

Vragen gesteld door de leden der Kamer, met de daarop door de regering gegeven antwoorden

1514

Vragen van het lid **Van Houwelingen** (FvD) aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over *Antibody-Dependent Enhancement* (ingezonden 17 december 2021).

Antwoord van Minister **Kuipers** (Volksgezondheid, Welzijn en Sport) (ontvangen 31 januari 2022). Zie ook Aanhangsel Handelingen, vergaderjaar 2021–2022, nr. 1285.

Vraag 1

Bent u ermee bekend dat Pfizer over haar COVID-19-vaccin aan de Amerikaanse medicijnautoriteit Food and Drug Administration (FDA) ten aanzien van het fenomeen *antibody-dependent enhancement* (ADE) heeft medegedeeld dat «het risico op ADE op termijn, potentieel geassocieerd met afnemende immuniteit, nog onbekend is», dat ADE door Pfizer als een «belangrijk potentieel risico» wordt beoordeeld en dat «de verwachte incidentie van ADE moeilijk vast te stellen is zodat een betekenisvolle geobserveerde/verwachte analyse op dit moment niet kan worden uitgevoerd»?^{1 2 3}

Antwoord 1

Ja.

Vraag 2

Indien het antwoord op de vorige vraag «ja» is, waar baseert volgens u het RIVM dan op dat zij de kans dat ADE voor SARS-CoV-2 optreedt na vaccinatie «klein» acht?

Antwoord 2

Zoals mijn voorganger ook in de beantwoording van eerdere schriftelijke vragen van het lid Van Houwelingen (FvD) heeft aangegeven is het risico op ADE na vaccinatie tegen het coronavirus theoretisch. In proefdieronderzoek is

¹ FDA, 10 december 2020, «FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, «Vaccines and Related Biological Products Advisory»» (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Briefing Document- FDA) – pagina 10

² Pfizer, 28 februari 2021, «5.3.6 Cumulative Analysis Of Post-authorization Adverse Event Reports Of PF-07302048 (BNT162B2) Received» (<https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>) – pagina 9

³ Ibid. – pagina 11

gekeken naar longpathologie na vaccinatie en hieruit zijn geen aanwijzingen gevonden voor het optreden van ADE. Er is inmiddels wereldwijd een zeer groot aantal mensen gevaccineerd met een COVID-19-vaccin. Van de mensen die daarna opnieuw blootgesteld zijn geweest aan het virus werden de meesten niet ziek of hadden milde klachten. In de groep waar sprake is van een doorbraakinfectie zijn geen aanwijzingen gevonden voor ADE. Wanneer er een grote kans was geweest op dit fenomeen, had dit al meetbaar opgetreden moeten zijn.

Vraag 3

Deelt u de mening dat de «afwezigheid van bewijs» niet gelijk is aan «bewijs van afwezigheid», ook wanneer u stelt dat ADE in de afgelopen anderhalf jaar niet is gezien bij mensen die een COVID-19-vaccinatie hebben ontvangen?

Antwoord 3

Er is wetenschappelijke consensus over het gegeven dat gevaccineerde mensen veel minder kans lopen om besmet te raken met SARS-CoV-2, en als ze besmet raken, veel minder kans hebben op een ernstige ziekte. Uit wetenschappelijk onderzoek volgt dus precies het tegenovergestelde van wat men zou zien als wel sprake zou zijn van ADE.

Vraag 4

Bent u ermee bekend dat de «afnemende immuniteit» waarvan Pfizer spreekt en waarmee het risico op ADE volgens Pfizer potentieel geassocieerd wordt, volgens recente onderzoeken (pas) vanaf circa vier maanden na de laatste COVID-19-vaccinatie in forse omvang wordt waargenomen (waarbij na circa zeven maanden de immuniteit is afgenomen tot nul), dat de eerste «tweede prikken» in Nederland vanaf februari 2021 zijn gezet en dat dus (pas) sinds op zijn vroegst juni 2021 sprake is van omvangrijke «afnemende immuniteit» onder de Nederlandse gevaccineerde bevolking?^{4 5 6}

Antwoord 4

We weten dat de afweer kort op een piekniveau komt na een vaccinatie of een infectie en dat deze in de loop van de tijd ook weer wat afneemt. Deze afname treedt al vanaf de eerste maand op en is na drie maanden meetbaar. Doorbraakinfecties kunnen, enige tijd na opbouw van immuniteit door vaccinatie of een eerder doorgemaakte infectie, voorkomen. We zien dat doorbraakinfecties vrijwel uitsluitend mild(er) verlopen, zelfs als het om een veranderde virusvariant gaat. Dit duidt dus niet op een typisch ADE-effect van *waning immunity*, maar eerder op een partieel beschermend effect van lagere antistofniveaus. Ook in Europees verband wordt ADE nauwlettend in de gaten gehouden. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen gevonden voor ADE na COVID-19-vaccinaties.

