

University of Groningen

Influenza: huidige vaccins en ontwikkelingen in de nabije toekomst

van Doorn, Eva; Huckriede, Anke; Hak, Eelko

Published in:
Tijdschrift voor Infectieziekten

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
van Doorn, E., Huckriede, A., & Hak, E. (2017). Influenza: huidige vaccins en ontwikkelingen in de nabije toekomst. *Tijdschrift voor Infectieziekten*, 12(4), 110-117.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Influenza: huidige vaccins en ontwikkelingen in de nabije toekomst

Influenza: current vaccines and future developments

E. van Doorn¹, dr. A.L.W. Huckriede², dr. E. Hak³

SAMENVATTING

Influenza is een belangrijke respiratoire virale infectie met hoge morbiditeit en mortaliteit als gevolg, met name in de populaties met een hoog risico op complicaties zoals ouderen en patiënten met een chronische aandoening. Sinds de jaren 40 van de vorige eeuw wordt er gebruik gemaakt van vaccins om een infectie met het influenzavirus en ernstige ziekte te voorkomen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de geregistreerde griepvaccins en de belangrijkste beperkingen van deze vaccins. Jaarlijks dient het vaccin aangepast te worden omdat het virus muteert en het oude vaccin niet in staat is een afweerreactie tegen het veranderde virus op te roepen. Vooral de intrinsieke onzekerheden in het proces van de jaarlijkse voorspelling van de circulerende influenzastammen en de selectie van de vaccinstammen zijn factoren waardoor de effectiviteit van huidige griepvaccins niet optimaal is. Dit artikel geeft ook inzicht in de ontwikkelingen op het gebied van influenzavaccins die een langdurige en brede bescherming kunnen bieden tegen een variatie aan influenzavirusstammen. Hierdoor zullen de jaarlijkse voorspelling en her-

vaccinatie mogelijk tot het verleden gaan behoren. (TIJDSCHR INFECT 2017;12(4):110-7)

SUMMARY

Influenza is a major respiratory viral infection with high morbidity and mortality rates, especially in the population at high risk for complications, such as elderly and chronic disease patients. Since the 1940s, vaccines have been used to prevent influenza infection and severe illness. In this article, an overview of the currently registered influenza vaccines and their limitations is presented. The vaccine has to be updated annually, due to mutations of the virus and the inability of the immune system to recognize these changed viruses. Especially, uncertainties in the process of the yearly prediction of the circulating influenza strains and selection of the vaccine strains play an important role in the suboptimal effectiveness by current influenza vaccines. Moreover, insight is given in the development of new influenza vaccines which could provide a longer-lasting and broader protection against a wider range of influenza virus strains.

INLEIDING

Het influenzavirus is wereldwijd een belangrijk respiratoir virus dat eenvoudig wordt overgedragen van mens op mens. De symptomen van een influenzavirusinfectie zijn meestal

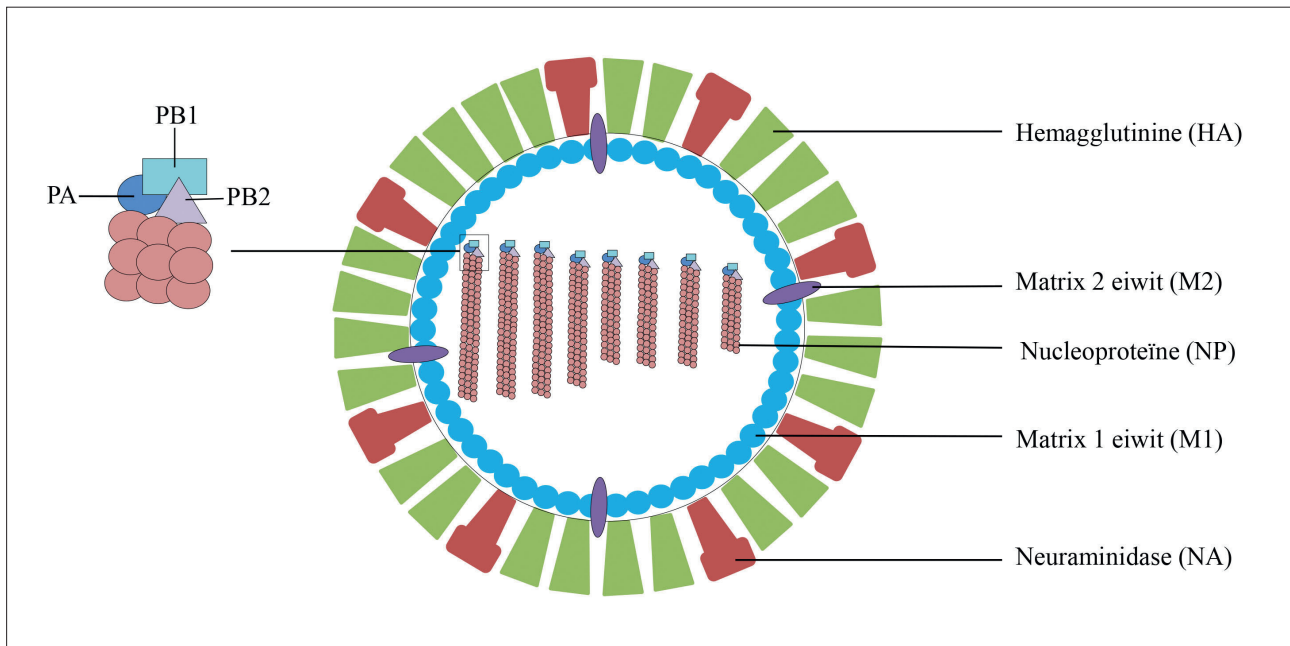
zelflimiterend, maar influenza kan gecompliceerd worden door een ernstige ziekte zoals pneumonie en otitis media ten gevolge van de primaire influenza-infectie of een secundaire bacteriële infectie. Dergelijke ernstige ziekten kunnen leiden

