Input voor voorbereidingsnota werkbezoek BCG-PRIME studie
Donderdag 12 november – Utrecht UMC

Mogelijke vragen die u kunt stellen over het onderzoek:

- U test nu op een groep kwetsbare ouderen. Wanneer verwacht u resultaten? Wat is hierin de vervolgstap?
- Moeten we straks alle ouderen een BCG-vaccin aanbieden, net als de griepprik? Kan dat wel met alle kwetsbare groepen?
- Wat verwacht u van andere vaccins die gemaakt zijn van levend verzwakte ziekteverwekkers? Zoals het bmr-vaccin (mazelen) en het influenza vaccin, in relatie tot COVID-19.

Achtergrondinformatie

BCG-PRIME studie
VWS faciliteert de BCG-PRIME studie naar BCG-vaccinatie onder kwetsbare ouderen. Dit is een vervolgstudie op basis van eerdere resultaten van een studie naar de beschermende werking van het BCG vaccin onder ouderen, uitgevoerd door het Radboudumc en University of Athens. Mogelijk draagt BCG-vaccinatie bij aan een milder verloop van de ziekte COVID-19. Met het financieel ondersteunen van deze studie ([redacted] 5.1.2b wil VWS dan ook versneld bescherming van kwetsbare personen mogelijk maken.

De studie onderzoekt of het tuberculosevaccin (BCG-vaccin) kwetsbare ouderen beter beschermt tegen een ernstige infectie met het coronavirus. Het geeft het afweersysteem een tijdelijke oppepper waardoor de ziekte COVID-19 milder verloopt, is de verwachting. 1e Fase van het onderzoek loopt tot eind 2020 en hiervoor heeft VWS [redacted] 5.1.2b beschikbaar gesteld. Subsidiëring loopt via ZonMw. Fase 2 wordt afhankelijk van uitkomsten fase 1 wel/niet gefinancierd (kosten [redacted] 5.1.2b miljoen). Totaal gaat het om [redacted] 5.1.2b

Door een consortium van Nederlandse onderzoekers is hard gewerkt om een onderzoek op te zetten naar de effecten van het BCG-vaccin bij kwetsbare ouderen. Het BCG-PRIME onderzoek wordt geleid door UMC Utrecht (hoofdonderzoeker [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e – tevens lid van het door u [redacted] 5.1.2e) en RadboudUMC ([redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e en wordt uitgevoerd in een unieke samenwerking van 22 ziekenhuizen, waaronder alle Nederlandse academische ziekenhuizen, de Santeon topklinische ziekenhuizen en een aantal perifere ziekenhuizen en trombosediensten. U heeft financiële ondersteuning aan deze studie toegezegd om zo versneld bescherming van kwetsbare personen mogelijk te maken. Vanwege het grote belang dat u hieraan hecht, heeft u ZonMw gevraagd deze studie als urgent traject op te nemen in de onderzoeksprogrammering voor COVID-19. De reeds eerder door VWS aangekochte voorraad BCG-vaccins heeft u beschikbaar gesteld voor deze studie.

Lopende Nederlandse BCG-studies
De BCG-PRIME studie is de vierde studie in Nederland met het BCG-vaccin tegen COVID-19 in korte tijd. De afgelopen maanden werden onder leiding van UMC Utrecht (prof. [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e) en Radboudumc ([redacted] 5.1.2e) al drie andere studies gestart naar de mogelijk beschermende werking van het BCG-vaccin tegen het corona-virus:

1. In maart startte een placebo-gecontroleerde studie naar het beschermend effect van het BCG vaccine in 1.500 Nederlandse zorgmedewerkers
2. In april startte een placebo-gecontroleerde studie naar het beschermend effect van het BCG vaccin in 1.600 relatief gezonde zestigplussers in Nederland
3. In juli startte het Nederlandse deel van een internationale placebo-gecontroleerde studie naar het beschermend effect van het BCG-vaccin in 10.000 zorgmedewerkers (BRACE-studie), waarvan er 2.000 in Nederland zijn gerekruteerd.

In deze eerder gestarte studies zijn inmiddels alle deelnemers gevaccineerd en zij worden nu systematisch opgevolgd, waarbij wordt gekeken of ze COVID-19 ontwikkelen en naar de ernst van de symptomen. Het tijdpad voor publicatie van de resultaten hangt af van óf en hoe snel er verschillen ontstaan tussen het aantal coronagevallen en ernst van de symptomen tussen de BCG-groep en de placebogroep.

