



> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de Volksgezondheid  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Drs. M. Sonnema  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

A. van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

**Ons kenmerk**  
0046/2022 LCI/JvD/tl/db

**Behandeld door**  
LCI

Datum 9 september 2022  
Betreft Advies n.a.v. 2e DB monkeypox

**Bijlage**

Geachte mevrouw Sonnema,

Op 2 september 2022 riep het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM een deskundigenberaad (DB) bijeen om te adviseren over het inzetten van intradermale vaccinatie tijdens de huidige monkeypoxuitbraak.

Het DB bestaat uit experts op het gebied van infectieziekten.

Vertegenwoordigers uit de volgende organisaties waren aanwezig: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Soa Aids Nederland, de NVIB Werkgroep Artsen Seksuele gezondheid en Soa (WASS) en de NVIB Werkgroep Artsen Vaccinatie (WAV). Daarnaast waren verschillende andere experts aanwezig, zoals internist-infectiologen, virologen, een hoogleraar dermatoveneroloog, een hoogleraar sociale geneeskunde IZB, regionaal arts-consulenten, vertegenwoordigers van referentielaboratoria en vertegenwoordigers van diverse centra van het RIVM. De deelnemerslijst is als bijlage bij deze brief gevoegd. Na een samenvatting van de situatie, volgen de conclusies en adviezen over het inzetten van intradermale vaccinatie in deze uitbraak.

## Samenvatting situatie

### **Aanleiding DB**

Sinds mei 2022 is er sprake van een uitbraak van monkeypox (MPX) in landen waar MPX niet enzootisch voorkomt, waaronder Europa en de VS. Vrijwel alle besmettingen doen zich voor onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). In Nederland zijn meer dan 1100 infecties vastgesteld, 13 personen zijn in het ziekenhuis opgenomen (geweest) en tot nu toe zijn er geen overlijdensgevallen. Het levend verzwakte, niet-replicerend pokkenvaccin Imvanex<sup>®</sup> is sinds 22 juli jl. door de Europese Medicijn Agentschap (EMA) ook geregistreerd voor de preventie van MPX, zowel in primaire preventie als post-expositie-setting. Nederland heeft een relatief gezien grote voorraad van dit vaccin en inmiddels is gestart met een vaccinatiecampagne om 32.000 personen uit de hoogrisicogroepen voor het oplopen en verspreiden van MPX, preventief te vaccineren. Het

gestelde doel van de huidige vaccinatiecampagne is het bestrijden van deze uitbraak door voortgaande transmissie van MPX in te perken. Op 19 augustus 2022 heeft de EMA Emergency Task Force (net als eerder de US Food and Drug Administration (FDA) op 9 augustus<sup>1</sup>) bekendgemaakt dat landen zouden kunnen overgaan tot intradermale toediening (id) van Imvanex<sup>®</sup> om in de huidige uitbraak bij schaarste aan vaccin met dezelfde hoeveelheid vaccin meer mensen te kunnen vaccineren<sup>2</sup>, in theorie namelijk vijf personen (0,1 mL id) in plaats van één (0,5 mL sc); in de praktijk blijken dit vaak 3 of 4 personen. De basis hiervoor is een studie uitgevoerd in 2010 waaruit blijkt dat de hoeveelheid neutraliserende antistoffen na intradermale toediening van Imvanex<sup>®</sup> non-inferieur is aan subcutane toediening, een maand na toediening van twee doses. Wel is na intradermale toediening sprake van meer lokale bijwerkingen en vereist de techniek van intradermale vaccinatie extra scholing van gezondheidszorgmedewerkers.

**Datum**

9 september 2022

**Ons kenmerk**

0046/2022 LCI/JvD/tl/db

**Doelstelling DB**

Het doel van dit deskundigenberaad is om een wetenschappelijk onderbouwd en in de praktijk uitvoerbaar advies te geven over het al dan niet toepassen van intradermale vaccinatie van Imvanex<sup>®</sup> in de bestrijding van de huidige MPX-uitbraak in Nederland.