¹PhD-onderzoeker, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen Research Institute of Pharmacy, afdeling FarmacoTherapie, -Epidemiologie & -Economie, Groningen ²vaccinoloog, afdeling Vaccinologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en Rijksuniversiteit Groningen, Groningen ³klinisch farmaco-epidemioloog, afdeling Klinische Farmaco-epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen Research Institute of Pharmacy, Groningen. Correspondentie richten aan: mw. E. van Doorn, PhD-onderzoeker, afdeling FarmacoTherapie, -Epidemiologie & -Economie, Rijksuniversiteit Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, telefoonnummer 050-3638204, e.van.doorn@rug.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: alle auteurs zijn betrokken bij onderzoek dat financiering heeft ontvangen van de Europese Unie 7th Framework Programme (FP/2007-2013) onder subsidieovereenkomst nr. 602012. Het artikel is deels gebaseerd op een eerder verschenen artikel in *Vaccine*.

Trefwoorden: griep, influenza, universeel, vaccin.

Keywords: flu, influenza, universal, vaccine.



FIGUUR 1. Structuur van het influenza A-virus.

tot ziekenhuisopnamen en overlijden, vooral in populaties met een hoog risico op complicaties zoals ouderen en patiënten met een chronische aandoening of een verminderd immuunsysteem. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) zijn er wereldwijd drie tot vijf miljoen gevallen van ernstige ziekte tijdens de jaarlijkse griep epidemie, resulterend in 250.000 tot 500.000 doden afhankelijk van de ernst van het griepseizoen. Naast de ziekte- en sterfgevallen hebben de jaarlijkse epidemieën ook een enorme economische impact door de kosten van de behandeling en ziekteverzuim.¹

Om influenzagerelateerde ziekten te voorkomen wordt al meer dan 70 jaar gebruik gemaakt van griepvaccins gericht tegen influenza A- en B-virus stammen die mensen kunnen infecteren en epidemieën kunnen veroorzaken.² Het werkingsmechanisme van griepvaccins berust op het opwekken van een virusspecifieke immunoreactie. Indien het lichaam na vaccinatie in aanraking komt met een griepvirus zal de immunoreactie een infectie voorkomen en/of het virus sneller herkennen en opruimen. Hierdoor is de kans op een symptomatische influenza-infectie verminderd en zal een eventuele infectie milder verlopen.³ In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige geregistreerde griepvaccins, de belangrijkste beperkingen van deze vaccins en de ontwikkelingen op het gebied van influenzavaccins in de nabije toekomst na een korte beschrijving van het influenzavirus.

HET INFLUENZAVIRUS

Influenzavirussen behoren tot de *Orthomyxoviridae*-familie en worden gekenmerkt door een membraanenvolp en een

gesegmenteerd genoom bestaande uit enkelstrengs RNA. Elk RNA-segment vormt samen met het nucleoproteïne (NP) en een polymerasecomplex bestaande uit de eiwitten PA, PB1 en PB2, een ribonucleoproteïnecomplex. Op basis van antigene verschillen in de twee interne eiwitten NP en het matrixeiwit zijn er drie types influenzavirussen (A, B en C) beschreven waarvan vooral influenza A en influenza B klinisch relevant zijn.⁴ *Figuur 1* geeft een overzicht van de structuur van het influenzavirus A-virus die vergelijkbaar is met die van het influenza B-virus.^{4,6} Hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) zijn virale oppervlakte-eiwitten geïnsereerd in de membraan van het influenzavirus. HA is verantwoordelijk voor zowel de hechting van het virus aan de receptoren op het celoppervlak van de gastheer als het binnentreden van het virus in de gastheer cel. NA zorgt ervoor dat nieuw gevormde virusdeeltjes zich van de gastheer cel loskoppelen zodat deze zich verder kunnen verspreiden.^{2,4} In het lipide membraan bevindt zich ook het matrix 2 (M2)-eiwit. Dit eiwit is een ionkanaal dat van belang is voor onder andere het transport van protonen.^{6,7} Het matrix 1 (M1)-eiwit en NP zijn interne eiwitten van het influenzavirus die betrokken zijn bij, respectievelijk, 'virus budding' en de binding en replicatie van het virusgenoom.^{4,6,7}

HUIDIGE VACCINS SAMENSTELLING

De huidige griepvaccins zijn niet veel anders dan de eerste griepvaccins die in de jaren 40 van de vorige eeuw zijn geïntroduceerd.^{2,8} Griepvaccins bevatten tenminste de virale

TABEL 1. Huidige geregistreerde influenzavaccins wereldwijd^{2,3-16}

| Vaccin type | Inhoud | Productieproces | Toedieningsroute |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| geïnactiveerde vaccins (IIV): - 'whole virus' - 'split virus' - 'subunit' | trivalent of quadrivalent | kippeneieren of celkweek | intramusculair, intradermaal of subcutaan |
| levend verzwakt vaccin (LAIV) | trivalent of quadrivalent | kippeneieren | nasaal |
| recombinant influenza vaccin | trivalent of quadrivalent | recombinante DNA-technologie | intramusculair |

oppervlakte-eiwitten HA en NA van het influenzavirus. Alle huidige griepvaccins induceren antilichamen die de werking van deze oppervlakte-eiwitten tegengaan.

