

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

2530

Vragen van het lid **Van Houwelingen** (FvD) aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over *de reactie op het verzoek van de vaste Kamercommissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport over de veiligheid van mRNA-vaccins en de bevoegdheden van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)* (ingezonden 15 maart 2023).

Antwoord van Minister **Kuipers** (Volksgezondheid, Welzijn en Sport) (ontvangen 9 mei 2023). Zie ook Aanhangsel Handelingen, vergaderjaar 2022–2023, nr. 2158.

Vraag 1

Bent u bekend met het case-report dat in augustus 2022 werd gepubliceerd over een patiënt die een ernstige leverontsteking ontwikkelde kort na vaccinatie met het vaccin van Moderna?^{1, 2}

Antwoord 1

Ja.

Vraag 2

Hoe reflecteert u op uw stelling dat een mRNA-vaccin niet tot een «ongecontroleerde antigeenproductie» leidt, omdat dit case-report dat genoemd wordt in vraag 1 laat zien dat er twee weken na vaccinatie nog steeds expressie van spike-eiwit plaatsvindt in zowel in levercellen als in Kupffercellen?

Antwoord 2

Uit het rapport waarnaar verwezen wordt, kan niet geconcludeerd worden dat er ongecontroleerde antigeenproductie optreedt na vaccinatie. Dat lichaamsvreemde eiwitantigenen langer dan enkele dagen (zelfs tot weken en maanden) na een infectie of vaccinatie in bepaalde weefsels kunnen worden aangetoond is bekend uit de literatuur. Dit heeft evenwel niet te maken met ongecontroleerde antigeenproductie, maar met bescherming tegen afbraak van kleine hoeveelheden antigeen ten behoeve van de afweer.

¹ Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 6 maart 2023, «Reactie op verzoek commissie over de veiligheid van mRNA-vaccins en de bevoegdheden van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)».

² Journal of Hepatology, (Nyein et al.), 27 augustus 2022, «Severe de novo liver injury after Moderna vaccination – not always autoimmune hepatitis».

Vraag 3

Bent u bekend met een case-report dat in oktober 2022 is gepubliceerd over een 76-jarige man met een morbus Parkinson, die na vaccinatie een necrotiserende encefalitis en myocarditis ontwikkelde?³

Antwoord 3

Ja.

Vraag 4

Op welke wetenschappelijke literatuur en/of documentatie van de fabrikanten baseert u uw stelling dat er geen «ongecontroleerde antigeenproductie» is na vaccinatie met de mRNA-vaccins, als uit deze casus blijkt dat deze na twee weken nog steeds aanwezig blijkt te zijn?

Antwoord 4

In zowel het publieke beoordelingsrapport (European Public Assessment Report, EPAR) van BioNTech/Pfizer (Comirnaty) als van Moderna (Spikevax) staat dat de hoeveelheid mRNA en de expressie van het getransleerde eiwit hoog is kort na vaccinatie, maar daarna relatief snel afneemt. Overigens laat de publicatie van Castruita van januari 2023⁴ ook zien dat in de mens intact (en dus «werkzaam») mRNA enkel kort na vaccinatie te detecteren is, en dat er na enkele dagen slechts mRNA fragmenten terug te vinden zijn.

Vraag 5, 6 en 7

Bent u bekend met de ingezonden brief, die op 24 januari 2022 online werd geplaatst op de website van het International Journal of Dermatology, met als onderwerp een 55-jarige vrouw die kort na vaccinatie een huidafwijking ontwikkelde, waarbij het huidbiopt een maand na ontstaan van nog spike-eiwit afkomstig van het mRNA-vaccin in de afwijking liet zien?⁵

Bent u bekend met het case-report over een 64-jarige man met reumatoïde artritis, die een ernstige en langdurige reactivatie ontwikkelde van een herpes zoster, dertien dagen na de eerste vaccinatie, waarbij het biopt 88 dagen later nog spike-eiwit, afkomstig van het vaccin, in huid- en endotheelcellen liet zien?⁶

Bent u bekend met de studie, gepubliceerd in het toonaangevende tijdschrift Cell, waarin onder andere verslag werd gedaan van de resultaten van biopsieën van lymfklieren uit de oksel bij zeven vrouwen die waren gevaccineerd met de mRNA-vaccins van Moderna en Pfizer/BioNTech?⁷

Antwoord 5, 6 en 7

Ik heb kennisgenomen van de brief, het case-report en de studie in tijdschrift *Cell*.

Vraag 8

Aan de hand van de onder de derde, vierde, en vijfde vraag genoemde studies, wat is nu uw antwoord op de vraag waarop u uw uitspraak baseert dat er geen ongecontroleerde expressie van antigeen – het spike-eiwit – is na vaccinatie met de mRNA-vaccins? Met andere woorden: kunt u zich in de stelling vinden dat er wel degelijk sprake is van «ongecontroleerde productie» van antigeen, in ieder geval in de tijd? Zo ja, waarom deed u dan toch deze uitspraak? Zo nee, waarom niet?

