

# BCG-vaccinatie en COVID-19; vervolgadvies

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2023/06, Den Haag, 29 maart 2023

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Advies</b>	<b>20</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>5</b>	<b>Literatuur</b>	<b>22</b>
1.1 Aanleiding	5		
1.2 Epidemiologische situatie en specifieke vaccins	5		
1.3 Werkwijze	6		
1.4 Leeswijzer	6		
<b>02 Effecten van BCG-vaccinatie</b>	<b>7</b>		
2.1 Specifieke effecten	7		
2.2 Non-specifieke effecten	7		
2.3 BCG en COVID-19	8		
<b>03 Werkzaamheid en veiligheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19</b>	<b>9</b>		
3.1 Onderzoeksgegevens	9		
3.2 Werkzaamheid	11		
3.3 Veiligheid	16		
3.4 Aanvaardbaarheid	17		
3.5 Effect op immuunrespons	18		



# samenvatting

Sinds eind 2020 zijn er COVID-19-vaccins beschikbaar die effectief zijn gebleken in het beschermen tegen (ernstige) ziekte. Aan het begin van de COVID-19-pandemie, toen er nog geen COVID-19-vaccins beschikbaar waren, werd gesteld dat het vaccin tegen tuberculose (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) mogelijk ook een beschermend effect zou kunnen hebben bij een infectie met SARS-CoV-2. Van het BCG-vaccin zijn namelijk ook effecten beschreven op andere infecties dan tuberculose, onder meer op luchtweginfecties (het zogeheten non-specifieke effect). Op 5 oktober 2020 heeft de Gezondheidsraad op aanvraag van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een eerste advies uitgebracht over BCG-vaccinatie en COVID-19.

Destijds waren er te weinig gegevens beschikbaar om de werkzaamheid en veiligheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19 te kunnen

beoordelen. Inmiddels zijn er meer wetenschappelijke gegevens beschikbaar en heeft de Commissie COVID-19 en BCG-vaccinatie voor dit vervolgadvis aan de hand van de actuele stand van de wetenschap opnieuw beoordeeld of BCG-vaccinatie ingezet kan worden tegen COVID-19. Ze heeft daarbij het vaste kader gebruikt dat de Gezondheidsraad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties.

## **Werkzaamheid**

De non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie zijn toe te schrijven aan het aangeboren immuunsysteem. Na vaccinatie met BCG reageert het aangeboren immuunsysteem, in ieder geval tijdelijk, sterker bij een infectie door een ongerelateerd pathogeen micro-organisme. Er is veel variatie in de mate waarin de non-specifieke effecten optreden, variërend van een goede respons tot helemaal geen respons.

Sinds de uitbraak van COVID-19 is er, met belangrijke Nederlandse inbreng, veel onderzoek uitgevoerd naar de werkzaamheid van BCG-vaccinatie tegen COVID-19 bij zorgverleners, ouderen en volwassenen met chronische aandoeningen. Dit betrof onder meer gerandomiseerde klinische onderzoeken waarbij deelnemers verdeeld zijn over een interventiegroep, die wel een BCG-vaccinatie heeft gekregen, en een controlegroep, die geen vaccinatie heeft gekregen of een placebo-vaccinatie. Het geheel van de thans beschikbare onderzoeken overziend, concludeert de commissie dat er geen overtuigend bewijs is voor relevante effecten van BCG-(re)vaccinatie op de incidentie van COVID-19 en ziekteverzuim door COVID-19 bij zorgmedewerkers en ouderen (al dan niet met chronische aandoeningen). Ook wat betreft de werkzaamheid van BCG-(re)vaccinatie tegen



ernstige ziekte als gevolg van COVID-19 is van overtuigend bewijs geen sprake.

voegen aan het huidige aanbod van COVID-19-vaccinaties.

### **Veiligheid**

Net als alle vaccins heeft BCG-vaccinatie bijwerkingen. Deze zijn overwegend mild, lokaal en van voorbijgaande aard. Het gaat dan bijvoorbeeld om pijn en roodheid rond de plek van de injectie. In een van de onderzoeken, bij ouderen met een onderliggende aandoening, werd in de groep die een BCG-vaccin kreeg een verhoging in het optreden van coronaire hartziekte gezien ten opzichte van de groep die een placebo kreeg. Uit nadere analyse bleek dat een verband tussen deze bevinding en het BCG-vaccin onwaarschijnlijk was. Aanvullende monitoring van de deelnemers werd wenselijk geacht.

### **Advies**

Op basis van de thans beschikbare wetenschappelijke gegevens ziet de commissie geen aanleiding om de BCG-vaccinatie toe te



# 01 inleiding

## 1.1 Aanleiding

Nederland heeft inmiddels drie jaar met de COVID-19-pandemie te maken. Een heel groot deel van de Nederlandse bevolking heeft een infectie met een of meer varianten van het SARS-CoV-2-virus doorgemaakt en in het voorjaar van 2022 had ongeveer 95% van de Nederlandse bevolking antistoffen tegen SARS-CoV-2 in het bloed.<sup>1</sup>

De acute fase van de pandemie lijkt in ons land inmiddels achter de rug, maar over het wereldwijde beloop van de pandemie op de lange termijn is nog grote onzekerheid. Het is niet zeker welke varianten zullen ontstaan en hoe besmettelijk en ziekmakend die zullen zijn. Sinds eind 2020 zijn er COVID-19-vaccins beschikbaar die effectief zijn gebleken in het beschermen tegen (ernstige) ziekte. Ook zijn daarna nieuwe vaccins ontwikkeld en in gebruik genomen en er zijn nog nieuwe vaccins in ontwikkeling. De verwachting is dat er in de nabije toekomst ook nieuwe behandelmogelijkheden voor COVID-19 beschikbaar zullen komen.

Aan het begin van de pandemie werd geopperd dat het vaccin tegen tuberculose (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) mogelijk ook een beschermend effect zou kunnen hebben bij een infectie met SARS-CoV-2. Vaccinatie met BCG leidt namelijk niet alleen tot een specifieke reactie tegen *Mycobacterium tuberculosis*, maar kan ook leiden tot non-specifieke effecten tegen andere (luchtweg)infecties. Op 5 oktober 2020 heeft de

Gezondheidsraad, op aanvraag van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), een eerste advies uitgebracht over BCG-vaccinatie en COVID-19.<sup>2</sup> Destijds waren er te weinig gegevens beschikbaar om de werkzaamheid en veiligheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19 te kunnen beoordelen. De Gezondheidsraad gaf toen aan bij voldoende nieuwe gegevens opnieuw over dit onderwerp te zullen adviseren.

Inmiddels zijn er meer wetenschappelijke gegevens beschikbaar. In dit vervolgadvisie is aan de hand van de actuele stand van de wetenschap opnieuw beoordeeld of BCG-vaccinatie ingezet kan worden tegen COVID-19. Voor dit advies is uitgegaan van de huidige situatie, die gekenmerkt wordt door een grote diversiteit aan opgebouwde immuniteit tegen SARS-CoV-2 en de beschikbaarheid van effectieve COVID-19-vaccins.

## 1.2 Epidemiologische situatie en specifieke vaccins

Het aantal ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen is nu relatief laag ten opzichte van het begin van de COVID-19-pandemie.

Dit is het gevolg van een aantal factoren: de afgenomen infectiedruk (besmettelijkheid en verspreiding) van het virus, de afgenomen virulentie (ziekmakendheid) van het virus en de opgebouwde immuniteit als gevolg van doorgemaakte infectie en van vaccinatie.



Sinds januari 2022 is de omikronvariant van het SARS-CoV-2-virus dominant. Door de vele mutaties die het SARS-CoV-2-virus heeft ondergaan verschilt de huidige virusvariant sterk van de voorgaande, waardoor deze makkelijker ontsnapt aan de opgebouwde immuniteit en besmettelijker is.<sup>3</sup> De omikronvariant is wel minder ziekmakend dan voorgaande varianten.