TYPE VACCINS

Wereldwijd zijn er diverse griepvaccins geregistreerd die geclassificeerd kunnen worden als (1) geïnactiveerde vaccins (IIV), (2) levend verzwakte (LAIV) vaccins en (3) recombinante influenzavaccins (zie Tabel 1).

Geïnactiveerde vaccins

De eerste vaccins die geïntroduceerd werden waren 'whole-virus'-geïnactiveerde vaccins. Deze vaccins bevatten een geïnactiveerd influenzavirus waarbij de functies van de oppervlakte-eiwitten zijn behouden zoals de receptorbinding en het binnentreden van het virus in de gastheercel. De virale replicatie vindt echter niet plaats omdat de replicatie is geblokkeerd door de inactivatie.¹⁷ Dit type vaccin kan een sterke afweerreactie oproepen, alleen is de vaccinatie geassocieerd met meer bijwerkingen dan bij het gebruik van 'split'- en 'subunit'-vaccins.^{8,17,18} 'Split'- en 'subunit'-vaccins bevatten geen hele influenzaviruspartikels maar, respectievelijk, chemisch gebroken viruspartikels of de gezuiverde HA- en NA-oppervlakte-eiwitten waarbij andere viruscomponenten zijn verwijderd.^{17,19,20} Tegenwoordig worden deze vaccins wereldwijd het meest gebruikt. De vaccinatie met geïnactiveerde vaccins leidt tot de inductie van antilichamen gericht tegen de receptor-bindende domeinen van HA die het virus kunnen neutraliseren. Ook NA-specifieke antilichamen kunnen bijdragen tot de afweerreactie. Omdat HA en NA aan constante verandering onderhevig zijn middels mutaties moeten de geïnactiveerde vaccins elk seizoen worden aangepast.

Elk jaar beveelt de WHO aan welke virusstammen er in het jaarlijkse griepvaccin opgenomen dienen te worden. Trivalente

vaccins bevatten twee influenza A-virussen (H1N1 en H3N2) en één influenza B-virus van de Yamagata of Victoria-lijn.¹ Sinds het influenzaseizoen 2013-2014 en 2014-2015 zijn er in respectievelijk Amerika en Europa ook quadrivalente vaccins op de markt. Deze vaccins bevatten twee influenza B-virussen, dus zowel een Yamagata als een Victoria-lijn virus.^{11,14} In Nederland wordt er tot op heden alleen gebruik gemaakt van de trivalente geïnactiveerde vaccins.

De meeste geïnactiveerde vaccins worden geproduceerd in kippeneieren. Griepvaccinivirusstammen worden namelijk frequent gekweekt in bebroede kippeneieren omdat op deze manier een grote hoeveelheid virus geproduceerd kan worden.²¹ Er zijn ook geïnactiveerde vaccins geregistreerd die worden geproduceerd in Madin Darby Canine Kidney (MDCK)-cellen (Optafu[®] (Europa), Flucelvax[®] (Amerika)). Optafu[®] en Flucelvax[®] worden beide geproduceerd door Novartis met enkele minimale verschillen in de specificatie voor vrijgifte en de berekening van de HA-concentratie.²² De vaccins zijn in respectievelijk 2007 en 2012 geregistreerd door de European Medicines Agency (EMA) en de Food and Drug Administration (FDA) voor personen van 18 jaar en ouder.^{14,22,23} Tegenwoordig is Flucelvax[®] ook geregistreerd voor kinderen vanaf 4 jaar en ouder.¹⁰ Het voordeel van de celkweekproductie is dat de productie niet afhankelijk is van kippeneieren, hierdoor kan het productieproces sneller verlopen en is het vaccin niet gecontra-indiceerd bij personen met een kippenei-allergie.¹²

Levend verzwakte virus-vaccins

Sinds de jaren 40 van de vorige eeuw wordt er in de voormalige Sovjet Unie gebruik gemaakt van LAIV-vaccins.^{16,24} In 2003 zijn LAIV-vaccins ook geïntroduceerd in Amerika en in 2011 is het eerste LAIV-vaccin geregistreerd onder de naam Fluenz[®] voor kinderen vanaf 24 maanden tot 18 jaar oud in Europa.^{11,16,20,25} Inmiddels zijn in respectievelijk 2012 en het

griepseizoen van 2013-2014 quadrivalente varianten geregistreerd in Amerika en Europa (Flumist[®], Fluenz Tetra[®]).²⁶ LAIV-vaccins worden nasaal toegediend via een spray. Via de nasale toediening wordt er een afweerreactie opgewekt die meer lijkt op de afweerreactie die optreedt na een natuurlijke infectie aangezien de bovenste luchtwegen de 'porte d'entrée' van het influenzavirus is. Hierdoor kan het vaccin, in tegenstelling tot geïnactiveerde vaccins, zowel de systemische als mucosale (respiratoire) afweerreactie activeren.¹⁷ Daarnaast kunnen LAIV-vaccins ook een cellulaire immuunrespons induceren.²⁰

