

Vaccins

Inhoud

VOORWOORD	3
<i>Door prof. dr. Peter Piot</i>	3
1. Een zaak van levensbelang	4
<i>Infectieziekten</i>	4
<i>Afweer en vaccinaties</i>	6
<i>Het verschil tussen een vaccin en een geneesmiddel</i>	9
<i>Wie vaccineren we vandaag?</i>	10
<i>Van individuele bescherming naar groepsimmunititeit</i>	17
2. Impact op gezondheid en samenleving	19
<i>Vaccins redden levens</i>	19
<i>Investing in preventieve gezondheid en in welvaart</i>	20
<i>De meerwaarde van vaccinaties samengevat in woord en beeld</i>	21
<i>Vaccinatiegraad in vlaanderen</i>	23
3. Opboksen tegen maatschappelijke uitdagingen	24
<i>De andere zijde van vaccins</i>	24
<i>Slachtoffer van eigen succes: vaccinatiemoedigheid en wantrouwen</i>	26
<i>Het vertrouwen herstellen</i>	27
4. Hoe een vaccin bescherming biedt	28
<i>Antilichamen zorgen voor afweer ...</i>	28
<i>... Maar er is nog veel meer dan alleen antilichamen</i>	29
<i>Afweer in overdrive</i>	33
5. Technologie achter vaccins	34
<i>Levende, verzwakte ziekteverwekkers</i>	34
<i>Geïnactiveerde of gedode ziekteverwekkers</i>	35
<i>Subeenheidvaccins</i>	36
<i>Genvaccins</i>	38
6. Van ontwerp naar impact	40
<i>Het ontwikkelingspad van een vaccin</i>	40
<i>Doorheen de valeien des doods</i>	47
7. Enkele brandpunten in vaccinonderzoek	52
<i>Een universeel griepvaccin</i>	52
<i>HIV, een slim virus</i>	57
<i>Een COVID-19-vaccin tegen pandemische snelheid</i>	61
Conclusies	69
Referenties	72

Voorwoord door prof. dr. Peter Piot

Vaccinatie tegen infectieziekten heeft de geschiedenis van de mensheid veranderd. Jaarlijks redden vaccins miljoenen levens, zowel van kinderen als volwassenen. Ze beletten dat schadelijke micro-organismen ziekte en blijvende letsels veroorzaken. Niet alleen voorkomen ze kinderziekten als mazelen, kinkhoest (pertussis), difterie (kroep), hersenvliesontsteking en bof, ook voor volwassenen en ouderen kunnen ze levensreddend zijn door tetanus, pneumokokkenziekte en griep af te wenden.

Vaccins kunnen zelfs kanker voorkomen, zoals baarmoederhalskanker en leverkanker, veroorzaakt door respectievelijk het humaan papillomavirus en het hepatitis B virus. Dankzij vaccinaties hebben we de pokken uit de wereld geholpen en zal polio binnenkort hetzelfde lot ondergaan. Zelfs als we op reis of vakantie gaan, zorgen vaccins tegen onder meer gele koorts, buiktyfus, hepatitis A of teken-encefalitis ervoor dat we gezond weer thuiskomen.

Vaccinaties hebben de samenleving veel meer opgebracht dan ze hebben gekost. Niet alleen aan gezondheidswinst, ook in pure economische termen zijn ze een uitstekende investering. Dankzij vaccinaties kunnen kinderen naar school blijven gaan, hun ouders blijven werken en besparen we op gezondheidszorg. De Amerikaanse Centra voor Ziektebestrijding (CDC) hebben vaccinaties uitgeroepen tot hét succesverhaal voor de volksgezondheid in de 20^{ste} eeuw.

Wereldwijd zijn er vandaag op grote schaal vaccins beschikbaar voor meer dan 25 infectieziekten, stelt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Bovendien opent de wetenschappelijke vooruitgang spannende perspectieven op het vlak van nieuwe vaccins: Ebola-vaccins werden recent goedgekeurd, een veelbelovend malariavaccin wordt uitgetest in Afrika, enz. En hopelijk zijn er, terwijl u dit leest, meerdere succesvolle COVID-19-vaccins op de markt gekomen.

De ontwikkelingen rond de COVID-19-vaccins hebben we allemaal van heel nabij gevolgd. De coronapandemie heeft de belangstelling voor vaccinontwikkeling gigantisch doen toenemen. Begrijpelijk, in een wereld die keer op keer in lockdown moest om uitbraken van het SARS-CoV-2-virus onder controle te houden en te voorkomen dat ons gezondheidssysteem zou omvallen. COVID-19-vaccins werden dan ook in een ongezien recordtempo ontwikkeld.

Maar toch, ondanks de talrijke successen van vaccinaties, ondanks de buitengewone 'return on investment', ondanks de recente wetenschappelijke en technologische krachttoeren van onderzoekers en artsen, blijven er in de mondiale samenleving grote noden en behoeften waaraan we nog onvoldoende tege-

moetkomen. Bovendien is vaccinscepticisme en zelfs weigering van vaccinatie een groeiend probleem.

Zo varieert de dekking van vaccins heel sterk tussen landen en regio's. Tal van bevolkingsgroepen blijven verstoken van levensreddende vaccinaties. Zelfs in zogenaamde 'rijke Westerse' landen onderpresteren de vaccinatieprogramma's voor volwassenen en ouderen. Denk bijvoorbeeld aan de jaarlijkse griepvaccinatie of de pneumokokkenvaccinatie die te weinig mensen in die kwetsbare doelgroepen bereiken.

Bovendien is het ontwikkelingspad van nieuwe vaccins - beginnend bij de onderzoeksfase en eindigend bij de duurzame toepassing in de brede bevolking - meestal lang, moeilijk en bezaaid met hindernissen. Vaak voorzien overheid en industrie onvoldoende financiële middelen voor de ontwikkeling en moeten filantropische organisaties bijspringen. Meermaals stoot men bij overheden op onvoorziene drempels tijdens de goedkeuringsprocedures en de brede invoering. Of er zijn in toenemende mate moeilijkheden op vlak van aanvaarding bij het grote publiek.

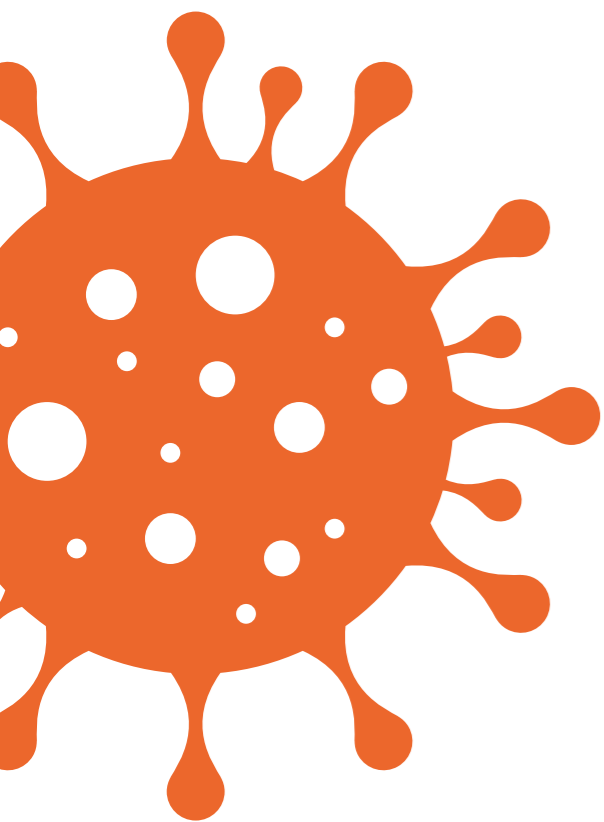
We zullen daarom verder moeten timmeren aan dat pad. Niet alleen door een bestending en zelfs uitbreiding van het wetenschappelijk onderzoek, maar ook door vanuit het beleid gezondheidspreventie voorop te stellen en vaccinaties daarin een sleutelrol te laten spelen. Bovendien moeten we succesvolle vaccins billijker verdelen over heel de wereld. We zullen maatschappelijke en doelgroepgerichte vaccinatieprogramma's moeten opzetten die de mensen aanspreken en motiveren. Alleen dan kunnen we het vertrouwen van de bevolking in vaccins herstellen. Dat vraagt leiderschap van gezondheidswerkers en beleidsmakers.

Wellicht was vaccinatie in het verleden de beste investering in gezondheid. Het moet ook in de toekomst een van de beste investeringen blijven. Dat kan alleen door van vaccinaties een blijvende prioriteit te maken, in het onderzoek, in de industrie, de volksgezondheid en de samenleving. Dit Facts Series dossier van VIB wil hieraan een bijdrage leveren. Niet alleen door de verwezenlijking van vaccinaties in de verf te zetten, maar ook door op een transparante manier weer te geven welke uitdagingen voor ons liggen.

Ik wens u veel leesgenot.
Peter Piot

*Directeur London School of Hygiene & Tropical Medicine (VK)
and Handa Professor of Global Health
Lid van de Institutionele Adviesraad van VIB*

I. Een zaak van levensbelang



Infectieziekten

Bacteriën en virussen kunnen ons erg ziek maken. Denk aan kinderziekten als mazelen, kinkhoest (pertussis), difterie (kroep), hersenvliesontsteking en bof, of aan de jaarlijks terugkerende griep. Ook als we op reis zijn, lopen we risico's op onaangename infectieziekten. Voorbeelden zijn gele koorts, buiktyfus of hepatitis A. En recent zagen we uitbraken van ebola, zikakoorts, SARS en vandaag is er de wereldwijde COVID-19-pandemie, veroorzaakt door het virus SARS-CoV-2.

Doorgaans, maar zeker niet altijd, zijn jonge kinderen en oudere mensen het meest vatbaar voor infectieziekten. Zij lopen het grootste risico op ernstige complicaties of zelfs overlijden. Al kunnen mensen van elke leeftijd, zelfs al zijn ze kerngezond, zwaar worden getroffen door een infectieziekte.

Er zijn echter ook tal van onschuldige virussen en bacteriën. Van deze micro-organismen worden we niet ziek. Integendeel zelfs, ze dragen bij aan onze gezondheid, zijn onmisbaar in de landbouw en de voedingsindustrie, of ruimen ons afval op. Zo zit bijvoorbeeld onze darm boordevol bacteriën die helpen om voedsel te verteren. En we gebruiken bacteriën om kaas en yoghurt te maken of het rioolwater te zuiveren.

ONDERSCHEID TUSSEN VIRUSSEN EN BACTERIËN

Virussen - zijn submicroscopisch kleine deeltjes die bestaan uit erfelijk materiaal (DNA of RNA) verpakt in een omhulsel van eiwitten. Soms is dat omhulsel nog omgeven door een enveloppe van vetmoleculen. Virussen kunnen zich niet autonoom voortplanten en hebben geen eigen stofwisseling - daarom zeggen sommige wetenschappers dat virussen eigenlijk niet echt behoren tot de levende wezens.

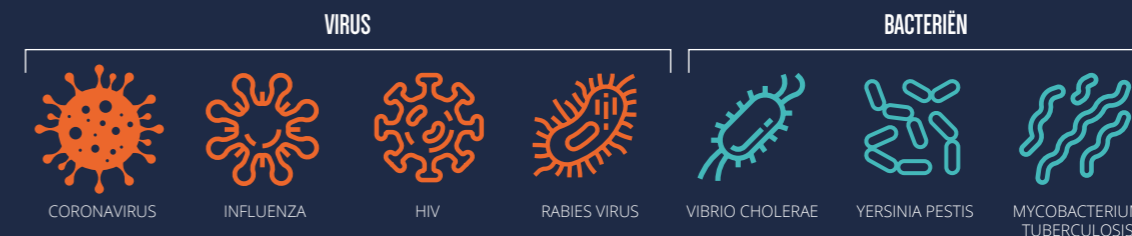
De meeste virussen zijn 20 tot 300 nanometer groot in diameter. Een nanometer is het miljardste van een meter. Ze zijn dus niet zichtbaar, zelfs niet met een lichtmicroscop, maar wel met een elektronenmicroscop. Om zich te vermeerderen brengen virussen hun erfelijk materiaal binnen in de cellen van hun gastheer. Vervolgens kapen ze diens interne moleculaire machinepark om nieuwe virusdeeltjes te produceren (zie kaderstuk 'hiv' in hoofdstuk 7).

Voorbeelden van virale aandoeningen zijn griep (influenza), verkoudheid, pokken, polio, hepatitis A en B, hondsdolheid, mazelen, bof, rodehond, waterpokken, aids, SARS, ebola, COVID-19, enz.

Bacteriën - zijn eencellige micro-organismen waarvan het genetisch materiaal vrij in het celvocht ligt. Ze hebben met andere woorden geen celkern, in tegenstelling met bijvoorbeeld plantaardige, dierlijke of menselijke cellen. Het erfelijk materiaal (DNA) van bacteriën bestaat uit één ringvormig chromosoom. Daarnaast hebben bacteriën meestal nog kleinere ringvormige DNA-moleculen (plasmiden) die ze met elkaar uitwisselen. Hierdoor ontstaan voortdurend nieuwe stammen. Bacteriën vermenigvuldigen zich autonoom door celdeling.

De meeste bacteriën zijn tussen 1 en 5 micrometer (een miljoenste van een meter) groot. Ze zijn zichtbaar met een lichtmicroscop. Ze kunnen heel diverse vormen hebben: rond, komma- of staafvormig tot zelfs structuren die sterk op een kurkentrekker lijken.

Sommige bacteriën produceren schadelijke stoffen (toxines) die ziekteverschijnselen veroorzaken. Voorbeelden hiervan zijn cholera, pest en tetanus. Andere voorbeelden van bacteriële aandoeningen zijn tyfus, pneumokokkenziekte, tuberculose, difterie (kroep), kinkhoest (pertussis), ziekte van Lyme, syfilis, enz.



Tot in de kleinste uithoek - Micro-organismen als virussen en bacteriën komen overal op aarde voor. Daarom kunnen mensen geïnfecteerd raken door besmet eten of drinken, het inademen van virussen of bacteriën die in de lucht zweven of door contact met een besmette persoon.

Afweer en vaccinaties

Als mensen geïnfecteerd raken door een schadelijke bacterie of virus komt hun afweer- of immuunsysteem in actie. Dat is een complex stelsel van weefsels, cellen en moleculen die de indringer onschadelijk kunnen maken (zie ook hoofdstuk 4).

In de eerste plaats maakt het afweersysteem antistoffen of antilichamen tegen de indringer. Daarnaast activeert het een vorm van 'afweergeheugen'.

Dit geheugen zorgt ervoor dat bij een tweede blootstelling aan hetzelfde virus of bacterie, de afweer onmiddellijk alarm slaat en veel heviger en doeltreffender reageert op de indringer. We spreken daarom ook van een 'primaire afweerreactie', die enige dagen in beslag neemt voor ze goed en wel is opgestart, en een

secundaire afweerreactie die veel intenser is (zie illustratie 'Primaire en secundaire immuunreactie').

Daarom krijgen kinderen bijvoorbeeld maar één keer mazelen of bof of windpokken. Zodra ze nog eens worden blootgesteld aan deze virussen, reageert hun afweer onmiddellijk. Het probleem is wel dat ze tijdens de eerste infectie behoorlijk ziek kunnen zijn of er zelfs ernstige complicaties aan overhouden.

Vaccins verminderen die kans op ernstige ziekte en complicaties, en ze zorgen ervoor dat gevaarlijke infectieziekten minder vaak voorkomen¹. Hoe vaccins dat doen? Vaccins bestaan uit verzwakte of kleine onderdeeljes van ziekmakende virussen of bacteriën. Die stimuleren de afweer op een gelijkaardige manier als de ziekmakende micro-organismen zelf, maar mensen worden er niet

ziek van, al kan de afweerreactie van het lichaam tegen het vaccin wel enig ongemak veroorzaken dat doorgaans van voorbijgaande aard is.

Het lichaam maakt antistoffen en activeert andere delen van het afweersysteem tegen de bestanddelen in het vaccin. Als gevaccineerde personen nadien in aanraking komen met de echte virussen of bacteriën waartegen ze zijn gevaccineerd, zal hun afweer deze snel herkennen en onschadelijk maken. Hierdoor worden mensen niet meer ziek of verloopt de ziekte alleszins milder en zonder risico op complicaties. Om een optimale afweer op te bouwen zijn voor sommige ziekten wel herhaalineringen nodig.