³ MDPI, (Mörsz), 1 oktober 2022, «A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19».

⁴ Castruita, J.A.S., Schneider, U.V., Mollerup, S., Leineweber, T.D., Weis, N., Bukh, J., Pedersen, M.S. and Westh, H. (2023), SARS-CoV-2 Spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. *APMIS*, 131: 128–132. <https://doi.org/10.1111/apm.13294>

⁵ International Journal of Dermatology, (Metin, Celepli), 24 januari 2022, «A case of morphea following the COVID-19 mRNA vaccine: on the basis of viral spike proteins».

⁶ Journal of Cutaneous Immunology and Allergy, (Yamamoto et al.), 8 juni 2022, «Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion».

⁷ Cell, (Röltgen et al.), 17 maart 2022, «Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination».

Antwoord 8

Ik kan mij niet vinden in de gesuggereerde stellingname. Zie antwoord vraag 2.

Vraag 9

Hoe verklaart u de aanwezigheid van mRNA van de mRNA-vaccins van Moderna en Pfizer/BioNTech in lokale okselklieren tot 60 dagen na de tweede vaccinatie, bij in principe gezonde vrouwen waarbij in het kader van mammografische screening biopten werden genomen uit okselklieren, in aanmerking genomen dat u stelt dat het «het mRNA maar kort in het lichaam blijft, en binnen enkele uren wordt afgebroken»? Op welke literatuur en/of documenten baseerde u deze uitspraak? Kan u ons hiervoor verwijzingen geven naar relevante literatuur?

Antwoord 9

Zie het antwoord op vraag 2 en 2*.

Vraag 10

Bent u bekend met een studie die in juni 2022 gepubliceerd werd in «Biomedicines», waarin werd onderzocht hoelang het mRNA afkomstig van de mRNA-vaccins aanwezig blijft in het lichaam?⁸

Antwoord 10

Ja.

Vraag 11

Was u op de hoogte van de resultaten van bovengenoemde studies? Heeft u zich gerealiseerd dat de fabrikanten geen biodistributiestudies op mensen hadden uitgevoerd? Bent u op de hoogte van het feit dat dit geen toelatingseis was in het kader van de Conditional Marketing Authorisation (CMA) voor de mRNA-vaccins?^{9, 10}

Antwoord 11

Het uitvoeren van biodistributiestudies of andere farmacokinetische studies in mensen is geen vereiste voor de registratie van nieuwe vaccins¹¹. Dit was daarom geen toelatingseis voor de registratie van de mRNA COVID-19 vaccins. Ook preklinische farmacokinetische studies zijn normaal gesproken geen vereiste voor vaccins¹².

De noodzaak voor specifieke studies, zoals biodistributiestudies wordt per vaccin beoordeeld. Zowel BioNTech/Pfizer als Moderna hebben enkele platform biodistributiestudies uitgevoerd, met name om de verspreiding van *de lipid nanoparticles* (LNPs, de deeltjes waarin het mRNA zit) van de vaccins beter te begrijpen.

Vraag 12

Bent u bekend met het case-report dat op 16 juli 2022 werd gepubliceerd over een 34-jarige vrouw, die vier dagen na vaccinatie met het vaccin van Pfizer/BioNTech forse spierpijn en ernstige spierzwakte ontwikkelde op basis van een polymyositis (gegeneraliseerde spierontsteking), waarvoor ze uiteindelijk op de Intensive Care (IC) belandde?¹³

Antwoord 12

Ja.

⁸ Biomedicines, (Fertig et al.), 28 juni 2022, «Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination».

⁹ European Medicines Agency, 2020, Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine nucleoside modified).

¹⁰ Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012, Assessment report EMA. CHMP/709596/2012. European Medicines Agency.

¹¹ Guideline on clinical evaluation of vaccines (europa.eu)

¹² WHO Guideline on non clinical evaluation of vaccines.

¹³ Vaccines, (Magen et al.), 16 juli 2022, «Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis».

Vraag 13

Deelt u, op basis van de gegevens uit de wetenschappelijke studies genoemd onder de vijfde, achtste en tiende vraag, de mening dat het waarschijnlijk is dat de productie van spike-eiwit, die blijkbaar maanden kan aanhouden, waarschijnlijk veroorzaakt wordt door intact synthetisch mRNA, op basis van de waarneming dat behalve het spike-eiwit ook het mRNA veel langer aanwezig is in het lichaam dan de «enkele uren» waarover u spreekt in uw antwoord? Zo ja, wat was u motivatie om dan toch die uitspraak te doen? Zo nee, waarom niet?

Antwoord 13

Ik kan mij niet vinden in de gesuggereerde stellingname. Voor toelichting verwijs ik naar het antwoord op vraag 2 en 2*.