De sterke afname van bescherming waarover wordt gesproken, gaat overigens vooral over afname van bescherming tegen de later opgekomen virusvarianten zoals de delta- en omikronvariant.

Vraag 5

Bent u er voorts mee bekend dat coronavirussen in het algemeen, en zo ook SARS-CoV-2, vrijwel alleen prevalentie van betekenis kennen in het griepseizoen, met verreweg de grootste prevalentie tussen (grosso modo) januari en mei?

⁴ FDA, 10 december 2020, «FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, «Vaccines and Related Biological Products Advisory»» (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Briefing Document- FDA) – pagina 49

⁵ E.C. Wall et al., 3 juni 2021, «Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination» ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01290-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01290-3/fulltext))– Supplementary appendix onder «E»

⁶ P. Nordström et al., 25 oktober 2021, «Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study» (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410)

⁷ S.L. Rucinski et al., augustus 2020, «Seasonality of Coronavirus 229E, HKU1, NL63, and OC43 From 2014 to 2020» (<https://www.mayoclinicproceedings.org/action/showPdf?pii=S0025-6196%2820%2930548-6>).

Antwoord 5

Er zijn voor veel virussen seizoenseffecten te zien, ook bij coronavirussen. Toch kan het bovenstaande voor bijvoorbeeld SARS-CoV (het virus dat SARS veroorzaakt), MERS, en ook SARS-CoV-2 niet zo gesteld worden. Dat heeft onder andere te maken met de omvang van de vatbare populatie, waardoor ook buiten het griepseizoen een aanzienlijk aantal besmettingen kan voorkomen als geen andere maatregelen worden genomen om verspreiding tegen te gaan. Voor het coronavirus moeten we nog afwachten of het ook een seizoensvirus gaat worden.

Vraag 6

Aangezien u stelt dat bij ADE pas «een overreactie optreedt» wanneer «het immuunsysteem een volgende keer aan de betreffende ziekte wordt blootgesteld», deelt u dan de mening dat het optreden van ADE na COVID-19-vaccinatie voor het eerst pas in de (nabije) toekomst en naar verwachting pas in volle omvang vanaf januari 2022 zal (kunnen) worden waargenomen?

Antwoord 6

Nee. Zoals ik in het antwoord op vraag 4 heb toegelicht zijn de opbouw en ook de natuurlijke afname van antistofniveaus tegen SARS-CoV-2 al eerder (in de loop van 2020 en 2021) uitgebreid waargenomen, zowel na vaccinatie als na natuurlijke infectie.

Vraag 7

Bent u ermee bekend dat bij dierproeven blootstelling van het immuunsysteem na vaccinatie aan een ziekteverwekker een «challenge» studie wordt genoemd?

Antwoord 7

Ja.

Vraag 8

Bent u ermee bekend dat van de fabrikanten van de vier in Nederland toegelaten COVID-19-vaccins, alleen Moderna een challenge studie op proefdieren heeft verricht, vijf en dertien weken na vaccinatie daarvan?⁸

Antwoord 8

Alle fabrikanten hebben *challenge*-studies uitgevoerd met proefdieren en hierover gepubliceerd in toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften.⁹In lijn met de relevante WHO-richtlijn zijn deze challenge-studies er op gericht om de werkzaamheid van het vaccin te onderbouwen. De challenge-proefdierstudies zijn er niet op gericht de duur van de bescherming aan te tonen. Het verzamelen van informatie over de duur van bescherming, door meer dan één *challenge*-studie uit te voeren, is dan ook geen vereiste in de WHO-richtlijn.

Vraag 9

Hoe beoordeelt u in het licht daarvan en in het licht van het feit dat de immuniteit na COVID-19-vaccinatie pas na circa vier maanden fors begint af te nemen, uw stelling dat de op dit moment beschikbare data geen aanleiding vormt voor aanvullende dierstudies?

Antwoord 9

Zoals ik in het antwoord op vraag 4 heb aangegeven is de afname van immuniteit een geleidelijk proces. De afname in immuniteit is geen reden om aanvullende dierstudies te vragen aan fabrikanten. Zoals ik in het antwoord op vraag 1 heb aangegeven zijn er bovendien heel erg veel gegevens over vaccinatie bij mensen beschikbaar.