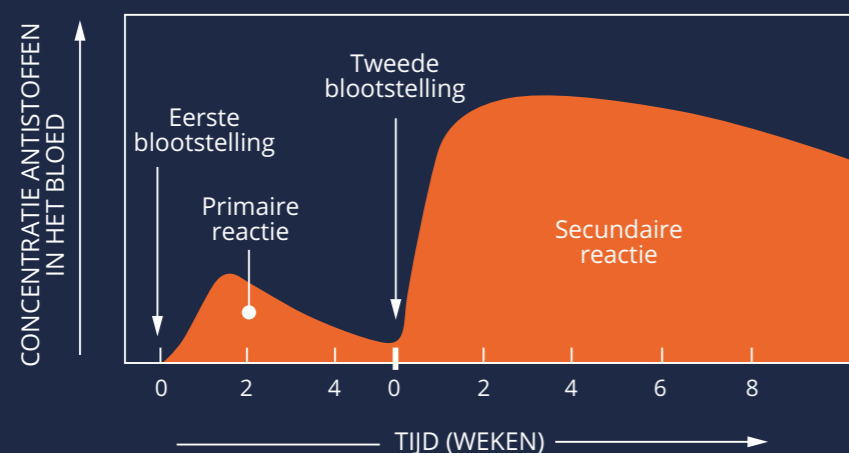
Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) zijn er vandaag vaccins beschikbaar tegen 26 infectieziekten (zie ook kaderstuk 'Infectieziekten die preventief (profylactisch) voorkomen worden door vaccins' op pagina 12)². Tussen de 300 en 400 vaccins zijn in ontwikkeling. Alleen al tegen SARS-CoV-2, het coronavirus dat COVID-19 veroorzaakt, liggen er meer dan 200 vaccinkandidaten op de testbank².

De weg die een vaccin aflegt van de ontwerpfase in het laboratorium naar het gebruik in het dagelijkse leven, is echter lang en complex. In de eerste plaats omdat bij de zoektocht naar een geschikt vaccin sommige micro-organismen het ons bijzonder moeilijk maken, zelfs ondanks alle kennis die we de voorbije decennia hebben vergaard over de interacties tussen het menselijke lichaam, het immuunstelsel en ziekmakende virussen en bacteriën. De speurtocht naar effectieve vaccins tegen bijvoorbeeld aids of malaria is al tientallen jaren aan de gang, maar

heeft nog altijd geen vaccin opgeleverd dat breed wordt ingezet. Bovendien verwachten we van vaccins niet alleen dat ze doeltreffend zijn, maar ook veilig. Die veiligheidslat leggen we altijd maar hoger. Niet onterecht, want in het verleden zijn vaccins gebruikt die onvoldoende aan dit criterium voldeden. Denk bijvoorbeeld aan het vaccin dat we vorige eeuw gebruikten tegen pokken dat na vaccinatie een litteken achterliet op de huid en soms tot ernstige verwikkelingen leidde. Een vaccin met dergelijk veiligheidsprofiel zou vandaag niet langer toegelaten worden. (zie ook het kaderstuk 'Van Oude Grieken, Chinezen en Britten tot moderne vaccins' op pagina 8).

Dat er niet over een nacht ijs mag gegaan worden, botst met de grote druk die op onderzoekers en de industrie wordt gelegd om vaccins te zoeken voor bijvoorbeeld COVID-19. In vergelijking met andere vaccins gaat de ontwikkeling hiervan razendsnel. Toch willen we dat ook nu de nodige controles worden ingebouwd voor een kwaliteitsvol, veilig en werkzaam vaccin. Terecht. Daarom ook dit Facts Series Dossier van VIB. Enerzijds benadrukken we in dit dossier waarom vaccins tot de allerbeste investeringen in de gezondheidszorg behoren. In het verleden, maar ook nu nog. Anderzijds benadrukken we ook waarom een vaccin niet van de ene dag op de andere het levenslicht ziet. Waarom degelijk wetenschappelijk en klinisch onderzoek de basis moeten blijven van elk onderzoeksprogramma naar nieuwe vaccins. Die wetenschappelijke onderbouw vraagt niet alleen kennis, inzicht en expertise, maar ook tijd. Al beseft elke vaccinonderzoeker dat de samenleving vaak ongeduldig staat te wachten op de toekomstige uitrol van levensreddende vaccins, denk aan malaria, ebola en recent COVID-19.

PRIMAIRE EN SECUNDAIRE IMMUUNREACTIE



Bij de primaire immuunreactie is de concentratie aan antilichamen na ongeveer tien dagen maximaal, daarna daalt de concentratie. Bij de secundaire afweerreactie zien we een zeer snelle toename in de concentratie van antilichamen die bovendien veel hoger is dan bij de primaire reactie en ook langer aanhoudt.

VAN OUDE GRIEKEN, CHINEZEN EN BRITTEN TOT MODERNE VACCINS^{3,4}

Zonder enig inzicht in de moleculaire en cellulaire basis van het menselijk immuunsysteem of zelfs nog maar in het bestaan van virussen en bacteriën, maakten de Oude Atheners al betrouwbare waarnemingen over infectieziekten en immuniteit. Tijdens de pestepidemie in 430 voor Christus stelden ze vast dat wie het geluk had om een besmetting te overleven nadien immuun was. Althans, bij een tweede blootstelling verliep de ziekte veel milder en leek alle sterftegevaar verdwenen. Deze 'overlevers' werden dan ook ingezet bij de verzorging van zieken.

De Chinezen deden daar in de 15^{de} eeuw nog een schepje bovenop. Om te voorkomen dat hun kinderen pokken zouden krijgen, experimenteerden ze met het toedienen van extracten uit gedroogde huidkorsten van besmette personen. De kinderen kregen doorgaans een milde en minder gevaarlijke vorm van de ziekte en toch waren ze (grotendeels) beschermd tegen een volgende infectie. De techniek wordt variolatie genoemd, naar het variolavirus dat de ziekte veroorzaakt.

Aan het begin van de 18^{de} eeuw werd variolatie door Britse diplomaten geïntroduceerd in Europa. Zij hadden de Chinese interventie leren kennen tijdens hun diplomatieke verblijven in het Oosten. Toch haptten de Europeanen niet massaal toe. Een belangrijke reden was ongetwijfeld dat ongeveer 3% van de mensen die de procedure ondergingen, toch overleden aan pokken (in vergelijking met bijna 10 tot 30% bij een gewone infectie).

Echter, de interesse van enkele Engelse artsen was intussen wel gewekt. Sommigen stelden vast dat mensen op het platteland vaak helemaal niet reageerden op variolatie. Uiteindelijk werd een oorzakelijk verband gelegd met een mildere variant van het menselijke variolavirus: het koepokkenvirus. Tijdens het melken van hun vee liepen veel boeren geregeld een besmetting met het koepokkenvirus op en die besmetting bleek hen in belangrijke mate immuun te maken tegen de menselijke variant van pokken.

Dokter Edward Jenner ging met dit idee aan de slag: uit koepokkenzweren op de handen van een lokaal melkmeisje isoleerde hij een extract waarmee hij het 8-jarig zontje van zijn tuinman besmette. Twee maanden later infecteerde hij het jongetje met de menselijke variant van het pokkenvirus (zie afbeelding op de pagina hiernaast). Het jongetje bleef gezond. Hiermee toonde Jenner aan dat besmetting met een verwante ziekteverwekker afkomstig van een dier immuniteit kan veroorzaken bij mensen. Opmerkelijk, als je weet dat ook in die tijd nog niemand wist dat pokken veroorzaakt werd door een virus en dat men geen idee had hoe de menselijke afweer functioneerde.

Jenner gaf zijn techniek de naam vaccinatie, naar het Latijnse woord 'vacca', wat koe betekent. Ook sommige vaccins die we vandaag nog gebruiken, zoals tegen polio, mazelen en rode hond, werden ontwikkeld op een ogenblik dat we slechts een rudimentair begrip hadden van de mechanismen die leiden tot immuniteit.

Helaas waren in het verleden lang niet alle pogingen tot het creëren van vaccins succesvol. Zo werden jonge Amerikaanse kinderen, die in 1967 waren gevaccineerd tegen de RSV-ziekte (respiratoir syncytieel virus dat bij jonge kinderen ernstige luchtweginfecties kan veroorzaken), veel zieker wanneer ze besmet raakten met het echte RS-virus. Sommigen overleden er zelfs aan⁵. Vele jaren later heeft onderzoek uitgewezen dat dit vaccin de verkeerde onderdelen van het afweersysteem activeerde. Hierdoor liep de afweerreactie bij een besmetting met het echte RS-virus volkomen uit de hand. Gevaccineerde kinderen werden daardoor veel zieker dan hun niet-gevaccineerde lotgenoten⁶.

Bovenstaand verhaal laat zien dat vaccinontwikkeling geen vrijblijvend experiment is, maar strikt moet gecontroleerd en opgevolgd worden. De 15^{de} -eeuwse variola-experimenten van de Chinezen, maar ook het baanbrekend onderzoek van Jenner, zouden vandaag onmogelijk zijn. Zowel strikt toezicht door de overheid, maar ook interne mechanismen en procedures in onderzoeksinstituten, ziekenhuizen en de medische industrie, laten dergelijke ondoordachte experimenten bij de mens niet langer toe. Gelukkig maar, al komt dat met een prijs: het ontwikkelen van een vaccin vraagt vandaag verregaande expertise, tijd en ruime financiële middelen. Meer daarover in hoofdstuk 6 van dit dossier.



Het verschil tussen een vaccin en een geneesmiddel

Een vaccin zorgt ervoor dat mensen niet ziek worden. Mensen krijgen een vaccin op voorhand toegediend, als ze nog gezond zijn, dus nog voor ze geïnfecteerd raken met een ziekmakende bacterie of virus. Vaccins 'trainen' de afweer, bereiden het immuunsysteem voor op een eventuele besmetting. Vaccins behoren met andere woorden tot het luik van de 'preventieve gezondheidszorg'. Ze zijn zowat de enige medische interventie die voor elke mens op de planeet wordt aanbevolen¹. Omdat vaccins aan gezonde mensen worden toegediend, verwachten we dat ze

- voldoen aan de strengste veiligheidsnormen
- minimale bijwerkingen veroorzaken, die bovendien voortdurend opgevolgd worden
- effectief beschermen tegen infecties
- betaalbaar zijn.

Alleen onder die voorwaarden heeft het publiek voldoende vertrouwen in vaccins en zijn ze toegankelijk voor iedereen die er nood aan heeft, ook in armere landen¹.

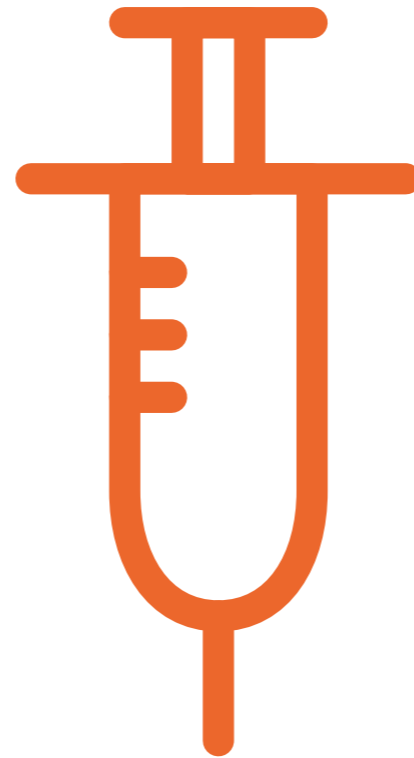
Geneesmiddelen tegen virussen of bacteriën worden toegediend wanneer mensen reeds besmet werden en mogelijk (of meestal) al ziek zijn. Sommige geneesmiddelen proberen de vermenigvuldiging van die virussen of bacteriën te stoppen door rechtstreeks op hen in te werken (bv. antibiotica of antivirale middelen). Andere geneesmiddelen milderen de symptomen (bv. pijn- en koortswerende middelen) of ondersteunen het lichaam en de afweer (bv. vitamines). Geneesmiddelen dienen om het genezingsproces te bevorderen en ze behoren dan ook eerder tot de 'curatieve (genezende) gezondheidszorg'.

Wie vaccineren we vandaag?

- **Kinderen en jongeren** - Via de overheid kunnen alle kinderen en jongeren in Vlaanderen zich kosteloos laten vaccineren tegen 12 infectieziekten volgens het basisvaccinatieschema⁷. Kinderen krijgen vanaf acht weken hun eerste reeks vaccins binnen het basisvaccinatieprogramma. Het programma loopt tot de leeftijd van 14 jaar. Aandoeningen waartegen kinderen en jongeren worden gevaccineerd zijn polio, difterie (kroep), tetanus, kinkhoest (pertussis), *Haemophilus influenzae* type b, hepatitis B, pneumokokkenziekte, mazelen, bof, rubella, meningokokkenziekte en kanker veroorzaakt door het humaan papillomavirus. Een vaccinatie op zeer jonge leeftijd tegen het rotavirus is optioneel, maar niet gratis.
- **Zwangere vrouwen** - Ondanks de aanzienlijke vooruitgang die werd geboekt bij het terugdringen van het sterftecijfer bij kinderen onder de vijf jaar (onder meer dankzij vaccinaties), lopen pasgeboren kinderen nog steeds een risico op sommige bacteriële aandoeningen. Omdat het afweersysteem van baby's nog onvoldoende ontwikkeld is, kan

dat risico worden verminderd door zwangere vrouwen te (her)vaccineren voor kinkhoest, maar ook griep. Hierbij wordt vertrouwd op het passief overdragen van antilichamen van de moeder naar het ongeboren kind, zodat zuigelingen in de eerste maanden van hun leven beschermd zijn⁸.

- **Cocoonvaccinatie** - Om te voorkomen dat zuigelingen toch nog vanuit hun omgeving worden geïnfecteerd, wordt aan jonge of toekomstige ouders, grootouders, naaste familiecontacten, maar ook aan professionelen in pediatrische diensten en crèches aanbevolen om zich te laten vaccineren voor kinkhoest. Het vaccineren van personen in de nabijheid van zuigelingen noemt men ook cocoonvaccinatie.
- **Volwassenen** - Ook op volwassen leeftijd blijven bepaalde vaccinaties aanbevolen (bv. tetanus, mazelen, bof, rubella, difterie, kinkhoest) omdat de immuniteit geleidelijk aan afneemt en/of voor sommige ziekten het risico op complicaties verhoogt met de leeftijd.



- **65-plussers** - Aan wie boven de 65 is, worden enkele extra vaccins aanbevolen. Sommige ziekten komen op latere leeftijd veelvuldiger voor of kunnen vanaf die leeftijd ernstigere gevolgen hebben. Voorbeelden zijn pneumokokkeninfecties en gordelroos.
- **Reizigers** - Ook wie op reis vertrekt, krijgt, al naargelang de bestemming en de omstandigheden van de reis, de raad mee om zich te vaccineren. Sommige vaccinaties zijn zelfs verplicht. De meest gebruikte reisvaccinaties zijn gericht tegen hepatitis A, mazelen, gele koorts en teken-encefalitis. Voor reisvaccinaties verwijzen we naar het Instituut voor Tropische Geneeskunde (www.wanda.be).
- **Beroepen** - Bepaalde inenting worden aanbevolen in een aantal beroepssituaties. Voorbeelden zijn mensen die met voeding in contact komen, met kinderen, ouderen of verzwakte mensen, of mensen die in de afvalindustrie werken of in onhygiënische

omstandigheden. Voorbeelden zijn hepatitis A, kinkhoest, mazelen en tetanus.

En tot slot is er ook nog het **jaarlijkse griepvaccin** dat in het najaar wordt aanbevolen voor zwangere vrouwen, mensen met een chronische ziekte (diabetes, hart-, long, lever- of nierziekte, enz.), mensen met verminderde weerstand, gezondheidswerkers, ouderen, enz. Voor een gedetailleerd en up-to-date overzicht van welke vaccins op welk ogenblik in het leven worden aangeraden, verwijzen we naar de websites van de Vlaamse overheid (www.laatjevaccineren.be en www.zorg-en-gezondheid.be/basisvaccinatieschema).

INFECTIEZIEKTEN WAARTEGEN WE PREVENTIEF (PROFYLACTISCH) VACCINEREN^{9 10}

Opgenomen in het vaccinatieschema voor kinderen en jongeren

Bof of dikoor - wordt veroorzaakt door een virus waarbij typisch de speekselklier ontstoken raakt. Bof wordt via hoesten en niezen overgedragen. Voor er een vaccin beschikbaar was, kreeg bijna elk kind bof. Dat verliep meestal mild. Toch kan bof ernstige complicaties veroorzaken, zoals hersenvliesontsteking. Bij jongens vanaf de puberteit kan de ziekte leiden tot een ontsteking van de teelballen (orchitis), wat steriliteit kan veroorzaken.

