

Aan de staatssecretaris van  
Volkshuisvesting, Ruimtelijke  
Ordening en Milieubeheer  
Mevr. dr. J.M. Cramer  
Postbus 30945  
2500 GX Den Haag

DATUM 6 november 2008  
KENMERK CGM/081106-01  
ONDERWERP Advies fase II klinische studie met een NYVAC-B vaccin

Geachte mevrouw Cramer,

Naar aanleiding van een adviesvraag met betrekking tot een fase II klinische studie met een genetisch gemodificeerd vacciniavirus van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, deelt de COGEM u het volgende mee.


**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de risico's voor mens en milieu van een fase II klinische studie met een genetisch gemodificeerd vacciniavirus dat wordt gebruikt als vaccin tegen AIDS. Het vaccin (NYVAC-B) is gebaseerd op de sterk verzwakte vacciniavirusstam NYVAC, waaraan HIV sequenties zijn toegevoegd. In de studie worden proefpersonen die besmet zijn met HIV-B twee maal gevaccineerd met NYVAC-B. Hierdoor wordt getracht de specifieke afweer tegen HIV dusdanig te versterken dat HIV-patiënten het langer zonder antivirale therapie kunnen stellen. Deze medicijnen kunnen ernstige bijwerkingen hebben. Door de patiënten een specifieke afweer tegen HIV te laten ontwikkelen, hoopt de aanvrager de antivirale therapie te kunnen onderbreken.

De COGEM heeft in een eerder advies de NYVAC vector als sterk verzwakt en apathogeen virus aangemerkt. Door de grote biologische verschillen tussen HIV en NYVAC en de beschikbare kennis over NYVAC-B uit (pre-)klinische studies is de COGEM van mening dat de toevoeging van HIV genen het apathogene karakter van NYVAC niet verandert. Dit wordt nog versterkt door het feit dat de aanwezige HIV sequenties dusdanig zijn aangepast dat er geen functioneel eiwit tot expressie wordt gebracht. Op dezelfde gronden acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat er recombinatie optreedt tussen de vector en wildtype HIV en een nieuw virus zal ontstaan met verhoogde pathogeniteit.

Tijdens de toediening van het vaccin worden specifieke voorschriften gevolgd om verspreiding van het virus te voorkomen. Daarnaast blijkt uit *in-vivo* studies dat het vaccinvirus zich niet systemisch verspreidt. De COGEM acht de kans op verspreiding van het vaccin in het milieu als gevolg van shedding derhalve verwaarloosbaar klein.

Gezien het bovenstaande is de COGEM van mening dat de risico's voor mens en milieu bij voorgenomen experimenten verwaarloosbaar klein zijn.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman  
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs  
Dr. I. van der Leij

## **Fase II klinische studie met een genetisch gemodificeerd vacciniavirus als vaccin tegen HIV-B**

**COGEM advies CGM/081106-01**

### **Inleiding**

De COGEM is verzocht te adviseren over de mogelijke risico's van een fase II klinische studie waarbij een genetisch gemodificeerd (gg-) vacciniavirus wordt gebruikt als vaccin tegen *Human Immunodeficiency Virus* type 1 (HIV-1) subtype B. Het betreffende vaccin is gebaseerd op de sterk verzwakte vacciniavirusstam NYVAC en bevat enkele genen van HIV-1 subtype B.

HIV is een retrovirus dat de ziekte acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS), veroorzaakt. Naar schatting van de World Health Organization waren er aan het eind van 2006 ongeveer 39.5 miljoen mensen met een HIV infectie (1). Hoewel mondiaal gezien subtype A en C het meest worden aangetroffen, is subtype B verantwoordelijk voor het merendeel van de HIV infecties in de Verenigde Staten en West-Europa (2).

Op dit moment wordt een HIV-1 infectie behandeld met een combinatietherapie. Deze zogenaamde 'Highly Active Antiretroviral Therapy' (HAART) of 'combination Antiretroviral Therapy' (cART) remt de replicatie van HIV-1 waardoor de sterfte als gevolg van een HIV-1 infectie sterk is afgenomen. Deze therapie kan echter ernstige bijwerkingen hebben, zoals schade aan lever en nieren en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (3). Hierbij doet zich het probleem voor dat indien de behandeling onderbroken wordt HIV opnieuw zal gaan repliceren en tot ernstige ziekteverschijnselen kan leiden. Met het vaccin wil de aanvrager de specifieke afweer tegen HIV versterken waardoor de anti retrovirale behandeling (tijdelijk) gestaakt kan worden en de optredende bijwerkingen van deze anti retrovirale behandeling kunnen worden beperkt.