Naar schatting heeft zo'n 80% van de Nederlandse bevolking inmiddels een infectie met het SARS-CoV-2-virus doorgemaakt. En ongeveer net zo'n groot deel van de Nederlandse bevolking is gevaccineerd.<sup>4</sup>

Naast vaccins die zijn gebaseerd op de oorspronkelijke Wuhanvariant van het SARS-CoV-2-virus (monovalente vaccins), zijn er ook vaccins beschikbaar die, naast een mRNA-component van de Wuhanvariant, ook een mRNA-component van de omikronvariant bevatten. Deze bivalente mRNA-vaccins zorgen voor een bredere immunrespons, zijn door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) in september 2022 goedgekeurd en worden in Nederland ingezet in de boostercampagne.<sup>5</sup>

Hoewel de beschikbare vaccins tot nu toe zeer effectief zijn gebleken in het beschermen tegen ernstige ziekte als gevolg van COVID-19, bestaat de mogelijkheid dat met name risicogroepen (zoals mensen boven de 60 jaar en mensen met bepaalde chronische aandoeningen) een groter risico houden op ziekenhuisopname en sterfte.

### 1.3 Werkwijze

Bij advisering over vaccinaties hanteert de Gezondheidsraad een vast beoordelingskader,<sup>6</sup> zie beoordelingskader vaccinaties op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). Het kader omvat verschillende criteria die worden beoordeeld om te bepalen of een vaccin in aanmerking komt voor gebruik in een (publiek) vaccinatieprogramma. Voor de beoordeling van de verschillende criteria baseert de commissie zich zoveel mogelijk op gerandomiseerde (placebogecontroleerde) klinische trials (RCT's). De commissie heeft deskundigen geraadpleegd om meer inzicht te krijgen in de BCG-vaccinatie en het onderzoek dat daarnaar gedaan wordt. De commissiesamenstelling en een overzicht van de geraadpleegde deskundigen staat achter in dit advies. De adviesvraag en het eerdere advies over BCG-vaccinatie en COVID-19 staan op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

### 1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 worden de specifieke en non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie kort toegelicht. In hoofdstuk 3 wordt aan de hand van de actuele stand van wetenschap ingegaan op de werkzaamheid, veiligheid, aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit van BCG-vaccinatie bij COVID-19. In het afsluitende hoofdstuk 4 formuleert de commissie haar advies.



## 02 effecten van BCG-vaccinatie

Naast de effecten op tuberculose zijn er ook effecten van BCG-vaccinatie beschreven op andere (infectie)ziekten, de zogeheten non-specifieke effecten. Het aangeboren immuunsysteem laat na BCG-vaccinatie een sterkere reactie zien op een infectie. Dit fenomeen staat inmiddels bekend als *trained immunity*. De mate waarin deze BCG-geïnduceerde *trained immunity*-respons optreedt verschilt sterk van persoon tot persoon.

### 2.1 Specifieke effecten

Het BCG-vaccin bestaat al meer dan 100 jaar. Het is een gevriesdroogd vaccin van een levende verzwakte stam van de *Mycobacterium bovis*-bacterie.<sup>7,8</sup> BCG-vaccinatie geeft bij pasgeborenen en kinderen een bescherming van 50 tot 70% tegen de ontwikkeling van alle vormen van tuberculose en 75 tot 90% tegen meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose. Het beschermend effect van BCG-vaccinatie neemt in de loop van de tijd af. De meeste studies hebben echter geen follow-up na 10 tot 15 jaar (dat wil zeggen dat de deelnemers na die periode niet meer worden gevolgd), zodat er maar beperkte gegevens zijn over een langer beschermend effect tegen tuberculose.<sup>7,8</sup> Revaccinatie wordt door de WHO niet aanbevolen.<sup>8</sup>

Er zijn grote verschillen in programmatische toepassing van BCG-vaccinatie in de wereld. In Nederland worden alleen risicogroepen met

BCG gevaccineerd, namelijk kinderen van wie ten minste één ouder afkomstig is uit een land waar tuberculose relatief veel voorkomt, kinderen jonger dan 12 jaar die als immigrant of asielzoeker afkomstig zijn uit een land waar tuberculose relatief veel voorkomt, en sommige reizigers naar landen waar tuberculose relatief veel voorkomt.<sup>7</sup>

### 2.2 Non-specifieke effecten

Naast de effecten op tuberculose zijn er ook effecten van BCG-vaccinatie beschreven op andere (infectie)ziekten, de zogeheten non-specifieke effecten. Deze non-specifieke effecten zijn toe te schrijven aan het aangeboren immuunsysteem, dat zorgt voor de eerste algemene afweerreactie van het lichaam na een infectie. Na BCG-vaccinatie laat het aangeboren immuunsysteem bij infectie een sterkere reactie zien. Dit fenomeen staat bekend als *trained immunity*.<sup>9</sup>

Uit een overzicht van oudere literatuur blijkt dat al in de jaren '30 en '40 van de vorige eeuw bekend werd dat vaccinatie van kinderen met BCG mogelijk kan leiden tot een afname in sterfte door andere (infectie)ziekten dan tuberculose.<sup>10</sup> Studies met experimentele modellen hebben deze non-specifieke effecten inmiddels aangetoond voor infectieziekten zoals gele koorts en malaria.<sup>11,12</sup> Wel is er tussen individuen veel variatie in de mate waarin de non-specifieke effecten optreden.





In het eerdere advies over BCG-vaccinatie en COVID-19 geeft de Gezondheidsraad een overzicht van studies naar de non-specifieke effecten van BCG-vaccinatie.<sup>2</sup> De meeste van deze studies zijn uitgevoerd bij pasgeborenen en kinderen. Er is weinig prospectief onderzoek naar de klinische effecten van BCG-vaccinatie bij volwassenen. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn suggereren dat BCG-vaccinatie een beschermend effect op luchtweginfecties zou kunnen hebben bij volwassenen.<sup>13-15</sup>

### 2.3 BCG en COVID-19

Sinds het begin van de COVID-19-pandemie hebben diverse observationele en ecologische studies een associatie gesuggereerd tussen BCG-vaccinatie en bescherming tegen COVID-19.<sup>16-23</sup> In de studies werd gekeken naar het aantal ziektegevallen en sterfte door COVID-19 in landen met en zonder een universeel BCG-vaccinatie programma. De onderzoeksgegevens suggereren dat BCG-vaccinatie mogelijk ook een beschermend effect zou kunnen hebben bij COVID-19. Er zijn echter beperkingen aan deze studies verbonden. 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). Ook is het testbeleid in landen met een BCG-vaccinatieprogramma vaak niet vergelijkbaar met het testbeleid in landen zonder zo'n programma. Verder zijn er nog diverse andere verschillen tussen de landen die de gevonden resultaten

kunnen verklaren, zoals populatiedichtheid, leeftijdsopbouw, en algemene gezondheid van de populatie. Bovendien vond een aantal ecologische studies helemaal geen verband tussen BCG-vaccinatie en COVID-19.<sup>24,25</sup> Om te bepalen of BCG-vaccinatie daadwerkelijk werkzaam is bij COVID-19 zijn RCT's de eerst aangewezen vorm van onderzoek. Deze komen aan bod in het volgende hoofdstuk.





## 03 werkzaamheid en veiligheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19

Sinds de uitbraak van COVID-19 is in diverse RCT's onderzocht of en, zo ja in welke mate, BCG-(re)vaccinatie COVID-19 tegengaat. De onderzoeken naar BCG-vaccinatie van zorgverleners laten geen effect zien. In sommige onderzoeken bij ouderen en volwassenen met chronische aandoeningen werd in een deel van de (secundaire) uitkomstmaten een gunstig effect van BCG-vaccinatie gezien. Over het geheel genomen zijn de gegevens over het effect van BCG-vaccinatie op ernstige ziekte en overlijden als gevolg van COVID-19 te beperkt om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen. Eerste immunologische gegevens suggereren dat voorafgaande of gelijktijdige BCG-(re)vaccinatie de immuunrespons op COVID-19-vaccins of een SARS-CoV-2-infectie versterkt. Over de (mogelijke) klinische effecten hiervan zijn nog geen gegevens beschikbaar.