Difterie of kroep - is een bacteriële infectieziekte die de keel, het hart en het zenuwstelsel aantast. Difterie wordt meestal overgedragen via de lucht, door hoesten of niezen. Ook inname van besmette (rauwe) melk of besmet voedsel kan difterie veroorzaken. Bij 10 tot 20% van de patiënten treden complicaties op zoals verstikking, slechtziendheid, hartproblemen, verlamming van de ledematen of schade aan het zenuwstelsel. Bij 3 tot 12 % van de difteriepatiënten kunnen de complicaties dodelijk zijn. De risico's zijn het grootst voor jonge baby's en ouderen.

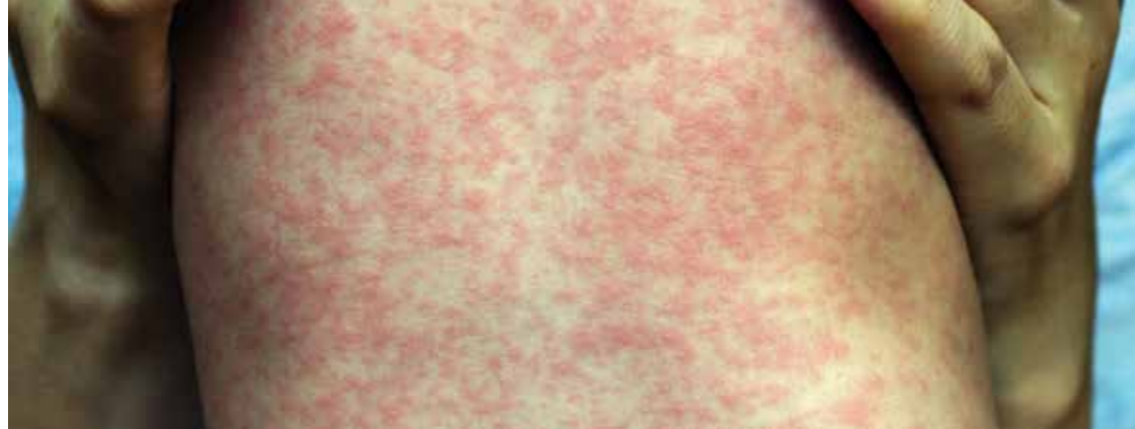


Haemophilus influenzae type b (Hib)-ziekte - wordt veroorzaakt door een bacterie en kan leiden tot hersenvliesontsteking. Vooral kinderen van 0 tot 4 jaar lopen een groot risico. Ze kunnen in korte tijd heel ziek worden. Omdat de ziekte zo snel kan verergeren, is er vaak al onherstelbare schade aangericht nog voor een behandeling kan gestart worden.

Hepatitis B - is een ontsteking van de lever die ontstaat door besmetting met het hepatitis B-virus. Van de aandoening zijn twee varianten bekend: acute en chronische hepatitis B. Vaak merken besmette mensen niet veel van een infectie. Ze kunnen zich moe en griepig voelen en/of spierpijn hebben. Ook kan de typische vergeling van de huid (geelzucht) optreden. In enkele gevallen is de ontsteking van de lever zo ernstig dat complicaties ontstaan en er een kans is op overlijden. Een hepatitis B-infectie geneest meestal vanzelf, maar vooral bij kinderen kan de infectie chronisch worden. Dan blijft het virus aanwezig en kan de lever jarenlang ontstoken blijven zonder ernstige klachten. Dit kan uiteindelijk wel leiden tot grote beschadiging van de lever (levercirrose) of zelfs leverkanker.

HPV-kanker - wordt veroorzaakt door het humaan papillomavirus. Dit virus komt frequent voor, wordt voornamelijk overgedragen via intiem en seksueel contact. Er bestaan meer dan 150 types van het humaan papillomavirus. Een klein aantal types kan op lange termijn kanker veroorzaken. Baarmoederhalskanker is hiervan de meest voorkomende, maar ook kanker in de anus, de schaamstreek (vagina, penis en schaamlippen) en in de keel kan door HPV worden veroorzaakt.

Kinkhoest of pertussis - is een bacteriële infectieziekte van de luchtwegen. Door hoesten, niezen en praten komt de bacterie in de lucht en raken mensen besmet. Kinkhoest staat ook wel bekend als de '100-dagen hoest', omdat de kenmerkende 'gierende' hoest maandenlang kan aanhouden. De hoest put vooral zuigelingen uit. Ze kunnen zo moe en benauwd worden dat ze stoppen met ademen. Er is dan een risico op hersenschade. De laatste jaren is kinkhoest aan een opmars bezig, ook bij adolescenten en volwassenen. Het grote gevaar is dat een moeder, vader of familielid een jonge baby besmet die nog niet gevaccineerd is tegen kinkhoest. Daarom wordt aan deze mensen aangeraden om zich te laten (her)vaccineren tegen kinkhoest.



Mazelen - is een ernstige, zeer besmettelijke infectieziekte veroorzaakt door het mazelenvirus. Mazelen wordt overgedragen via de lucht, door hoesten, niezen of praten. De eerste verschijnselen zijn koorts, hoesten en rode ogen. Na enkele dagen verschijnt een rode, wat ruw aanvoelende huiduitslag in het gezicht, de nek en de hals. Die verspreidt zich verder over heel het lichaam. De vlekken vervloeien geleidelijk tot een algemene roodheid. Bij 10 tot 20% van de patiënten treden complicaties op zoals oor- of longontsteking. Heel soms treedt acute hersenontsteking op. Dat kan dodelijk zijn of blijvende schade veroorzaken.

Meningokokkenziekte - is een ernstige bacteriële aandoening die hersenvliesontsteking (meningitis), hersenontsteking (encefalitis) of bloedvergiftiging (sepsis) kan veroorzaken. De vroege tekenen zijn slaperigheid, verwarring, koorts, misselijkheid, braken, hoofdpijn, overgevoeligheid voor licht en geluid, gewrichtspijn en een typische huiduitslag met kleine rode vlekjes die zich snel verspreiden over de huid en niet verdwijnen of verkleuren als je erop drukt. Een verdere evolutie naar hersenvliesontsteking of bloedvergiftiging kan snel optreden.



Polio(myelitis) of kinderverlamming - is een virale infectie die bij 0,1% tot 1% van de besmette personen spierverlamming en/of hersenvliesontsteking kan veroorzaken. Polio kan niet behandeld worden, alleen de symptomen kunnen bestreden worden. Het virus wordt van mens op mens overgedragen door besmet voedsel, ontlasting, water of door kleine druppeltjes in de lucht. Vaccinatie tegen polio is de enige wettelijk verplichte vaccinatie in België. Sinds de invoering van de verplichte vaccinatie komt polio niet meer voor in België en ondertussen ook niet meer in Europa. Omdat de ziekte wel nog voorkomt in sommige andere landen, is het belangrijk dit vaccin te blijven toedienen aan kinderen.

Rodehond - is een zeer besmettelijke ziekte die wordt veroorzaakt door het rubellavirus. Wie besmet raakt krijgt meestal wat algemene ziekteverschijnselen als vermoeidheid, verkoudheid en lichte koorts. Pas daarna treedt huiduitslag op in het gezicht en in de nek. Sommige patiënten krijgen ook keelpijn, hoest en branderige ogen. Het virus is vooral gevaarlijk voor zwangere vrouwen omdat het een miskraam kan veroorzaken of ernstige aangeboren afwijkingen (doofheid, blindheid, verstoorde geestelijke ontwikkeling).

Tetanus, kaakklem of wondkramp - wordt veroorzaakt door een bacterie die in open wonden terecht komt. Ook door een dierenbeet van een huisdier kan iemand tetanus krijgen. Vaak krijgen besmette personen eerst last van rusteloosheid, geprikkeldheid en hoofdpijn. Daarna kunnen verkramping van de kaakspieren (kaakklem), slikklachten en ademhalingsproblemen optreden. Door beschadiging van spier- en zenuwstelsel kunnen botbreuken, hoge bloeddruk en hartritme stoornissen ontstaan. Zonder behandeling is tetanus dodelijk. Omdat de grootste problemen worden veroorzaakt door een gifstof (toxine) die de bacterie afgeeft, helpen antibiotica nauwelijks. Een specifiek antitoxine kan wel redding brengen.

Andere aandoeningen waartegen bestaande vaccins effectief zijn

Rotavirusziekte - is een besmettelijke maagdarminfectie die vooral voorkomt bij baby's en jonge kinderen. De ziekteverschijnselen zijn ernstige diarree, braken en koorts. Er is hierbij een grote kans op uitdroging. Soms is een ziekenhuisopname noodzakelijk. Vaccinatie tegen rotavirus maakt geen deel uit van het vaccinatieprogramma (met gratis vaccins) maar wordt wel aanbevolen voor alle kinderen jonger dan 6 maanden. Het vaccin wordt via de mond (oraal) toegediend.

Griep - wordt veroorzaakt door het influenzavirus. Een droge hoest, hoofd- en keelpijn, koorts, spierpijn en koude rillingen zijn de belangrijkste ziekteverschijnselen. Meestal genezen patiënten vanzelf na enkele dagen, maar bij sommigen kan griep ernstige gevolgen hebben: 65-plussers, zwangere vrouwen en mensen met gezondheidsproblemen zoals diabetes of een ziekte van longen, hart, lever of nieren laten zich daarom het best ieder jaar vaccineren. Ook gezondheidswerkers die in contact komen met deze mensen, krijgen het advies zich te laten vaccineren.

Hepatitis A of geelzucht - is een infectie veroorzaakt door het hepatitis A-virus. De ziekte veroorzaakt een ontsteking van de lever. Besmetting gebeurt vooral in onhygiënische sanitaire omstandigheden. Mensen genezen meestal zonder blijvende schade. Kenmerkende symptomen zijn vermoeidheid, slaperigheid, verminderde eetlust, hoofdpijn, misselijkheid en koorts. Wel kan bij volwassenen de aandoening soms 2 tot 8 maanden aanslepen.

Gele koorts - wordt veroorzaakt door het gele koortsvirus, dat door steekmuggen wordt verspreid. De ziekte komt alleen voor in Afrika en Zuid- of Midden-Amerika. Gele koorts verloopt meestal subklinisch: minder dan een kwart van de patiënten krijgt symptomen, maar die kunnen heel divers van aard en ernst zijn. Klachten kunnen uiteenlopen van een 'griepje' over spierpijn, algehele malaise, hoofdpijn, misselijkheid, braken, geelzucht tot koorts met ernstige bloedingen (hemorragische koorts). Bij de meest ernstige symptomen overlijdt tot de helft van de patiënten aan de aandoening.

Gordelroos of zona - wordt door hetzelfde virus veroorzaakt als water- of windpokken. Na het doormaken van deze virale infectie - meestal op kinderleeftijd - blijft het virus in het lichaam aanwezig zonder klachten te veroorzaken. Tijdens periodes van verminderde weerstand kan het virus opnieuw actief worden en gordelroos veroorzaken, vaak gekenmerkt door een bandvormige huiduitslag op het lichaam. De ziekte gaat gepaard met jeukende huiduitslag en (soms) hevige pijn. De aandoening komt het meest voor bij 60-plussers, die zich hiervoor preventief kunnen laten vaccineren.

Wat zit er nog in de pijplijn?

Het basisvaccinatieschema is voortdurend in evolutie. Er komen nieuwe vaccins op de markt, de kennis over infectieziekten en vaccins neemt toe en soms komt een nieuwe infectieziekte in beeld, COVID-19 is een sprekend voorbeeld. Daarom werden in de loop der jaren verschillende vaccinaties toegevoegd aan het basisschema of aanbevolen voor specifieke doelgroepen. Een proces dat ook in de toekomst zal plaatsvinden.



Van individuele bescherming naar groepsimmunititeit

Een vaccin beschermt in de eerste plaats het individu dat gevaccineerd wordt. Er is echter meer: vaccinaties beschermen ook op een onrechtstreekse manier de naasten van deze persoon en zelfs vele anderen in de samenleving. Dat noemt men groepsimmunitet, in het Engels 'herd immunity' (kudde-immunitet, al gebruiken we dat woord in het Nederlands nog zelden).

Het principe achter groepsimmunitet is dat besmettelijke ziekten gemakkelijk worden doorgegeven van persoon tot persoon (zie illustratie 'Groepsimmunitet' hieronder). Op die manier kunnen hele gemeenschappen snel besmet raken. De recente COVID-19-uitbraak is daar een perfecte illustratie van.

Als echter een groot deel van de bevolking wordt beschermd door vaccinatie, heeft de ziekte het veel moeilijker om zich te verspreiden omdat het overal om zich heen personen vindt die reeds immuun zijn. Het virus of de bacterie vindt als het ware geen vruchtbare bodem meer om verder te groeien en zal uiteindelijk uit de populatie verdwijnen.

Groepsimmunitet is van levensbelang voor mensen die niet kunnen gevaccineerd worden. Denk aan kinderen die nog te jong zijn, mensen die een bepaalde medische behandeling ondergaan (zoals kanker) of wiens afweersysteem verzwakt is (hiv-patiënten, ouderen, enz.). Groepsimmunitet

werkt echter alleen als een voldoende groot aantal mensen gevaccineerd is. Hoeveel mensen dit moeten zijn, hangt af van de ziekte en van het mechanisme van verspreiding. Voor pneumokokken kan een vaccinatiegraad van 60% al voldoende zijn om effectieve groepsimmunitet te creëren. Voor rode hond moet gestreefd worden naar 80%, voor mazelen naar 95%¹.

Dit heeft alles te maken met de R0-waarde (de reproductieve ratio) van een specifieke infectie. Dit getal geeft het gemiddelde aantal besmettingen weer dat veroorzaakt wordt door één besmette persoon. Voor mazelen loopt de R0 in een niet-gevacceerde populatie op tot 12 à 18¹¹. Ter vergelijking: voor COVID-19 ligt de R0 tussen 2 en 3 als we niet de nodige maatregelen nemen. Het toont wel meteen aan waarom mazelen één van de meest besmettelijke (kinder)ziekten is die we kennen. Precies omwille van die grote besmettelijkheid moet de vaccinatiegraad zo hoog liggen, willen we effectieve groepsimmunitet bekomen.

Samengevat kunnen we stellen dat vaccinatie niet alleen een medische interventie is om jezelf te beschermen, maar ook een daad van solidariteit ten opzichte de samenleving, en zeker ten opzichte van mensen die kwetsbaar zijn omdat ze niet kunnen gevaccineerd worden of omdat hun immunitet onvoldoende groot is.



2. Impact op gezondheid en samenleving

Vaccins redden levens

Sinds vaccins algemeen werden ingevoerd, zijn hun baten ontelbare malen groter dan hun kosten. Daar zijn alle gezondheidsexperts het over eens¹². Vaccins tegen infectieziekten hebben het lot van de mensheid veranderd^{1 13}:

- elk jaar voorkomen ze miljoenen overlijdens, zowel van kinderen, volwassenen en ouderen
- ze verhinderen ziekte, invaliditeit, handicaps en onnoemlijk veel menselijk leed
- ze bieden de samenleving enorme voordelen op vlak van volksgezondheid, maar ook economie, onderwijs en sociale inclusie
- vaccinatie was en blijft een van de meest kosteneffectieve investeringen in de gezondheidszorg¹

En inderdaad de verwezenlijkingen van vaccinaties liegen er niet om. De cijfers spreken voor zich. Enkele voorbeelden:

- Het meest opmerkelijke succesverhaal van vaccins is de wereldwijde uitroeiing van de pokken. Sinds 1979 komt de wildtype versie van pokken niet meer voor. Ook het lopende programma om polio uit de wereld te helpen, komt steeds dichterbij het einddoel: de wereldwijde eradicatie of uitroeiing. Het mondiale vaccinatieprogramma tegen polio, geleid vanuit de WHO, heeft geresulteerd in een daling met 99% van het aantal besmettingen sinds 1988. Het ging van een geschatte 350.000 besmettingen toen, tot 175 gerapporteerde infecties in 2019¹⁴. Inmiddels is ook Afrika poliovrij verklaard. Alleen in Pakistan en Afghanistan komt wildtype polio nog voor.