### **Opzet van de studie**

Aan de studie zullen maximaal 50 patiënten deelnemen, die besmet zijn met HIV-1 subtype B. Deze personen dienen gedurende tenminste een half jaar succesvol behandeld te zijn met een antivirale therapie. Hierdoor zal het afweersysteem van de patiënten redelijk functioneren en acht de aanvrager mogelijke medische problemen of verspreiding van NYVAC als gevolg van de vaccinatie niet waarschijnlijk. Personen die aan een actieve infectie of een ernstige ziekte, zoals hepatitis of kanker, leiden worden uitgesloten van deelname.

De patiënten krijgen het vaccin op dag 0 en op dag 28 via een intramusculaire injectie toegediend in een speciale onderzoekseenheid (inperkingsniveau ML-I). De vaccindosis bedraagt  $1 \times 10^{7.4}$  plaque forming units (pfu). Na toediening van NYVAC-B zullen de HIV-genen tot expressie komen en zal worden onderzocht of de afweer tegen HIV toeneemt. Er zullen bloedmonsters worden genomen vóór de vaccinatie en op week 4, 12 en 28 na de eerste vaccinatie. De aanvrager is niet van plan deze monsters te analyseren op de aanwezigheid van NYVAC-B.

Na de vaccinatie dienen de proefpersonen een uur in de onderzoekseenheid te blijven. Om verspreiding van het vaccin in het milieu te voorkomen, wordt de injectieplaats tien minuten na vaccinatie gedesinfecteerd met alcohol. Vervolgens wordt de injectieplaats afgeplakt met een transparante waterbestendige pleister die minimaal 24 uur aanwezig zal blijven.

De aanvrager geeft aan dat de arts die het vaccin toedient, ter bescherming een wegwerpjas en handschoenen zal dragen. Tijdens de vaccinatie kan de deelnemer liggen of zitten. Het bed of de stoel worden afgedekt met een wegwerplaken. Daarnaast draagt de deelnemer een wegwerpjas, waarin een gat wordt geknipt ter plaatste van de injectieplaats. Als alternatief kan de huid rond de injectieplaats ook worden afgedekt met OK-doeken.

Bij het verlaten van de kamer volgt de medewerker een standaardprocedure. Dit betreft onder meer het desinfecteren van handen en onderarmen en daarnaast het deponeren van persoonlijke beschermingsmiddelen in een ton voor ggo-afval. Dit afval wordt net als het overige afval, zoals injectiespuit, naalden en bedlinnen, behandeld volgens de ggo-afvalprocedure van het Academisch Medisch Centrum. Tevens is een protocol opgesteld hoe te handelen bij prik- of snijaccidenten en bij het morsen van ggo-materiaal.

De patiënt moet de pleister 24 uur na vaccinatie zelf verwijderen en wordt daarover geïnstrueerd. De patiënt moet de pleister, de injectieplaats en zijn/haar handen met alcohol desinfecteren en de pleister vervolgens in een afgesloten plastic zakje bij het afval deponeren.

### **Eerdere COGEM adviezen**

De COGEM heeft in 2003 twee adviezen uitgebracht over de classificatie van geattenuerde pokkenvirusstammen (4, 5). In deze adviezen zijn het pokkenvirus MVA ('modified vaccinia virus Ankara'), NYVAC en de avipoxvirussen ALVAC (kanariepokkenvirus) en TROVAC (kippenvirus) door de COGEM ingedeeld in de laagste pathogeniteitsklasse (klasse 1).

Daarnaast is de COGEM tweemaal om advies gevraagd over een fase I klinische studie waarin een MVA vector gebruikt werd om een afweerreactie tegen HIV op te

wekken (6, 7). In 2003 betrof het een MVA-HIV A vaccin, waarin de *gag*, *pol*, *nef* en *env* gensegmenten van HIV-1 subtype A waren gecloneerd. De COGEM achtte de risico's van deze studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein onder de voorwaarde dat naast het beddengoed van de patiënt ook de kleding van de medewerkers ontsmet werd. In 2006 betrof het een fase I klinische studie met het MVA-HIV-B vaccin. In de MVA vector zaten dezelfde vier HIV genen maar nu uit HIV-1 subtype B. Ook voor deze studie was de COGEM van mening dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein waren indien enkele aanvullende voorschriften in acht werden genomen. Het betrof in dit geval het gebruik van waterbestendige pleisters om de injectieplaats af te dekken en het geven van hygiëne-instructies aan de deelnemers.