Aanvankelijk bleek uit klinische studies bij kinderen en adolescenten dat het LAIV-vaccin werkzamer is dan geïnactiveerde vaccins.²⁵ Effectiviteitsstudies laten echter tegenstrijdige resultaten zien. In het seizoen 2015-2016 was de effectiviteit van het LAIV-vaccin bij kinderen tussen de 2 en 17 jaar in Amerika slechts 3% (95% BI: -49 – 37) in tegenstelling tot 63% (95% BI 52 – 72) voor geïnactiveerde vaccins. Het adviesorgaan van de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) heeft daarom besloten dat LAIV-vaccins niet gebruikt moeten worden tijdens het griepseizoen van 2016-2017.²⁷ Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld Finland waarbij op basis van effectiviteitsdata is besloten het LAIV-vaccin voor jonge kinderen beschikbaar te houden tijdens het griepseizoen van 2016-2017 (LAIV-effectiviteit 51% (95% BI: 28 – 66) versus trivalent geïnactiveerd vaccin effectiviteit 61% (95% BI: 31 – 78)).²⁸ De verschillen in de influenza-vaccineffectiviteit tussen de landen kunnen het gevolg zijn van het gebruikte vaccin (quadrivalent versus trivalent), het verschil in de studieopzet (bijvoorbeeld inclusie van poliklinische patiënten versus zowel eerstelijns- als tweedelijns-patiënten), de gemeten uitkomsten (influenza-virusinfectie bevestigd met RT-PCR versus RT-PCR en andere detectie-methoden) en de studiepopulatie (kinderen tussen de twee en zeventien jaar versus alleen tweejarigen).²⁸⁻³⁰

Recombinant influenzavaccin

Flublok[®] is een recombinant influenzavaccin dat sinds 2013 is geregistreerd voor toediening bij volwassenen vanaf achttien jaar en ouder in Amerika en dat sindsdien wordt gebruikt.¹³ Dit is het eerste influenzavaccin dat door middel van een recombinante techniek wordt geproduceerd en waarbij noch eieren noch levende influenzavirussen aan te pas komen.^{12,14} Het vaccin bevat HA-antigenen die in cellijnen van insecten worden geproduceerd. Voordelen van deze productiemethode zijn onder andere de kortere productietijd in vergelijking met de groei in eieren en er is geen virusinactivatiestap nodig waardoor er minder kans is op verontreinigingen.³¹ Er zijn nog geen effectiviteitsstudies bekend met Flublok[®] maar uit klinisch onderzoek is gebleken dat het vaccin in staat is

om laboratoriumbevestigde influenza-infectie bij gezonde vrijwilligers tussen de 18 en 49 jaar oud (VE 44,8% (95% BI 24,4 – 60,0)) en volwassenen ≥ 50 jaar (VE 30% (95% BI 10 – 47)) te voorkomen.^{32,33} In oktober 2016 is ook het quadrivalente Flublok[®] goedgekeurd door de FDA.¹³

BEPERKINGEN

Ondanks het scala aan griepvaccins die wereldwijd verkrijgbaar zijn, hebben de huidige griepvaccins enkele belangrijke beperkingen. Om een goede bescherming te bieden tegen de meest recente circulerende influenzavirussen wordt door de WHO jaarlijkse vaccinatie aangeraden met een trivalent of quadrivalent vaccin met de laatst circulerende stammen. Het griepvirus verandert namelijk continue middels mutaties, ook wel antigene 'drift' genoemd. Deze veranderde virussen zijn lastig tot niet te herkennen door afweerstoffen die geïnduceerd zijn door een eerdere influenzavirusinfectie en/of -vaccinatie.¹⁴

De jaarlijkse selectie van de griepvaccinstammen is gebaseerd op epidemiologische gegevens van 112 landen die verenigd zijn in de WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).^{1,21} Voor het noordelijk halfrond geeft de WHO in februari een advies over de samenstelling van het influenzavaccin, ruim een half jaar voor het daadwerkelijke influenzaseizoen start. Influenzastammen dienen namelijk zes tot acht maanden voor de start van het griepseizoen geselecteerd te worden om ervoor te zorgen dat de vaccins op tijd beschikbaar zijn. Alleen indien de geselecteerde influenzavaccinstammen antigenetisch niet overeenkomen met de daadwerkelijk circulerende stammen, kan de effectiviteit van het influenzavaccin verlaagd zijn. Een voorbeeld hiervan is het influenza seizoen 2014-2015 toen de influenza-vaccineffectiviteit voor het noordelijk halfrond slechts 19% was.³⁴ Terwijl een influenzavaccin het risico op ziekte met 50-60% kan verlagen indien de meeste circulerende virusstammen wel overeenkomen met de vaccinstammen.³⁵ De beperkte effectiviteit van het griepvaccin in 2014-2015 werd veroorzaakt doordat het virus muteerde nadat de H3N2-stam voor het influenza-vaccin was geselecteerd en het gemuteerde virus dominant werd tijdens het influenzaseizoen.^{36,37} In bijvoorbeeld Amerika heeft dit geleid tot het hoogste aantal influenza-gerelateerde ziekenhuisopnamen bij volwassenen van 65 jaar en ouder sinds de CDC is begonnen met het bijhouden van data.³⁸ Ook in Nederland heeft deze antigene 'drift' mogelijk bijgedragen aan de uitzonderlijk lange influenza-epidemie van 21 weken.³⁹ Een dergelijke mismatch kan optreden omdat het lastig is te voorspellen welke virusstammen er over een aantal maanden circuleren in de populatie. De circulerende influenza B-viruslijn is ook lastig te voorspellen voor een trivalent

vaccin omdat de andere lijn dominant kan worden. Naast een mismatch tussen de vaccinstammen en de circulerende virusstammen kan er ook een suboptimale match ontstaan doordat er antigene veranderingen optreden in de vaccin-stam tijdens de productie in eieren.^{21,40}