- Voor aandoeningen als difterie, pertussis en mazelen is de impact van vaccins op het sterftecijfer indrukwekkend. In de Verenigde Staten werden in het begin van de jaren 1900 meer dan 7.500 overlijdens toegeschreven aan mazelen, 13.000 aan difterie (jaar 1920) en 5.000 aan pertussis of kinkhoest (jaar 1922). Een eeuw later werden in de VS geen besmettingen met difterie meer gemeld en was mazelen bijna geëlimineerd (zie tabel). In 2012 waren er nog slechts 18 aan kinkhoest gerelateerde sterfgevallen (vooral bij kinderen jonger dan 3 maanden)^{15 16}.

- We mogen aannemen dat gelijkaardige cijfers ook werden behaald in West-Europese landen met een hoge vaccinatiegraad.

- Recent berekenden de WHO, UNICEF en de Wereldbank dat jaarlijks 2,5 miljoen overlijdens worden voorkomen door kindervaccins². Tussen 1990 en 2017 heeft vaccinatie voor 55% bijgedragen aan het verminderen van de kindersterfte (onder 5 jaar). Die sterftecijfers

TABEL: JAARLIJKS AANTAL BESMETTINGEN IN DE VS VOOR EN NA VACCINATIE

Aandoening	Periode 1900-1925	1998	Daling
Difterie (kroep)	175.885	1	>>99,9%
Tetanus	1.314	34	97,4%
Pertussis (kinkhoest)	147.271	5.279	95,7%
Haemophilus influenza type B-ziekte	20.000	54	99,7%
Mazelen	503.282	89	>>99,9%
Bof	152.209	606	99,6%
Rodehond	47.745	345	99,3%
Polio	16.316	0	100%
Pokken	48.164	0	100%

Bronnen: Referenties 15 en 16

daalden van 87 overlijdens per 1.000 geboorten in 1990 naar 39 overlijdens per 1.000 geboorten¹⁷. Tussen 2011 en 2020 zouden 14 miljoen vroegtijdige overlijdens zijn vermeden door alleen al het mazelenvaccin¹⁸. Al blijft er nog werk aan de winkel: in 2018 overleden wereldwijd nog 6,2 miljoen kinderen en adolescenten onder de 15 jaar, waarvan de helft had voorkomen kunnen worden, onder meer door vaccinaties¹⁹.

- In een land als Cuba waren overdraagbare infecties veruit de belangrijkste ziekte- en doodsoorzaak bij kinderen voor 1960. In 1962 startte de overheid met grootschalige vaccinatiecampagnes gericht op de hele bevolking. De vaccinaties waren volledig gratis, werden geïntegreerd in de eerstelijnsgezondheidszorg met actieve deelname vanuit de lokale gemeenschappen. Vijftig jaar later staat Cuba aan de wereldtop wat betreft de preventie van infectieziekten door vaccinaties. Het land is erin geslaagd om op zijn grondgebied tal van ziekten volledig uit te roeien, waaronder polio (sinds 1962), difterie (1979), mazelen (1993), kinkhoest (1994) en

rodehond (1995). Ook ernstige klinische vormen van tetanus, meningitis door meningokokken, *Haemophilus influenza* type b-ziekte en bof komen er nog nauwelijks voor. Daarmee doet Cuba het beter dan veel Westerse landen. Bovendien produceert het land het grootste deel van zijn vaccins zelf^{20 21}.

- Vaccinatie komt niet alleen ten goede aan wie het vaccin krijgt, maar ook aan hun naasten (zie hoofdstuk 1 over groepsimmunitet)¹. Een recente studie in Kenia toont dit sprekend aan: de introductie van het pneumokokkenvaccin resulteert, zoals verwacht, in een veel grotere bescherming van de mensen die gevaccineerd werden voor longziekten door pneumokokken. Maar ook onder zuigelingen - die nog niet kunnen worden gevaccineerd - werd een daling vastgesteld, alsook onder niet-gevaccineerde kinderen en zelfs in de hele populatie kwam tot de helft minder pneumokokkenziekte voor^{22 23}.

Bovenstaande voorbeelden vormen slechts een greep uit de tientallen gevalstudies die de meerwaarde van vaccins aantonen.

Investingering in preventieve gezondheid en in welvaart

Vaccins hebben bovendien een maatschappelijke meerwaarde die veel verder reikt dan het creëren van individuele gezondheid. Ze dragen ook in belangrijke mate bij aan de lokale, nationale en mondiale economie, politieke stabiliteit, opleiding van kinderen en jongeren, het dempen van de sociale kloof, het verlagen van werkverlet waardoor gezinsinkomens op peil blijven, enzovoort²⁴.


Recent berekenden onderzoekers dat elke euro geïnvesteerd in tien kinder- en jongerenvaccins in landen met lage en middeninkomens leidt tot een besparing van 10 tot 25 euro op de kosten voor gezondheidszorg²⁵. Wanneer de brede economische en maatschappelijk voordelen van vaccinaties in rekening worden gebracht, brengt elke geïnvesteerde euro 44 euro op.

Of op een andere manier uitgedrukt: twintig jaar vaccinatie tegen 10 kinderziekten in 73 landen met lage tot gemiddelde inkomens heeft geleid tot

een besparing van 5 miljard dollar aan behandelingskosten en een economische productiewinst van liefst 340 miljard dollar²⁶. Deze besparingen en winst worden geboekt omdat minder kinderen overlijden of geconfronteerd worden met complicaties en beperkingen. Daardoor zijn ze minder vaak afwezig op school en dus beter zijn opgeleid, hun ouders zijn minder vaak afwezig op het werk, en als die cohorte van kinderen eenmaal volwassen is, dragen zij meer bij aan de economie.

Kortom, vaccins zijn een van de beste investeringen in de gezondheidszorg omdat ze per geïnvesteerde euro niet alleen een veelvoud aan economische waarde creëren maar ook ontzettend veel gezondheids- en economische winst opleveren. Al spreekt het vanzelf dat niet elk vaccin een even goede kosten-batenscore heeft en dat voor elk nieuw vaccin de gezondheidswinst zorgvuldig moet afgewogen worden tegen de kostprijs en de mogelijke nadelen van het vaccin.

DE MEERWAARDE VAN VACCINATIES SAMENGEVAT IN WOORD EN BEELD

 DOOR VACCINS ZIJN POKKEN WERELDWIJD UITGEROeid. POLIO LIJKT OP WEG OM HETZELFDE LOT TE ONDERGAAN.

WERELDWIJD HEEFT HET MAZELENVACCIN OP 10 JAAR TIJD **14 MILJOEN** LEVENS GERED. 

 **GROEPSIMMUNITEIT** TEGEN MAZELEN WORDT PAS BEKOMEN VANAF EEN VACCINATIEGRAAD 95%.

ELKE EURO GEÏNVESTEERD IN KINDERVACCINS KAN TOT 25 EURO BESPARINGEN LEIDEN IN DE GEZONDHEIDSZORG EN LEVERT **44 EURO** OP AAN MAATSCHAPPELIJKE WINST. 

IN VLAANDEREN LIGT DE VACCINATIEGRAAD BIJ KINDEREN VOOR DE AANBEVOLEN EN GRATIS VACCINS OP **92,9 TOT 96,2%**. KINDEREN WORDEN KOSTELOOS INGEËNT TEGEN 12 INFECTIEZIEKTEN. 

 BIJNA 9 OP 10 VAN ALLE ADOLESCENTE MEISJES WERDEN IN VLAANDEREN INGEËNT MET HET HPV-VACCIN.

DE VACCINATIEGRAAD VOOR GRIEP BIJ 65-PLUSSERS DIE NIET IN EEN WOONZORGCENTRUM VERBLIJVEN, BEDRAAGT IN VLAANDEREN SLECHTS **60,6%**. DAT IS RUIM ONDER DE DOELSTELLING VAN DE WHO EN DE VLAAMSE REGERING DIE PLEITEN VOOR EEN VACCINATIEGRAAD VAN **75%**. 

DE MEERWAARDE VAN VACCINS SAMENGEVAT ²⁷

ZIEKTECONTROLE

Uitroeiing	Behalve wanneer er een dierlijk reservoir bestaat voor een ziekteverwekker (zoals bv. varkens en pluimvee voor het griepvirus), hebben vaccinatiecampagnes de potentie om een ziekteverwekker mondiaal uit te roeien. Een voorbeeld van een mondiale eradicatie is het pokkenvirus, met de wereldwijde vaccinatieprogramma's tegen polio zijn we op de goede weg.
Eliminatie	Ziekten kunnen lokaal geëlimineerd worden door vaccins zonder dat er een wereldwijde uitroeiing is. Daarvoor is wel een hoge vaccinatiegraad nodig.

CONTROLE VAN STERFTE (MORTALITEIT), ZIEKTE (MORBIDITEIT) EN COMPLICATIES

Voor het individu	Effectieve vaccins beschermen mensen tegen infecties waartegen ze werden ingeënt. Zelfs als een vaccin niet 100% doeltreffend is - en een ingeënte persoon toch nog ziektesymptomen kan vertonen bij een besmetting - zijn deze symptomen vaak minder ernstig en treden er ook veel minder complicaties op.
Voor de naasten en de groep	Bij een voldoende hoge vaccinatiegraad bieden vaccins ook bescherming aan wie niet werd ingeënt. Dergelijke immuniteit op groeps- of populatieniveau is belangrijk voor wie nog te jong is om gevaccineerd te worden, wie als gevolg van andere aandoeningen niet kan gevaccineerd worden of bij wie een vaccin onvoldoende aanslaat.

BESCHERMING TEGEN VERWANTE EN NIET-VERWANTE AANDOENINGEN

Brede afweeractivatie	In Finland, de VS en andere landen werd aangetoond dat het griepvaccin kinderen ook gedeeltelijk beschermt tegen oorontsteking. Het mazelenvaccin zou mogelijk ook enige bescherming bieden tegen de complicaties van dysenterie, bacteriële longontsteking en ondervoeding.
Kanker	Sommige vaccins bieden op langere termijn bescherming tegen kanker. Een virus als hepatitis B leidt bij sommige mensen tot chronische hepatitis, een grote risicofactor voor leverkanker. De eerste resultaten in China en Taiwan lijken erop te wijzen dat vaccineren tegen hepatitis B voor een daling heeft gezorgd van het aantal patiënten met leverkanker. Eenzelfde effect wordt verwacht van het HPV-vaccin tegen baarmoederhals- en andere genitale kankers. Het vaccin werd echter nog te recent geïntroduceerd om deze effecten nu al te kunnen zien.

MAATSCHAPPELIJKE VOORDELEN

Besparingen in de gezondheidszorg	Door de preventie van ziekte en mortaliteit leiden vaccins zowel op korte als lange termijn tot grote besparingen in de gezondheidszorg.
Preventie van antibioticumresistentie	Door de preventie van een aantal bacteriële infecties worden er minder antibiotica voorgeschreven. Dit heeft een positieve invloed op antibioticumresistentie.
Langere levensverwachting	De voorbije 100 jaar is de gemiddelde levensverwachting in geïndustrialiseerde landen met 30 jaar toegenomen. Dit is voor een groot deel te danken aan vaccinaties.
Veilig reizen	Jaarlijks worden miljoenen reizigers ingeënt tegen een waaier aan potentiële infecties waarmee ze in andere landen in aanraking kunnen komen.
Hoeksteen van primaire gezondheidszorg	In ontwikkelingslanden vormt het (gratis) aanbod aan vaccinaties vaak de enige reden waarom mensen met hun kinderen naar een gezondheidscentrum of een arts gaan. Dankzij deze bezoeken kunnen gezondheidswerkers de algemene gezondheidstoestand van de kinderen beter opvolgen. Dubbele winst dus.
Emancipatie van vrouwen	De lagere kindersterfte heeft tot gevolg dat vrouwen minder kinderen ter wereld brengen. Hierdoor komen er voor hen meer tijd en mogelijkheden vrij om deel te nemen aan het economische en maatschappelijke leven.
Economische groei	Een goede volksgezondheid is een fundament voor economische groei. De geschiedenis laat keer op keer zien dat ziektes, epidemieën en pandemieën leiden tot economische malaise. De recente COVID-19-pandemie is daar eens te meer een bewijs van. Het voorkomen of bestrijden van epidemieën en pandemieën met vaccins ondersteunt de economische groei.
Dichten van de gezondheids- en armoedekloof	De gevolgen van infectieziekten laten zich doorgaans sterker voelen bij de economisch en sociaal zwakkeren in de samenleving. Preventie van deze aandoeningen heeft daardoor een grotere impact op deze kwetsbare groepen.

Vaccinatiegraad in Vlaanderen

In 2016 werd in Vlaanderen een vaccinatiegraadstudie uitgevoerd bij vier verschillende doelgroepen: jonge kinderen tot 24 maanden oud (geboren in 2014), hun ouders, adolescenten (geboren in 2000) en recent bevallen vrouwen²⁸.

De belangrijkste bevindingen waren dat de vaccinatiegraad voor de aanbevolen vaccins bij jonge kinderen stabiel en hoog blijft in Vlaanderen (92,9-96,2%), met uitzondering van de rotavirusvaccinatie (89,7%). Die wordt wel aanbevolen maar is niet gratis. Wel zien we dat naarmate jonge kinderen ouder worden, ze één of meer aanbevolen vaccindoses missen. Baby's van 8 weken hebben een vaccinatiegraad van meer dan 98%, kinderen van 15 maand halen nog met moeite 93% (zie figuur hieronder).

Bij adolescenten neemt de vaccinatiegraad voor alle onderzochte vaccinaties verder toe in vergelijking met voorgaande metingen, behalve voor hepatitis B (lichte daling van de vaccinatiegraad). De HPV-vaccinatie voor meisjes bereikte 89,6% van de doelgroep (volledige vaccinatie met drie dosissen)²⁸.