Eerst is besproken of er in de huidige Nederlandse context sprake is van vaccinschaarste en er daardoor een noodzaak is om over te stappen op intradermale toediening. Vervolgens is de verwachte effectiviteit en toepasbaarheid van intradermale vaccinatie besproken.

De vragen die bij het DB centraal stonden zijn:

- Wat is het te verwachten effect van eventuele uitbreiding van de doelgroepen voor vaccinatie op het verloop van de MPX-uitbraak?
- Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in de immunrespons tussen subcutane en intradermale toediening van Imvanex<sup>®</sup>?
- Wat zijn de te verwachten bijwerkingen van intradermale toediening van Imvanex<sup>®</sup>?
- Zou intradermale vaccinatie binnen de huidige vaccinatiecampagne georganiseerd kunnen worden?

**Actuele situatie**

Er zijn op 1 september 1166 bekende gevallen van MPX gemeld, waarvan 99% onder mannen. De meest genoemde transmissieroute is via seksueel of intensief fysiek contact. In de meeste gevallen gaat het om mannen die in korte tijd veel wisselende sekspartners hebben. Over de hele uitbraak gezien heeft ongeveer 35% de ziekte waarschijnlijk in het buitenland opgelopen. Bijna 20% van alle bekende gevallen heeft in het verleden een pokkenvaccinatie gehad. Sinds de piek van ongeveer 30 nieuwe meldingen per dag begin juli, is het aantal dagelijkse nieuwe meldingen gestaag afgenomen. In de week van 25 augustus tot 1 september zijn er in totaal 21 nieuwe meldingen gerapporteerd. Gecorrigeerd voor

---

<sup>1</sup> [Monkeypox Update: FDA Authorizes Emergency Use of JYNNEOS Vaccine to Increase Vaccine Supply | FDA](#)

<sup>2</sup> [EMA's Emergency Task Force advises on intradermal use of Imvanex / Jynneos against monkeypox | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

rapportagevertraging lijkt er sprake van een stabilisatie in het aantal nieuwe meldingen per dag.

Op 1 september zijn er bijna 13.000 vaccinaties gezet, dit betreft allemaal 1e vaccinaties van de serie van twee. Op zeer korte termijn worden de eerste uitnodigingen verstuurd voor de 2e vaccinaties. De opkomst na oproep varieert voor zover nu bekend is, van 30 tot 60% per GGD-regio.

**Datum**

9 september 2022

**Ons kenmerk**

0046/2022 LCI/JvD/tl/db

## Vragen aan het DB

### **Wat is het te verwachten effect van eventuele uitbreiding van de doelgroepen voor vaccinatie op het verloop van de uitbraak?**

In Nederland worden doelgroepen met een hoog risico op het oplopen en verspreiden van MPX uitgenodigd voor vaccinatie. De doelgroepen die in Nederland zijn geselecteerd (gebruiker hiv-PrEP of op de wachtlijst daarvoor, hiv-positieven met hoogrisicogedrag, en personen met SOA-consulten vanwege partnerwaarschuwing, veel wisselende sekspartners en/of een SOA) zijn goed vergelijkbaar met die in andere landen in West-Europa.

Een reden om intradermaal te gaan vaccineren, is omdat er in dat geval meer personen in Nederland gevaccineerd zouden kunnen worden. Echter, in de huidige uitbraak lijkt een zeer kleine groep MSM die seksueel het meest actief is (hoogste aantal seksuele partners) de groep te zijn die het meest bijdraagt aan de huidige MPX-transmissie. Dit is ook de groep met het hoogste risico om MPX op te lopen. Op basis van modellering is de verwachting dat het volledig vaccineren van deze zeer kleine groep met het hoogste aantal seksuele partners een grote impact zou hebben op transmissie (een daling van circa 40% van het reproductiegetal); deze impact is bijvoorbeeld groter dan de verwachte impact van het immuniseren van 50% van alle MSM.