Vraag 14

Bent u bekend met het feit dat het mRNA in de vaccins van Pfizer/BioNTech onvergelykbaar is met het normale fysiologische mRNA, omdat het molecuul uitgebreid gemodificeerd is, met onder andere de incorporatie van N1-methyl-pseudouridine, een verandering van de 5'cap en de poly(A)staart? Bent u op de hoogte van de doelen van deze verschillende modificaties, te weten de stabilisatie van het molecuul, het verlengen van de halfwaardetijd, het minder goed herkenbaar maken voor het immuunsysteem zodat het minder snel afgebroken wordt, met als uiteindelijk doel de eiwitproductie (de productie van het spike-eiwit) te verhogen en te verlengen in de tijd?¹⁴

Antwoord 14

Ik ben met deze modificaties bekend. De modificaties zorgen ervoor dat effectieve bescherming tegen COVID-19 kan worden opgebouwd. Ze zijn nodig om de afweerreactie tegen het Spike-eiwit op te starten. Het verlengen van de halfwaardetijd via bepaalde modificaties is van belang om een hoge antistoftiter op te wekken en geheugen B-cellen en folliculaire T-helper-cellen te stimuleren.

Vraag 15

Kunt u vertellen hoe deze modificaties van het mRNA-molecuul in de mRNA-vaccins zich verhouden tot uw uitspraak «dat het mRNA binnen enkele uren door het lichaam wordt afgebroken»? Kunt u de Kamer specifieke literatuur toe doen komen die duidelijk maakt dat de processen die normaal gesproken nodig zijn voor de afbraak van mRNA in het lichaam, vergelijkbaar zijn met de afbraak van dit gemodificeerde mRNA? Kunt u vertellen in hoeverre de fabrikanten hierover data hebben aangeleverd?

Antwoord 15

Het Europese Beoordelingscomité (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) hanteert strenge eisen bij de beoordeling van de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van de vaccins. Informatie over de kwaliteits- en veiligheidsbeoordeling van het BioNTech/Pfizer-vaccin is bij mij bekend en voor iedereen te raadplegen in het openbare beoordelingsrapport van het EMA.

Een gedetailleerde vergelijking tussen de processen die nodig zijn voor de afbraak van «eigen» mRNA en het gemodificeerde vaccin mRNA is niet gemaakt. Extracellulaire en intracellulaire enzymen (nucleases of RNAses) in het lichaam kunnen mRNA heel snel afbreken, wat de levering van mRNA aan bijvoorbeeld onze afweercellen bemoeilijkt. Daarom wordt het mRNA verpakt in zogenoemde *lipid nanoparticles* (LNP's). De LNP's leveren het mRNA af bij de cellen waar het vervolgens wordt opgenomen. In de cellen kan het, net als lichaamseigen mRNA-moleculen, worden omgezet in eiwit. BioNTech/Pfizer heeft met een platform-biodistributie studie in muizen (waarbij mRNA coderend voor luciferase met dezelfde modificaties, geformuleerd in dezelfde LNPs als Comirnaty) laten zien dat de luciferase expressie na 9 dagen al grotendeels verdwenen is. Ondanks dat er in deze studie niet direct gekeken is naar de aanwezigheid van mRNA, wijst de afname van

¹⁴ ACS Publications (Nance, Meier), 6 april 2021, «Modifications in an Emergency: The Role of N1-Methylpseudouridine in COVID-19 Vaccines».

Luciferase expressie er wel degelijk op dat er na dag 9 vrijwel geen mRNA coderend voor luciferase meer aanwezig is. Moderna heeft een vergelijkbare platform-biodistributiestudie (met mRNA-1647) uitgevoerd. In deze studie is het verloop van de mRNA concentratie in bloed en verschillende weefsels wel direct onderzocht, tot 120 uur na toediening van het vaccin. De halfwaardetijd van mRNA in de verschillende weefsels varieerde van 14,9 in het spierweefsel van de injectieplek tot 63 uur in de milt. Als standaardregel binnen de kinetiek wordt aangehouden dat een stof na 5 halfwaardetijden uit het lichaam verdwenen is. De halfwaardetijd voor de milt aanhoudend betekent dat dat na 13 dagen vrijwel al het vaccin mRNA is afgebroken.

Vraag 16

Bent u bekend met de studie die in november 2021 werd gepubliceerd in de Journal of Immunology waarin werd onderzocht hoe lang exosomen met spike-eiwit circuleren in het lichaam?¹⁵

Antwoord 16

Ja.

Vraag 17

Hoe verhouden de resultaten van deze studie zich met uw uitspraak dat spike-eiwit op «de buitenkant van cellen wordt getoond», aangezien deze studie laat zien dat exosomen, met daarop spike-eiwit zich door het hele lichaam verspreiden en aangetoond immunogeen zijn?