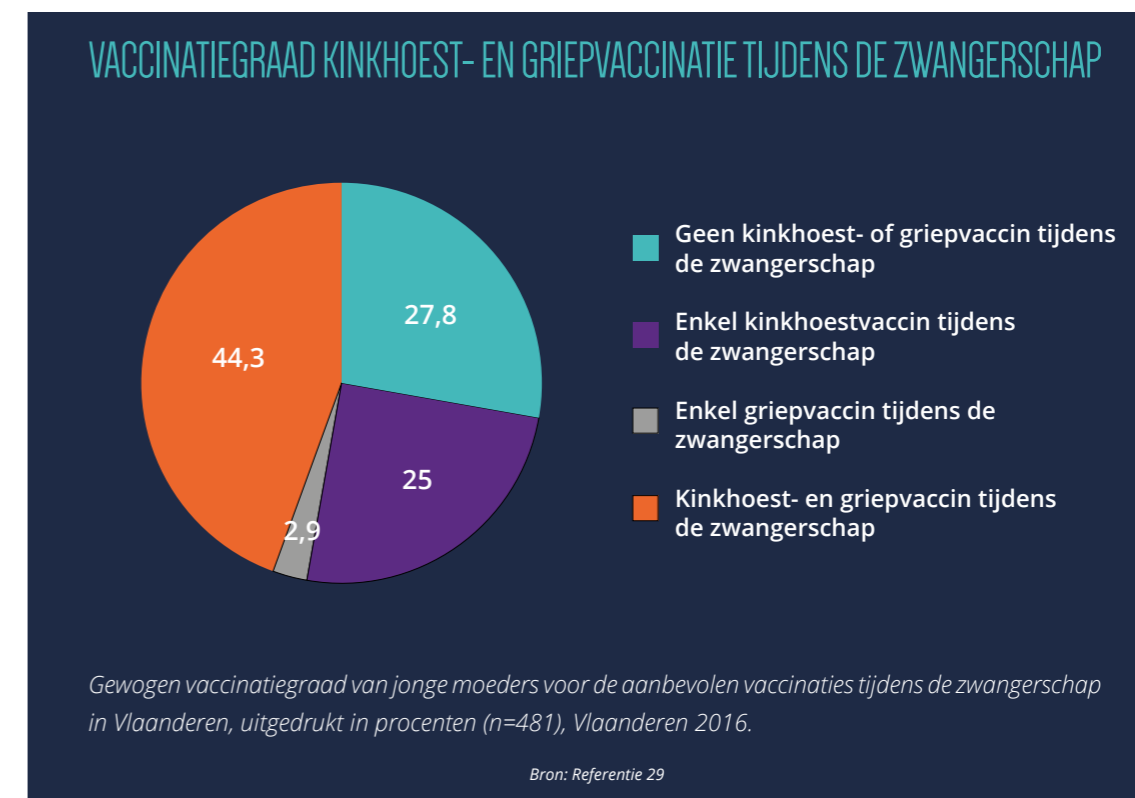
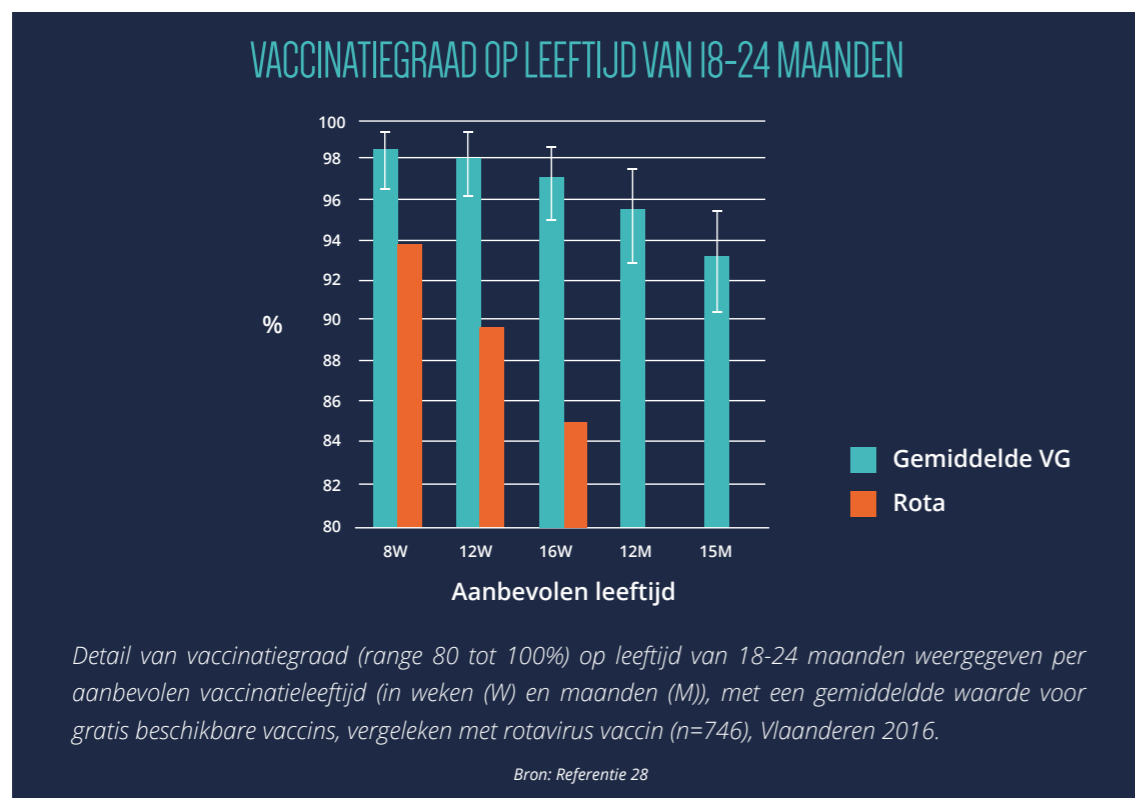
Voor het eerst werden ook vrouwen die recent (begin 2016) bevallen waren, bevroegd over hun vaccinatie tijdens de zwangerschap (zie figuur op pagina 23). De vaccinatiegraad voor kinkhoest in deze groep bedraagt bijna 70%, voor griep blijft ze net onder 50%, terwijl al deze moeders in het griepseizoen zwanger waren en dus in aanmerking kwamen voor een griepvaccinatie. Van hun partners kreeg 62% een kinkhoest-bevattend vaccin in de laatste 10 jaar²⁸.

Slechts een minderheid van de ouders van peuters herinnerde zich gevaccineerd te zijn met het mazelenvaccin (45,9% voor de vaders en 55,9% voor de moeders). De kinkhoestvaccinatiegraad van deze moeders bedroeg 57,6% tijdens hun zwangerschap (die plaatsvond in 2013-2014). De hogere vaccinatiegraad bij de recenter bevallen moeders (69,3%) past in de verdere implementatie van de aanbevelingen in Vlaanderen, met o.a. het gratis aanbieden van de vaccins sinds midden 2014²⁸.

Dramatischer is het gesteld met de vaccinatie van 65-plussers tegen de seizoensgriep. Vaccinatie wordt voor deze doelgroep beschouwd als de meest doeltreffende voorzorgsmaatregel om de frequentie en ernst van infecties met het influenzavirus te verminderen. In België wordt deze vaccinatie daarom ook aanbevolen voor

(onder andere) alle mensen van 65 en ouder en voor alle mensen die in een woonzorgcentrum wonen. Als doelstelling beveelt de WHO voor deze doelgroep een vaccinatiepercentage van 75% aan. Een doelstelling die in 2013 ook werd overgenomen door de Vlaamse regering.

Op basis van RIZIV-gegevens stellen we echter vast dat in 2016 slechts 59,5% van de 65-plussers in Vlaanderen werden ingeënt²⁹. Ten opzichte van 2009 was dat zelfs een daling met meer dan 6%. Die dalende trend zet zich ook in andere delen van België en Europa door. In Wallonië bedraagt de vaccinatiegraad bij 65-plussers slechts 50,1%, in Brussel 47,8%. In vergelijking met andere landen scoren we nog redelijk: we worden alleen voorafgegaan door Nederland en het VK, die wel de drempel van 75% halen.



3. Opboksen tegen maatschappelijke uitdagingen

De andere zijde van vaccins

Vaccins hebben echter ook hun kleine kantjes. Soms hebben kinderen en volwassenen last van bijwerkingen. Die ontstaan meestal door een reactie van de afweer op het vaccin. Zo kan de plaats van vaccinatie rood aanlopen en opzwellen. Een enkele keer is de hele bovenarm of het bovenbeen rood en gezwollen. Andere frequenter voorkomende nevenwerkingen zijn koorts, huilen, hoofdpijn, hangerigheid en overgeven^{30 31}.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn koortsstuipen, verkleuring van armen of benen, aanvallen waarbij kinderen hun adem inhouden en blauw aanlopen, flauwallen en verminderd reactievermogen, acuut allergische reacties of na verloop van tijd een tekort aan bloedplaatjes^{30 31}.

Vaccinaties blijven medische interventies. Absolute zekerheid dat er nooit ernstige bijwerkingen optreden, is dan ook niet te geven, net zoals bij eender welke andere medische interventies. Heel zeldza-

me maar ernstige bijwerkingen, die bijvoorbeeld maar bij één op de miljoen mensen die worden gevaccineerd optreden, kunnen ook bij uitvoerig onderzoek onopgemerkt blijven. Niettemin worden aan vaccins zeer strenge veiligheidseisen gesteld. Ook als een vaccin goedgekeurd en veilig is bevonden, blijft intensief en kritisch onderzoek naar bijwerkingen doorgaan via intensieve monitoring-programma's^{30 31}.

Naast bijwerkingen zijn vaccins ook zelden 100% doeltreffend bij iedereen die gevaccineerd wordt. Er zijn mensen bij wie een vaccin niet altijd leidt tot een optimale afweerreactie. Deze mensen moeten dan hopen om beschermd te worden door groepsimmunitet.

Recent Belgisch onderzoek toont bijvoorbeeld aan dat het mazelenvaccin bij 96% van de mensen die werden gevaccineerd ook aanslaat. Voor bof bedraagt dit 93,3% en voor rodehond 98,3%³².

Soms kunnen besmettingen ook opflakkeren omdat de dynamiek van ziektes verandert in de loop der jaren. Virussen of bacteriën kunnen veranderen (muteren), mensen kunnen vroegtijdig hun bescherming verliezen of het vaccin kan onvoldoende aangepast zijn aan heersende of nieuwe stammen. Dit laatste is bijvoorbeeld een achilleshiel van de huidige vaccins tegen griep (zie ook hoofdstuk 7)¹³.

Verder is het niet uitgesloten dat vaccins uit het verleden minder krachtig waren en een kortere bescherming boden dan men aanvankelijk aannam. In dat geval moeten soms hele cohorten in een populatie worden gehervaccineerd.

In uitzonderlijke gevallen is het zelfs mogelijk dat vaccins zelf de aandoening veroorzaken waartegen

ze willen beschermen. Een notoir voorbeeld hiervan is het afgezwakt oraal poliovaccin (zie kaderstuk 'Antwerps Poliopolis mee aan de basis van een nieuw poliovaccin' hieronder). In dergelijke gevallen moet een correcte afweging worden gemaakt tussen de

baten en de risico's van een vaccinatieprogramma. Dat is niet gemakkelijk in een wereld die een steeds grotere aversie heeft tegen risico's, hoe gering die ook mogen zijn.

ANTWERPS POLIOPOLIS MEE AAN DE BASIS VAN EEN NIEUW POLIOVACCIN



Polio komt nog alleen voor in sommige regio's in Pakistan en Afghanistan. De definitieve uitroeiing van de ziekte lijkt nabij, dankzij de mondiale inzet van vaccins.

Er bestaan twee vaccins tegen polio: een levend afgezwakt vaccin dat, verwerkt in een siroop, via de mond wordt ingenomen en een geïnactiveerd vaccin, dat wordt geïnjecteerd. Omdat het eerste vaccin makkelijk is toe te dienen, goedkoop is en een brede en langdurige immuniteit opwekt, wordt het in meer dan 100 landen gebruikt. Ook in België werden kinderen gevaccineerd voor polio met 'het lepeltje'. Vandaag wordt het injecteerbare vaccin gebruikt, net zoals in de meeste industrielanden.

Op die manier kan het in het vaccinatieprogramma gecombineerd worden met andere vaccins. Maar dat was niet de belangrijkste reden voor de switch. Rond de eeuwwisseling werd steeds duidelijker dat het poliovirus in het orale vaccin kan terugmuteren naar het wildtype en zo zelf polio kan veroorzaken bij mensen die het vaccin kregen. Bovendien is er een risico dat deze mensen de aandoening doorgeven aan anderen, vooral in populaties met een lage vaccinatiegraad³³.

Omdat het gaat om een van de drie poliovarianten die in het vaccin zijn opgenomen, spreekt men onder virologen van 'circulating vaccine-derived type-2 polioviruses (cVDPV2)'.

Deze terugmutatie van de type 2-variant in het vaccin komt slechts zelden voor, in ieder geval bij minder dan één per miljoen vaccinaties. Toch hebben de voorbije jaren enkele tientallen mensen polio rechtstreeks of onrechtstreeks opgelopen via het vaccin, wat vanzelfsprekend ongewenst is en het publieke vertrouwen in het vaccin kan ondermijnen³⁴.

De WHO heeft maatregelen genomen door de type 2-virusstam uit het orale vaccin te bannen. Anderzijds werkt een internationaal consortium, met financiële ondersteuning van de Bill & Melinda Gates Foundation, aan een verbeterd oraal poliovaccin. Een belangrijke partner in dat onderzoek was het Poliopolis-project van de Universiteit Antwerpen. In een gesloten quarantaineomgeving werd daar het nieuwe vaccin voor het eerst uitgetest op proefpersonen³⁵.

Slachtoffer van eigen succes: vaccinatiemoetheid en wantrouwen

Vaccins zijn het slachtoffer van hun eigen succes¹. In ons land komen ziektes waartegen we de voorbije decennia hebben gevaccineerd veel minder vaak voor dan pakweg 50 jaar geleden. Bijna niemand kent nog een kennis of familielid die mazelen, kinkhoest, difterie of rodehond heeft gehad. De complicaties en de sterfgevallen van deze aandoeningen halen niet langer de media. De perceptie groeit dan ook dat deze ziekten eerder onschuldige kinderziektes zijn. Hierdoor hebben de positieve effecten van vaccinaties niet langer een plaats in het collectieve geheugen en is het afschrik-effect van de aandoeningen waartegen we vaccineren weggedeedsterd. In de plaats gaat onredelijk veel aandacht naar de potentiële nevenwerkingen van vaccins en krijgen ze in toenemende mate negatieve publiciteit in de media. Daarnaast is er een groeiende groep van mensen die vaccins weigeren omwille van religieuze of filosofische redenen^{12,13}.

Het gevolg van dit alles is dat in meerdere landen de vaccinatiegraad suboptimaal blijft of zelfs daalt. Daardoor komt groepsimmunitet in gevaar en treden lokale uitbraken van infectieziekten op die zich snel kunnen verspreiden¹³. Een voorbeeld hiervan zijn de herhaalde opflakkingen van mazelen bin-

nen en buiten Europa. In 2013 en 2014 was er een grote mazelenepidemie in Nederland, voornamelijk onder niet-gevaccineerde schoolkinderen uit de zogenaamde 'bible belt'. Deze geografische band loopt van de provincie Overijssel via de Veluwe, het platteland van Utrecht en Zuid-Holland tot aan de Zeeuwse eilanden¹². In deze gebieden wonen veel mensen die om geloofsredenen hun kinderen niet laten vaccineren. Daardoor ligt de vaccinatiegraad voor bijvoorbeeld mazelen onder de 60%. Tijdens de epidemie in 2013-2014 werden 2.700 patiënten met mazelen gemeld. Hiervan moesten er ruim 180 in het ziekenhuis worden opgenomen en stierf één 17-jarige aan de ziekte³⁶.

Ook andere Europese landen kampen met uitbraken van mazelen. De grootste doen zich voor in Oekraïne, Roemenië en Noord-Macedonië, daarnaast worden er ook problemen gemeld in Polen, Tsjechië, Slowakije, Italië, Frankrijk, Bulgarije, Litouwen, Bosnië-Herzegovina en het Verenigd Koninkrijk, met vooral een opflakking in de Joodse Gemeenschap van Londen. Alle reizigers naar deze gebieden worden geadviseerd om zich te laten vaccineren tegen mazelen als zij niet eerder gevaccineerd zijn of mazelen hebben doorgemaakt³⁶.

Ook België blijft niet gevrijwaard. In 2017 was er een belangrijke opflakking in Wallonië, evenals een paar kleinere haarden in Vlaanderen en in Brussel (zie illustratie op pagina 26)³⁷. In totaal werden er 367 besmettingen vastgesteld. Tien daarvan waren afkomstig uit het buitenland.

In 2018 was het aantal besmettingen opnieuw lager (n=117), maar clusters bleven voorkomen, vaak gelinkt aan import van het virus uit een ander Europees land. In 2019 kende België een nieuwe

opstoot: in de eerste 9 maanden werden 405 besmettingen met mazelen geregistreerd, meer dan 3x hoger dan het totaal voor 2018.

In het begin van 2019 ging het vooral om reisgerelateerde besmettingen, nadien circuleerde het mazelenvirus onder de Belgische bevolking, vooral in niet of onvolledig gevaccineerde subgroepen. Gelukkig was er een duidelijke daling in het aantal nieuwe gevallen sinds de start van de zomervakantie van 2019³⁷.

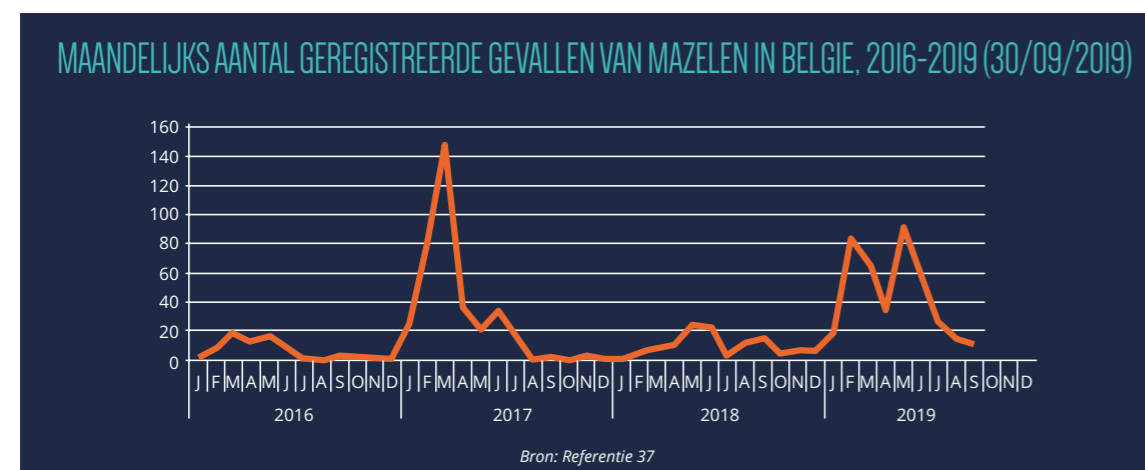
Het vertrouwen herstellen

De WHO, de Europese Commissie en diverse Europese (wetenschappelijke) instellingen zijn erg begaan met het herstel van het vertrouwen van het grote publiek in vaccins. Uit diverse onderzoeken blijkt dat voor het grote publiek de veiligheid van vaccins een belangrijk aandachtspunt vormt. Men lijkt meer begaan met de gepercipieerde onveiligheid van vaccins - dat ze veel hoger inschatten dan de objectieve cijfers weergeven - dan met de bewezen doeltreffendheid van vaccins. De risico-batenverhouding wordt anders aanvoeld dan de wetenschappelijke evidentie aantoot. Nieuwe uitdagingen daarbij zijn vaccin-negatieve campagnes en 'fake news' op sociale media¹.