Op basis van deze informatie heeft vaccineren van personen buiten de hoogrisicogroep zoals gedefinieerd in de huidige vaccinatiestrategie, een zeer geringe impact op de transmissie van MPX. Van niet-farmacologische interventies (herkennen van klachten, testen, zelfisolatie, partnerwaarschuwing) en het verhogen van awareness is een groter effect te verwachten. Gezien de internationale component van de uitbraak (veel personen met MPX hebben een recente reishistorie) en de vaccintekorten elders zal het waarschijnlijk effectiever zijn om een eventueel surplus aan vaccins beschikbaar te stellen voor het vaccineren van hoogrisicogroepen in andere landen.

Nadrukkelijk zij gesteld, dat hier het inperken van de transmissie onder (hoogrisico) personen als doel genomen is, en niet de wens tot individuele bescherming los van hoe groot het risico op besmetting van dat individu eigenlijk is. In hoeverre dat laatste (ook) als indicatie gewaardeerd wordt, is immers aan beleid.

### **Immuunrespons na vaccinatie met Imvanex® tegen monkeypox**

In het Erasmus MC is onderzoek gedaan naar het ontstaan van neutraliserende antistoffen tegen de huidige uitbraakstam van MPX, bij verschillende groepen: personen die ooit een pokkenvaccinatie hebben gehad (geboren voor 1974), personen die een MPX-infectie hebben

doorgemaakt en personen die tweemaal gevaccineerd zijn met Imvanex<sup>®</sup>. De resultaten hiervan zijn inmiddels ook in preprint online verschenen.<sup>3</sup> Bij personen geboren voor 1974 waren antistoffen aan te tonen (tot zelfs 70 jaar na de vaccinatie), die ook neutraliserend werken tegen de uitbraakstam. Personen met een recente MPX-infectie en geboren na 1974, hadden daarentegen nog weinig detecteerbare antistoffen. Waarschijnlijk ontstaan deze pas in een later stadium dan tijdens de acute infectie. Bij de groep die was gevaccineerd met Imvanex<sup>®</sup>, werden er - ook al na 1 vaccinatie - hoge antistoftiters gezien bij personen die geboren zijn voor 1974 (en dus al een pokkenvaccinatie hebben gehad), die ook goed neutraliseerden tegen de uitbraakstam. Bij de groep geboren na 1974 werden verhoogde titers pas gezien na de 2e vaccinatie; slechts bij 5 van de 8 proefpersonen was sprake van neutraliserende antistoffen tegen de huidige uitbraakstam. Wat dit in de praktijk betekent voor de daadwerkelijke bescherming tegen MPX, zal moeten blijken uit reeds lopende klinische vaccineffectiviteitsstudies. Uit dierstudies (makaken) is wel vastgesteld dat antistoffen essentieel zijn voor bescherming, omdat bleek dat dieren waarbij de humorale (antistof)respons was uitgeschakeld (B-cel depletie) de dieren een hoge blootstelling met virus niet overleefden. Dieren met alleen een uitgeschakelde cellulaire respons (T-cel depletie) overleefden de blootstelling wel<sup>4</sup>.

**Datum**

9 september 2022

**Ons kenmerk**

0046/2022 LCI/JvD/tl/db

### **Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in de immuunrespons tussen subcutane en intradermale toediening van Imvanex<sup>®</sup>?**

Voor veel vaccinaties tegen virussen is bekend dat bij intradermale toediening volstaan kan worden met een (veelal 5 keer) kleinere dosis. Voordeel van intradermale vaccinatie is dat het vaccin wordt ingespoten in de papillaire dermis, waar veel lymfevaten aanwezig zijn waardoor het vaccin snel kan worden opgepikt door het immuunsysteem. Nadeel hiervan is dat de primaire afweerreactie veel zichtbaarder verloopt met soms forse lokale zwelling en roodheid op de plek van toediening. In de studie van Frey et al.<sup>5</sup>, die de basis vormt van het standpunt van de EMA (en de FDA), werd voor de intradermale vaccinatie 1/5 van de dosis (d.i. 0,1 mL) gebruikt vergeleken met de subcutane vaccinatie (0,5 mL). Belangrijk is dat de levend verzwakte virusconcentratie in de vaccinatiedosis die is toegediend mogelijk hoger was dan die in Imvanex<sup>®</sup>. Bij beide vaccinatiemethoden kwam de antistoftiter na de 1e vaccinatie niet boven de drempelwaarde (d.i. de geschatte hoogte van de titer nodig voor beschermende werking), na de 2e vaccinatie was de titer bij beide methoden vergelijkbaar en ruim boven deze drempelwaarde. Naast meetbare antistoftiters (humorale respons) zorgt vaccinatie ook voor een cellulaire reactie waarbij het virus direct wordt 'aangepakt' door