De productie in eieren en de stam-specifieke bescherming door een influenzavaccin heeft ook sterke beperkingen in het geval van een pandemie. Een pandemie kan ontstaan indien er een antigene 'shift' plaatsvindt; hierbij vindt er uitwisseling plaats van genetisch materiaal tussen verschillende influenzastammen die in andere diersoorten circuleren, inclusief de mens.^{4,20} Er ontstaat hierdoor een compleet nieuw influenzavirus dat niet eerder onder mensen heeft gecirculeerd met als mogelijk gevolg een groot aantal personen dat geïnfecteerd kan raken. Dit kan bijvoorbeeld resulteren in een hoog aantal personen met een ernstige infectie of overlijdensgevallen.⁴¹ Het meest recente voorbeeld is de griep-pandemie in 2009 die werd veroorzaakt door een H1N1-virus met een oorsprong in varkens.⁴² Op 11 juni 2009 verklaarde de WHO de uitbraak van dit nieuwe influenzavirus tot een pandemie. Het pandemisch vaccin kwam echter pas in oktober beschikbaar door de productietijd van enkele maanden. Op dat moment had de pandemische activiteit in de meeste landen het hoogtepunt al bereikt.⁴² Ondanks dat de pandemie mild is verlopen, vergelijkbaar met de jaarlijkse griepepidemie, had het vaccin wereldwijd duizenden levens kunnen redden indien het één maand eerder beschikbaar was geweest.^{8,42} Vanwege het gevaar van een totaal nieuw circulerend virus en het risico op een mismatch is er een sterke behoefte vanuit de overheid en andere belanghebbenden voor influenzavaccins die een brede bescherming kunnen bieden tegen een variatie aan influenzavirusstammen.

ONTWIKKELINGEN

Vanuit de Europese Commissie is er in 2013 een oproep gedaan voor onderzoeksvoorstellen gericht op de ontwikkeling van een nieuwe generatie influenzavaccins. De oproep van de Europese Commissie was gericht op de ontwikkeling van influenzavaccins welke een langdurige en brede bescherming kunnen bieden tegen een variatie aan influenzavirusstammen. Hierdoor zou een jaarlijkse update van het vaccin niet meer nodig zijn. Het uiteindelijke doel is het ontwikkelen van influenza-vaccins die de algemene populatie kunnen beschermen tegen zowel de seizoensgebonden als pandemische griep. Deze vaccins worden ook wel universele influenzavaccins genoemd.⁴³ Wereldwijd zijn er diverse initiatieven voor de ontwikkeling van dergelijke influenzavaccins.^{9,44} Het merendeel van deze vaccins bevindt zich in de preklinische fase maar enkele vaccins worden reeds getest in de klinische fase. De vaccins die in ontwikkeling zijn kunnen worden

onderverdeeld in (1) vaccins gericht op het induceren van een antilichaamrespons tegen geconserveerde delen van het HA eiwit en het M2 eiwit, (2) vaccins die een cellulaire T-cel immuunrespons opwekken tegen interne eiwitten van het influenzavirus zoals NP en het M1 eiwit, en (3) vaccins die aangrijpingspunten combineren (bv. HA, NP en M2).^{9,44}

De vaccins uit de eerste categorie zijn net als de traditionele vaccins gericht op het voorkomen van een influenza-infectie door het induceren van antilichamen, maar de vaccins zijn gericht tegen andere delen van het influenzavirus.^{9,44} Het HA-eiwit bestaat uit twee structurele elementen, een kop en staart regio. Huidige influenzavaccins zijn gericht tegen de kop van het HA-eiwit.⁴⁴ De kop van het HA-eiwit is alleen zeer variabel door mutaties die optreden en de bescherming door antilichamen gericht tegen de kop is daarom beperkt tot hetzelfde HA-type (bijvoorbeeld H1 of H2). De staart van het HA-eiwit kent daarentegen gelijkenissen tussen de HA-eiwitten van verschillende influenza-typen, HA-eiwitten zijn zelfs fylogenetisch verdeeld in groep 1 (o.a. H1, H5, H9) en groep 2 (o.a. H3, H7, H10) op basis van de gelijkenissen in het staartgedeelte.^{7,44} Om deze reden kan er bij vaccins sprake zijn van kruisreactiviteit door inductie van antilichamen tegen het staartgedeelte van een HA-eiwit. Er zijn verschillende initiatieven om de afweerreactie tegen het staartgedeelte te richten, bijvoorbeeld het gebruik van een koploos of chimerisch HA-eiwit.⁴⁴ Bij koploze HA-eiwitten liggen de bovenste delen van het staartgedeelte bloot die normaal worden afgeschermd; hierdoor kunnen koploze HA-eiwitten antilichamen induceren die normaal niet worden opgewekt door een intact HA-antigen.⁴⁵ Een chimerisch HA-eiwit bevat dezelfde staart maar een kop van een andere influenzastam, bijvoorbeeld van een dierlijke oorsprong.⁴⁶ Het achterliggende idee is dat herhaaldelijke vaccinatie met dergelijke HA-eiwitten de afweerreactie zal verleggen van het immuundominante hoofdgedeelte naar het meer geconserveerde staartgedeelte, waarbij antilichamen worden geïnduceerd die een brede bescherming kunnen bieden tegen meerdere influenza-typen.⁹ Andere mogelijke universele influenzavaccins zijn gericht tegen het M2-eiwit. M2 heeft een gedeelte (M2e) dat sterk geconserveerd is bij humane influenza A-virussen. Antilichamen kunnen binden aan M2e, dat tot expressie komt in virus-geïnfecteerde cellen, en daarbij de virusreplicatie verminderen. Het gebruik van M2e als universeel influenzavirusvaccin antigen is echter beperkt tot de influenza A-virussen omdat het influenza B-virus M2e-eiwit structureel gezien anders is.^{7,44}

Vaccins van de tweede categorie induceren een cellulaire T-cel respons tegen geconserveerde delen van het influenzavirus. Hierbij spelen met name cytotoxisch CD8+ T-cellen een rol, maar ook de CD4+ T-cellen.⁴⁷ Cytotoxische CD8+