⁸ K.S. Corbett et al., 5 augustus 2020, «SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness» (<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2622-0.pdf>) –pagina 570

⁹ Winkler, M.S., et al.(2021). Bridging animal and clinical research during SARS-CoV-2 pandemic: A new-old challenge. eBioMedicine 66, 103291. Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2021.103291>

Vraag 10

Volgt uit de op dit moment beschikbare data niet juist dat er wél aanleiding bestaat voor aanvullende dierstudies, te weten challengestudies op dieren die meer dan circa vier maanden daarvóór zijn gevaccineerd?

Antwoord 10

Hoewel onderzoek naar het fenomeen ADE relevant is, ook in de context van COVID-19, acht ik de analyse en interpretatie van de reeds beschikbare «real world» gegevens – ook vanwege de nieuwe virusvariant – van grotere waarde dan het uitvoeren van een challenge-experiment op kleine groepen proefdieren.

Vraag 11

Deelt u de mening dat voor dergelijke aanvullende dierstudies eens te meer aanleiding bestaat, nu juist bij dergelijke challengestudies ter zake van vaccins tegen andere coronavirussen, waaronder tegen SARS-CoV, is gebleken dat bij de proefdieren verhoogde longpathologie en sterfte optrad, hetgeen in hoofdzaak de reden vormt voor het feit dat – tot de huidige vaccins tegen COVID-19 – nooit eerder een vaccin tegen een coronavirus is toegelaten voor menselijk gebruik?^{10 11 12 13}

Antwoord 11

De immunologie en (immuno)pathologie van SARS-CoV-2 is een andere gebleken dan die van SARS-CoV. De huidige toegelaten COVID-19 vaccins hebben inmiddels al vele levens gered.

Vraag 12

Handhaaft u uw eerdere stelling dat ADE voorkomt «bij een aantal ziekmakende virussen», waaronder «denguevirus», ten aanzien waarvan volgens u ADE «bij mensen [is] aangetoond»?

Antwoord 12

Ja.

Vraag 13

Is het juist dat u met uw stelling dat ten aanzien van dengue ADE bij mensen is aangetoond, doelt op het denguevaccin Dengvaxia van fabrikant Sanofi, dat onder andere vanaf april 2016 aan kinderen op de Filipijnen is gegeven?

Antwoord 13

Ja.

Vraag 14

Bent u ermee bekend dat, nadat ernstige ziekte en sterfte geassocieerd met ADE bij met Dengvaxia gevaccineerde kinderen is ingetreden en Sanofi op 29 november 2017 zelf waarschuwde voor ernstigere dengue na vaccinatie met Dengvaxia, toediening van dit vaccin op 1 december 2017 door de Filipijnse autoriteiten is opgeschort – derhalve pas méér dan anderhalf jaar

¹⁰ Tseng et al., 20 april 2012, «Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus» (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035421>)

¹¹ Weingartl et al., 22 december 2020, «with Modified Vaccinia Virus Ankara-Based Recombinant Vaccine against Severe Acute Respiratory Syndrome Is Associated with Enhanced Hepatitis in Ferrets» (<https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004>).

¹² Czub et al., 18 maart 2005, «Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets» (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X0500037X?via%3Dihub>)

¹³ M. Bolles et al., 3 november 2011, «A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge» (<https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.06048-11>)

na de eerste toediening daarvan – en goedkeuring van het vaccin in februari 2019 uiteindelijk permanent is ingetrokken?^{14 15 16 17 18}

Antwoord 14

Ja.

Vraag 15

Bent u er voorts mee bekend dat de Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), een adviesorgaan van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), het optreden van ADE bij Dengvaxia op 17 maart 2016 nog een «theoretische mogelijkheid» had genoemd?^{19 20}

Antwoord 15

Ja, dat is gebeurd omdat het fenomeen al bekend was na natuurlijke dengue virusinfecties met stamvarianten.

Vraag 16

Hoe beoordeelt u, in het licht van de vorige vragen, het feit dat ook u het optreden van ADE bij de COVID-19-vaccins thans «theoretisch mogelijk» noemt?

Antwoord 16

De incidentie van dengue-besmettingen (en dus de kans op een ADE fenomeen) was vele malen lager dan de huidige incidentie van de ziekte COVID-19. Als gevolg daarvan is een langere periode nodig om voldoende gevallen van afnemende immuniteit en herinfecties te identificeren en een biologisch fenomeen zichtbaar te maken. Er is inmiddels wereldwijd een zeer groot aantal mensen gevaccineerd met een COVID-19-vaccin. Van de mensen die daarna opnieuw blootgesteld zijn geweest aan het virus werden de meesten niet ziek of hadden milde klachten. Van de groep waar sprake is van een doorbraakinfectie zijn geen aanwijzingen gevonden voor ADE. Er is wetenschappelijke consensus over het gegeven dat gevaccineerde mensen veel minder kans lopen om besmet te raken met SARS-CoV-2, en als ze besmet raken, ze veel minder kans hebben op een ernstige ziekte. Uit wetenschappelijk onderzoek volgt dus precies het tegenovergestelde van wat je zou zien als wel sprake zou zijn van ADE. De informatie uit de maandelijkse en halfjaarlijkse veiligheidsrapportages van de huidige post-registratie ervaring en gegevens uit lopende observationele studies geven geen aanleiding tot zorg dat ADE optreedt na het toedienen van COVID-19 vaccins.