---

<sup>3</sup> Zaack LM et al. Low levels of monkeypox virus neutralizing antibodies after MVA-BN vaccination in healthy individuals.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.31.22279414v1>

<sup>4</sup> Edghill-Smith Y. et al. Smallpox vaccine-induced antibodies are necessary and sufficient for protection against monkeypox virus. Nat Med. 2005 Jul; 11(7): 740-7. DOI: [10.1038/nm1261](https://doi.org/10.1038/nm1261)

<sup>5</sup> Frey SE et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. Vaccine. 2015 Sep 22; 33(39):5225-34. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.075

witte bloedcellen. Dit effect is in een vervolgstudie van Frey et al.<sup>6</sup> bij beide vaccinatiemethoden al na de 1e vaccinatie te zien, en na de 2e vaccinatie was de cellulaire reactiviteit 2x zo hoog bij de subcutane toediening ten opzichte van de intradermale toediening. De aantallen bepalingen waren echter beperkt. Mogelijk hangt een en ander samen met de hoeveelheid antigeen in het vaccin dat intradermaal gegeven werd. Omdat Imvanex<sup>®</sup> een levend verzwakt (maar niet replicerend) virusvaccin is, moet rekening worden gehouden met afname van de hoeveelheid van dit verzwakte virus in het vaccin in de loop van de tijd. Het vaccin bevat bij productie minimaal zoveel verzwakt virus, dat de hoeveelheid bij het verstrijken van de houdbaarheid, voldoende is, uitgaande van geregistreerde subcutane toediening met 0,5 mL. Wordt een vaccin bij het naderen van de houdbaarheidsdatum intradermaal toegepast, dan is het mogelijk dat de hoeveelheid verzwakt virus per intradermale vaccinatie van 0,1 mL onder het gewenste minimum komt. In theorie zou dit de hoogte van de resulterende afweerreactie negatief kunnen beïnvloeden, wat invloed kan hebben op de mate van bescherming.

**Datum**

9 september 2022

**Ons kenmerk**

0046/2022 LCI/JvD/tl/db

### **Wat zijn de te verwachten bijwerkingen van intradermale toediening van Imvanex<sup>®</sup>?**

In de studie van Frey et al werden bij intradermale toediening meer lokale én systemische bijwerkingen gezien in vergelijking met subcutane toediening. In de follow-up van deelnemers valt op dat hierdoor 1 op de 5 (20%) van de deelnemers in de intradermale groep vanwege de langdurig aanhoudende lokale bijwerkingen geen 2e vaccinatie meer heeft gehaald; bij de subcutane groep gold dit voor 1 op de 16 (6%) personen. De resultaten van deze uitvallers werden uit de (per protocol) analyse gelaten, die de reactiviteit na 2 vaccinaties rapporteerde. Bij de 2e vaccinatie werd geen duidelijk verschil gezien in systemische en lokale bijwerken tussen de subcutane en intradermale toediening.

### **Zou intradermale vaccinatie binnen de huidige vaccinatiecampagne georganiseerd kunnen worden?**

In 2015 waren collega's van het ministerie van Defensie genoodzaakt om in korte tijd een intradermale vaccinatiecampagne voor rabiësvaccinaties op te zetten wegens internationale vaccintekorten. De intradermale techniek vergt een aparte training, maar bij deze exercitie bleek een korte training van 2 uur ook met relatief onervaren verpleegkundigen voldoende om de techniek aan te leren. Wel bleek kwaliteitscontrole belangrijk, zoals het opmeten van de kleine zwelling ("kwaddel") die ontstaat direct na het vaccineren, om het toedienen van te weinig vaccin te voorkomen. Qua tijd duurt een intradermale vaccinatie nauwelijks langer dan een intramusculaire injectie.