T-cellen doden virusgeïnfecteerde cellen door onder andere apoptose. CD4+ T-cellen bieden bescherming via verschillende T-helpercellen die onder andere een rol spelen in cytotoxische mechanismen en de activatie van virusspecifieke B- en CD8+ T-cellen.⁴⁸⁻⁵⁰ Vaccins die een T-cel respons induceren voorkomen de infectie dus niet, zoals vaccins die antilichamen induceren. De T-cellen spelen echter wel een rol bij het opruimen van het virus tijdens een infectie. Hierdoor kunnen ze de symptomen na infectie voorkomen of verminderen en daarmee de ernst van de infectie.^{44,47,51} Dergelijke vaccins verminderen op deze manier de influenzamorbiditeit en de economische en sociale gevolgen van de infectieziekte.⁹

Vaccins die de cellulaire immuniteit kunnen opwekken hebben als voordeel dat er sprake kan zijn van kruisreactiviteit bij het herkennen van verschillende influenza-typen. De immuunrespons is dus niet specifiek voor elk virustype zoals bij antilichamen.⁵¹ De vaccins zijn gericht tegen sterk geconserveerde interne eiwitten van het influenza A-virus zoals NP en M1 die een T-respons kunnen stimuleren.^{7,9,44} De nieuwe vaccins vragen om andere productiemethoden en andere systemen om het immuunsysteem te bereiken, omdat de antigenen niet als zodanig een afweerreactie kunnen opwekken.^{8,9,44} De koploze HA-antigenen dienen bijvoorbeeld gestabiliseerd te worden en M2e alleen is niet immunogeen genoeg om een afweerreactie op te wekken.⁴⁴ Nieuwe antigenen worden bijvoorbeeld geproduceerd als fusie-eiwitten, 'virus-like particles' (VLPs) of er wordt gebruik gemaakt van recombinante technologieën of synthetische peptiden.^{9,44,52} Een fusie-eiwit is gebaseerd op de combinatie van verschillende viruseiwitten, bijvoorbeeld de combinatie van geconserveerde delen van de influenzaviruseiwitten NP en M2e. Mogelijk kan de fusie van eiwitten zorgen voor synergisme en daarmee een sterkere afweerreactie.⁵³ Er worden ook vaccins geproduceerd met VLPs als basis. VLPs zijn virusachtige partikels waarbij het genetisch materiaal ontbreekt. De structuren kunnen worden gebruikt als drager voor een of meerdere geconserveerde delen van het influenzavirus door middel van fusie van de eiwitten met de VLPs.^{54,55} Hierbij ontstaat er een 'particle' dat qua organisatie en confirmatie lijkt op een normaal influenzavirus maar dus zonder het genetische materiaal. In vergelijking met bijvoorbeeld individuele eiwitten of peptiden komen VLPs morfologisch meer overeen met het oorspronkelijke virus waardoor er een sterkere afweerreactie opgewekt kan worden.^{55,56}

Naast onderzoek naar een nieuwe generatie influenzavaccins wordt er ook onderzoek gedaan naar hulpstoffen die de afweerreactie van een influenzavaccin kunnen vergroten ('adjuvants'). Dergelijke 'adjuvants' roepen zelf geen afweerreactie op maar kunnen via bepaalde mechanismen de afweer-

reactie van een antigeen verhogen.⁵⁷ Adjuvants zoals MF59 en AS03 zijn componenten van geregistreerde influenzavaccins. Uit studies is gebleken dat geadjuvanteerde vaccins een bredere afweerreactie kunnen oproepen in vergelijking met vaccins zonder adjuvant. Daarbij kan er zelfs kruisreactiviteit optreden voor influenzastammen die niet overeenkomen met de vaccinstammen.^{44,58,59} Wereldwijd wordt er onderzoek gedaan naar andere adjuvants die toegepast kunnen worden in influenzavaccins.

Tot slot wordt er ook onderzoek gedaan naar andere toedieningswegen van het influenzavaccin. De meeste influenzavaccins die op de markt zijn of worden ontwikkeld worden via de parenterale weg toegediend (intradermaal, intramusculair of subcutaan). De activatie van de respiratoire afweerreactie is bij deze vaccins echter zeer beperkt. De nasale toediening van een influenzavaccin induceert zowel een systemische als een respiratoire afweerreactie maar is alleen nog toepasbaar voor LAIV. De afweerreactie is nog sterker als een influenzavaccin direct in de luchtwegen wordt toegediend via de pulmonale route.⁶⁰ De pulmonale toediening kan bijvoorbeeld plaatsvinden met een poedervaccin. Een poedervaccin biedt diverse voordelen ten opzichte van huidige vaccins zoals een betere stabiliteit en een langere levensduur. Ook is bij deze vaccins opslag in de koelkast niet nodig. Tezamen met het feit dat er geen naalden meer nodig zijn, is de pulmonale toediening via bijvoorbeeld een droogpoederinhalator een aantrekkelijk alternatief.^{61,62} Uit preklinisch onderzoek in muizen is daarnaast gebleken dat de pulmonale toediening van een droogpoeder influenzavaccin een sterkere systemische afweerreactie oproept in vergelijking met de intramusculaire of pulmonale toediening van een vloeibare formulering. Tevens induceert de pulmonale toediening van een droogpoeder influenzavaccin zowel systemische en mucosale antilichaamreactie als de cellulaire immuunrespons.^{63,64} Momenteel wordt een 'first-in-man'-studie gepland waarbij een droogpoeder influenzavaccin zal worden toegediend met de Twincer[®] droogpoederinhalator.