Advies Gezondheidsraad BCG-vaccinatie bij COVID-19
De Gezondheidsraad heeft op 5 oktober advies uitgebracht over BCG-vaccinatie bij COVID-19; de GR adviseert de uitkomsten van lopende onderzoeken af te wachten. Op basis van de huidige stand van de wetenschap zijn volgens de Gezondheidsraad nog niet voldoende gegevens

beschikbaar om te kunnen beoordelen of BCG-vaccinatie structureel tegen COVID-19 ingezet moet worden. De afgelopen tijd zijn diverse onderzoeken gestart naar de werkzaamheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19. Deze worden uitgevoerd bij zorgpersoneel, bij ouderen en bij mensen met onderliggende aandoeningen. Naar verwachting zullen in 2021 de eerste resultaten hiervan beschikbaar zijn. De GR verwacht dat deze onderzoeken belangrijke inzichten zullen opleveren. De raad heeft aangegeven deze onderzoeken nauwlettend te volgen. En na het beschikbaar komen van voldoende wetenschappelijke gegevens de situatie opnieuw te beoordelen en opnieuw een advies aan u uit te brengen.

Achtergrond BCG-vaccin
Het BCG-vaccin wordt primair ingezet tegen tuberculose. Het beschermt niet direct tegen het coronavirus, maar zorgt er wel voor dat het immuunsysteem een oppepper krijgt. Dit zou ertoe kunnen leiden dat een infectie met het coronavirus milder verloopt. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de oppeppende werking van het immuunsysteem door het BCG-vaccin bescherming biedt tegen andere luchtweginfecties. Of dit ook geldt voor infecties met het coronavirus is nog onduidelijk. Om deze reden voeren het Radboudumc en Utrecht UMC nu verschillende onderzoeken uit, onder andere bij zorgmedewerkers en nu ook bij (kwetsbare) ouderen.

Er was in het voorjaar veel (media)aandacht voor de mogelijke inzet van het BCG-vaccin. Er lopen op dit moment ook studies in onder andere Griekenland, Australië en India.

BCG-vaccin voor tuberculose-preventie
Het BCG-vaccin bevat verzwakte bacteriën van de stam Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Het beschermt tegen infecties met tuberkel-bacteriën (*Mycobacterium tuberculosis*) en daardoor ook tegen tuberculose (tbc). Het vaccin is ontwikkeld in 1921 en is tot op heden het enige vaccin tegen tuberculose. In Nederland wordt niet iedereen met BCG gevaccineerd, maar alleen risicogroepen. Personen met verminderde cellulaire immuniteit, zoals hiv-patiënten, kunnen niet gevaccineerd worden vanwege het risico op zeer ernstige bijwerkingen.

In sommige gebieden waar veel tuberculose voorkomt, is bestrijding complex door het stijgende aantal tbc-gevallen dat parallel loopt met de hiv/aids-pandemie. Opkomende mycobacteriële resistentie tegen geneesmiddelen maakt de situatie nog ingewikkelder. Na decennia van gestage daling neemt de incidentie van tuberculose ook toe in geïndustrialiseerde landen, voornamelijk als gevolg van uitbraken in bijzonder kwetsbare groepen. Het onderzoek van prof. Netea heeft geen consequenties voor de beschikbaarheid van het vaccin voor het reguliere gebruik door de GGD'en. Wereldwijde beschikbaarheid van BCG-vaccinatie blijft echter wel een aandachtspunt, zeker als landen overgaan tot grootschalige inkoop van het vaccin.

Persbericht van de onderzoekers bij de start van het onderzoek (dd 31 augustus 2020):