### 3.1 Onderzoeksgegevens

Sinds de uitbraak van COVID-19 zijn wereldwijd meerdere RCT's naar de mogelijke bescherming door BCG-vaccinatie tegen COVID-19 gestart. Een groot deel van deze studies is nog niet afgerond.<sup>26-43</sup> In dit advies

baseert de commissie zich op de gepubliceerde studies. De studies die op 12 november 2022 of eerder waren gepubliceerd zijn geïncorporeerd.<sup>a</sup>

In totaal zijn er vijf studies uitgevoerd bij zorgpersoneel (zie tabel 1a) en eveneens vijf bij mensen die op grond van hun leeftijd of onderliggende aandoeningen kwetsbaar zijn (zie tabel 1b). De studies hadden een follow-up variërend van 30 dagen tot 15 maanden. Twee van de trials zijn uitgevoerd in Nederland: één studie bij zorgpersoneel en één studie bij mensen van 60 jaar en ouder. De commissie heeft in aansluiting op deze studies tevens kunnen beschikken over de resultaten van een nog niet gepubliceerde Nederlandse studie bij mensen van 60 jaar en ouder met een of meer onderliggende aandoeningen (de zogeheten BCG-PRIME-studie).

De commissie hanteert in dit advies het door de Gezondheidsraad ontwikkelde beoordelingskader voor vaccinaties.<sup>6</sup> Het criterium van zieke-last heeft de commissie niet opnieuw bekeken; die staat naar haar oordeel voldoende vast om vaccinatie te overwegen. De commissie heeft voor dit advies dus de werkzaamheid, veiligheid, en aanvaardbaarheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19 beoordeeld. Over de (kosten)effectiviteit kan de commissie wegens gebrek aan gegevens geen uitspraak doen.

<sup>a</sup> De BCG PRIME studie was op 12 november 2022 nog niet gepubliceerd. Met instemming van de auteurs heeft de commissie wel gebruik mogen maken van de data. De studie is in februari 2023 gepubliceerd.



**Tabel 1a** Overzicht studies naar BCG-vaccinatie en COVID-19 bij zorgpersoneel

Land	Vergelijking	Primaire uitkomstmaat <sup>a</sup>	Tijdspanne primaire eindpunt	Aantal deelnemers	Leeftijd en evt. aanvullende criteria
Nederland <i>BCG-Corona</i> <sup>44</sup>	BCG vs. placebo	Ziekteverzuim (aantal dagen, breed gedefinieerd)	1 jaar	1.511	18+
Mexico <sup>45</sup>	BCG vs. placebo	Immunologische respons op daaropvolgende COVID-19-vaccinatie	30 dagen na laatste COVID vaccinatie	60	Niet vermeld
Polen <sup>46</sup>	BCG vs. placebo	Incidentie SARS-CoV-2-infectie op basis van PCR-test	3 maanden	342	25+
Brazilië <sup>47</sup>	BCG vs. geen vaccinatie	Cumulatieve incidentie COVID-19 op basis van serologie of moleculaire test, of symptomen	6 maanden	138	18+
Zuid-Afrika <sup>48</sup>	BCG vs. placebo	Ziekenhuisopname door COVID-19	1 jaar	1.000	18+

<sup>a</sup> De commissie spreekt van een SARS-CoV-2-infectie in het geval van een (in een laboratorium) vastgestelde besmetting – ongeacht symptomen. In het geval van ziekte door een infectie (symptomatische infectie) spreekt de commissie van COVID-19

**Tabel 1b** Overzicht studies naar BCG-vaccinatie en COVID-19 bij ouderen en risicogroepen

Land	Vergelijking	Primaire uitkomstmaat <sup>a</sup>	Tijdspanne primaire eindpunt	Aantal deelnemers	Leeftijd en evt. aanvullende criteria
Nederland <i>BCG-Elderly</i> <sup>49</sup>	BCG vs. placebo	Cumulatieve incidentie luchtweginfectie met noodzaak tot behandeling	1 jaar	2.014	60+
Nederland <i>BCG-PRIME</i> (ongepubliceerd)	BCG vs. placebo	Incidentie (zelf-gerapporteerde) COVID-19 of incidentie luchtweginfectie met noodzaak tot behandeling	Zodra voldoende episodes (respectievelijk 67 of 90) bereikt waren	6.112	60+ met (bepaalde) risicofactoren op ernstige COVID-19
Griekenland <i>ACTIVATE II</i> <sup>50</sup>	BCG vs. placebo	Incidentie mogelijke, waarschijnlijke of bevestigde COVID-19	3 maanden	301	50+ met hartziekte en/of COPD en/of Charlson's comorbidity index <sup>b</sup> >3
Duitsland <sup>51</sup>	BCG (VPM1002) <sup>c</sup> vs. placebo	Aantal dagen ernstige respiratoire infectie	8 maanden	2.037	60+
VS <sup>52</sup>	Multidosering BCG vs. placebo	Incidentie COVID-19	15 maanden	144	18 tot 65 jaar, met diabetes mellitus type 1
India <sup>53</sup>	BCG vs. placebo	Incidentie COVID-19 op basis van positieve diagnostiek of symptomen	9 maanden	495	18 tot 60 jaar met een chronische ziekte

<sup>a</sup> De commissie spreekt van een SARS-CoV-2-infectie in het geval van een (in een laboratorium) vastgestelde besmetting – ongeacht symptomen. In het geval van ziekte door een infectie (symptomatische infectie) spreekt de commissie van COVID-19

<sup>b</sup> Charlson's index is een maat voor comorbiditeit(en), variërend van 0 tot maximaal 6, en oorspronkelijk bedoeld om in longitudinale studies het mortaliteitsrisico te schatten.

<sup>c</sup> VPM1002 is een genetisch aangepast BCG-vaccin.



## 3.2 Werkzaamheid

Om de werkzaamheid van BCG-vaccinatie tegen COVID-19 te kunnen beoordelen is zowel de bescherming tegen infectie met het SARS-CoV-2-virus als de bescherming tegen ernstige ziekte van belang.

De onderzoeksuitkomsten worden gepresenteerd als een risicoschatting. Het betrouwbaarheidsinterval dat daar steeds bij wordt vermeld is een indicatie van de statistische zeggingskracht van de uitkomst, zie kader.

### Betrouwbaarheidsinterval en risicoschatting

Het betrouwbaarheidsinterval (BI) is van belang voor de statistische 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, met elkaar vergeleken groepen. Hoe dichterbij 1,0, hoe kleiner het verschil tussen de risico's in beide groepen. Bij de waarde 1,0 is er geen sprake van een verhoogd of verlaagd risico.

De commissie gebruikt de term COVID-19 om ziekte als gevolg van een infectie door het SARS-CoV-2 virus aan te duiden. In verschillende studies wordt de term COVID-19 echter ook gebruikt bij een (asymptomatische) positieve uitslag op een PCR-test of een serologische test (onderzoek naar antistoffen in het bloed). De gehanteerde definitie is per studie zo veel mogelijk beschreven.

De uitslag van een serologische test als uitkomstmaat kent beperkingen. Een positieve uitslag kan namelijk niet alleen worden veroorzaakt door COVID-19, maar ook door vaccinatie tegen COVID-19. Niet in alle studies is een dan vertekenend effect van de start van een vaccinatiecampagne gedurende de looptijd van het onderzoek uit te sluiten.

### 3.2.1 Zorgpersoneel

Er zijn vijf gepubliceerde studies naar het effect van BCG-vaccinatie bij zorgpersoneel.<sup>44-48</sup> In vier studies ontving de controlegroep een placebo, in de vijfde ontving de controlegroep geen vaccinatie. De looptijd van de studies varieerde van 3 maanden tot 1 jaar en er is naar verschillende uitkomstmaten gekeken. Geen van de studies toonde aan dat BCG-vaccinatie gezondheidsvoordeel biedt aan zorgverleners.

In een Nederlandse RCT, uitgevoerd van maart 2020 tot april 2021, was de primaire uitkomstmaat ziekteverzuim ongeacht de reden.<sup>44</sup> In de BCG-groep (n=753) was er in 2,8% van de geplande werkdagen ziekteverzuim en in de placebogroep (n=758) in 2,7%. Dit verschil was niet statistisch significant: relatief risico (RR) 0,94; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,78-1,15. Een secundaire uitkomstmaat was de cumulatieve incidentie van COVID-19, vastgesteld met een PCR- of antigeentest. Deze was 14,2% in de BCG-groep en 15,2% in de placebogroep (hazard ratio (HR) 0,94; 95%-BI 0,72-1,24). Een deelnemer in de BCG-groep (0,1%) en 2 deelnemers in de placebogroep (0,3%) werden opgenomen in



het ziekenhuis als gevolg van ernstige COVID-19 (HR 0,32; 95%-BI 0,03-3,59).