### **Milieurisicoanalyse**

Bij de risicobeoordeling voor introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's), zoals die door de COGEM wordt uitgevoerd, worden de effecten beoordeeld die het ggo kan hebben op mens en milieu. Dit betekent dat gekeken wordt naar de mogelijke schadelijke effecten van het ggo, de kans op verspreiding in het milieu en de effecten die door de mogelijke verspreiding teweeg gebracht kunnen worden. Om deze aspecten te kunnen beoordelen worden hieronder eerst de kenmerken van de vector en van de ingebrachte genen in ogenschouw genomen.

#### *De vector*

In de studie wordt gebruik gemaakt van de vector NYVAC. Deze vector is een afgeleide van de vacciniavirusstam Copenhagen, die behoort tot het genus van de *Orthopoxvirussen* uit de familie van de *Poxviridae*. Het genoom van deze pokkenvirussen wordt gevormd door lineair dubbelstrengs DNA. Deze virussen repliceren als een van de weinige DNA virussen in het cytoplasma van de gastheercel (8).

Aan het einde van de 18<sup>e</sup> eeuw werd het *Cowpoxvirus* voor het eerst gebruikt als vaccin tegen het verwante *Variola virus* dat pokken veroorzaakt bij de mens. Hierna werd het virus gedurende lange tijd gehanteerd als pokkenvaccin in zowel mens als dier en is het virus genetisch geleidelijk veranderd in het virus dat nu aangeduid wordt als het *Vaccinia virus* (16). In de strijd tegen pokken werd tot ongeveer 30 jaar geleden iedereen ingeënt met het *Vaccinia virus*. Dit kon leiden tot ernstige complicaties, zoals over het lichaam verspreidende wondjes en ontstekingen van het hersenweefsel, met fatale afloop (17,18). Daarom werd in de jaren zeventig naar veiligere vaccins gezocht, wat onder andere heeft geleid tot de ontwikkeling van NYVAC.

NYVAC is ontstaan door de specifieke verwijdering van achttien genen uit het genoom van de vacciniavirusstam Copenhagen (9). De verwijderde genen en hun functie staan weergegeven in tabel I.

**Tabel I:** Genen die in NYVAC ontbreken ten opzichte van de vacciniavirusstam Copenhagen

<b>Gen aanduiding</b>	<b>Codeert voor/functie</b>
C7L	Beïnvloedt gastheerbereik, reguleert immuunrespons
C6L	Onbekend eiwit
C5L	Onbekend eiwit
C4L	Onbekend eiwit
C3L	Eiwit dat bindt aan complement factor 4b
C2L	Kelch gelijkend eiwit
C1L	Onbekend eiwit
N1L	Virulentiefactor
N2L	Alpha-amanitine gevoelige determinant
M1L	Ankyrine gelijkend eiwit
M2L	Onbekend eiwit
K1L	Beïnvloedt gastheer bereik, remt NF-kappaB
I4L	Ribonucleotide-reductase
J2R	Thymidine-kinase
A26L	Deel van eiwit dat inclusielichamen vormt
A56R	Viraal hemagglutinine
B13R	Serine-protease remmer gelijkend eiwit
B14R	Serine-protease remmer gelijkend eiwit

Een deel van deze gensequenties is geassocieerd met virulentie. Dit betreft de genen die coderen voor thymidine-kinase, ribonucleotide-reductase, het complement-bindend eiwit, het virale hemagglutinine en de serine-protease remmers (9, 10). Uit NYVAC zijn ook de zogenaamde K1L en C7L genen verwijderd. Deze genen spelen een rol bij het gastheerbereik van het vacciniavirus. Van een aantal genen is de functie nog niet beschreven. Door de bovenstaande deleties kan de vector maar zeer beperkt repliceren in humane cellen en cellijnen. NYVAC is al meerdere malen gebruikt als recombinant vaccin in pre-klinische en klinische studies (11, 12, 13).

Het Center for Disease Control (CDC) en de National Institutes of Health (NIH) in de Verenigde Staten hebben NYVAC ingeschaald op 'biosafety level 1' (14, 15).