Hoewel meer toegankelijke publiekscommunicatie over complexe thema's als veiligheid en risico-batenanalyse belangrijk is, moet het (her) opbouwen van vertrouwen veel verder gaan dan communicatie alleen of het aanreiken van transparante en begrijpelijke informatie over de ziektes waartegen we vaccineren. We moeten veel beter begrijpen waarom mensen vaccinatiemoe-

worden, waarom het wantrouwen groeit en welke vragen het publiek zich precies stelt. Daarop moeten we concrete en heldere antwoorden formuleren. Indien de wetenschap nog geen volledige antwoorden op die vragen heeft, moeten we investeren in onderzoek naar die vragen^{1,38}.

Een belangrijke sleutel om het vertrouwen in vaccins te herstellen, ligt ongetwijfeld bij de COVID-19-pandemie. Als wetenschappers, artsen en farmabedrijven erin slagen om dankzij een voldoende beschermend vaccin tegen SARS-CoV-2 de normaliteit in het leven van mensen wereldwijd te herstellen, zal dat een geweldige boost geven aan het publieksvertrouwen in vaccinatie en in de medische wetenschap in het algemeen. Wel moeten we rekening houden met diverse adders onder het gras: men zal deze vaccins in voldoende grote hoeveelheden moeten kunnen produceren en verdelen tot bij iedereen die er baat bij heeft. En dat alles tegen een aanvaardbare prijs. Over de wereldwijde inspanningen die daarvoor geleverd moeten worden, leest u meer in hoofdstuk 7 van dit dossier.



4. Hoe een vaccin bescherming biedt

Antilichamen zorgen voor afweer ...

Het afweer- of immuunsysteem bij de mens bestaat uit een netwerk van cellen, weefsels en organen die samenwerken om een infectie door schadelijke bacteriën of virussen te bestrijden.

De productie en inzet van antilichamen is één van de manieren waarop het afweersysteem infecties bestrijdt. Antilichamen zijn eiwitten die binden aan een virus of bacterie en markeren deze voor vernietiging door andere delen van het afweersysteem. Elk antilichaam is specifiek voor een welbepaalde bacterie of virus en zal dus een doelgerichte afweerreactie teweegbrengen (zie kaderstuk 'Als een sleutel in een slot' op pagina 29).

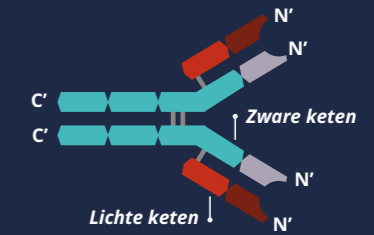
Deze antilichamen zullen in het lichaam blijven circuleren, ook nadat de virussen of bacteriën van de eerste infectie zijn verdwenen. Dit betekent dat als die persoon opnieuw in aanraking komt met dezelfde bacterie of hetzelfde virus, het afweersysteem klaarstaat om snel te reageren.

Bovenstaande is de standaardvoorstelling over hoe vaccins en ons afweersysteem werken. De meeste websites en informatiefolders gaan zelden verder dan deze voorstelling. De menselijke afweer zit echter een stuk gecompliceerder in elkaar dan hier wordt beschreven. Dat kunnen we al afleiden uit de illustratie over de primaire en secundaire afweerreactie in hoofdstuk 1 (zie pagina 6). Daarop wordt duidelijk dat na een initiële besmetting of vaccinatie de concentratie aan antilichamen gradueel afneemt en mogelijk zelfs tot onder de detectiedrempel duikt. Een fenomeen dat bij veel patiënten met een milde vorm van COVID-19 al na enkele weken werd vastgesteld. Dat wil echter nog niet zeggen dat deze mensen geen langdurige immuniteit hebben opgebouwd. Eenvoudigweg omdat het verhaal over het opwekken van immuniteit een stuk ingewikkelder in elkaar zit dan de loutere productie van antilichamen.

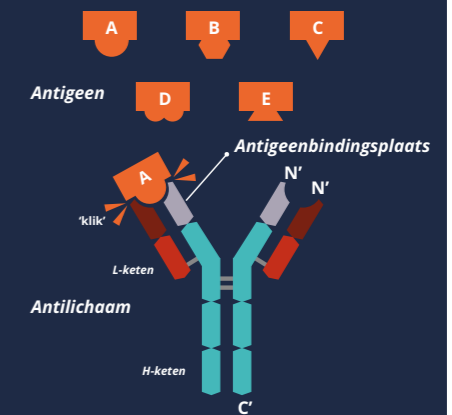
ALS EEN SLEUTEL IN EEN SLOT

Antistoffen of antilichamen, met een technische term immunoglobulines genoemd, zijn eiwitten die geproduceerd worden door witte bloedcellen van het B-type. Antilichamen binden zich aan lichaamsvreemde stoffen, waaronder bacteriën en virussen.

Een antilichaam bestaat uit twee identieke zware ketens (H-keten; blauw op de tekening) en twee identieke lichte ketens (L-keten; rood-bruin). Elk van deze ketens heeft een onveranderlijk (C'-deel) en een veranderlijk deel (N'-deel). Het is met dit variabel of veranderlijk deel dat het antilichaam bindt aan de lichaamsvreemde stof.



Het ene antilichaam zal binden aan bacterie A, een ander aan bacterie B, en een derde aan een virus. In werkelijkheid herkent het antilichaam een biomolecuul aan de buitenzijde van die bacterie of dat virus. Dit kan een stukje eiwit zijn of een combinatie van een stukje eiwit en een suikermolecuul. Het lichaamsvreemde molecuul waaraan een antilichaam bindt noemen we ook een antigeen. Antilichaam en antigeen passen dus op elkaar als een sleutel in een slot. Elk antilichaam zal dan ook slechts één antigeen herkennen en eraan binden.



... maar er is nog veel meer dan alleen antilichamen

In werkelijkheid gaat het om een samenspel van heel diverse cellen die samen het immuunsysteem vormen. Een systeem dat enerzijds snel moet kunnen aanschakelen om ons te beschermen tegen indringers, maar tegelijk vol met controles en evenwichten zit om te voorkomen dat de afweer in overdrive gaat of, minstens even erg, reageert tegen onze eigen eiwitten en cellen.

We lichten een tipje van de sluier op over hoe vaccinaties het menselijk lichaam activeren tegen potentiële ziektemakers. Als voorbeeld nemen we het griepvaccin (zie verder ook hoofdstuk 7). Hoewel niet elk vaccin op precies dezelfde manier werkt, zijn de moleculaire en cellulaire processen wel sterk gelijklopend. Precies deze grote lijnen schetsen we hieronder. Daaruit leren we dat vooral de zogenaamde B-geheugencellen verantwoordelijk zijn voor de jarenlange, tot soms zelfs levenslange immuniteit na een eerste infectie of na een vaccinatie^{3 39}.

HOE HET GRIEPPVACCIN EEN AFWEERREACTIE OPWEKT

De antigenen 'neuraminidase' en 'hemagglutinine'

Het griepvirus heeft op zijn buitenzijde twee eiwitten die fungeren als antigenen - die dus herkend worden door de menselijke afweer. Deze eiwitten zijn neuraminidase (NA) en hemagglutinine (HA).

Een griepvaccin bevat geïnactiveerde of gedode griepvirusdeeltjes die worden geïnjecteerd in het menselijk lichaam. Deze deeltjes bevatten de NA- en HA-eiwitten. De NA- en HA-eiwitten worden herkend als lichaamsvreemd en activeren een complex netwerk van afweercellen waaronder dendritische cellen, T-cellen en B-cellen. Al deze cellen behoren tot de witte bloedlichaampjes of lymfocyten en maken deel uit van het immuunsysteem.

Reactie van dendritische cellen en T-cellen

Een belangrijke eerste stap wordt gezet door de zogenaamde **dendritische cellen** die de virusdeeltjes opslokken en de eiwitten in stukken knippen. De dendritische cel zal fragmenten van het HA-eiwit naar zijn eigen buitenzijde brengen en deze 'presenteren' in combinatie met een eigen receptoreiwit, het MHC-eiwit (Major Histocompatibility Complex).

Vervolgens bindt een T-cel zich via zijn T-celreceptor aan de combinatie van het MHC-eiwit en het HA-fragment aan de buitenzijde van de dendritische cel. Deze binding zorgt ervoor dat de T-cel wordt geactiveerd en zich gaat delen.

Daarbij ontstaan drie types van T-cellen:

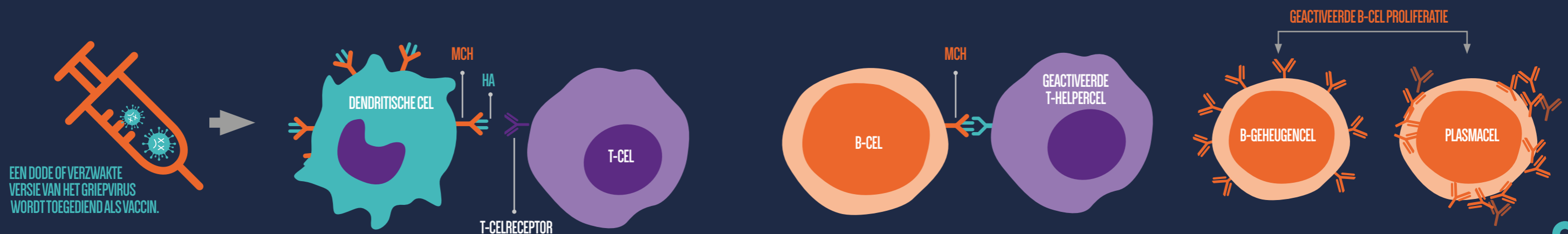
- **Cytotoxische T-cellen** zijn erin gespecialiseerd om lichaamscellen op te ruimen die door virussen werden geïnfecteerd.
- **T-remmencellen of T-supressorcellen** zorgen ervoor dat de afweerreactie getemperd wordt en niet uit de hand loopt.
- **T-helpercellen** ondersteunen de activatie van B-cellen (zie verderop) door signaalstoffen uit te zenden.

B-cellen

Ook B-cellen zullen het HA-eiwit van het virus herkennen. **B-cellen** doen dit via hun antigeenreceptor. Elke B-cel heeft slechts één type antigeenreceptor aan zijn buitenzijde die een specifiek antigeenmotief herkent. Dit is met andere woorden vergelijkbaar met het eerder beschreven sleutel-past-in-slotprincipe van de antilichaam-antigeenbinding. Dus alleen B-cellen met een antigeenreceptor die past op het HA-antigeen zullen ermee binden.

De B-cel zal het HA-eiwitfragment opslokken en terug naar buiten brengen in combinatie met het MHC-complex. Die combinatie van HA-eiwit en MHC-complex op het oppervlak van de B-cel wordt herkend door de T-cellen die eerder geactiveerd waren door de dendritische cellen. Het gevolg is dat de T-cel signaalstoffen (cytokines) uitscheidt die op hun beurt B-cellen activeren en aanzetten om te delen. Daarbij ontstaan twee types van B-cellen:

- **B-plasmacellen** produceren massaal antilichamen. Deze antilichamen dragen hetzelfde motief als de antigeenreceptor van de B-cel die oorspronkelijk bond met het HA-antigeen. Deze antilichamen zullen dus binden aan het HA-eiwit van het griepvirus en het virus onschadelijk maken. De meeste B-plasmacellen zullen – eenmaal de infectie succesvol is bestreden – weer uit het bloed verdwijnen. Daarom kan het zijn dat na enige tijd geen antilichamen meer worden gevonden in het bloed.
- **B-geheugencellen** brengen dezelfde antilichamen tot expressie op hun buitenzijde. Zij blijven echter wel heel lang in het lichaam circuleren. Als we een tweede infectie met dezelfde ziekmakende bacterie of virus ondergaan, treden de B-geheugencellen onmiddellijk in actie. Ze delen zich razendsnel en een deel vormt zich om tot B-plasmacellen die massaal antilichamen tegen het HA-eiwit produceren. Hoewel we dus na een tijd geen antistoffen meer in ons bloed hebben, kunnen we toch snel een nieuwe infectie bestrijden dankzij de B-geheugencellen.



De lezer moet er zich wel van bewust zijn dat we in het kaderstuk 'Hoe het griepvaccin een afweerreactie opwekt' niet alle details van het immuunsysteem en de afweerreactie hebben opgenomen. Zoals eerder vermeld, gaat het om een complex systeem waarin tal van weefsels, celtypes en biomoleculen een rol spelen. Die allemaal in kaart brengen, zou ons te ver leiden. Bovendien zijn talrijke aspecten van het menselijke immuunsysteem nog onontgonnen terrein en vormen ze het onderwerp van intens basisonderzoek.

Afweer in overdrive

Onderzoek wijst bijvoorbeeld uit dat een gezonde afweer niet alleen snel en fors moet reageren, maar vooral ook gecontroleerd. Anders loopt het fout. Zo weten we dat sommige infectieziekten dodelijk kunnen zijn door een overreactie van het immuunsysteem⁴⁰⁻⁴¹. Die overreactie wordt een cytokinestorm genoemd.

Cytokines zijn kleine eiwitten die als signaalstof fungeren. Ze worden door verschillende types van cellen afgegeven, onder andere door T-helpercellen die onderdeel vormen van het immuunsysteem (zie hierboven). Cytokines helpen mee de afweerreactie te coördineren door diverse soorten afweercellen aan te trekken. Soms kan die reactie echter in overdrive gaan. Wanneer een ziekteverwekker bijvoorbeeld de longen binnenkomt, lokt hij lokaal een afweerreactie uit. Cytokines zorgen ervoor dat alle cellen die nodig zijn voor een efficiënte afweerreactie zich naar de onheilsplek spoeden. Er ontstaat ter plaatse een inflammatie of ontstekingsreactie: er treedt zwelling op, de temperatuur stijgt (koorts), pijnprikkels worden uitgezonden, de bloedvaten verwijden (lokale roodheid), enzovoort.

Bij sommige patiënten komen te hoge of ongecontroleerde hoeveelheden cytokines vrij waardoor te veel immuuncellen worden aangetrokken en geactiveerd. Er ontstaat dan hyperinflammatie die de weefsels ernstig kan beschadigen. De patiënt kan er zelfs aan overlijden. Dergelijke cytokinestormen zijn een veel voorkomende complicatie van luchtweginfecties die door coronavirussen als SARS en MERS worden veroorzaakt, dus ook SARS-CoV-2. Ook bij de vogelgriep uit 2005 wordt het hoge sterftecijfer in verband gebracht met uit de hand gelopen cytokinereacties. Het fenomeen werd bovendien ook waargenomen bij infecties met het cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus, variolavirus, groep A streptokokken en andere micro-organismen^{41,42}. Zelfs tijdens klinisch onderzoek waarbij nieuwe geneesmiddelen werden getest op proefpersonen, is het voorgekomen dat een cytokinestorm optrad bij patiënten⁴³.

Dit is meteen ook een van de redenen waarom er bij het ontwikkelen van vaccins grote aandacht moet gaan naar de veiligheid. Het kan niet de bedoeling zijn dat een vaccin leidt tot een overreactie van het immuunsysteem. Van een vaccin verwachten we een effectieve maar gebalanceerde afweerreactie die voldoende beschermt, maar niet leidt tot gevaarlijke immunologische ontsporingen.

5. Technologie achter vaccins

De manier waarop vaccins worden samengesteld en geproduceerd, heeft in de loop der jaren een grote evolutie doorgemaakt. De tijd dat kinderen werden besmet met ongezuiverde koeien-virussen uit de zweren op de handen van een melkmeisje, zoals Edward Jenner deed in de 18^{de} eeuw, ligt ver achter ons. Toch gebruiken we ook vandaag nog zogenaamde 'levende vaccins' met afgezwakte varianten van de echte ziekteverwekker. Het concept achter dergelijke vaccins gaat terug tot de basishypothesen van Jenner.