In een Mexicaanse studie naar de immuunrespons op een COVID-19-vaccinatie volgend op een BCG-vaccinatie (n=30) of volgend op een placebo (n=30), is als secundaire uitkomstmaat bekeken hoeveel zorgverleners COVID-19 kregen en hoeveel daarvoor moesten worden opgenomen in het ziekenhuis.<sup>45</sup> In de groep die een BCG-vaccinatie ontving maakte 47% (n=14) COVID-19 door binnen een maand na de tweede dosis COVID-19-vaccinatie en 7% (n=2) werd hiervoor opgenomen in het ziekenhuis. In de groep die eerst een placebovaccin kreeg, maakte 30% (n=9) COVID-19 door en hoefde niemand opgenomen te worden in het ziekenhuis. Deze verschillen tussen beide groepen waren niet statistisch significant.

In een Poolse RCT werden zorgmedewerkers (van 25 jaar en ouder) eerst met een tuberculine huidtest getest op doorgemaakte tuberculose-infectie of eerdere BCG-vaccinatie. Bij ongeveer de helft van de deelnemers was de uitslag positief (n=353).<sup>46</sup> Deelnemers met een negatieve tuberculine huidtest werden gerandomiseerd voor een BCG-vaccin (n=168) of een placebovaccin (n=174). De incidentie van een met een PCR-test of serologische test bevestigde SARS-CoV-2-infectie gedurende 3 maanden follow-up was 22,6% (n=38) in de BCG-vaccinatie groep en 25,3% (n=44) in de placebogroep. Er was geen statistisch significant verschil in

incidentie tussen deze twee groepen. Eén deelnemer aan deze studie werd opgenomen in het ziekenhuis als gevolg van ernstige COVID-19. Er is niet vermeld in welke groep deze deelnemer zat. BCG-vaccinatie is verplicht in Polen; alle deelnemers hadden voorafgaand aan het onderzoek al minimaal twee BCG-vaccinaties gehad.

Een Braziliaans onderzoek bestudeerde het effect van BCG-revaccinatie bij zorgmedewerkers (van 18 jaar en ouder), die vanaf augustus 2020 verdeeld werden in een groep die een BCG-vaccin kreeg en een groep die geen vaccinatie kreeg.<sup>47</sup> In totaal werden 131 deelnemers geanalyseerd, waarvan 64 in de BCG-groep en 67 in de controlegroep. De cumulatieve incidentie van COVID-19 op basis van klachten in combinatie met positieve serologische test of PCR-test was lager in de BCG-groep dan in de controlegroep gedurende de looptijd van 6 maanden (10,9% versus 13,4%), maar dat verschil is niet statistisch significant.

In een Zuid-Afrikaanse RCT werden zorgmedewerkers (van 18 jaar en ouder) geïnccludeerd tussen mei en oktober 2020.<sup>48</sup> De follow-up na randomisatie voor het BCG-vaccin of een placebo duurde een jaar. Hoewel BCG-vaccinatie op jonge leeftijd gebruikelijk is in Zuid-Afrika melden de auteurs dat ze niet kunnen garanderen dat dit vaccin voor alle deelnemers ook van goede kwaliteit was. De primaire uitkomstmaat, ziekenhuisopname vanwege COVID-19, trad op bij 10 van de 500 deelnemers (2,0%) in de BCG-groep en bij 5 van de 500 deelnemers (1,0%) in



de placebogroep (HR 2,0; 95%-BI 0,69-5,9). Twee deelnemers uit de placebogroep overleden aan de gevolgen van COVID-19. De gevonden verschillen tussen beide groepen zijn niet statistisch significant. Dat geldt ook voor verschillen in de secundaire uitkomstmaten zoals de ernst van de doorgemaakte COVID-19 (op basis van gradatie van symptomen, ziekenhuisopname en/of overlijden). Bij deelnemers in de BCG-groep was er vaker sprake van ernstige COVID-19 namelijk bij 19 van de 500 deelnemers in de BCG-groep in vergelijking met 8 van de 500 deelnemers in de placebogroep. Dat verschil is net niet statistisch significant (p-waarde = 0,051).

### 3.2.2 Ouderen en volwassenen met medisch risico

Een Nederlandse RCT (*BCG-Elderly*) rapporteerde het effect van BCG-vaccinatie op luchtweginfecties met de noodzaak tot medische interventie.<sup>49</sup> Deelnemers van 60 jaar en ouder werden tussen 16 april en 14 mei 2020 willekeurig verdeeld over een groep die een BCG-vaccinatie kreeg (n=1.008) en een groep die een placebovaccinatie kreeg (n=1.006). Ruim een kwart van alle deelnemers had in het verleden al eens een BCG-vaccinatie gehad. Initieel had deze studie als primaire uitkomstmaat de cumulatieve incidentie van SARS-CoV-2-gerelateerde ziekenhuisopname, maar vanwege de lage incidentie na 4 maanden follow-up werd deze gewijzigd naar cumulatieve incidentie van klinische relevante luchtweginfecties. Dit gebeurde na goedkeuring door de medisch-ethische commissie en vóór het opheffen van de blindering van de gegevens.

Na een jaar follow-up was de cumulatieve incidentie van klinisch relevante luchtweginfecties 2,9% (n=29) in de BCG-groep en 2,4% (n=24) in de placebogroep. Dit verschil was niet statistisch significant, net als de incidentie van SARS-CoV-2-infectie (5,1% (n=51) in de BCG-groep en 4,8% (n=48) in de placebogroep (subdistribution hazard ratio 1,05; 95%-BI 0,71-1,56). In totaal werden 3 deelnemers opgenomen in het ziekenhuis in verband met COVID-19 (twee uit de BCG-groep, en één uit de placebogroep (HR 1,98; 95%-BI 0,17-23,8), en overleed één deelnemer uit de BCG-groep aan COVID-19.

Resultaten van de ongepubliceerde BCG-PRIME-studie laten ook geen effect zien van BCG-vaccinatie op zelf-gerapporteerde COVID-19 bij mensen van 60 jaar en ouder met aanvullende risicofactoren voor ernstige COVID-19. Deelnemers werden tussen september en december 2020 verdeeld over een groep die een BCG-vaccinatie kreeg (n=3.058) en een groep die een placebovaccinatie kreeg (n=3.054). In de BCG-groep had 17,9% van de deelnemers in het verleden al een BCG-vaccinatie gehad, iets meer dan in de placebogroep (14,9%). Er werd geen effect van BCG-vaccinatie gevonden op de zelfgerapporteerde incidentie van COVID-19 gedurende de follow-up periode van 6 maanden.

De cumulatieve incidentie was 4,2% (n=129) in de BCG-groep en 3,8% (n=115) in de placebogroep (HR 1,12; 95%-BI 0,87-1,44). Ook werd er geen verschil gevonden in incidentie van klinische relevante luchtweginfecties (HR 0,92; 95%-BI 0,66-1,28). Voor 18 deelnemers in de





BCG-groep en 21 deelnemers in de placebogroep was ziekenhuisopname als gevolg van SARS-CoV-2-infectie noodzakelijk (HR 0,86; 95%-BI 0,46-1,61).