> ***Ouderen beschermd tegen luchtweginfecties door BCG-vaccin***
> *Maar: de werking van het vaccin specifiek tegen COVID-19 is hiermee niet aangetoond*
>
> *Het BCG-vaccin, een oud vaccin dat oorspronkelijk gemaakt is tegen tuberculose, heeft een algemene stimulerende werking op het immuunsysteem. Het werkt daardoor effectief preventief tegen meerdere ziekten – mogelijk ook tegen COVID-19. Het wordt veel aan kinderen gegeven, maar in een dubbelblind gerandomiseerde klinische studie, een samenwerking tussen Radboudumc en de Universiteit van Athene, is aangetoond dat ook ouderen er baat bij hebben. De resultaten zijn nu gepubliceerd in wetenschappelijk tijdschrift Cell.*
>
> *Het Bacille Calmette-Guérin (of BCG-vaccin) is het meest ontvangen vaccin ter wereld. Oorspronkelijk is het bedoeld als behandeling van tuberculose, maar later werd duidelijk dat het een langdurige, algemene boost aan het aangeboren immuunsysteem geeft. Het vaccin bleek daardoor ook werkzaam tegen andere aandoeningen en sterfte te verlagen. In het Radboudumc doet hoogleraar Experimentele Interne Geneeskunde Mihai Netea veel onderzoek naar dit effect, wat 'trained immunity' genoemd wordt.*
>
> *Mihai Netea: "Twee jaar geleden zijn wij met de ACTIVATE-studie gestart om aan te tonen of vaccinatie met BCG in kwetsbare ouderen zou kunnen beschermen tegen infecties.*

Patiënten ouder dan 65 jaar die werden opgenomen in het ziekenhuis zijn gerandomiseerd om BCG of placebo vaccinatie te krijgen bij hun ontslag. Gedurende een jaar hebben wij ze gevolgd om te zien of BCG de ouderen inderdaad tegen infecties beschermde."

Studie gestart voor de pandemie
De ACTIVATE-studie is al voor de coronapandemie gestart. 198 ouderen kregen bij ontslag uit het ziekenhuis ofwel een placebovaccin, ofwel een BCG-vaccin. De laatste follow-up stond gepland voor augustus 2020, maar vanwege de komst van COVID-19 hebben de onderzoekers gekeken naar de voorlopige resultaten.

Beschermende werking
Er was een verschil waar te nemen. Van de placebogroep kreeg 42,3% een infectie, terwijl dat bij slechts 25% van de BCG-groep het geval was. Ook bleef een infectie langer uit: de met BCG gevaccineerde deelnemers kregen gemiddeld 16 weken na de vaccinatie hun eerste infectie, tegenover 11 weken voor de placebogroep. Er was geen verschil in bijwerkingen te zien.

Hoogleraar Evangelos Giamarellos-Bourboulis, mede-coördinator van de studie aan de Universiteit van Athene: "Naast het duidelijke effect van BCG-vaccinatie op infecties in het algemeen, was het belangrijkste de observatie dat BCG vooral tegen luchtweginfecties kon beschermen. BCG-gevaccineerde ouderen hadden 80% minder luchtweginfecties dan de ouderen die het placebo hadden gekregen."

Onduidelijk of het tegen het coronavirus werkt
Hoewel de meeste bescherming lijkt te zijn geweest tegen luchtweginfecties van (waarschijnlijk) virale oorsprong, is hiermee nog niet aangetoond of het ook werkt tegen COVID-19, vanwege de lage aantallen van COVID-19-infecties in deze studie. De studie laat wel zien dat de BCG-vaccinatie in ieder geval veilig is om te geven aan ouderen, en dat het hen kan beschermen tegen diverse infecties. Er lopen meerdere studies die wel specifiek naar de effecten van het BCG-vaccin op COVID-19 kijken. Pas als de resultaten van deze vervolgstudies bekend zijn, valt een antwoord te geven op de vraag of BCG-vaccinatie ook tegen een COVID-19-infectie kan beschermen.

Het ministerie van VWS vult aan: "Op basis van deze resultaten heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangegeven vervolgonderzoek van deze onderzoekers graag te willen ondersteunen. Het ministerie heeft inmiddels aan ZonMw gevraagd dit vervolgonderzoek naar de effecten van BCG-vaccinatie onder kwetsbare ouderen, op te nemen als urgent traject in de onderzoeksprogrammering voor COVID-19."