Knaagdieren, zoals rat en muis lijken natuurlijke reservoirs te kunnen vormen voor het koepokkenvirus (19, 20). Daarnaast wordt het koepokkenvirus sporadisch aangetroffen in koeien, katten, en de mens.

De overdracht van het *Vaccinia virus* verloopt hoofdzakelijk door direct contact. Er zijn echter ook enkele gevallen beschreven waarbij overdracht via onder andere de

handen plaatsvond. Tevens zijn infecties van de oogleden, lippen, neus en vulva gerapporteerd (21, 22).

#### *Het insert*

HIV is een RNA virus dat behoort tot de *Retroviridae* (23). Het genoom bevat een aantal genen waarvan *gag*, *pol*, *env* en *nef* in de NYVAC vector worden geplaatst. De genen *gag*, *pol* en *nef* zijn afkomstig uit de laboratoriumstam HIV-1 clone IIIB en zijn gefuseerd tot één *gag-pol-nef* gensegment in NYVAC-B. Hierdoor wordt een *gag-pol-nef* poly-eiwit tot expressie gebracht.

De genproducten afkomstig van *gag*, *pol* en *nef* vervullen in HIV verschillende functies. Het *gag* gen codeert voor zogenaamde structurele eiwitten die betrokken zijn bij de virusassemblage. Deze eiwitten vormen het frame van het virusdeeltje. Ook zorgen ze via een interactie met het packagingsignaal dat het virusgenoom in het deeltje wordt opgenomen. Het packagingsignaal dat deels met het *gag* gen overlapt, is echter verwijderd. Het *pol* gen is slechts gedeeltelijk toegevoegd aan de vector. Het aanwezige deel codeert in HIV voor het enzym reverse transcriptase. In NYVAC-B wordt de sequentie echter onderbroken door een gemodificeerd *nef* genelement. In dit genelement zijn de beide helften van de *nef* sequentie verwisseld. Dit gaat niet ten koste van de immunodominante CTL epitopen die in Nef aanwezig zijn. Nef is een regulatorisch eiwit dat een rol speelt bij de down-regulatie van CD4. Dit oppervlakte-eiwit is van belang voor de stimulatie van het immuunsysteem. In NYVAC-B is alleen de sequentie voor gemodificeerd Nef aanwezig. Het vaccin zal dus niet leiden tot de expressie van het *wildtype* Nef.

Naast de fusie van de *gag*, *pol* en *nef* genelementen bevat NYVAC-B tevens het *env* gen. Dit gen is afkomstig uit het primaire HIV-1 isolaat BX08. Het *env* gen codeert voor het envelopeiwit gp120 dat HIV-1 zijn specifieke gastheertropisme geeft (23). Het *env* gen is echter dusdanig aangepast dat het niet in het membraan van de gastheercel wordt opgenomen, maar zal worden uitgescheiden.

Naast de insertie van de genoemde HIV genen is een synthetische 'early/late' promotor toegevoegd aan de vector om de expressie van de transgenen te reguleren.

#### *Het ggo*

De *gag-pol-nef* en *env* componenten inclusief de synthetische 'early/late' promotors zijn op de oorspronkelijke plek van het thymidine kinase gen in NYVAC gebracht. De aanvrager geeft aan dat hij niet verwacht dat de insertie van 4 HIV-1 gensegmenten de pathogeniciteit van NYVAC zal veranderen. Dit baseert hij onder andere op de resultaten van de preklinische studies naar de veiligheid van NYVAC-HIV subtype B of C in ratten en makaken. Geen van deze studies hebben pathogene eigenschappen van het vaccin aan

het licht gebracht. Er zijn inmiddels ook twee klinische studies uitgevoerd met NYVAC-HIV clade C en een studie met NYVAC-HIV clade B. In deze studies werden pijn in en roodheid van de injectieplaats, hoofdpijn en onbehaaglijk gevoel opgegeven als nadelige gevolgen van de behandeling. Deze gevolgen werden omschreven als mild of matig en het merendeel duurde een tot drie dagen.

### **Overwegingen en advies**

Hieronder gaat de COGEM in op verschillende aspecten van de risicobeoordeling. Ten eerste wordt de pathogeniteit van het ggo behandeld. Vervolgens wordt ingegaan op het al dan niet optreden van recombinatie tussen het ggo en wildtype virussen waarmee de proefpersonen besmet kunnen zijn. Als laatste worden de kans dat shedding optreedt en de mogelijke gevolgen ervan behandeld.