Antwoord 17

Exosomen zijn natuurlijke extracellulaire blaasjes die ontstaan in het lichaam door de fusie van blaasjes in de cel met de celmembraan. De exosomen dragen de proteïnen en lipiden van de ouder-cel waaruit ze ontstaan. Zo kunnen exosomen Spike-eiwit op de buitenkant tonen wanneer ze afkomstig zijn van cellen geïnfecteerd met het coronavirus of cellen die LNP met mRNA voor Spike-eiwit (afkomstig van het mRNA vaccin) opgenomen hebben. Exosomen kunnen verspreiden door het lichaam en hun inhoud of oppervlakte tonen aan andere cellen, bijvoorbeeld immuuncellen in de lymfklieren. Spike-eiwitten op of in exosomen kunnen op deze manier een immunorespons opwekken, waaronder de productie van antistoffen tegen het Spike-eiwit. Dit door het lichaam verspreiden van eiwit antigenen via exosomen gebeurt niet alleen na vaccinatie met een mRNA-vaccin, maar ook na andere vaccinaties of infecties en kan dus bijdragen aan de immunorespons.

Vraag 18

Bent u bekend met het case-report dat op 4 april 2022 werd gepubliceerd, die een 25-jarige vrouw beschreef die na vaccinatie een vaccin-geïnduceerde trombocytopenie (verlaagd aantal bloedplaatjes) ontwikkelde?¹⁶

Antwoord 18

Ja.

Vraag 19

Kunt u vertellen hoe in de praktijk gemonitord wordt in hoeverre de hoeveelheid geproduceerd spike-eiwit varieert tussen verschillende leeftijdsgroepen, met speciale aandacht voor kinderen en jongeren, en tussen mannen en bij vrouwen, dit in aanmerking genomen dat de concentratie spike-eiwit in plasma bij deze 25-jarige vrouw 60 keer zo hoog was als de hoogste waarde in de studie die genoemd wordt onder noot 8? Kunt u aangeven of er een grens is aan de toelaatbare hoeveelheid spike-eiwit die geproduceerd wordt en in plasma wordt gemeten?

¹⁵ Journal of Immunology, (Bansal et al.), 15 november 2021, «Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines».

¹⁶ Blood Advances, (Appelbaum et al.), 12 april 2022, «SARS-CoV-2 spike-dependent platelet activation in COVID-19 vaccine-induced thrombocytopenia».

Antwoord 19

De hoeveelheid geproduceerd Spike-eiwit wordt niet standaard gemonitord. Er zijn geen referentiewaarden bekend in de literatuur over hoeveelheden Spike-eiwit die men kan verwachten in humaan plasma of weefsels.

Vraag 20

Hoe verklaart u het verschil in concentratie van door de mRNA-vaccins geïnduceerde hoeveelheid spike-eiwit in de verschillende proefpersonen, die blijkbaar in de orde van grootte van 102 ligt, dit in het licht van uw uitspraak dat vaccinatie met de mRNA-vaccins niet leidt tot een «ongecontroleerde productie» van spike-eiwit, hoewel deze veel langer aanhoudt dan oorspronkelijk werd gedacht, en bovendien ook nog eens sterk tussen proefpersonen blijkt te variëren?

Antwoord 20

Zie het antwoord op vraag 2, 2* en 17.

Vraag 21

Hoe wordt volgens u de productie van spike-eiwit door de mRNA-vaccins in vivo – de levende mens – gecontroleerd, en in het verlengde hiervan, wat is volgens u een «gecontroleerde productie» van het spike-eiwit? Met andere woorden: hoe definieert u een «gecontroleerde productie» van het spike-eiwit en hoe onderscheidt u deze van een «ongecontroleerde productie»? Kan u wellicht een specifiek antwoord geven, bijvoorbeeld aan de hand van data uit toxiciteitsstudies van de mRNA-vaccins, met bepalingen van de No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), en de Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)? Dit niet alleen voor het nanodeeltje met daarin het mRNA, maar ook voor het door de mRNA-vaccins geïnduceerde spike-eiwit? Zou u de Kamer die gegevens kunnen doen toekomen?

Antwoord 21

De productie van Spike-eiwit wordt niet standaard gemonitord en er zijn geen afkapwaarden bekend waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen gecontroleerde en ongecontroleerde productie. Langdurige aanwezigheid van antigeen moet echter niet geïnterpreteerd worden als ongecontroleerde productie. Toxiciteitsstudies laten zien dat er geen ernstige (en onverwachte) effecten optreden na vaccinatie in proefdieren. Daarnaast zijn alle effecten die optreden afwezig of verminderd na de recoveryperiode. Dit is terug te vinden in de openbare beoordelingsrapporten van het EMA (EPAR).

Vraag 22

Bent u bekend met de studie die op 17 januari 2023 online werd geplaatst op de website van «Circulation», waarin zestien jongeren in de leeftijd van 16 t/m 21 jaar die een myocarditis doormaakten als gevolg van vaccinatie met een van de mRNA-vaccins, op verschillende laboratoriumparameters werden vergeleken met een controlegroep van jongeren die geen myocarditis doormaakten?¹⁷

Antwoord 22

Ja.