CONCLUSIE

Er zijn diverse typen vaccins in de pijplijn die een brede bescherming kunnen bieden tegen de seizoensgebonden griep en mogelijk zelfs de pandemische griep. Voordat deze nieuwe generatie influenzavaccins daadwerkelijk de markt bereikt is er aan zowel de kant van de wetenschap, de farmaceutische industrie en bij andere belanghebbenden zoals de EMA en WHO nog veel werk te verzetten. Er dienen duidelijke richtlijnen opgesteld te worden voor de registratie van een universeel influenzavaccin, bijvoorbeeld de breedte van bescherming en methoden om de immunogeniciteit van vaccins vast te stellen. Als de nieuwe generatie influenza-

vaccins beschikbaar komt kan deze ervoor zorgen dat het jaarlijkse proces van de voorspelling van de circulerende influenzavirussen, de selectie van influenzavaccinstammen en de productie in kippeneieren tot het verleden behoren.

REFERENTIES

- World Health Organisation. Fact sheet Influenza (seasonal) November 2016. Beschikbaar via <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. Geraadpleegd op 18 Januari 2017.
- Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(3):167-82.
- Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu. Hoe werkt de griepvaccinatie? Beschikbaar via http://rivm.nl/Onderwerpen/G/Griep/Griepvaccinatie/Veelgestelde_vragen_griepvaccinatie/Hoe_werkt_de_griepvaccinatie. Geraadpleegd op 6 Februari 2017.
- Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 2004;59(1):1-15.
- Clancy S. Genetics of the Influenza Virus. *Nature Education* 2008;1(1):83.
- Nachbagauer R, Krammer F. Universal influenza virus vaccines and therapeutic antibodies. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(4):222-8.
- Pica N, Palese P. Toward a Universal Influenza Virus Vaccine: Prospects and Challenges. *Annu Rev Med* 2013;64:189-202.
- Liu H, Frijlink HW, Huckriede A, et al. Influenza Vaccine Research funded by the European Commission FP7-Health-2013-Innovation-1 project. *Vaccine* 2016;34(48):5845-54.
- World Health Organisation. Status of Vaccine Research and Development of Universal Influenza Vaccine Prepared for WHO-PD-Vac September 2014. Beschikbaar via http://who.int/immunization/research/meetings_workshops/Universal_Influenza_VaccineRD_Sept2014.pdf. Geraadpleegd op 18 Januari 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccines - United States, 2016-17 influenza season. Beschikbaar via https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm#modalIdString_CDCTable_0. Geraadpleegd op 18 Januari 2017.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccination. Beschikbaar via http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza_vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx. Geraadpleegd op 18 Januari 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. How Influenza (Flu) Vaccines are made. Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/how-fluvaccine-made.htm>. Geraadpleegd op 18 Januari 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Flublok Seasonal Influenza (Flu) Vaccine. Beschikbaar via https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_flublok-vaccine.htm. Geraadpleegd op 20 Januari 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pinkbook Influenza. Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/flu.pdf>. Geraadpleegd op 18 Januari 2017.
- Jin H, Subbarao K. Live attenuated influenza vaccine. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;386:181-204.
- Rudenko L, Yeolekar L, Kiseleva I, et al. Development and approval of live attenuated influenza vaccines based on Russian master donor viruses: Process challenges and success stories. *Vaccine* 2016;34(45):5436-41.
- Amorij JP, Huckriede A, Wilschut J, et al. Development of stable influenza vaccine powder formulations: challenges and possibilities. *Pharm Res* 2008;25(6):1256-73.
- Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. *Eur Respir J* 2001;17(6):1282-93.
- World Health Organisation. Influenza. Beschikbaar via <http://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/>. Geraadpleegd op 19 Januari 2017.
- Korsmann S. Vaccines. In: Kamps B, Hoffmann C, Preiser W, editors. *Influenza Report 2006* <http://www.influenzareport.com/>: Flying Publisher; 2005. p. 127-44.
- Meijer A, Timmerman J, Donker G, et al. Elk jaar een nieuw griepvaccin. Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald? *Infectieziekten Bulletin* 2016;10(27):293-8.
- Food and Drug Administration. Summary Basis of Regulatory Action FluceLVax. Beschikbaar via <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM332604.pdf>. Geraadpleegd op 19 Januari 2017.
- European Commission. Samenvatting van de productkenmerken Optafu seizoen 2015-2016. Beschikbaar via http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160122133698/anx_133698_nl.pdf. Geraadpleegd op 19 Januari 2017.
- Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(9):1085-94.
- European Medicines Agency. EPAR Summary for the public Fluenza influenza vaccine (live attenuated, nasal). Beschikbaar via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001101/WC500103712.pdf. Geraadpleegd op 20 Januari 2017.
- AstraZeneca. European Commission approves Fluenz Tetra for the prevention of seasonal influenza in children. December 2013; Beschikbaar via <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2013/fluenz-tetra-european-commission-approval-seasonal-influenza-prevention-children-06122013.html#!>. Geraadpleegd op 20 Januari 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season. 2016; Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>. Geraadpleegd op 7 Februari 2017.
- Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill* 2016;21(38):30346.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Vaccine Effectiveness Including LAIV vs IIV in Children and Adolescents US Flu VE Network, 2016-16. 22 Juni 2016; Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Effectiveness - How well Does the Flu Vaccine work? Questions & Answers. Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>. Geraadpleegd op 26 April 2017.
- Cox MM, Hollister JR. FluBlok, a next generation influenza vaccine manufactured in insect cells. *Biologicals* 2009;37(3):182-9.
- Food and Drug Administration. Package information Flublok (Influenza Vaccine). Februari 2017; Beschikbaar via <https://www.fda.gov/downloads/biologics-bloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm336020.pdf>. Geraadpleegd op 26 April 2017.