Bijkomend zijn er wel heel wat nieuwe technieken ontwikkeld om vaccins te ontwerpen en te produceren. Alle vaccins die vandaag op de markt zijn, onafhankelijk van de achterliggende technologie, moeten bovendien voldoen aan dezelfde strenge criteria wat betreft veiligheid en werkzaamheid. Hieronder volgt een veel gebruikte classificatie om historische én bestaande vaccins in te delen naar gelang de achterliggende technologie⁴⁴:

Levende, verzwakte ziekteverwekkers

Het concept om levende, weliswaar afgezwakte varianten van een virus of bacterie te verwerken in een vaccin, wordt ook vandaag nog veelvuldig toegepast. Voorbeelden zijn de vaccins tegen cholera, tuberculose, gele koorts, mazelen, bof, polio, rodehond en rotavirusziekte.

Belangrijk bij deze vaccins is dat het virulente of ziekmakende karakter van het virus of de bacterie kan losgekoppeld worden van het vermogen om een afweerreactie op te roepen. Vaak lukt dit door gemuteerde stammen te selecteren. Andere methoden bestaan erin om de pathogene stammen gedurende vele generaties in cultuur te brengen en onschadelijke varianten te selecteren.

Vaccins met levende, verzwakte stammen lokken in de meeste gevallen een breed gedragen immuunreactie uit van zowel de macrofagen als van B-cellen die antilichamen produceren (zie hoofdstuk 4). Bovendien benaderen ze het beste de normale infectie- en reproductiecyclus van de virulente ziekteverwekker. Door die combinatie leiden vaccins met levende ziekteverwekkers tot langdurige immuniteit, in een aantal gevallen zelfs tot levenslange immuniteit.

Anderzijds kunnen er zich met levende, verzwakte vaccins veiligheidsproblemen voordoen, zoals met het levende poliovaccin. Bij sommige patiënten muteren virussen in het vaccin terug naar de wildtype-vorm die virulent is en dus zelf polio veroorzaakt. Vanzelfsprekend is dit een absoluut ongewenste bijwerking. Daarom werd in een aantal landen, waaronder België, overgestapt op een 'dood' poliovaccin (zie volgende paragraaf).

Omdat levende vaccins toch voordelen bieden, wordt door een consortium van onderzoekers en sponsors gezocht naar een aangepast levend poliovaccin dat genetisch stabiel is dan het oude vaccin (zie kaderstuk in hoofdstuk 4 'Antwerps Poliopolis mee aan de basis van een nieuw poliovaccin' op pagina 25).

De toediening van levende vaccins aan mensen met een verlaagde immuniteit kan ook een risico inhouden op een verhoogde productie en/of invasieve infectie van het, nochtans verzwakte, micro-organisme in het vaccin. Dit kan leiden tot complicaties. Voorbeelden van vaccins waarvoor deze mensen moeten opletten zijn het oraal poliovaccin, het mazelenvaccin en het gele koortsvaccin.

VACCINTIJDSLIJN!



Geïnactiveerde of gedode ziekteverwekkers

Een tweede, veelgebruikte methode om vaccins te produceren is door het virus of de bacterie te inactiveren of te doden. Alle antigenen van de ziekteverwekker voor het oproepen van een afweerreactie blijven beschikbaar, maar het virus of de bacterie is onschadelijk gemaakt. Voorbeelden zijn de vaccins tegen kinkhoest, hepatitis A, hondsdolheid en griep.

De componenten in deze vaccins kunnen zich wel niet langer vermeerderen in het lichaam van de gevaccineerde. Hierdoor leiden ze doorgaans tot een minder brede en uitgesproken afweerreactie dan levende, verzwakte vaccins. Om de afweer toch voldoende te prikkelen, worden aan deze vaccins meestal hulpstoffen toegevoegd (adjuvantia - zie verderop), zoals aluminiumzouten. Maar ook dan nog worden er bijvoorbeeld nauwelijks cytotoxische T-cellen aangemaakt die zich richten tegen de vaccinantigenen (zie hoofdstuk 4).

Voor virale vaccins wordt vaak voor deze technologie gekozen omdat virusdeeltjes makkelijk zijn af te zonderen en op te zuiveren van de cellen waarin ze worden opgegroeid. Bovendien blijven de mantel- en andere uitwendige virale eiwitten tijdens de inactivatie intact. Hierdoor roepen ze toch een erg specifieke afweerreactie op met minder risico op bijwerkingen dan levende vaccins.

De productie van geïncativeerde vaccins is meestal gelijkaardig aan die van levende vaccins. Eenmaal opgezuiverd wordt het virus of de bacterie echter geïnactiveerd/gedood door behandeling met chemische stoffen als formaldehyde of 1,3-propiolacton.

Subeenheidvaccins

Als men het specifieke antigeen kent dat na vaccinatie een optimale beschermende immuunreactie oproept, wordt vaak gekozen voor vaccins die alleen dat antigeen bevatten en niet de volledige ziekteverwekker. Dit noemt men subeenheidvaccins. Ze vallen uiteen in verschillende categorieën:

Toxoïdevaccins

De bacteriën *Clostridium tetani* en *Corynebacterium diphtheriae*, de veroorzakers van respectievelijk tetanus en difterie, produceren en scheiden gifstoffen (toxines) af. Het zijn deze toxines die de symptomen veroorzaken en niet de bacterie zelf. Het is al lang geweten dat specifieke antilichamen in staat zijn deze toxines te neutraliseren. Hierdoor treden er geen symptomen van tetanus of difterie meer op. Op basis van deze kennis werden vaccins ontwikkeld die 'ontgiftigde' varianten van deze toxines bevatten. Deze varianten hebben niet langer ziekmakende eigenschappen, maar zijn wel in staat om een beschermende immuunreactie op te wekken. Dergelijke vaccins noemt men toxoïdevaccins.

Polysacharide en geconjugeerde vaccins

Ook antilichamen tegen complexe suikermoleculen aan de buitenzijde van bepaalde bacteriën staan erom bekend dat ze een antibacterieel effect hebben. In moleculaire taal worden deze suikermoleculen 'polysachariden' genoemd. Vaccins tegen onder meer meningokokken (*Neisseria meningitidis*) en pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) zijn gebaseerd op geëxtraheerde polysachariden afkomstig van deze bacteriën.

Polysacharidevaccins zijn doorgaans effectief bij volwassenen maar minder bij kinderen onder de twee jaar. De reden is het nog onvoldoende ontwikkelde immuunsysteem van jonge kinderen en het feit dat polysachariden geen reactie van T-cellen oproepen. Deze beperkingen kunnen verholpen worden door de polysachariden te koppelen aan eiwitten waardoor wel een T-celrespons ontstaat. Men spreekt dan van geconjugeerde vaccins. In het vaccin tegen bijvoorbeeld *Haemophilus influenzae* B worden opgezuiverde polysachariden chemisch gebonden aan een dragereiwit wat leidt tot een robuuste immuunreactie, ook bij heel jonge kinderen⁴⁵.

VACCINTIJDLIJN!



Recombinante eiwitvaccins

Recombinante eiwitvaccins zijn eveneens subeenheidvaccins. Ze worden geproduceerd door middel van recombinante DNA-technieken. Hierbij worden stukjes genetisch materiaal van het virus of de bacterie ingebouwd in een andere cel. Dit kan bijvoorbeeld een andere bacterie zijn, maar evengoed een gistcel of cellen afkomstig van een insect. Doorgaans selecteert men cellen die makkelijk en in grote hoeveelheden zijn op te kweken in het laboratorium. Men gebruikt hiervoor stukjes genetisch materiaal van de ziekteverwekkers die 'coderen' voor een antigeen of een groep van antigenen die cruciaal zijn voor het oproepen van een werkzame afweerreactie tegen de gehele ziekteverwekker. Vervolgens kweekt men de gastheercellen op die massaal het antigeen produceren. Dit wordt opgezuiverd en vormt de basis van het vaccin.

Het gaat dus om zuivere eiwitvaccins, er zit geen DNA in het vaccin zelf. Voorbeelden van recombinante vaccins zijn het a-cellulaire kinkhoestvaccin, het HPV-vaccin en het hepatitis B-vaccin. De redenen om recombinante subeenheidvaccins te ontwikkelen, al of niet ter vervanging van bestaande vaccins, zijn talrijk. Recombinante eiwitvaccins zijn beter opgezuiverd en geven minder bijwerkingen (bv. lokale reacties op de injectieplaats), kunnen

zodanig gewijzigd worden dat ze een gecontroleerde maar krachtigere afweerreactie oproepen (bv. het vaccin tegen miltvuur), zijn beter gekarakteriseerd (de volledige sequentie/samenstelling is gekend) en ze laten gemakkelijker toe om tegelijk tegen meerdere varianten van dezelfde ziektemaker te vaccineren (bv. HPV). Men spreekt dan van multivalente vaccins.

Recent wordt door de onderzoekswereld sterk ingezet op vaccins die geproduceerd worden via recombinante technieken. Volgende vaccins liggen momenteel op de testbank: vaccins gericht tegen de bacterie *Francisella tularensis* die tularemie of hazenpest veroorzaakt. Dit is een zeldzame maar gevaarlijke ziekte die door dieren, vliegen, teken of via oppervlaktewater kan worden overgedragen. Onderzoek om via recombinante DNA-technologie het O-antigen van *Francisella tularensis* te koppelen aan het ExoA-dragereiwit van *Pseudomonas* stammen heeft geleid tot een geconjugerd vaccin dat in proefdieren bescherming biedt tegen de bacterie. Gelijkaardige experimentele vaccins zijn in ontwikkeling tegen *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* en *Burkholderia pseudomallei*⁴⁵.

Hulpstoffen of adjuvantia

De Franse vaccinonderzoeker Gaston Leon Ramon ontdekte in 1925 dat hij een krachtigere afweerreactie kon opwekken door een hulpstof toe te voegen aan een zelfontwikkeld toxoïde-vaccin voor difterie. Hij introduceerde de naam adjuvans voor stoffen die vaccins oppeppen. Niet lang na Ramons ontdekking, zagen andere onderzoekers dat onder meer aluminiumzouten, maar ook emulsies van water en olie een positief effect hebben op de afweerreactie die wordt teweeggebracht door geïnactiveerde vaccins en subeenheid- of eiwitvaccins⁴⁶.

Adjuvantia kunnen op verschillende manieren de werking van vaccins verbeteren. Ze kunnen een 'depot'-effect hebben, dit betekent dat ze door hun fysische eigenschappen de antigenen in het vaccin vertraagd afgeven, zodat de simulatie van het afweersysteem langer aanhoudt. Anderzijds kunnen ze een lokale ontstekingsreactie veroorzaken op de injectieplaats waardoor meer witte bloedcellen worden aangetrokken⁴⁷.

Vandaag worden tal van stoffen onderzocht als potentiële adjuvantia met als doel vaccins een betere en meer doelgerichte immuniteit te laten opwekken, de mogelijke toedieningswijzen van vaccins uit te breiden (ipv via een injectie via de slijmvliezen van de mond, de longen of via de huid), de mogelijkheid om de dosering te verlagen zodat vaccins kosten-effectiever kunnen geproduceerd worden. Nieuwe adjuvantia bestaan onder andere uit celwandcomponenten van bacteriën, synthetische polymeren, minuscule vetdruppeltjes etc⁴⁸.

VACCINTIJDLIJN!



Genvaccins

Een brede afweerreactie, waarbij zowel cytotoxische T-cellen als B-geheugencellen ontstaan, komt vooral tot stand wanneer de antigenen worden geproduceerd in de lichaamscellen van de gevaccineerde zelf. Dat is ook precies wat er gebeurt bij 'normale' virale infecties: de virussen injecteren hun genetisch materiaal in de cellen van hun gastheer die met zijn eigen productapparaat nieuwe virussen produceert. Levende virale vaccins hebben deze eigenschappen behouden. Ook genvaccins, die als inhoud een stukje DNA of RNA van de ziektemaker hebben, willen deze kenmerken nabootsen^{49 50 51}.

De stukjes genetisch materiaal van het virus of de bacterie worden ingebouwd in een zogenaamde genetische vector. Dit is een geconstrueerd DNA- of RNA-molecuul dat de nodige codes bevat om

de productie van antigenen in onze eigen cellen mogelijk te maken. Sommige genvaccins worden in 'naakte' vorm geïnjecteerd (figuur A), andere worden verpakt in een eiwitmantel (bijvoorbeeld een leeg virus) (figuur B) of ingebracht in een bacterie.

Bij 'naakte' genvaccins wordt het genetisch materiaal toegediend onder de vorm van RNA of DNA ingebouwd in een 'plasmide'. In beide gevallen is efficiëntie van opname door onze lichaamscellen eerder laag. Om die reden wordt bijvoorbeeld geëxperimenteerd met genvaccins waarvan het mRNA wordt verpakt in minuscule kleine vetblaasjes die veel gemakkelijker worden opgenomen (zie tekening op pagina 67).

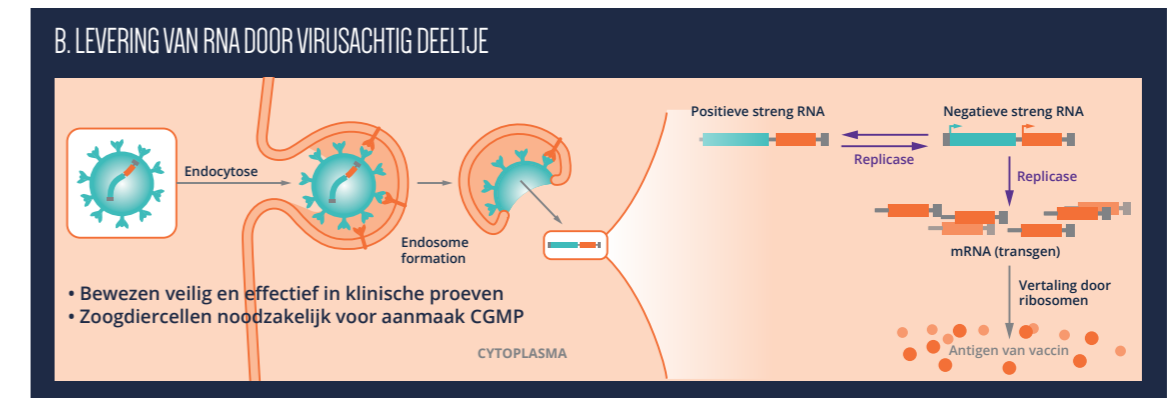
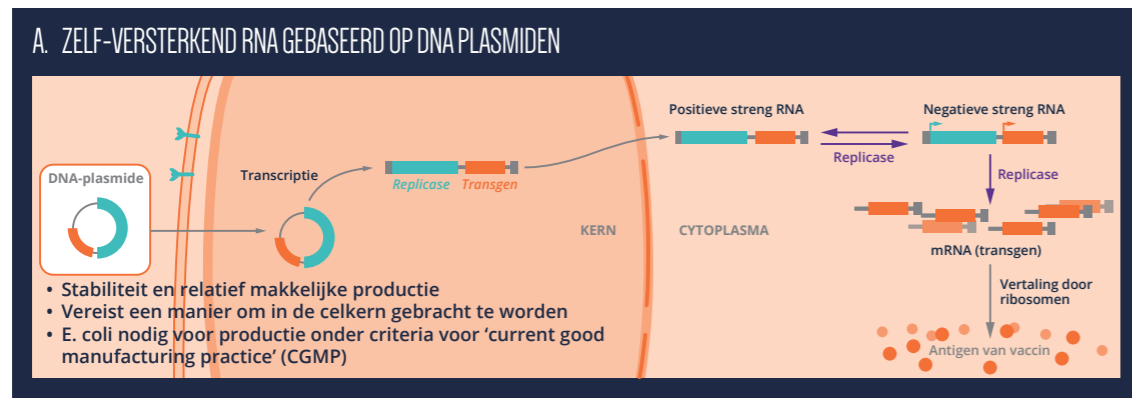
Viraal verpakte genvaccins injecteren hun genetisch materiaal met hogere efficiëntie in hun doel-

witcellen (bijvoorbeeld longcellen). De virale verpakking fungeert dus als een soort koerierdienst die zijn genetisch pakketje afzet ten huize van de gastheer. Bij genvaccins verpakt in een bacterie rekent men erop dat de bacterie de antigenen produceert en presenteert aan zijn buitenzijde. Het immuunsysteem zal deze antigenen als lichaamsvreemd herkennen en ertegen reageren.