#### *Pathogeniteit ggo*

In een eerder advies heeft de COGEM de NYVAC vector ingedeeld in de laagste pathogeniteitsklasse, omdat voldoende is aangetoond dat NYVAC avirulent is en onschadelijk is bij toepassing in mens en dier (5).

De COGEM acht de kans dat de insertie van de HIV gensegmenten *gag*, *pol*, *env* en *nef* een verandering veroorzaakt in de pathogene eigenschappen van NYVAC verwaarloosbaar klein. Zij baseert zich daarbij op de grote biologische verschillen tussen het vector- en het donovirus. HIV is een RNA virus dat repliceert in de kern van een cel. NYVAC behoort tot de DNA virussen en repliceert in het cytoplasma. Daarnaast is het gp120 envelopeiwit dusdanig aangepast dat het niet kan functioneren als envelopeiwit. Ook het Gag-Pol-Nef poly-eiwit is door veelvuldige modificaties niet functioneel.

In de preklinische en klinische studies die met NYVAC-B en de vergelijkbare vector NYVAC-C zijn uitgevoerd, zijn geen pathogene eigenschappen waargenomen. De COGEM is derhalve van mening dat de pathogeniteit van NYVAC-B vergelijkbaar is met de pathogeniteit van de uitgangsvector NYVAC.

#### *Recombinatie*

Voor het optreden van een eventuele recombinatie tussen NYVAC-B en wildtype HIV-B dienen beide virussen in dezelfde cel aanwezig zijn. Door de injectie van het vaccin in de spier van de patiënt en het gastheerbereik van HIV acht de COGEM de kans zeer klein dat dit zal gebeuren. Bovendien is HIV een RNA virus waarvan het genoom na reverse transcriptie in het genoom van de gastheercel zal integreren. NYVAC is daarentegen een DNA virus dat repliceert in het cytoplasma van de gastheer. Door codon-optimalisatie en andere modificaties van de inserts wordt de kans op recombinatie bovendien nog verder



verkleind. De kans dat er recombinatie optreedt, acht de COGEM derhalve verwaarloosbaar klein.

In het theoretische geval dat beide virussen in dezelfde cellen voorkomen en er daadwerkelijk recombinatie optreedt, acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat een nieuw type HIV ontstaat met een hogere pathogeniteit dan het oorspronkelijke virus. Dit baseert de COGEM op het feit dat het Gag-Pol-Nef poly-eiwit en het gp120 envelop eiwit die door NYVAC-B worden gecodeerd niet functioneel zijn. De opname van de inserts door recombinatie voegt derhalve geen functionaliteit toe aan wildtype HIV.

Ook indien er door de recombinatie tussen NYVAC-B en wildtype HIV een nieuwe NYVAC vector ontstaat, is de COGEM van mening dat dit niet leidt tot een toename van de pathogeniteit. Dit baseert zij op het feit dat de vector en HIV grote biologische verschillen vertonen, waaronder verschillen in replicatiecyclus en infectieroute.

Voor recombinatie tussen de vector en een verwant type vaccinia virus moet de te vaccineren patiënt besmet zijn met een vacciniavirus en moeten vector en virus zich in dezelfde cel bevinden. Het vaccinia virus echter wordt nauwelijks aangetroffen in Europa. Het wordt incidenteel gevonden in koeien en katten. Enkele knaagdieren lijken een natuurlijk reservoir te vormen. Mensen worden echter zelden geïnfecteerd. Om de zeer kleine kans op een vaccinia infectie in de patiënten nog verder te minimaliseren worden de personen die een actieve infectie doormaken, of een ernstige ziekte hebben, uitgesloten van deelname aan de studie. De COGEM is derhalve van mening dat de kans op recombinatie met eventuele aanwezige nauw verwante virussen, zoals het koepokkenvirus verwaarloosbaar klein is.

### *Shedding*

Shedding van het vaccivirus zou kunnen optreden wanneer het virus uit de injectieplaats lekt of wanneer het via lichaamsvloeistoffen of afscheidingsproducten vrijkomt. Een niet-proefpersoon zou hierdoor in contact kunnen komen met het virus.