In een Griekse RCT werd gekeken naar het beschermend effect van BCG-vaccinatie op SARS-CoV-2-infectie bij mensen van 50 jaar en ouder met een onderliggende aandoening en een negatieve tuberculine huidtest.<sup>50</sup> Ten tijde van geboorte van de deelnemers was het in Griekenland gebruikelijk om een BCG-vaccinatie te krijgen. Deelnemers werden willekeurig verdeeld over een groep die een BCG-vaccin kreeg (n=148) en een groep die een placebo kreeg (n=153). De primaire uitkomstmaat was de incidentie van een mogelijke, waarschijnlijke of bevestigde COVID-19 gedurende 3 maanden na vaccinatie. 'Mogelijk' was hierbij gedefinieerd als meer dan één COVID-19-gerelateerde symptoom gedurende meer dan 48 uur, 'waarschijnlijk' als symptomen in combinatie met een bezoek aan de spoedeisende hulp en/of antibiotica gebruik, en 'bevestigd' als een positieve testuitslag. Drie maanden na vaccinatie werd in 1,4% (n=2) van de deelnemers in de BCG-groep en in 6,5% (n=10) in de placebogroep deze uitkomstmaat vastgesteld (p=0,086). Bloedonderzoek liet zien dat 4,7% (n=7) van de BCG-groep en 1,3% (n=2) van de placebogroep antistoffen tegen SARS-CoV-2 had (p=0,099). Een andere secundaire uitkomstmaat was de incidentie van mogelijke, waarschijnlijke of bevestigde COVID-19 in de 6 maanden na vaccinatie. Op dat moment waren in totaal 111 deelnemers (ruim een derde) niet meer in het onder-

zoek betrokken (lost-to-follow-up), waardoor er 92 deelnemers van de 148 in de BCG-groep en 98 van de 153 deelnemers in de placebogroep geanalyseerd konden worden. De cumulatieve incidentie van een gecombineerde mogelijke, waarschijnlijke of bevestigde COVID-19 na 6 maanden was wel statistisch significant verschillend, namelijk 7,6% (n=7) in de BCG-groep en 20,4% (n=20) in de placebogroep (p=0,013). In deze studie werden twee mensen uit de BCG-groep (1,4%) en zes mensen uit de placebogroep (3,9%) opgenomen vanwege ernstige COVID-19 (p=0,283). In de discussie van de publicatie staan andere getallen vermeld, namelijk één uit de BCG-groep en vijf uit de placebogroep. Vanwege deze inconsistentie en vanwege het grote aantal deelnemers dat na 6 maanden uit beeld was hecht de commissie minder waarde aan deze publicatie.

Een Duitse RCT bestudeerde het effect van een recombinant BCG-vaccin (VPM1002) op het aantal ziektedagen vanwege een ernstige luchtweginfectie thuis of in het ziekenhuis bij mensen van 60 jaar en ouder.<sup>51</sup> De deelnemers werden verdeeld over een groep die een BCG-vaccin kreeg (n=1.013) en een groep die placebo kreeg (n=1.012). De BCG-groep had gedurende 8 maanden follow-up minder ziektedagen in vergelijking met de placebogroep: het gemiddelde aantal ziektedagen met ernstige luchtweginfectie in de BCG-groep was 0,29 dagen en in de placebogroep 0,54 dagen. Het verschil was echter niet statistisch significant (rate ratio 0,6; 95,2%-BI 0,20-1,77). Een subgroepanalyse met



deelnemers die tijdens de studieperiode geen COVID-19-vaccin hadden ontvangen liet eenzelfde beeld zien. De BCG-groep had in vergelijking met de placebogroep minder ziekenhuisopnames door SARS-CoV-2-infectie (0,2% versus 0,8%; OR 0,25; 95%-BI 0,05-1,16) en minder IC-opnames door SARS-CoV-2-infectie (0,1% versus 0,5%; OR 0,20; 95%-BI 0,02-1,70), maar ook hier waren de resultaten niet statistisch significant verschillend.

In de Verenigde Staten liep bij de start van de COVID-19 pandemie een RCT naar BCG-vaccinatie bij mensen tussen 18 en 65 jaar met diabetes mellitus type 1.<sup>54</sup> Het doel van deze studie was het evalueren van meervoudige dosering BCG-vaccinaties op het metabolisme en immuunsysteem bij diabetes mellitus type 1-patiënten. De primaire uitkomstmaat was de verandering in gemiddelde bloedsuikerspiegels gedurende 5 jaar na start deelname (vanaf juni 2015), en het beoogde aantal deelnemers 150. Bij de start van de pandemie werd een parallelle studie opgezet waarin het effect van meervoudige dosering BCG-vaccinatie op de incidentie van COVID-19 werd onderzocht.<sup>52</sup> Aan alle deelnemers van deze parallelle studie waren voor de start reeds 3 of meer BCG-vaccinaties (n=96) of 3 of meer placebovaccinaties (n=48) toegediend. De deelnemers ontvingen de tweede vaccinatie een maand na de eerste en de derde 11 maanden na de tweede. Daarna werd er jaarlijks gevaccineerd. De cumulatieve incidentie van COVID-19 (ten minste één passend symptoom en een positieve PCR-test of serologische test) was in

de BCG-groep lager dan in de placebogroep aan het einde van de 15 maanden follow-up periode (1% tegen 12,5%; p=0,006). Deze getallen resulteerden in een vaccineffectiviteit van 92%. Het was door de lage incidentie van COVID-19 niet mogelijk de ernst van de COVID-19-symptomen tussen de twee groepen te vergelijken. Er waren in deze studie geen sterfgevallen als gevolg van COVID-19.

In een Indiase RCT is de effectiviteit van BCG-vaccinatie onderzocht in een groep volwassenen tussen 18 en 60 jaar met een onderliggende chronische aandoening, zoals diabetes mellitus, COPD of hart- en vaatziekten.<sup>53</sup> Tussen oktober 2020 en december 2021 werden 495 deelnemers gerandomiseerd tussen een groep die een BCG-vaccinatie kreeg (n=246) en een placebogroep (n=249). Na 9 maanden follow-up was er geen verschil in incidentie van PCR-bevestigde COVID-19-infectie tussen de twee groepen (OR 1,08; 95%-BI 0,54-2,14), maar wel een statistisch significant verschil in incidentie van COVID-19 op basis van symptomen (6,1% in de BCG-groep versus 14,5% in de placebogroep, OR 0,38; 95%-BI 0,20-0,72) en op basis van een serologische test (81,2% positief in de BCG-groep versus 89,5% in de placebogroep, p=0,04). Verder werden 6 deelnemers (2,4%) uit de placebogroep opgenomen in het ziekenhuis met COVID-19 tegen geen van de deelnemers uit de BCG-groep (p=0,03). Eén deelnemer uit de placebogroep overleed aan COVID-19.





In een zogeheten *personal view*-artikel zijn data van vijf RCT's gecombineerd om het effect van BCG-vaccinatie op sterfte in een grotere groep te kunnen evalueren. Vier RCT's betroffen studies bij ouderen, één bij zorgpersoneel.<sup>55</sup> De gecombineerde analyse liet statistisch significant minder totale sterfte zien in de BCG-groep in vergelijking met de placebo-groep: RR 0,61 (95%-BI 0,38-0,99). Gegevens over sterfte als gevolg van COVID-19 zijn niet beschikbaar. Een methodologische beperking van deze publicatie is dat het hier gaat om een datagedreven analyse, wat inhoudt dat de hypothese geformuleerd is na het zien van sterftcijfers in de onderliggende studies. De kans op een foutpositieve bevinding is hierdoor hoger. Ook het feit dat niet alle op dat moment beschikbare en reeds gepubliceerde studies in de analyse zijn meegenomen vergroot de kans op een foutpositieve bevinding. De in het eerdere advies genoemde *live sequential* meta-analyse, waarvan de resultaten nog niet beschikbaar zijn, kent deze methodologische beperkingen minder. Bij die analyse worden (tussentijdse) gegevens van verschillende studies gecombineerd.<sup>56</sup>

### 3.2.3 Kanttekeningen

Over het algemeen is de kwaliteit van de uitgevoerde studies goed, maar ze kennen ook beperkingen die van invloed kunnen zijn op de beoordeling van de werkzaamheid van BCG-vaccinatie bij het tegengaan van COVID-19.

De studies hebben bijvoorbeeld een relatief korte follow-up-periode, variërend van 30 dagen tot 15 maanden. Daarom kunnen geen onderbouwde uitspraken gedaan worden over de werkzaamheid op de langere termijn.

Een andere kanttekening is dat de studies grotendeels zijn uitgevoerd toen de alfavariant van het SARS-CoV-2-virus dominant was. Na de initiële studieperiode van respectievelijk 12 en 6 maanden is de follow-up van zowel de BCG-Elderly-studie als de BCG-PRIME-studie verlengd. Een voordeel hiervan is dat de studies te zijner tijd mogelijk ook inzicht kunnen bieden in het effect op de meer recente delta- en omikron-varianten. Een mogelijk nadeel is dat het onderzoek door deze verschillende virusvarianten aan zeggingskracht verliest.