Qua organisatie bleek het belangrijk de afspraken zo te plannen dat er aan het einde van de dag geen vaccin overbleef, het lijkt dan ook vooral geschikt voor locaties waar veel vaccinaties worden gezet. Voor het goed blijven uitvoeren van de techniek is regelmatig vaccineren ook belangrijk,

---

<sup>6</sup> Frey SE et al. Human Antibody Responses Following Vaccinia Immunization Using Protein Microarrays and Correlation With Cell-Mediated Immunity and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses. J Infect Dis. 2021 Oct 28;224(8):1372-1382. DOI: 10.1093/infdis/jiab111

dus voor een zorgverlener die af en toe een vaccinatie zet (SOA-poli, huisarts) lijkt het geen geschikte optie.

**Datum**  
9 september 2022

## Samenvatting en conclusies

**Ons kenmerk**  
0046/2022 LCI/JvD/tl/db

Nederland bevindt zich in vergelijking met andere landen op dit moment in een relatieve gunstige positie, met een voldoende voorraad van het Imvanex<sup>®</sup>-vaccin om de huidige hoogrisicogroep zoals gedefinieerd in de huidige vaccinatiestrategie, volledig te kunnen vaccineren met tweemaal een subcutane toediening. Er is daarom geen noodzaak om uit oogpunt van vaccinschaarste op dit moment over te stappen op intradermaal vaccineren. Daarnaast zullen er bij de huidige, maar ook bij maximale 'uptake' door de hoogrisicogroepen vaccins overblijven. Door (een deel van) de nog te zetten vaccinaties op intradermale wijze te zetten, zou die reserve nog groter kunnen worden. Echter, op basis van de modellering lijkt het momenteel niet zinvol of doelmatig om deze reserve nu al in te zetten om MSM met een minder hoog risico op MPX te vaccineren, omdat dit maar weinig effect zal hebben om voortgaande transmissie in te perken. Uit oogpunt van verder beperken van transmissie onder de hoogrisicogroep MSM en gezien de voorafgaande reishistorie bij circa een derde van de gevallen, zou het bijvoorbeeld effectiever kunnen zijn om, (een deel van) de in NL surplusvaccins in te zetten in andere landen om daar personen met het hoogste risico (volledig(er)) te kunnen vaccineren.

Er is momenteel nog veel onduidelijk over de klinische werking van het Imvanex<sup>®</sup>-vaccin tegen de huidige uitbraakstam. De eerste resultaten van immunologische studies laten zien dat een 2e vaccinatie noodzakelijk is voor een adequate titer bij zowel subcutane als intradermale toediening. Daarnaast worden bij de groep die in het verleden geen pokkenvaccinatie heeft gehad (geboren na 1974, op basis van meldingen zo'n 80% van de hoogrisicogroep) minder hoge antistoftiters gezien, die bovendien minder optimaal neutraliserend werken tegen de uitbraakstam. Wat dit in de praktijk betekent voor de feitelijke bescherming, zal uit cohortstudies naar vaccineffectiviteit moeten blijken. De cellulaire respons na 2 vaccinaties lijkt iets hoger bij subcutane toediening. Dit valt mogelijk samen met de concentratie verzwakt virus in het vaccin, die bij de intradermale route toediening uiteraard lager is.

De uitval (20%) na de 1e vaccinatie met Imvanex<sup>®</sup> was bij de intradermale toediening beduidend hoger dan bij subcutane toediening, vooral vanwege lokale bijwerkingen. Omdat op basis van de immunologische studies de kans op adequate bescherming na slechts 1 vaccinatie onvoldoende lijkt, is deze grote uitval een evident nadeel van intradermaal vaccineren. Een mogelijk alternatief is om alleen de 2e vaccinatie intradermaal toe te dienen en op die manier vaccin te sparen. Wat dit voor gevolgen heeft voor de immunologische respons is echter nog onduidelijk. Op dit moment wordt in het LUMC en ErasmusMC een studie voorbereid waarbij deze gecombineerde (subcutane en vervolgens intradermale) toediening, evenals een vergelijking met een lagere dosis bij subcutane toediening bij de 2e vaccinatie, zal worden onderzocht. Bij goedkeuring door de METC kan deze studie spoedig operationeel zijn, en zal in een aantal vaccinatiecentra de intradermale toediening van de 2e vaccinatie in de praktijk kunnen worden getest en onderzocht.