De aanvrager heeft ook een studie aangeleverd waarin de verspreiding van een genetisch gemodificeerd NYVAC virus direct na toediening bepaald is. Wanneer NYVAC-HIV C werd toegediend als vaccin aan ratten, bleek dat direct na vaccinatie in tien van de vijftien huiduitstrijkjes van de injectieplaats virale deeltjes aanwezig waren. Zes uur later was de hoeveelheid gedetecteerde virusdeeltjes sterk verminderd (gemiddeld met een factor 100). Het virus was 24 uur, 3 en 10 dagen na injectie niet aantoonbaar in huiduitstrijkjes, bloed, speeksel, urine en feces. Overigens werden de ratten gevaccineerd met een verhoudingsgewijs hogere dosis dan gebruikt zal worden in de humane studie. In lijn met haar eerder advies over de fase I studies met MVA-HIV-B wordt de injectieplaats na vaccinatie afgedekt met een waterbestendige pleister. Deze

wordt 24 uur later door de proefpersonen zelf verwijderd, waartoe zij specifieke hygiëne-instructies krijgen. De patiënt moet de pleister, de injectieplaats en zijn/haar handen met 70% alcohol desinfecteren en de pleister vervolgens in een afgesloten plastic zakje bij het afval deponeren. Eventueel aanwezig NYVAC-B wordt op deze manier in enkele minuten geïnactiveerd (25). De COGEM is van mening dat genoemde maatregelen adequaat zijn om verspreiding vanuit de injectieplaats te voorkomen.

Op basis van literatuurgegevens en aangeleverde studies, is de COGEM van mening dat de kans klein is dat shedding via lichaamsvloeistoffen of afscheidingsproducten van de proefpersonen plaatsvindt, aangezien het vaccinvirus zich niet systemisch verspreidt door het lichaam.

De biodistributie van NYVAC-B is bestudeerd in makaken die besmet waren met het *Simian immunodeficiency virus*. Veertien dagen nadat het vaccin intramusculair was toegediend, konden zowel lokaal op de injectieplaats als systemisch in verschillende weefsels geen NYVAC-B sequenties meer worden aangetoond. In deze studie is de verspreiding van NYVAC-B alleen gemeten na een relatief lange periode na vaccinatie.

In de fase I klinische studie die met NYVAC-B is uitgevoerd, zijn bloedmonsters, speekselmonsters en uitstrijkjes van de keel, die een dag na vaccinatie waren verzameld, getest op de aanwezigheid van NYVAC-B sequenties. In geen van de geteste monsters kon NYVAC-B worden aangetoond.

Gezien het bovenstaande, acht de COGEM de kans op shedding verwaarloosbaar klein. Indien in het theoretische geval toch shedding op zal treden, zal NYVAC-B weliswaar gastheercellen kunnen infecteren, maar zal het zich niet kunnen repliceren. De COGEM acht de kans derhalve verwaarloosbaar klein dat NYVAC-B zich zal handhaven in het milieu.

#### *Sero-conversie*

Sero-conversie is de verandering van het resultaat van een specifieke serologische test (in dit geval de zogenaamde HIV-test waarmee de aanwezigheid van antilichamen wordt aangetoond) van negatief naar positief. Contact met het ggo kan in een HIV-negatief persoon een antilichaamrespons veroorzaken, zodat deze persoon positief zal reageren in de test. Sero-conversie vormt geen milieurisico maar dient vanuit maatschappelijke belangen voorkomen te worden, aangezien serologische testen gehanteerd worden voor bijvoorbeeld het afsluiten van een levensverzekering.

De COGEM signaleert dat de aanvrager voornemens is het gebruik van oogbescherming en een mondneusmasker bij het toedienen van het vaccin achterwege te laten. Dit wijkt af van de gehanteerde procedure voor de eerdere klinische studie met

MVA-HIV-B en de richtlijn van de Werkgroep infectiepreventie voor genterapie studies (24). Gezien de mogelijkheid tot infectie van oogleden, neus en mond, raadt de COGEM de aanvrager aan deze beschermingsmiddelen wel te gebruiken. Hierdoor kan de kans op een infectie van de medewerker geminimaliseerd worden. De COGEM merkt daarbij echter op dat deze middelen geen bescherming zullen bieden bij een prikaccident. In het geval van een prikaccident kan zij sero-conversie derhalve niet uitsluiten.