Ook de lage incidentie bij enkele uitkomstmaten vormt een beperking. Dat speelt bijvoorbeeld bij ziekenhuisopname of sterfte als gevolg van COVID-19, uitkomstmaten die relevant zijn voor de beoordeling van de mate waarin vaccinatie een ernstig beloop kan tegengaan. De eerder genoemde *live sequential* meta-analyse kan hier uitkomst bieden, maar de resultaten hiervan zijn nog niet beschikbaar.

## 3.3 Veiligheid

In het advies over vaccinatie tegen tuberculose uit 2011 beoordeelde de Gezondheidsraad de BCG-vaccinatie bij kinderen als veilig mits op de



juiste manier toegediend. In de meest recente *position paper* over BCG komt de WHO tot hetzelfde oordeel.<sup>8,57</sup> Ondanks dat er geen redenen zijn om te veronderstellen dat het veiligheidsprofiel van BCG-vaccinatie bij gezonde volwassenen anders is dan bij kinderen, wordt in het eerdere advies van de Gezondheidsraad over BCG-vaccinatie en COVID-19 het belang van het monitoren van de veiligheid van het BCG-vaccin benadrukt, juist omdat nu een andere populatie wordt gevaccineerd, namelijk ouderen en personen met een onderliggende aandoening.<sup>2</sup>

Bijwerkingen zijn in het merendeel van de besproken RCT's als secundaire uitkomstmaat onderzocht. De studies rapporteren meer lokale reacties na toediening van het BCG-vaccin in vergelijking met het placebovaccin. Het gaat bijvoorbeeld om pijn, roodheid en/of een bultje of zweertje bij de injectieplaats. Het percentage mensen met een lokale reactie varieert in de studies tussen 4,7% en 98,4%.<sup>47,50</sup> Ook in de studie met meervoudige BCG-vaccinaties werden alleen lokale en geen systemische bijwerkingen gerapporteerd.<sup>52</sup> Sommige onderzoekers concluderen dat de veiligheid van BCG-revaccinatie vergelijkbaar is met die van een eerste BCG-vaccinatie.<sup>47</sup> De aantallen meldingen van ernstige bijwerkingen (*serious adverse events*) verschilde in de meeste studies niet tussen BCG en placebo, en geen daarvan lijkt aan het vaccin gerelateerd.<sup>15,44,47,49,50</sup>

In de BCG-PRIME-studie werd een verhoging opgemerkt in het optreden van coronaire hartziekten in de BCG-groep in vergelijking met de placebogroep, namelijk 0,7% versus 0,3% (subdistribution HR 2,44; 95%-BI 1,12-5,32). Nadere analyses van deze gebeurtenissen, met name of er voorafgaand aan de coronaire hartziekte sprake was van infectie of ontsteking, suggereerden dat het onwaarschijnlijk is dat deze hogere incidentie gerelateerd is aan de BCG-vaccinatie. Aanvullende monitoring van de deelnemers werd door de veiligheidscommissie die de data beoordeeld heeft wenselijk geacht. Volgens de onderzoekers maakt deze waarneming dat voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van BCG bij ouderen met chronische aandoeningen.

### 3.4 Aanvaardbaarheid

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt beoordeeld 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). Op basis van de huidige stand van de wetenschap is de commissie van oordeel dat BCG-vaccinatie om COVID-19 tegen te gaan niet aanvaardbaar is omdat het geen relevante gezondheidswinst oplevert in het tegengaan van (ernstige) ziekte door COVID-19. BCG-(re)vaccinatie lijkt over het geheel gezien geen effect te hebben op de incidentie van COVID-19 bij zorgmedewerkers, ouderen of volwassenen met andere risicofactoren. Over de werkzaamheid van BCG-(re)vaccinatie tegen ernstige ziekte als gevolg



van COVID-19 zijn vooralsnog weinig gegevens beschikbaar. Op één studie na laten de beschikbare gegevens geen effect zien van BCG-vaccinatie op het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van COVID-19.

De commissie heeft bij haar oordeel meegewogen dat er in de Nederlandse populatie inmiddels immuniteit tegen het SARS-CoV-2-virus is opgebouwd als gevolg van vaccinatie en doorgemaakte infectie. Ook zijn er voldoende effectieve COVID-19-vaccins beschikbaar.

Naast de verhouding tussen het nut en het risico kunnen andere factoren een rol spelen bij de beoordeling van de aanvaardbaarheid van het gebruik van het BCG-vaccin bij COVID-19. Zo is het BCG-vaccin in Nederland alleen geregistreerd voor actieve immunisatie tegen tuberculose. Adviseren voor toepassing bij COVID-19 is daarmee adviseren voor zogeheten *off label*-gebruik, wat alleen in uitzonderlijke gevallen gebeurt. Ook zou adviseren voor toepassing bij COVID-19 ertoe kunnen leiden dat het vaccin onvoldoende beschikbaar is in landen waar BCG-vaccinatie ingezet wordt om tuberculose bij kinderen tegen te gaan. Gezien het oordeel van de commissie over de effectiviteit en toegevoegde waarde van BCG-vaccinatie in het tegengaan van (ernstige) ziekte door COVID-19, is off-label gebruik en een eventuele herverdeling van vaccins niet aan de orde.

### 3.5 Effect op immuunrespons

In het eerste advies noemde de Gezondheidsraad een aantal onderzoeken naar het immunologisch mechanisme dat ten grondslag ligt aan het non-specifieke effect van BCG-vaccinatie. Door het beschikbaar komen van de specifieke COVID-19-vaccins was het in twee kleine trials mogelijk onderzoek te doen naar de effecten van BCG op de immuunrespons als gevolg van vaccinatie tegen COVID-19.<sup>45,58</sup> Tevens werd in twee van de eerder beschreven RCT's als secundaire uitkomstmaat de immuunrespons tegen infectie met het SARS-CoV-2-virus onderzocht.

In een studie in Mexico werd de immuunrespons na de primaire vaccinatieserie met het BioNtech/Pfizer-vaccin onderzocht. De ene groep (n=30) had een maand daarvoor een BCG-revaccinatie ontvangen en de andere groep (n=30) niet.<sup>45</sup> Er wordt in deze studie gesproken over revaccinatie, omdat de deelnemers bij de geboorte al een eerdere BCG-vaccinatie hadden ontvangen. De groep met BCG-revaccinatie toonde 30 dagen na afronding van de primaire vaccinatieserie tegen COVID-19 statistisch significant hogere cytokineconcentraties en hogere neutraliserende antistoftiters tegen SARS-CoV-2.

In een RCT uit India en het Verenigd Koninkrijk werd onderzocht wat het effect was van BCG-revaccinatie ongeveer een jaar voorafgaand aan een vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin (COVISHIELD).<sup>58</sup> De studie vergeleek de immuunrespons na vaccinatie bij 21 zorgmedewerkers met



en 13 zorgmedewerkers zonder BCG-revaccinatie. Deelnemers waren tussen de 18 en 22 jaar oud en hadden allemaal een BCG-vaccinatie ontvangen bij geboorte. De groep met BCG-revaccinatie toonde statistisch significant hogere spike-eiwit specifieke antistoffen tegen SARS-CoV2 en een sterkere T-celrespons.

In de Poolse RCT bij zorgmedewerkers is de immuunrespons onderzocht bij de mensen bij wie aan het einde van de looptijd van de studie (3 maanden) antistoffen tegen SARS-CoV2 werden aangetroffen. Er werd geen verschil gezien in de antistofconcentratie bij mensen die een BCG-revaccinatie hebben gehad in vergelijking met mensen met een placebovaccinatie of mensen die aan het begin van de studie een positieve tuberculine huidtest hadden.<sup>46</sup>

In de Nederlandse studie naar het effect van BCG-vaccinatie op klinisch relevante luchtweginfecties bij mensen van 60 jaar en ouder is bij een subgroep van 30 deelnemers (15 uit de BCG-groep en 15 uit de placebogroep) de immuunrespons tegen het SARS-CoV-2-virus na een positieve PCR test onderzocht.<sup>49</sup> In het bloed van de deelnemers uit de BCG-groep werden tegen twee van de drie onderzochte eiwitten van het SARS-CoV-2-virus significant hogere antistoftiters gevonden dan bij de placebogroep; de antistoftiters tegen het derde onderzochte eiwit waren niet statistisch significant verschillend. BCG-vaccinatie was ook deels geassocieerd met een verbeterde cytokinerespons na *ex vivo* stimulatie met het

SARS-CoV-2-virus. Dit suggereert dat BCG-vaccinatie kan leiden tot een verbeterde cellulaire en humorale immuunrespons.