Logistiek en implementatie in een GGD-context lijkt goed haalbaar. Het is wel een grote verandering ten opzichte van nu, die extra training vereist van vaak nog onervaren medewerkers. Ook vergt het een aanpassing van het proces met extra kwaliteitscontroles. Het zal daarom waarschijnlijk vooral in de grotere vaccinatielocaties goed uitvoerbaar zijn.

**Datum**

9 september 2022

**Ons kenmerk**

0046/2022 LCI/JvD/tl/db

## Adviezen

Het DB adviseert om de huidige hoogrisicogroepen die momenteel gevaccineerd worden, niet uit te breiden met groepen die minder risico lopen, omdat dit maar een zeer beperkt effect zal hebben op de transmissie van het MPX-virus. Voor groepen met minder risico wordt een groter effect verwacht van niet-farmacologische interventies, zoals klachtenherkenning, testen, zelfisolatie en partnerwaarschuwing. Wel adviseert het DB om na te gaan hoe personen die feitelijk in de hoogste risicogroep vallen, maar nu nog niet of onvoldoende in beeld zijn, alsnog benaderd kunnen worden voor een vaccinatie en om de 'uptake' in de hoogrisicogroepen te blijven bevorderen.

Afgezien van de onduidelijkheden over de mate van bescherming van een serie Imvanex<sup>®</sup>-vaccinaties tegen de huidige uitbraakstam, is over de bescherming na intradermale toediening nog minder bekend. Het is niet duidelijk of de humorale en cellulaire immunologische respons na intradermale toediening voldoende zullen zijn. Duidelijk lijkt wel dat immunologisch gezien een volledige serie van 2 vaccinaties noodzakelijk is indien een persoon nooit eerder een pokkenvaccinatie heeft gehad. Vanwege het feit dat intradermale vaccinatie met meer lokale bijwerkingen gepaard gaat, is te verwachten dat bij overgaan op intradermale vaccinatie aanzienlijk meer personen hun 2e vaccinatie niet zullen halen, met alle consequenties van dien. Vanwege deze onzekerheden adviseert het DB om vooralsnog niet over te stappen naar volledige intradermale toediening, en de huidige vaccinatiecampagne voort te zetten met subcutane toediening.

Het DB vindt het evenwel belangrijk dat de immunologische vragen onderzocht worden, voor zowel de subcutane als intradermale toediening. De antwoorden zullen eventuele vervolg- of herhaalvaccinatiecampagnes van de nodige informatie voorzien. Het advies is dan ook om tijdens de huidige campagne dit onderzoek te laten uitvoeren door een deel van de personen die in aanmerking komen voor een 2e vaccinatie, deze intradermaal toe te dienen en vervolgens de humorale en cellulaire immunologische respons te onderzoeken. Gezien het belang van dit onderzoek, ook internationaal, zal het DB de betreffende METC vragen de METC-aanvraag met spoed te beoordelen. Bij een voortdurende noodzaak van vaccinatie in het kader van uitbraakbestrijding kan het DB met de resultaten van dit onderzoek een onderbouwd advies geven over intradermaal vaccineren met Imvanex<sup>®</sup>.

Tot slot, deze adviezen zijn mogelijk vanwege de relatieve gunstige positie die het gevolg is van de ruime voorraad van vaccins. Het DB hecht eraan om te wijzen op de internationale context van deze MPX-uitbraak, en mogelijkheid ook elders te helpen in de bestrijding van de huidige

uitbraak. Uiteraard is het nodig een bepaalde voorraad in Nederland aan te houden, en zorg te dragen voor het Caraïbische Koninkrijksdeel.

**Datum**  
9 september 2022

Tot een nadere mondelinge toelichting ben ik gaarne bereid.

**Ons kenmerk**  
0046/2022 LCI/JvD/tl/db

Hoogachtend,

Prof. dr. J.T. van Dissel  
*Directeur Clb*