### **Conclusie**

De COGEM is van mening dat wanneer de voorschriften en instructies zoals beschreven in het dossier en in dit advies gehandhaafd worden, de risico's van voorgenomen gebruik van het NYVAC-B vaccin voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

### **Referenties**

1. World Health Organization and UNAIDS collaborating Centre. The HIV/AIDS epidemic in the WHO European region 1988-2006. Internet: [http://www.eurohiv.org/reports/report\\_75/slide\\_sets/Diapo\\_Dec2006\\_WHO\\_Euro\\_Region\\_General\\_Overview.pdf](http://www.eurohiv.org/reports/report_75/slide_sets/Diapo_Dec2006_WHO_Euro_Region_General_Overview.pdf) (17-10-2008).
2. Knipe DM and Howley, PM (eds.) (2001). Fields Virology, **Chap 60**: Pathogenesis and medical aspects of HIV-1 infection. 2043-2094
3. Hiv Vereniging Nederland (2008) Bijwerkingen algemeen [http://www.hivnet.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=4785&Itemid=375](http://www.hivnet.org/index.php?option=com_content&task=view&id=4785&Itemid=375) (17-10-2008)
4. COGEM (2003) Classificatie geattenueerde pokkenvirus-stammen en aanvullende voorschriften. (CGM/030519-06)
5. COGEM (2003) Classificatie geattenueerde pokkenvirusstammen. (CGM/030922-04)
6. COGEM (2003). MVA-HIV A vaccin klinische fase I studie (CGM/031211-02)
7. COGEM (2006) Fase I klinische studie met MVA-HIV-B vaccin (CGM/061012-01)
8. Knipe DM and Howley, PM (eds.) (2001). Fields Virology, **Chap 84**: *Poxviridae*: the viruses and their replication. 2849-2883
9. Tartaglia J *et al.* (1992) NYVAC: A highly attenuated strain of vaccinia virus. *Virology* **188**: 217-232
10. Kennedy R en Poland GA (2007) T-Cell epitope discovery for variola and vaccinia viruses. *Rev. Med. Virol.* **17**: 93-113
11. Moss B. (1996) Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **93**: 11341-48

12. Gomez CE *et al.* (2008) The poxvirus vectors MVA and NYVAC as gene delivery systems for vaccination against infectious diseases and cancer. *Curr. Gene Ther.* **8**: 97-120
13. Harari A *et al.* (2008) An HIV-1 clade C DNA prime, NYVAC boost vaccine regimen induces reliable, polyfunctional, and long-lasting T cell responses. *JEM* **205**: 63-77
14. National Institutes of Health. Appendix D-56 [NIH Guidelines]. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 1993. Internet: [http://www4.od.nih.gov/oba/rac/guidelines\\_02/Appendix\\_D.htm](http://www4.od.nih.gov/oba/rac/guidelines_02/Appendix_D.htm) (17 oktober 2008)
15. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), June 22, 2001. MMWR 2001;50. No. RR-10. Internet: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5010.pdf> (17 oktober 2008)
16. Knipe DM and Howley, PM (eds.) (2001). Fields Virology, **Chap 85: Poxviruses**. 2885-2921
17. Lane JM *et al.* (1969). Complications of smallpox vaccination, 1968. *N. Engl. J. Med.* **281**: 1201-1208
18. Landelijke coördinatiestructuur infectieziektebestrijding. Variola Internet: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Variola/index.jsp> (31/11/2008)
19. Sandvik T *et al.* (1998) Naturally occurring orthopoxviruses: potential for recombination with vaccine vectors. *J. Clin. Microbiol.* **36**: 2542-2547
20. Martina BEE *et al.* (2006) Cowpox virus transmission from rats to monkeys, the Netherlands *Emerg. Infect. Dis.* **12**:1005-1007
21. Talbot TR *et al* (2004). Risk of Vaccinia transfer to the hands of vaccinated persons after smallpox immunization. *Clin Infect Dis* **35**: 536-541
22. Sepkowitz, K. (2003). How contagious is Vaccinia? *N Engl J Med* 348(5): 439-446.
23. Knipe DM and Howley, PM (eds.) (2001). Fields Virology, **Chap 59: HIVs and their replication 1971-2041**
24. Werkgroep infectiepreventie (2008) Ziekenhuizen: richtlijn Getherapie <http://www.wip.nl/contentbrowser/onderwerpsort.asp?expca=1&exppa=1&expow=13&sortby=titel&sortdn=0#HIER> (31 oktober 2008)
25. Roberts PL en Lloyd D. (2007) Virus inactivation by protein denaturants used in affinity chromatography. *Biologicals* **35**: 343-347