## 04 advies

Op basis van de thans beschikbare medisch-wetenschappelijke gegevens en in het licht van de huidige epidemiologische situatie, met voldoende beschikbaarheid van werkzame COVID-19-vaccins, ziet de commissie geen aanleiding om het BCG-vaccin toe te voegen aan het huidige aanbod van COVID-19-vaccinaties.

### Actuele stand van wetenschap

De commissie heeft de stand van wetenschap met betrekking tot BCG-vaccinatie en COVID-19 in kaart gebracht en op basis daarvan de werkzaamheid en veiligheid van BCG-vaccinatie bij COVID-19 beoordeeld. De afgelopen jaren zijn er, met belangrijke Nederlandse inbreng, wereldwijd gedegen studies uitgevoerd naar het effect van BCG-vaccinatie op de incidentie van SARS-CoV-2-besmetting en (ernstige) COVID-19. Het geheel van de thans beschikbare onderzoeken overziend, concludeert de commissie dat er geen overtuigend bewijs is voor relevante effecten van BCG-(re)vaccinatie op de incidentie van COVID-19 en ziekteverzuim door COVID-19 bij zorgmedewerkers en ouderen (al dan niet met chronische aandoeningen). Ook wat betreft de werkzaamheid van BCG-(re)vaccinatie tegen ernstige ziekte als gevolg van COVID-19 is van overtuigend bewijs geen sprake. Vaccinatie met het BCG-vaccin geeft overwegend milde, lokale bijwerkingen van voorbijgaande aard. In een van de grote Nederlandse studies werden na BCG-vaccinatie van

ouderen met een medisch risico meer coronaire hartziekten gerapporteerd dan bij de controles. Nadere analyse wees uit dat een verband met de BCG-vaccinatie onwaarschijnlijk is, maar aanvullende monitoring werd wenselijk geacht.

### Lopend en toekomstig onderzoek

Naar verwachting zullen in de komende periode nog meerdere studies naar het effect van BCG-vaccinatie worden afgerond en gepubliceerd. De commissie verwacht echter niet dat alle vragen over de (eventuele) invloed van BCG-vaccinatie op COVID-19 met deze studies beantwoord zullen worden. Dat komt deels door beperkingen van lopende trials en deels doordat sommige vragen, zoals die over het effect op populatieniveau en op langere termijn, pas zijn te beantwoorden bij gebruik van het vaccin buiten een gecontroleerde onderzoeksetting. Voor een dergelijk gebruik ziet de commissie gegeven de huidige stand van wetenschap echter geen reden.

De eerste immunologische gegevens laten zien dat BCG-vaccinatie kan leiden tot een betere immuunrespons na een COVID-19-vaccinatie of bij een SARS-CoV-2-infectie. Over de vraag naar de mogelijke meerwaarde van BCG-vaccinatie bij andere aandoeningen dan tuberculose of bij andere vaccinaties dan die tegen COVID-19, voor bijvoorbeeld mensen die vanwege leeftijd of onderliggende aandoeningen kwetsbaar zijn, kan



echter alleen een uitspraak gedaan worden op basis van goed opgezette, vergelijkende klinische studies.

**Advies**

Op basis van de huidige stand van de wetenschap concludeert de commissie dat niet is aangetoond dat BCG-vaccinatie relevante gezondheidswinst oplevert bij het tegengaan van (ernstige) ziekte door COVID-19. Zij ziet op dit moment dan ook geen aanleiding om de BCG-vaccinatie toe te voegen aan het huidige aanbod van COVID-19-vaccinaties.





# literatuur

- <sup>1</sup> RIVM. *PIENTER Corona onderzoek*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2022. <https://www.rivm.nl/pienter-corona-onderzoek/resultaten>.
- <sup>2</sup> Gezondheidsraad. *BCG-vaccinatie en COVID-19*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatie nr. 2020/20.
- <sup>3</sup> Simon-Loriere E, Schwartz O. *Towards SARS-CoV-2 serotypes?* Nat Rev Microbiol 2022; 20(4): 187-188.
- <sup>4</sup> RIVM. *Wekelijkse update deelname COVID-19 vaccinatie in Nederland*. <https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/wekelijkse-update-deelname-covid-19-vaccinatie-in-nederland>.
- <sup>5</sup> *First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU*. European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>.
- <sup>6</sup> Gezondheidsraad. *Beoordelingskader voor vaccinaties*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2020.
- <sup>7</sup> Tuberculosebestrijding; CvP. *Richtlijn vaccinatie met Bacillus Calmette-Guérin tegen tuberculose*. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds, 2017.
- <sup>8</sup> *BCG vaccines: WHO position paper - February 2018*. Wkly Epidemiol Rec 2018; 93(8): 73-96.
- <sup>9</sup> Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. *Trained immunity: a memory for innate host defense*. Cell Host Microbe 2011; 9(5): 355-361.
- <sup>10</sup> Shann F. *Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children*. Clin Ther 2013; 35(2): 109-114.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> Wardhana, Datau EA, Sultana A, Mandang VV, Jim E. *The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly*. Acta Med Indones 2011; 43(3): 185-190.
- <sup>15</sup> Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Dominguez-Andres J, et al. *Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly*. Cell 2020; 183(2): 315-323 e319.
- <sup>16</sup> Berg MK, Yu Q, Salvador CE, Melani I, Kitayama S. *Mandated Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19*. Sci Adv 2020; 6(32): eabc1463.





- <sup>17</sup> Senoo Y, Suzuki Y, Tsuda K, Tanimoto T, Takahashi K. *Association between COVID-19 morbidity and mortality rates and BCG vaccination policies in OECD countries*. J Infect Prev 2021; 22(2): 91-93.
- <sup>18</sup> Joy M, Malavika B, Asirvatham ES, Sudarsanam TD, Jeyaseelan L. *Is BCG associated with reduced incidence of COVID-19? A meta-regression of global data from 160 countries*. Clin Epidemiol Glob Health 2021; 9: 202-203.
- <sup>19</sup> Jirjees FJ, Dallal Bashi YH, Al-Obaidi HJ. *COVID-19 Death and BCG Vaccination Programs Worldwide*. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2021; 84(1): 13-21.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> Li WX. *Worldwide inverse correlation between Bacille Calmette-Guerin (BCG) immunization and COVID-19 mortality*. Infection 2021; 49(3): 463-473.
- <sup>22</sup> 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).
- <sup>23</sup> Singh S, Khera D, Chugh A, Khasbage S, Khera PS, Chugh VK. *BCG vaccination impact on mortality and recovery rates in COVID-19: A meta-analysis*. Monaldi Arch Chest Dis 2021; 91(4).
- <sup>24</sup> Hensel J, McAndrews KM, McGrail DJ, Dowlatshahi DP, LeBleu VS, Kalluri R. *Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses*. Sci Rep 2020; 10(1): 18377.
- <sup>25</sup> Chimoyi L, Velen K, Churchyard GJ, Wallis R, Lewis JJ, Charalambous S. *An ecological study to evaluate the association of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination on cases of SARS-CoV2 infection and mortality from COVID-19*. PLoS One 2020; 15(12): e0243707.
- <sup>26</sup> *Prevention, Efficacy and Safety of BCG Vaccine in COVID-19 Among Healthcare Workers*. clinicaltrial.gov identifier NCT04461379: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04461379>.
- <sup>27</sup> *Using BCG Vaccine to Protect Health Care Workers in the COVID-19 Pandemic*. clinicaltrial.gov identifier NCT04373291: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373291>.
- <sup>28</sup> *Use of BCG Vaccine as a Preventive Measure for COVID-19 in Health Care Workers (ProBCG)*. clinicaltrial.gov identifier NCT04659941: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659941>.
- <sup>29</sup> *BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE)*. clinicaltrial.gov identifier NCT04327206: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>.
- <sup>30</sup> *BCG Vaccine for Health Care Workers as Defense Against COVID 19 (BADAS)*. clinicaltrial.gov identifier NCT04348370: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348370>.