Vraag 23

Wat is uw oordeel over de stelling van de auteurs van de onder vraag 20 aangehaalde studie, dat het in het bloed circulerend intact spike-eiwit bij deze mannelijke adolescenten en jonge mannen, dat na enkele weken nog steeds aantoonbaar was, waarschijnlijk de oorzaak van de myocarditis is geweest?

Antwoord 23

Het langdurig kunnen aantonen van intacte eiwit-antigeen in de circulatie of in perifere organen kan een gevolg zijn van regulier transport van antigeen door het lichaam en het proces van antigeen-persistentie ten behoeve van de afweerreactie. Of dit algemene mechanisme van «perifere» antigeen

¹⁷ Circulation, (Yonker et al.), 4 januari 2023, «Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis».

presentatie ook een rol kan spelen in het ontstaan van myocarditis in zeldzame gevallen na mRNA corona-vaccinatie is onbekend. Ook de studie geeft hier geen antwoord op. Verder onderzoek naar de productie en persistentie van Spike-eiwit bij grotere groepen mensen is nodig om beter te begrijpen wat fysiologische waarden zijn voor dit eiwit. Tot slot vind ik het belangrijk om te benadrukken dat de kans op myocarditis aanzienlijk hoger is bij een infectie met het coronavirus dan na een COVID-vaccinatie. Dat heb ik eerder aangegeven in reactie op schriftelijke vragen van het lid Van Haga (Groep van Haga) van 6 juli 2022¹⁸, 25 augustus 2022¹⁹ en 8 september 2022²⁰ en schriftelijke vragen van het lid Van Houwelingen (FvD) van 19 december 2022²¹ en 27 januari 2023.

Vraag 24

Aan de hand van onder andere de studie die onder vraag 20 wordt aangehaald, acht u het mogelijk dat er een groep mensen is bij wie er wel excessief veel of excessief lang spike-eiwit wordt geproduceerd? Zo ja, om hoeveel mensen zou het kunnen gaan? Zo nee, waarom niet?

Antwoord 24

Zie het antwoord op vraag 21.

Vraag 25

Bent u bekend met het feit dat er inmiddels twee studies gepubliceerd zijn, waarin wordt aangetoond dat er een «klasse-switch» van de subklasse IgG1 en naar IgG4 ontstaat bij mensen die gevaccineerd worden met mRNA-vaccins, iets dat niet gebeurt bij vaccinatie met het vector-vaccin van AstraZeneca?^{22, 23}

Antwoord 25

Ik heb kennisgenomen van de studies. Relevante wetenschappelijke ontwikkelingen worden nauwlettend gevolgd en beoordeeld door de daarvoor aangewezen instanties.

Vraag 26

Gezien deze klasse-switch naar IgG4 zoals die in de twee studies, genoemd onder vraag 22, wordt beschreven, en het mogelijk ontstaan van tolerantie voor het spike-eiwit, die waarschijnlijk het gevolg is van langdurige en herhaaldelijke systemische blootstelling aan het antigeen, acht u het wenselijk en verstandig om bij een volgende golf opnieuw iedereen boven de twaalf jaar te vaccineren tegen SARS-CoV-2 middels deze mRNA-techniek?

Antwoord 26

IgG4 heeft een aantal functionele biologische eigenschappen die verschillen van andere antistoffen. Hoe en of deze eigenschappen zich in de praktijk uiten, is onbekend. Alle relevante bevindingen uit de wetenschappelijke literatuur worden nauwgezet gevolgd en meegenomen in de afwegingen voor inzet van de verschillende vaccins. Zoals eerder aangegeven zal de Gezondheidsraad voor de zomer van 2023 adviseren over de inzet van COVID-19-vaccins op de (middel)lange termijn.

Vraag 27

Wat betekenen beide studies voor het beloop van toekomstige infecties bij diegenen bij wie deze klasse-switch optreedt, dit in relatie met het gegeven dat SARS-CoV-2 virus nu volgens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) endemisch is geworden, en we er rekening mee moeten houden dat we met enige regelmaat opnieuw met dit virus geconfronteerd

¹⁸ Aanhangsel handelingen, vergaderjaar 2021–2022, nr. 3766, antwoord op vraag 12

¹⁹ Aanhangsel handelingen, vergaderjaar 2021–2022, nr. 4061, antwoord op vraag 3

²⁰ Aanhangsel handelingen, vergaderjaar 2022–2023, nr. 224, antwoord op vraag 4

²¹ Aanhangsel van de Handelingen, vergaderjaar 2022–2023, nr. 1441.

²² *Frontiers in Immunology*, (Buhre et al.), 12 januari 2023, «mRNA vaccines against SARS-CoV-2 induce comparably low long-term IgG Fc galactosylation and sialylation levels but increasing long-term IgG4 responses compared to an adenovirus-based vaccine».