Vraag 17

Bent u bezorgd dat in de (nabije) toekomst de in Nederland toegelaten COVID-19-vaccins eenzelfde lot als Dengvaxia beschoren zouden kunnen blijken te zijn, te meer nu volgens u «ADE in laboratorium setting [is] gezien» voor SARS-CoV-2?

¹⁴ Science, 24 april 2019, «Dengue vaccine fiasco leads to criminal charges for researcher in the Philippines» (<https://www.science.org/content/article/dengue-vaccine-fiasco-leads-criminal-charges-researcher-philippines>)

¹⁵ Sanofi, 29 november 2019, «Sanofi updates information on dengue vaccine» (<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2017/2017-11-29-17-36-30>)

¹⁶ CNN Philippines, 2 december 2017, «Gov't halts dengue vaccination program due to health risk» (<https://cnnphilippines.com/news/2017/12/01/Dengue-vaccine-Dengvaxia.html>)

¹⁷ Science, 22 december 2017, «Safety concerns derail dengue vaccination program» (<https://www.science.org/doi/10.1126/science.358.6370.1514>)

¹⁸ Reuters, 19 februari 2019, «Philippines revokes Sanofi's product license for dengue vaccine» (<https://www.reuters.com/article/us-sanofi-fr-philippines-idUSKCN1Q8167>)

¹⁹ Wereldgezondheidsorganisatie, 2021, «SAGE working groups» (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups>)

²⁰ Wereldgezondheidsorganisatie, 17 maart 2016, «Background paper on dengue vaccines» (https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf)

Antwoord 17

Daar zijn geen aanwijzingen voor. In de beantwoording van de Kamervragen waar u naar verwijst²¹ is in het antwoord op vraag 5 onverhoopt SARS-CoV-2 (het virus dat COVID-19 veroorzaakt) genoemd, terwijl daar SARS-CoV (het virus dat SARS veroorzaakt) had moeten staan. Dat wil ik hierbij corrigeren.

Vraag 18

Kunt u uitsluiten dat de COVID-19-vaccins in de (nabije) toekomst tot vergelijkbare ziekte en sterfte door ADE zullen leiden als met Dengvaxia het geval is geweest?

Antwoord 18

Het is zeer onwaarschijnlijk dat ADE een rol van belang gaat spelen bij afnemende SARS-CoV-2 immuniteit, want dan hadden we het fenomeen al op grote schaal kunnen waarnemen in de afgelopen periode. Dat is niet het geval.

Vraag 19

Hoe beoordeelt u, in het licht van de vorige vragen, de zorgvuldigheid van de handelwijze en adviezen van de Gezondheidsraad?

Antwoord 19

De Gezondheidsraad adviseert over de COVID-19-vaccins. Dat doet zij bijzonder gedegen en zorgvuldig, op basis van wetenschappelijke inzichten, waaronder de rapportages van het EMA over de werkzaamheid, kwaliteit én veiligheid van de COVID-19-vaccins.

Vraag 20

Hoe beoordeelt u, in het licht van de vorige vragen, de zorgvuldigheid van de handelwijze van het Outbreak Management Team (OMT), dat over het belangrijke potentiële risico van ADE volgens u in géén van de 132 overleggen die zij inmiddels heeft gevoerd heeft gesproken?

Antwoord 20

Zoals in de beantwoording van eerdere vragen aangegeven, adviseert de Gezondheidsraad over COVID-19-vaccins.

Vraag 21

Bent u van mening dat de Gezondheidsraad en het OMT, gelet op hun handelwijze en (gebrek aan) advisering ten aanzien van ADE, hebben gehandeld en handelen in strijd met hetgeen in het maatschappelijk verkeer betaamt?

Antwoord 21

Ik ben het OMT en de Gezondheidsraad bijzonder erkentelijk voor hun harde werk en gedegen adviezen aan het kabinet gedurende deze crisis.

Vraag 22

Kunt u alle vragen afzonderlijk beantwoorden?

Antwoord 22

Ja.

²¹ Aangangsel Handelingen, vergaderjaar 2021–2022, nr. 710