- <sup>31</sup> *BCG to Reduce Absenteeism Among Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic (EDCTP)*. clinicaltrial.gov identifier NCT04641858: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641858>.
- <sup>32</sup> *Study to Assess VPM1002 in Reducing Healthcare Professionals' Absenteeism in COVID-19 Pandemic*. clinicaltrial.gov identifier NCT04387409: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04387409>.
- <sup>33</sup> *Efficacy of BCG Vaccination in the Prevention of COVID19 Via the Strengthening of Innate Immunity in Health Care Workers (COVID-BCG)*. clinicaltrial.gov identifier NCT04384549: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04384549>.
- <sup>34</sup> *Application of BCG Vaccine for Immune-prophylaxis Among Egyptian Healthcare Workers During the Pandemic of COVID-19*. clinicaltrial.gov identifier NCT04350931: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350931>.
- <sup>35</sup> *Using BCG to Protect Senior Citizens During the COVID-19 Pandemic*. clinicaltrial.gov identifier NCT04542330: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542330>.
- <sup>36</sup> *BCG Vaccine in Reducing Morbidity and Mortality in Elderly Individuals in COVID-19 Hotspots*. clinicaltrial.gov identifier NCT04475302: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475302>.
- <sup>37</sup> *Efficacy and Safety of VPM1002 in Reducing SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection Rate and Severity (COBRA)*. clinicaltrial.gov identifier NCT04439045: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04439045>.
- <sup>38</sup> *The Role of BCG Vaccine in the Clinical Evolution of COVID-19 and in the Efficacy of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines (SARS-CoV-2)*. clinicaltrial.gov identifier NCT05507671: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05507671>.
- <sup>39</sup> *Reducing absence from work of healthcare workers due to COVID-19 infection by BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vaccination*. EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2020-001783-28: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001783-28/HU>.
- <sup>40</sup> *Investigating the Effect of BCG Vaccine on Preventing COVID-19 Infection in Healthcare Staff Exposed to SARS-CoV-2*. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200411047019N1>.
- <sup>41</sup> *Protective effect of re-vaccination with BCG against COVID-19 in healthcare workers â?? A Pilot Study*. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027684>.
- <sup>42</sup> *Study to Evaluate the Effectiveness of BCG vaccine in Reducing Morbidity and Mortality in Elderly individuals in COVID-19 Hotspots in India - BCG for COVID-19*. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025854>.
- <sup>43</sup> *A Multicenter, Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Recombinant BCG VPM1002 in Reducing Infection Incidence and Disease Severity of*



- SARS-COV-2/COVID-19 Among High-Risk Subjects. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024749>.
- <sup>44</sup> Ten Doesschate T, van der Vaart TW, Debisarun PA, Taks E, Moorlag S, Paternotte N, et al. *Bacillus Calmette-Guerin vaccine to reduce healthcare worker absenteeism in COVID-19 pandemic, a randomized controlled trial*. Clin Microbiol Infect 2022; 28(9): 1278-1285.
- <sup>45</sup> Ramos-Martinez E, Falfan-Valencia R, Perez-Rubio G, Andrade WA, Rojas-Serrano J, Ambrocio-Ortiz E, et al. *Effect of BCG Revaccination on Occupationally Exposed Medical Personnel Vaccinated against SARS-CoV-2*. Cells 2021; 10(11).
- <sup>46</sup> Czajka H, Zapolnik P, Krzych L, Kmiecik W, Stopyra L, Nowakowska A, et al. *A Multi-Center, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial Evaluating the Impact of BCG Re-Vaccination on the Incidence and Severity of SARS-CoV-2 Infections among Symptomatic Healthcare Professionals during the COVID-19 Pandemic in Poland-First Results*. Vaccines (Basel) 2022; 10(2).
- <sup>47</sup> Dos Anjos LRB, da Costa AC, Cardoso A, Guimaraes RA, Rodrigues RL, Ribeiro KM, et al. *Efficacy and Safety of BCG Revaccination With M. bovis BCG Moscow to Prevent COVID-19 Infection in Health Care Workers: A Randomized Phase II Clinical Trial*. Front Immunol 2022; 13: 841868.
- <sup>48</sup> Upton CM, van Wijk RC, Mockeliunas L, Simonsson USH, McHarry K, van den Hoogen G, et al. *Safety and efficacy of BCG re-vaccination in relation to COVID-19 morbidity in healthcare workers: A double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial*. EClinicalMedicine 2022; 48: 101414.
- <sup>49</sup> Moorlag S, Taks E, Ten Doesschate T, van der Vaart TW, Janssen AB, Muller L, et al. *Efficacy of BCG Vaccination Against Respiratory Tract Infections in Older Adults During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic*. Clin Infect Dis 2022; 75(1): e938-e946.
- <sup>50</sup> Tsilika M, Taks E, Dolianitis K, Kotsaki A, Leventogiannis K, Damoulari C, et al. *ACTIVATE-2: A Double-Blind Randomized Trial of BCG Vaccination Against COVID-19 in Individuals at Risk*. Front Immunol 2022; 13: 873067.
- <sup>51</sup> Blossey AM, Bruckner S, May M, Parzmair GP, Sharma H, Shaligram U, et al. *VPM1002 as Prophylaxis Against Severe Respiratory Tract Infections Including COVID-19 in the Elderly: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study*. Clin Infect Dis 2022.
- <sup>52</sup> Faustman DL, Lee A, Hostetter ER, Aristarkhova A, Ng NC, Shpilsky GF, et al. *Multiple BCG vaccinations for the prevention of COVID-19 and other infectious diseases in type 1 diabetes*. Cell Rep Med 2022; 3(9): 100728.
- <sup>53</sup> Sinha S, Ajayababu A, Thukral H, Gupta S, Guha SK, Basu A, et al. *Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Vaccination in Reducing the Incidence and Severity of COVID-19 in High-Risk Population (BRIC): a*



*Phase III, Multi-centre, Quadruple-Blind Randomised Control Trial.*  
Infect Dis Ther 2022.

- <sup>54</sup> *Repeat BCG Vaccinations for the Treatment of Established Type 1 Diabetes.* clinicaltrial.gov identifier NCT02081326: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081326>.
- <sup>55</sup> Aaby P, Netea MG, Benn CS. *Beneficial non-specific effects of live vaccines against COVID-19 and other unrelated infections.* Lancet Infect Dis 2022.
- <sup>56</sup> ter Schure J, Ly A, Grunwald P. Centrum voor Wiskunde & Informatica (CWI). *ALL-IN-META-BCG-CORONA* <https://projects.cwi.nl/safestats/>. Geraadpleegd: November 2022.
- <sup>57</sup> Gezondheidsraad. *Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatie nr. 2011/04.
- <sup>58</sup> Rakshit S, Adiga V, Ahmed A, Parthiban C, Chetan Kumar N, Dwarkanath P, et al. *Evidence for the heterologous benefits of prior BCG vaccination on COVISHIELD vaccine-induced immune responses in SARS-CoV-2 seronegative young Indian adults.* Front Immunol 2022; 13: 985938.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

### Samenstelling tijdelijke Commissie COVID-19 en BCG-vaccinatie

- prof. dr. J.A. Knottnerus, arts-epidemioloog en 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, hoogleraar filosofie van de geneeskunde en de maakbaarheid van de mens, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. Th.J.M. Verheij, hoogleraar huisartsgeneeskunde, UMC Utrecht
- 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*

### Waarnemers<sup>a</sup>

- D. van Bentem, MSc., VWS, Den Haag
- drs. J.A. van Vliet, RIVM, Bilthoven

### Incidenteel geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

- prof. dr. M.G. Netea, hoogleraar experimentele interne geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.J.M. Bonten, hoogleraar moleculaire epidemiologie van infectieziekten, UMC Utrecht
- dr. C.H. van Werkhoven, universitair docent, epidemioloog infectieziekten, UMC Utrecht

### Secretarissen

- dr. M.C. Kallen, Gezondheidsraad, Den Haag (tot 1 november 2022)
- dr. E.G. Mulder, Gezondheidsraad, Den Haag (van 1 november tot 30 december 2022)
- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag (vanaf 1 november 2022)

<sup>a</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.





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](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. BCG-vaccinatie en COVID-19; vervolgadvis.  
Den Haag: Gezondheidsraad 2023; publicatienr. 2023/06.

Auteursrecht voorbehouden