²³ *Science Immunology*, (Irrgang et al.), 27 januari 2023, «Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination».

zullen worden? Moeten zij vrezen voor ernstig(er) verlopende infecties? Bestaat de mogelijkheid dat zij chronisch geïnfecteerd raken en wellicht (asymptomatische) dragers worden? Welke gevolgen zou dat kunnen hebben voor het zorgpersoneel dat kwetsbare mensen moet verzorgen, aangezien deze groep immers vroeg en massaal werd gevaccineerd, nog voordat deze gegevens bekend werden?

Antwoord 27

Zie het antwoord op vraag 24. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de IgG4 switch. Naast antistoffen spelen overigens ook cellulaire mechanismen een belangrijke rol in de bescherming tegen een ernstig beloop door COVID-19.

Vraag 28

Bent u bekend met de definitie van een pro-drug?

Antwoord 28

Ja.

Vraag 29

Deelt u de mening dat de mRNA-vaccins aan deze definitie voldoen? Als u dat niet eens bent, kunt u dan uitleggen waarom de mRNA-vaccins niet aan deze definitie voldoen? Begrijpt u dat de Kamer in dat geval hiervoor graag een solide en wetenschappelijke onderbouwing zou willen zien?^{24, 25, 26, 27, 28}

Antwoord 29

Nee, de mRNA-vaccins voldoen niet aan de definitie van een pro-drug. Een pro-drug is een medicijn dat na inname in het lichaam wordt omgezet tot de actieve stof.

Vraag 30

Deelt u de mening dat de kennis waarover men nu beschikt over de biodistributie van de mRNA-vaccins onvoldoende is om de veiligheid en de effectiviteit van deze techniek op de langere termijn te garanderen, een en ander in relatie tot wat hierboven al vermeld werd over de duur van de aanwezigheid van het synthetisch mRNA en het spike-eiwit in de verschillende organen en de weefsels in het lichaam? Zo ja, wat is hiervoor uw onderbouwing? Zo nee, waarom niet?

Antwoord 30

Nee, die mening deel ik niet. Ten tijde van registratie van de mRNA-vaccins waren voldoende (preklinische) gegevens over de biodistributie beschikbaar om niet te twifelen over de lange termijn werkzaamheid en veiligheid van de vaccins.

Vraag 31

Deelt u de mening dat bij hernieuwde golven van infecties veilig een nieuwe herhaalprik aan de bevolking kan worden aangeboden in het licht van het voorgaande? Dit ook in aanmerking genomen dat hierover geen betrouwbare wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn?

²⁴ International Journal of Molecular Sciences, (Cosentino, Marino), 17 september 2022, «Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike?».

²⁵ International Journal of Molecular Sciences, (Baumeier et al.), 22 juni 2022, «Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series».

²⁶ Jama Pediatrics, (Hanna et al.), 26 september 2022, «Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk».

²⁷ Clinical Pharmacokinetics, (Naasani), 12 juli 2022, «Establishing the Pharmacokinetics of Genetic Vaccines is Essential for Maximising their Safety and Efficacy».

²⁸ ICH Harmonised Tripartite Guideline. 11 juni 2019, «Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. M³(R2) Current Step 4 Version».

Antwoord 31

Bij de inzet van COVID-19-vaccins wordt steeds een zorgvuldige afweging gemaakt op basis van advisering door onder andere de Gezondheidsraad en het OMT-vaccinaties. Zij komen tot een advies op basis van de op dat moment beschikbare wetenschappelijke gegevens, feiten en deskundige opvattingen van de commissieleden.

Vraag 32 en 33

Naar aanleiding van uw stelling in de vijfde alinea van uw antwoord: «Dit in tegenstelling tot een infectie met het coronavirus, waarbij hij virus wel ongecontroleerd lichaamcellen kan infecteren en zich vermenigvuldigt», hoe groot is de kans dat dit opnieuw gebeurt als iemand de primaire infectie al eens heeft doorgemaakt, dit in aanmerking genomen dat inmiddels vrijwel ieder Nederlandse burger in aanraking is geweest met SARS-CoV-2, en we volgens de RIVM in de endemische fase zijn aanbeland?

In het verlengde van vraag 30: kunt u aangeven in hoeverre vaccinatie een adequate mucosale immuunrespons opwekt om een hernieuwde infectie te voorkomen, en in hoeverre vaccinatie dit doet?^{29, 30, 31}

Antwoord 32 en 33

Een doorgemaakte infectie stimuleert het afweersysteem en zorgt voor aanmaak van antistoffen en cellulaire immuniteit. Daardoor is iemand (gedeeltelijk) beschermd tegen een (her)infectie, waarbij de mate van bescherming afhankelijk is van de variant(en) waarmee men geïnfecteerd is geweest en de tijd die verlopen is sinds de infectie(s). Of de opgebouwde immuniteit ook daadwerkelijk bescherming biedt tegen een nieuwe infectie is mede afhankelijk van de variant die op dat moment circuleert en de mate waarin deze het immuunsysteem weet te ontwijken.