Factsheet BCG-vaccinatie bij COVID-19

Wat is het BCG vaccin?	Het BCG-vaccin is het meest toegediende vaccin ter wereld en wordt in veel landen primair gebruikt om tuberculose te voorkomen.
Wat doet het BCG Vaccin?	Het vaccin beschermt niet direct tegen het coronavirus, maar kan bijdragen aan een milder verloop van de ziekte. Het zorgt er voor dat het immuunsysteem een oppepper krijgt.
Hoe belangrijk is het BCG vaccin in de strijd tegen corona?	Op basis van eerdere (tussentijdse) resultaten lijkt vaccinatie met het BCG-vaccin voor 30-40 % bescherming te kunnen bieden tegen een ernstig verloopt van COVID-19. Het gaat hier om voorlopige, nog niet gepubliceerde data. Het coronavirus blijkt vooral kwetsbare ouderen ernstig ziek te maken en zij lopen dan ook het hoogste risico om aan de infectie te overlijden. Op dit moment is er nog geen specifiek vaccin tegen het coronavirus beschikbaar. Eerder onderzoek toonde al aan dat het BCG-vaccin niet alleen beschermt tegen tuberculose, maar ook de afweer tegen andere ziekteverwekkers kan verhogen doordat het immuunsysteem een tijdelijke 'boost' krijgt. Mogelijk biedt deze oppepper gedeeltelijke bescherming tegen een infectie met het coronavirus, waardoor minder mensen last krijgen van het virus en de infectie mogelijk ook milder verloopt.
Hoe ziet het	We hebben de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over het aanbieden

proces er verder uit?	van BCG-vaccinatie bij COVID-19. Op 5 oktober heeft de GR haar advies gepubliceerd. De raad heeft aangegeven de nu lopende onderzoeken nauwlettend te volgen en na het beschikbaar komen van voldoende wetenschappelijke gegevens de situatie opnieuw te beoordelen. Dan zal de raad zsm opnieuw een advies aan u uitbrengen. De vervolgstudie van de onderzoekers van het Radboudumc en het UMC Utrecht ondersteunen we financieel (5.1.2b en door het beschikbaar stellen van de vaccins die we al in voorraad hebben. Het gaat om een onderzoek naar BCG-vaccinatie onder kwetsbare ouderen; de BCG-PRIME studie. De studie onderzoekt of het tuberculosevaccin (BCG-vaccin) kwetsbare ouderen beter beschermt tegen een ernstige infectie met het coronavirus. Het geeft het afweersysteem een tijdelijke oppepper waardoor de ziekte Covid-19 milder verloopt, is de verwachting. Het BCG-PRIME onderzoek wordt geleid door UMC Utrecht (hoofdonderzoeker 5.1.2e 5.1.2e) en RadboudUMC (5.1.2e 5.1.2e . UMC Utrecht coördineert dit onderzoek. De studie is opgedeeld in 2 fases. De 1e fase van het onderzoek is eind augustus gestart en loopt tot eind 2020 en hiervoor is 5.1.2b beschikbaar gesteld. Subsidiëring loopt via ZonMw. Fase 2 wordt afhankelijk van uitkomsten fase 1 wel/niet gefinancierd (kosten 5.1.2b) Het gaat om een vervolgstudie op basis van eerdere resultaten van een studie naar de beschermende werking van het BCG vaccin onder ouderen, uitgevoerd door het Radboudumc en University of Athens. Het vervolgonderzoek (BCG-PRIME studie) wordt uitgevoerd in een unieke samenwerking van 22 ziekenhuizen, waaronder alle Nederlandse academische ziekenhuizen, de Santeon topklinische ziekenhuizen en een aantal perifere ziekenhuizen en trombosediensten. Onze eerder aangekochte voorraad BCG-vaccins is beschikbaar gesteld voor deze studie. Met het financieel ondersteunen van deze studie wil VWS versneld bescherming van kwetsbare personen mogelijk maken.
Hoe ver is het onderzoek nu?	Op dit moment lopen er ong. 10 studies waarin de effectiviteit van BCG bij gezondheidszorgmedewerkers onderzocht wordt. Door samenwerking met in totaal 22 ziekenhuizen in de BCG-PRIME studie hopen het Utrecht UMC en RadboudUMC eind 2020 duidelijkheid te hebben of BCG vaccinatie in deze groep mensen COVID-19 infectie en/of de consequenties daarvan vermindert.
Hoeveel NLe patiënten worden nu al behandeld?	Aan het BCG-PRIME onderzoek doen in totaal zo'n 5200 – 7000 ouderen mee.
Welke patiëntengroep is vooral in beeld voor behandeling?	Zorgmedewerkers en kwetsbare ouderen.

Q&A's

Q: worden er nu voor dit onderzoek BCG-vaccins onttrokken aan de voorraad voor de gebruikelijke inenting?
Antwoord:

- In dit onderzoek onder ouderen wordt BCG-vaccin gebruikt dat door de ziekenhuizen direct via het RIVM is besteld en is ingekocht via het ministerie voor dit doel.
- Het onderzoek heeft geen consequenties voor de beschikbaarheid van het vaccin voor het reguliere gebruik door de GGD'en.

