het maatschappelijk leven verlammen.

De commissie spreekt van een publiek belang als dit aan de orde is.

De Gezondheidsraad hanteert zeven criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (tabel C.2).¹

Tabel C.2 Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma.

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 en veiligheid 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 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.



De criteria van tabel C.2 bieden in principe een hiërarchisch kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname in een publiek programma. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen. Het is echter vrijwel nooit zo zwart-wit en de oordelen zijn altijd gekwalificeerd. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een gewogen uitspraak gedaan kan worden over de sterke en zwakke punten van vaccinatie. Het wordt nog complexer als er meerdere vaccinatieopties te overwegen zijn met elk hun sterke en zwakke punten.

Wanneer is met vaccinatie een collectief belang gemoeid?

Bij de bepaling van een collectief belang moet de vaccinatie kunnen worden aangemerkt als *essentiële* zorg. Daarbij is belangrijk dat die groepen beschermd worden voor wie bescherming het meest urgent is. Dan kan het de verantwoordelijkheid van de overheid zijn om gelijke toegankelijkheid en een rechtvaardige verdeling van vaccinatie te bevorderen (met vaak ook een vorm van collectieve financiering). Bij beoordeling van de vraag of met een vaccinatie een collectief belang gemoeid is, hanteert de Gezondheidsraad de criteria van tabel C.3 (een wat minder uitgebreide vorm van tabel C.2). In het Gezondheidsraadadvies 'Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie' uit 2013 wordt dit minder uitgebreide beoordelingskader en het onderscheid tussen een publiek en collectief programma besproken.

Tabel C.3 Criteria om een vaccinatie als essentiële zorg aan te kunnen merken.^a

Ernst en omvang van de ziektelast

1. De (infectie)ziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast.

Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst.

Doelmatigheid van de vaccinatie

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

^a De nummering van de criteria is overeenkomstig met de nummering van de criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma (tabel C.2).



Commissie en geraadpleegde deskundigen

Samenstelling Commissie COVID-19 en BCG-vaccinatie

- prof. dr. J.A. Knottnerus, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde, Maastricht University, *voorzitter*
- prof. dr. E. Hak, hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, RU Groningen
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar infectieziektebestrijding, Maastricht UMC
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. T. van der Poll, hoogleraar interne geneeskunde, Amsterdam UMC-UvA
- prof. dr. M.H.N. Schermer, arts, hoogleraar filosofie van de geneeskunde en de maakbaarheid van de mens, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. S.E. Geerlings, hoogleraar interne geneeskunde, Amsterdam UMC-UvA, *structureel geraadpleegd deskundige*
- prof. dr. C.M.P.M. Hertogh, hoogleraar ouderengeneeskunde & ethiek van de zorg, Vrije Universiteit, Amsterdam, *structureel geraadpleegd deskundige*
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*
- prof. dr. T.H.M. Ottenhoff, hoogleraar immunologie, LUMC, Leiden, *structureel geraadpleegd deskundige*
- prof. dr. Th.J.M. Verheij, hoogleraar huisartsgeneeskunde, UMC Utrecht, *structureel geraadpleegd deskundige*

Waarnemers:

- D. van Bentem, MSc., VWS, Den Haag
- dr. T.G.J. van Rossum, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- drs. J.A. van Vliet, RIVM, Bilthoven

Secretarissen:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag

Incidenteel geraadpleegd deskundigen:

- prof. dr. M.G. Netea, hoogleraar experimentele interne geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.J.M. Bonten, hoogleraar moleculaire epidemiologie van infectieziekten, UMC Utrecht



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 en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. BCG-vaccinatie en COVID-19.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/20.

Auteursrecht voorbehouden