Vraag 34

Hoe verhoudt een re-infectie met SARS-CoV-2, die zich in belangrijke mate beperkt tot de slijmvliezen van de luchtwegen en het gastro-intestinale systeem, zich tot een herhaalde vaccinatie, waarbij steeds opnieuw het spike-eiwit geïnduceerd door het synthetische mRNA, systemisch tot expressie wordt gebracht?

Antwoord 34

Ook een re-infectie met het coronavirus kan ernstig verlopen³². Om ernstige ziekte en sterfte door COVID-19 zoveel mogelijk te voorkomen, adviseerde het OMT-V in het najaar van 2022 een COVID-19 vaccinatieronde. Op 23 februari 2023 heeft het OMT-V opnieuw een advies uitgebracht waarin werd geadviseerd in het voorjaar van 2023 geen nieuwe revaccinatieronde te organiseren voor de algemene bevolking of voor specifieke groepen. De belangrijkste argumenten hiervoor zijn de brede immuniteit tegen het coronavirus onder de bevolking, de mildere aard van de huidige virusvarianten en de epidemiologische situatie. Hierover heb ik de Kamer op 10 maart jl. geïnformeerd.

Vraag 35

Kunt u, in het verlengde van vraag 32, vertellen in hoeverre het risico op ernstige bijwerkingen bij het steeds opnieuw toedienen van een mRNA-vaccin, waarbij het milieu interne van het menselijk lichaam steeds weer systemisch blootgesteld wordt aan hetzelfde antigeen, stijgt, daalt of gelijk blijft? Ongeacht het antwoord, kunt u dit onderbouwen met wetenschappelijke data?

²⁹ Viruses, (Focosi et al.), 19 januari 2022, «Mucosal Vaccines, Sterilizing Immunity, and the Future of SARS-CoV-2 Virulence».

³⁰ Frontiers in Immunology, (Russell et al.), 30 november 2020, «Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection».

³¹ The Lancet, (Stein et al.), 16 februari 2023, «Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis».

³² Nguyen NN, Houhamdi L, Hoang VT, Delerce J, Delorme L, Colson P, Brouqui P, Fournier PE, Raoult D, Gautret P. SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 severity. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec;11(1):894–901. doi: 10.1080/22221751.2022.2052358. PMID: 35264078; PMCID: PMC8942490.

Antwoord 35

Klinische studies met beide mRNA-vaccins geven geen aanwijzingen voor een verandering in de frequentie of ernst van bijwerkingen met additionele herhaalprikken. In de basisserie zijn na de tweede prik wel meer bijwerkingen zoals hoofdpijn en vermoeidheid vastgesteld vergeleken met na de eerste prik. Dit is niet het geval voor de derde prik. Ook uit de momenteel beschikbare *post-marketing* gegevens zijn er geen aanwijzingen voor een toename in frequentie en ernst van bijwerkingen na meerdere herhaalprikken^{33, 34}. Desalniettemin blijven aangewezen instanties dit nauwgezet in de gaten houden³⁵.

Vraag 36, 37 en 38

Bent u bekend met het feit dat, in het licht van de snelle opeenvolging van nieuwe dominante varianten van SARS-CoV-2, beschreven wordt dat er een fenomeen op kan treden dat benoemd wordt als «original antigenic sin», «immune imprinting» of «antigenic seniority», al naar gelang men de voordelen of nadelen van dit fenomeen meer op de voorgrond wil plaatsen?^{36, 37}

In het verlengde van vraag 34: bent u ervan op de hoogte dat dit verschijnsel in de wetenschappelijke literatuur al genoemd wordt als verklaring voor de waarneming dat booster-vaccinaties met een aangepast (BA4/BA5) vaccin niet tot een betere antistofrespons leidt in vergelijking met het oorspronkelijke vaccin?^{38, 39}

In het verlengde van vraag 34 en 35: bent u op de hoogte van studies waaruit blijkt dat de bescherming van een vierde booster met het aangepaste vaccin (BA4/BA5) tegen infectie en symptomatische COVID-19, in vergelijking met de derde booster duidelijk minder goed blijkt te zijn, en ook minder lang aan blijkt te houden?⁴⁰

Antwoord vraag 36, 37 en 38

Ik ben ervan op de hoogte dat *immune imprinting* in sommige studies als mogelijke oorzaak wordt gezien voor een relatief lage antistofrespons op het omikron mRNA in bivalente vaccins.

Hoewel tot nu toe na elke herhaalprik een toename in bescherming is waargenomen, gevolgd door geleidelijke afname, is vergelijking van bescherming tussen herhaalprikken in absolute zin niet mogelijk. Dit komt door voortdurende veranderingen in de epidemiologische situatie, de evolutie van omikronsubvarianten en de mate van immuniteit (door vaccinatie en/of infectie) in bevolkingsgroepen.