Q: is het wel veilig om kwetsbare ouderen te vaccineren met dit BCG-vaccin?
Antwoord:

- Al vóór de coronapandemie - twee jaar geleden – is een onderzoek gestart om aan te tonen of vaccinatie met BCG kwetsbare ouderen zou kunnen beschermen tegen infecties.
- Aan dit onderzoek deden patiënten mee ouder dan 65 jaar die werden opgenomen in het ziekenhuis
- Deze eerdere studie liet zien dat er minder luchtweginfecties van (waarschijnlijk) virale oorsprong optreden bij ouderen die met BCG-vaccin zijn gevaccineerd/of dat zij minder ziek worden. Er is nog niet aangetoond of het ook werkt tegen COVID-19.
- De studie laat wel zien dat de BCG-vaccinatie in ieder geval veilig is om te geven aan ouderen, en dat het hen kan beschermen tegen diverse infecties.
- De specifieke veiligheid bij COVID-19 moet wel nog beter in kaart worden gebracht, zo geeft ook de Gezondheidsraad aan. Vooral omdat bij COVID-19 een overreactie van het immuunsysteem zorgt voor ernstig verloop van de ziekte.
- Het BCG-PRIME onderzoek is een vervolg op deze eerdere studie.

Q: Wat heeft VWS met dit onderzoek te maken?
Antwoord:

Aankoop BCG vaccins:

- Nederland heeft, anticiperend op de eerste resultaten en kansen voor betere bescherming van zorgmedewerkers en ouderen, een voorraad BCG-vaccins ingekocht. Het gaat om een voorraad uit Denemarken (geschikt voor ca. 5.1.1c vaccinaties).
- Een dergelijke aankoop draagt risico omdat er nog onderzoek wordt gedaan naar de werking van het vaccin tegen de effecten van COVID-19, maar het verschaft Nederland de mogelijkheid om bij te dragen aan een betere bescherming van zorgverleners en ouderen.
- Als het onderzoek een positief resultaat laat zien, wil Nederland snel kunnen handelen. Een vaccinatie strategie met het BCG-vaccin wordt op dit moment uitgewerkt door het RIVM. Gelijktijdig is de Gezondheidsraad om een advies gevraagd.

Financiering onderzoek:

- VWS faciliteert een vervolgonderzoek naar BCG-vaccinatie onder kwetsbare ouderen. Dit is een vervolgstudie op basis van eerdere resultaten van een studie naar de beschermende werking van het BCG vaccin onder ouderen, uitgevoerd door het Radboudumc en University of Athens. Met het financieel ondersteunen van deze studie via ZonMw wil VWS dan ook versneld bescherming van kwetsbare personen mogelijk maken.
- Deze BCG-PRIME studie onderzoekt of het BCG-vaccin kwetsbare ouderen beter beschermt tegen een ernstige infectie met het coronavirus. Het geeft het afweersysteem een tijdelijke oppepper waardoor de ziekte Covid-19 milder verloopt, is de verwachting.
- Subsidiëring loopt via ZonMw. Totaal is 5.1.2b euro beschikbaar gesteld voor dit onderzoek. 1e fase van het onderzoek loopt tot eind 2020 en hiervoor is 5.1.2b beschikbaar gesteld. Fase 2 wordt afhankelijk van uitkomsten fase 1 wel/niet gefinancierd (kosten 5.1.2b).

Q: Wanneer is dit BCG-vaccin op grote(re) schaal beschikbaar voor alle kwetsbare mensen?
Antwoord:

- Eerst moet uit nader onderzoek blijken of het BCG-vaccin daadwerkelijk werkzaam is bij de belangrijkste doelgroepen. Er is nu nog geen (internationaal) bewijs dat het BCG-vaccin ook daadwerkelijk leidt tot een betere weerstand tegen het Coronavirus.
- Als het onderzoek een positief resultaat laat zien, wil Nederland snel kunnen handelen. Een vaccinatie strategie met het BCG-vaccin wordt op dit moment uitgewerkt door het RIVM. Gelijktijdig is de Gezondheidsraad om een spoedadvies gevraagd. Op 5 oktober heeft de GR haar advies gepubliceerd. De raad heeft aangegeven de nu lopende onderzoeken nauwlettend te volgen en na het beschikbaar komen van voldoende wetenschappelijke gegevens de situatie opnieuw te beoordelen. Dan zal de raad zsm opnieuw een advies aan uitbrengen.