33. Treanor JJ, El Sahly H, King J, et al. Protective efficacy of a trivalent recombinant hemagglutinin protein vaccine (FluBlok(R)) against influenza in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine* 2011;29(44):7733-9.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2016. Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>. Geraadpleegd op 23 Januari 2017.
35. Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis* 2014;14(12):1228-39.
36. Centers for Disease Control and Prevention. What You Should Know for the 2014-2015 Influenza Season. Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/flu/pastseasons/1415season.htm>. Geraadpleegd op 23 Januari 2017.
37. Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK, et al. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(1):10-15.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated Influenza Illness and Hospitalizations Averted by Vaccination - United States, 2014-15 Influenza Season. Beschikbaar via <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2014-15.htm>. Geraadpleegd op 23 Januari 2017.
39. De Jong J, Donker G, Meijer A, et al. Het influenzaseizoen 2014/2015 in Nederland: een zeer langdurige epidemie. *Ned Tijdschr Medische Microbiologie* 2015;23(4):150-6.
40. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One* 2014;9(3):e92153.
41. World Health Organisation. Influenza virus infections in humans (February 2014). Beschikbaar via http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf. Geraadpleegd op 23 Januari 2017.
42. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Chronologisch overzicht van de Nieuwe Influenza A (H1N1) 2009/2010 pandemie en de reactie van het Centrum Infectieziektebestrijding RIVM. Beschikbaar via http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2011/juni/Chronologisch_overzicht_van_de_Nieuwe_Influenza_A_H1N1_2009_2010_pandemie_en_de_reactie_van_het_Centrum_Infectieziektebestrijding_RIVM. Geraadpleegd op 23 Januari 2017.
43. European Commission. FP7 Cooperation Work Programme 2013: Health. Beschikbaar via http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/fp7/192012/a-wp-201303_en.pdf. Geraadpleegd op 25 Januari 2017.
44. Berlanda Scorza F, Tsvetnitsky V, Donnelly JJ. Universal influenza vaccines: Shifting to better vaccines. *Vaccine* 2016;34(26):2926-33.
45. Krammer F. Novel universal influenza virus vaccine approaches. *Curr Opin Virol* 2016;17:95-103.
46. Krammer F, Pica N, Hai R, et al. Chimeric hemagglutinin influenza virus vaccine constructs elicit broadly protective stalk-specific antibodies. *J Virol* 2013;87(12):6542-50.
47. Hayward AC, Wang L, Goonetilleke N, et al. Natural T Cell-mediated Protection against Seasonal and Pandemic Influenza. Results of the Flu Watch Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(12):1422-31.
48. Abbas A, Lichtman A. In: El, editor. Cellular and Molecular Immunology. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 298-317.
49. Devarajan P, Bautista B, Vong AM, et al. New Insights into the Generation of CD4 Memory May Shape Future Vaccine Strategies for Influenza. *Front Immunol* 2016;7:136.
50. Zens KD, Farber DL. Memory CD4 T cells in influenza. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;386:399-421.
51. McMichael AJ, Gotch FM, Noble GR, et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med* 1983;309(1):13-7.
52. Sridhar S. Heterosubtypic T-Cell Immunity to Influenza in Humans: Challenges for Universal T-Cell Influenza Vaccines. *Front Immunol* 2016;7:195.
53. Ameghi A, Baradaran B, Aghaiypour K, et al. Generation of New M2e-HA2 Fusion Chimeric Peptide to Development of a Recombinant Fusion Protein Vaccine. *Adv Pharm Bull* 2015;5(Suppl 1):673-81.
54. Chroboczek J, Szurgot I, Szolajska E. Virus-like particles as vaccine. *Acta Biochim Pol* 2014;61(3):531-9.
55. Kang SM, Kim MC, Compans RW. Virus-like particles as universal influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2012;11(8):995-1007.
56. Roldao A, Mellado MC, Castilho LR, et al. Virus-like particles in vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(10):1149-76.
57. Wilson-Welder JH, Torres MP, Kipper MJ, et al. Vaccine adjuvants: current challenges and future approaches. *J Pharm Sci* 2009;98(4):1278-1316.
58. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19(17-19):2673-80.
59. Durando P, Iudici R, Alicino C, et al. Adjuvants and alternative routes of administration towards the development of the ideal influenza vaccine. *Hum Vaccin* 2011;7 Suppl:29-40.
60. Liu H, Patil HP, de Vries-Idema J, et al. Enhancement of the immunogenicity and protective efficacy of a mucosal influenza subunit vaccine by the saponin adjuvant GPI-0100. *PLoS One* 2012;7(12):e52135.
61. Amorij JP, Hinrichs WL, Frijlink HW, et al. Needle-free influenza vaccination. *Lancet Infect Dis* 2010;10(10):699-711.
62. Tonnis WF, Lexmond AJ, Frijlink HW, et al. Devices and formulations for pulmonary vaccination. *Expert Opin Drug Deliv* 2013;10(10):1383-97.
63. Audouy SA, Van der Schaaf G, Hinrichs WL, et al. Development of a dried influenza whole inactivated virus vaccine for pulmonary immunization. *Vaccine* 2011;29(26):4345-52.
64. Amorij JP, Saluja V, Petersen AH, et al. Pulmonary delivery of an inulin-stabilized influenza subunit vaccine prepared by spray-freeze drying induces systemic, mucosal humoral as well as cell-mediated immune responses in BALB/c mice. *Vaccine* 2007;25(52):8707-17.

ONTVANGEN 10 MAART 2017, GEACCEPTTEERD 30 JUNI 2017.