³³ Cristina Menni, Anna May, Lorenzo Polidori, Panayiotis Louca, Jonathan Wolf, Joan Capdevila, Christina Hu, Sebastien Ourselin, Claire J Steves, Ana M Valdes, Tim D Spector, COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study, *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 22, Issue 7, 2022, Pages 1002–1010, ISSN 1473–3099, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00146-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00146-3).

³⁴ Matan Yechezkel, Merav Mofaz, Amichai Painsky, Tal Patalon, Sivan Gazit, Erez Shmueli, Dan Yamin, Safety of the fourth COVID-19 BNT162b2 mRNA (second booster) vaccine: a prospective and retrospective cohort study, *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 11, Issue 2, 2023, Pages 139–150, ISSN 2213–2600, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00407-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00407-6).

³⁵ Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified) (europa.eu)

³⁶ Journal of Autoimmunity, (Vatti et al.), september 2017, «Original antigenic sin: A comprehensive review».

³⁷ The Journal of Clinical Investigation, (Aguilar-Bretones et al.), 3 januari 2023, «Impact of antigenic evolution and original antigenic sin on SARS-CoV-2 immunity».

³⁸ MedRxiv, (Tamandjou et al.), 12 januari 2023, «Effectiveness of second booster compared to first booster and protection conferred by previous SARS CoV-2 infection against symptomatic Omicron BA.2 and BA.4/5 in France».

³⁹ MedRxiv, 1 november 2022 «COVID-19 primary series and booster vaccination and immune imprinting».

⁴⁰ The New England Journal of Medicine (Offit), 9 februari 2023, «Bivalent Covid-19 Vaccines – A Cautionary Tale».

Vraag 39

In het licht van bovenstaande, hoe groot is de kans dat het verschijnsel «imprinting» alsnog leidt tot een toename van het aantal infecties, en wellicht ook de ernst van de infecties, bij het dominant worden van nieuwe varianten, die ongetwijfeld nog zullen ontstaan? Wat betekent dat voor eventuele nieuwe vaccinatiecampagnes, nu blijkt dat aanpassing van het vaccin aan nieuwe varianten weinig tot geen nut heeft?

Antwoord 39

Hoewel het verschijnsel «imprinting» bestaat, kan het immuunsysteem wel degelijk nieuwe, tegen de virusvariant gerichte, afweer ontwikkelen en toevoegen aan de bestaande immuniteit. Imprinting leidt naar verwachting niet tot een toename (in de ernst) van infecties. De aanname dat aanpassing van het vaccin aan nieuwe varianten weinig of geen nut had, deel ik derhalve niet.

Vraag 40 en 41

In het verlengde van vraag 35 en 36: hoe kan het dat de farmaceutische industrie en ook het RIVM beloofden dat een aanpassing van de vaccins tot een betere bescherming zouden leiden dan de oudere vaccins gebaseerd op de oorspronkelijke «Wuhan-variant», in aanmerking genomen dat hierover op dat moment helemaal geen data beschikbaar waren die dat konden staven?^{41, 42}

Deelt u de mening dat de voormalig Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in zijn brief aan de Kamer genaamd «Aanschaf Moderna-vaccins voor 2022» ten onrechte de suggestie doet dat het aanpassen van de vaccins aan nieuwe varianten een zinvolle strategie zou zijn ter bestrijding van COVID-19, ondanks het feit dat er op dat moment geen enkele studie was die dit aantoonde? Zo nee, waarom niet?⁴³

Antwoord 40 en 41

Het aanpassen van het vaccin aan nieuwe varianten is een zinvolle strategie. Hoewel ook vaccinatie met het monovalente vaccin (tegen de oorspronkelijke Wuhan-variant) een kruisbescherming biedt tegen andere varianten. De bescherming neemt echter wel af naarmate de varianten meer verschillen van de Wuhan-variant. Zoals aangegeven in het antwoord op vraag 37, kan een aangepast vaccin de immuniteit verbreden. Hier zijn diverse studies naar gedaan.

Vraag 42

Kan u de bovenstaande 39 vragen ieder afzonderlijk beantwoorden

Antwoord 42

Vanwege de overlap in vragen heb ik ervoor gekozen dit niet te doen.

Vraag 43

Kan u de vragen beantwoorden voor het volgende «coronadebat»?

Antwoord 43

Dit is vanwege de aard van de vragen en de korte tijd tussen het indienen van de vragen en het tweeminutendebat «ontwikkelingen rondom het coronavirus» (15 maart 2023) niet gelukt.

⁴¹ NOS, 22 januari 2022, «Zorgen over nieuwe coronavarianten; wat betekent dit voor werking van vaccins».

⁴² RIVM, 13 maart 2023, «Prik tegen corona (coronaprik) – «Wat betekent het dat de vaccins vernieuwd zijn?»» (<https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/vragen-achtergronden/herhaalprik-tegen-corona>).

⁴³ Kamerstuk 25 295, nr. 1332.