Hoewel de basis van de vaccins uit een substantie bestaat die tot nu toe geheel nieuw is in de wereld van de vaccinontwikkeling, bootsen zowel naakte als virale of in bacterie verpakte genvaccins zoveel mogelijk een natuurlijke infectie na. Op dit ogenblik zijn, op het ebolavaccin van Janssen Pharmaceutica na (zie hoofdstuk 6), nog geen genvaccins goedgekeurd door de autoriteiten. Er wordt wel flink mee geëxperimenteerd en zeker in proefdieren zijn ze succesvol. Momenteel zijn er genvaccins in ontwikkeling voor hiv, hondsdol-

heid, mazelen en griep. Ook bij de recente pandemische COVID-19-uitbraak wordt volop ingezet op genvaccins (zie hoofdstuk 7).

Genvaccins bieden tal van voordelen. DNA- en RNA-moleculen zijn makkelijk te fabriceren en dankzij de verfijnde recombinant DNA-technologie van vandaag (zie onder andere het VIB Facts Series Dossier 'CRISPR-Cas genome editing in de geneeskunde'), kan de ontwikkeling en productie van nieuwe vaccins sterk worden ingekort. Bijkomend zijn DNA-genvaccins stabiel bij normale en hogere omgevingstemperaturen in vergelijking met traditionele vaccins. Hierdoor vervalt de noodzaak van de koude keten. Genvaccins laten ook toe om de specificiteit en sterkte van de immunoreacties flexibeler aan te passen in de gewenste richting. Kortom, het platform voor de ontwikkeling van genvaccins oogt zeer aantrekkelijk, al blijven er nog hindernissen te overwinnen.



VACCINTIJDLIJN!



6. Van ontwerp naar impact

Het ontwikkelingspad van een vaccin

De vraag om op korte termijn vaccins te ontwikkelen tegen SARS-CoV-2, de veroorzaker van COVID-19, komt op het ogenblik dat er een enorme versnelling plaatsvindt in het wetenschappelijk onderzoek. Deze versnelling is mogelijk gemaakt dankzij een reeks technologische doorbraken op vlak van genomics, structurele biologie, systeembioïologie, biomedische datageneratie en -verwerking, functionele analyses op individueel celniveau, enzovoort. Door het samengaan van deze ontwikkelingen is ook een nieuw tijdperk ingeluid voor vaccinontwikkeling. Dat is ook nodig, want het voorbije decennium is de onderzoekswereld en de vaccin-industrie verzocht om snel en gepast te reageren niet enkel op de COVID-19-pandemie maar ook op epidemieën als de Mexicaanse griep (H1N1-influenza), ebola, SARS, zika en MERS.

Toch stellen we vast dat, ondanks de explosie aan wetenschappelijke kennis en mogelijkheden, vaccinontwikkeling voor tal van aandoeningen zeer moeizaam verloopt en een werk van lange adem blijft. Zo is er nog altijd geen algemeen gebruikt vaccin tegen hiv/aids of malaria, ondanks decennialang onderzoek. Twee aandoeningen die op wereldschaal elk jaar duizenden tot honderdduizenden overlijdens veroorzaken, naast de enorme ziektelast die ze teweegbrengen voor patiënten, families en de samenleving.

Hoewel er vergelijkingspunten zijn tussen de ontwikkeling van een geneesmiddel en een vaccin, zijn er toch ook inhoudelijke en procesmatige verschillen: met geneesmiddelen behandelen we mensen die al ziek zijn, met vaccins voeren we een medische interventie uit op gezonde mensen met als doel hen te beschermen tegen een risico om in de toekomst besmet te raken en al dan niet (ernstig) ziek te worden. Daarom vinden we – minstens gevoelsmatig – dat de veiligheid van vaccins veel hoger moet liggen dan bij geneesmiddelen.

Toch volgt traditionele vaccinontwikkeling een onderzoekstraject dat vergelijkbaar is met dat van geneesmiddelen. We kunnen dat traject indelen in verschillende fasen: de ontdekkings- en preklinische fase, de klinische fase, de goedkeuring en registratie en tot slot de productie en marktintroductie (zie illustratie 'Traditioneel paradigma van vaccinontwikkeling' op pagina 43). Na elke fase volgt een periode van evaluatie en overleg om uiteindelijk de beslissing te nemen om door te gaan naar een volgende fase of het onderzoek te stoppen.



Vaccinontwikkeling is bijgevolg een langdurig en duur proces, dat vele jaren in beslag neemt en honderden miljoenen euro's kost, zonder garantie op succes. In normale omstandigheden duurt het tien tot vijftien jaar voordat een nieuw vaccin op de markt kan komen.

Ontdekkings- en preklinische fase

Elke ontwikkeling van een nieuw vaccin begint bij fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar het ziekmakende virus of de bacterie om volledig inzicht te krijgen in zijn eigenschappen, functies en interacties met het menselijk lichaam. Vandaag beschikken we over technologie om snel het volledige genetische materiaal (het genoom) van een virus of een bacterie uit te lezen. Met behulp van computeranalyses krijgen we meteen een goed zicht op de eigenschappen van de potentiële ziekmaker. Dit eerste inzicht, aangevuld met resultaten van chemische en biologische experimenten in het laboratorium, laat toe een selectie van mogelijke antigenen te maken die in aanmerking komen voor vaccinontwikkeling (ontdekkingsfase).

Op basis van al die kennis wordt een afweging gemaakt welke achterliggende technologie (zie hoofdstuk 5) het meeste kans maakt om een veilig en optimaal werkzaam vaccin te produceren. Daarbij wordt ook nagegaan welke hulpstoffen, dragereiwitten, vectoren de kwaliteit van het vaccin kunnen verbeteren. Vervolgens worden één of meerdere kandidaatvaccins ontworpen die een rigoureu selectieproces ondergaan op basis van laboratorium- en proefdieronderzoek (preklinische fase).

Dat hieraan proefdieren te pas komen, is onvermijdelijk (zie kaderstuk op pagina 46). Zonder de inzet van proefdieren zou geen enkel nieuw vaccin op een behoorlijke manier kunnen geëvalueerd worden.

Tijdens deze preklinische fase valt een groot aantal kandidaten af. Naar schatting overleeft minder dan de helft deze fase⁵³.

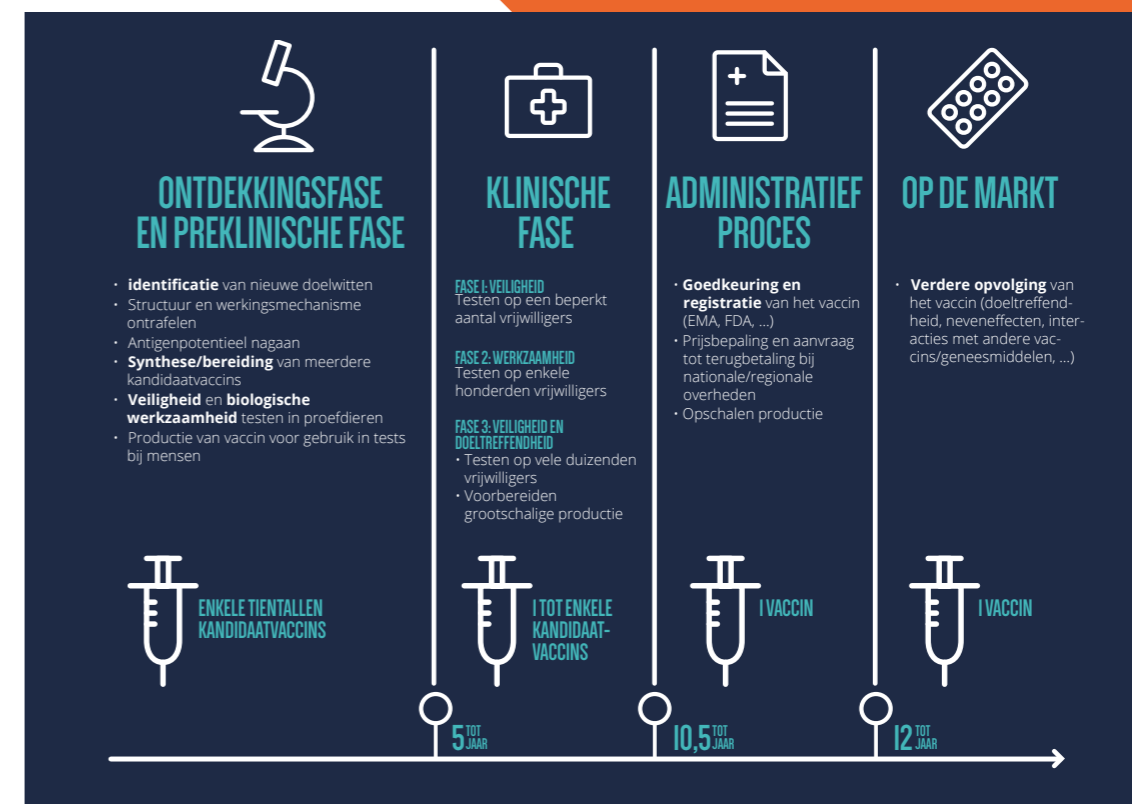
Klinische fase

Een kandidaatvaccin dat op basis van de preklinische fase als veilig en beloftevol wordt beoordeeld, gaat vervolgens naar de klinische fase waarbij het op mensen wordt getest. We onderscheiden drie verschillende fasen:

- In een fase 1-klinische studie wordt de veiligheid en werking van het vaccin geanalyseerd op een klein aantal vrijwilligers. Er wordt gekeken of er ernstige nevenwerkingen optreden.
- Indien alles veilig blijkt, wordt het vaccin in fase 2-klinische studies op een grotere groep mensen getest. Hierbij wordt in de eerste plaats gekeken welke doses en welk vaccinatieschema kunnen leiden tot een optimale bescherming (vb. worden de juiste afweercellen gestimuleerd, worden er neutraliserende antilichamen geproduceerd, hoelang blijven die meetbaar en actief, ...). Daarnaast blijft men in deze fase monitoren voor mogelijke bijwerkingen.

- Indien fase 2 hoopvolle resultaten oplevert, wordt een fase 3-klinische studie uitgevoerd waarbij een veel grotere groep wordt gevaccineerd. In de ontwikkeling van een vaccin is deze vraag de lakmoesproef die de sleutelvraag beantwoordt of vaccinontvangers beter beschermd zijn tegen besmetting ten opzichte van wie niet gevaccineerd werd. Daarbij wordt het vaccin op duizenden tot tienduizenden personen getest. De proeven gebeuren meestal placebogecontroleerd (een groep krijgt het echt vaccin, een andere groep een 'nep'- of placebovaccin) en dubbelblind (noch de gevaccineerde noch de gezondheidswerker weten of iemand een echt of een placebovaccin heeft gekregen). Alleen de onderzoekers beschikken over deze informatie. Ook nu blijft veiligheid centraal staan in het onderzoek.

Deelname aan deze klinische studies gebeurt steeds op vrijwillige basis en mensen kunnen hierover geïnformeerd beslissen.



Goedkeurings-, registratie- en productiefase

Enkel wanneer de resultaten over de hele lijn positief zijn, zal een kandidaatvaccin door de bevoegde overheidsinstanties worden toegelaten voor algemeen gebruik. In de EU wordt dergelijke goedkeuring verleend door EMA, de Europese Geneesmiddelenautoriteit, in de VS door de Food and Drug Administration (FDA), voor Afrika kent de WHO een prekwalficatiestatus toe.

Na die toelating moet de producent in België een dossier indienen bij de Hoge Gezondheidsraad die evalueert of het vaccin wordt aanbevolen voor specifieke doelgroepen en/of het wordt toegevoegd aan het basisvaccinatieschema. Ook moet een dossier worden ingediend voor terugbetaling. Zonder die terugbetaling vallen de kosten van het vaccin ten laste van de gevaccineerde.

Tevens moet de producent ervoor zorgen dat de productie van het vaccin wordt opgeschaald, zodat er voldoende doses beschikbaar zijn voor wie het vaccin nodig heeft. Tot slot vindt er nog vervolgonderzoek plaats nadat het vaccin op de markt is gekomen. Het doel hiervan is nieuwe, meestal erg zeldzame, bijwerkingen op te sporen en na te gaan of het vaccin ook op lange termijn voldoende bescherming biedt. Soms noemt men dit ook fase 4 van het klinisch onderzoek.

PROEFDIEREN IN VACCINONDERZOEK

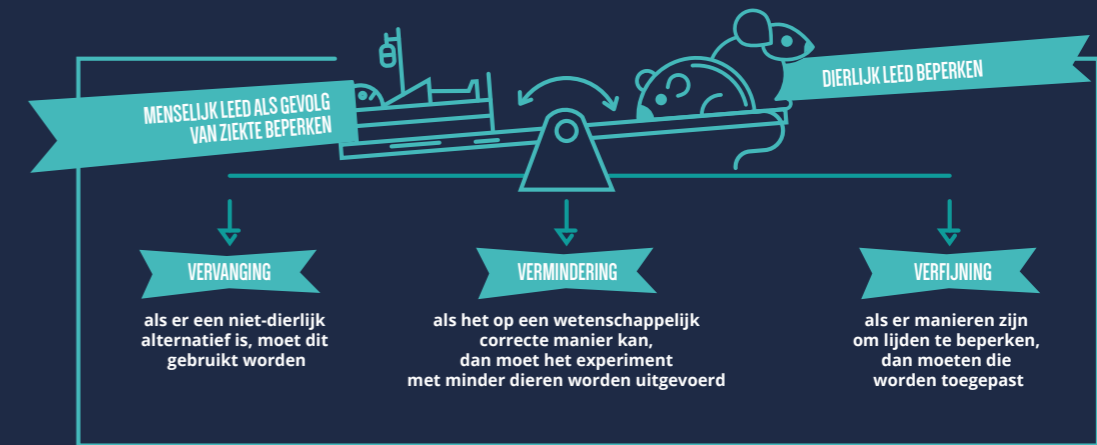
Noodzaak

Veel onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van vaccins gebeurt zonder de inzet van proefdieren. Het gaat dan om experimenten in proefbuizen, op celculturen (in vitro-onderzoek) of met computermodellen. Toch is onderzoek op proefdieren (in vivo-onderzoek) niet alleen belangrijk, maar zelfs onvermijdelijk, om de mechanismen achter vaccinaties beter te begrijpen en om zowel de veiligheid als de werkzaamheid van nieuwe vaccins te evalueren, alvorens met klinische studies bij mensen te beginnen.

Weloverwogen gebruik

Onderzoekers doen experimenten op dieren op een weloverwogen manier (zie VIB Facts Series Dossier dierproeven). Bij elk nieuw project wegen ze het gebruik van proefdieren zorgvuldig af tegenover het belang voor de gezondheid van mensen. Bovendien staat maximalisatie van dierenwelzijn op nummer één in de prioriteitenlijst:

- Onderzoekers mogen alleen met proefdieren werken als ze een scholing en training hebben gevolgd over dierenwelzijn en het ethisch gebruik van proefdieren in experimenten.
- Dierproeven kunnen alleen worden opgestart als ze goedgekeurd zijn door de 'ethische commissie dierproeven' van de betrokken universiteit. Daarbij moeten onderzoekers argumenteren waarom ze dieren nodig hebben voor het onderzoek, gedetailleerd de experimenten omschrijven die ze zullen uitvoeren, aangeven hoeveel dieren zullen gebruikt worden (en waarom dat aantal nodig is) en aantonen dat de experimenten voordien nog niet werden uitgevoerd.
- Van onderzoekers wordt verwacht dat zij strikt het 3V-principe toepassen: vervanging, vermindering en verfijning van dierenexperimenten. Concreet moeten ze ernaar streven om dierproeven maximaal te vervangen door proeven in een reageerbuis, met celculturen of via computermodellen. Voorts moeten ze het aantal proefdieren tot een strikt minimum beperken, de experimenten op een dusdanige manier uitvoeren dat dierenleed zo beperkt mogelijk blijft en dierenwelzijn maximaal ondersteunen. Ook moet er voor elk experiment worden gekozen voor proefdieren met een zo laag mogelijk bewustzijnsniveau. Men gaat ervan uit dat het lijden van dieren toeneemt, naarmate hun bewustzijnsniveau hoger is. Apen staan in die rangschikking hoger dan muizen, die op hun beurt hoger staan dan zebrevissen.
- Er zijn nu eenmaal belangrijke medische en wetenschappelijke vragen die artsen en onderzoekers uitsluitend kunnen beantwoorden via onderzoek op levende dieren waarin alle complexe interacties plaatsvinden tussen cellen, weefsels en organen. Het kan niet genoeg worden benadrukt dat onderzoek met proefdieren nu een van de meest gereguleerde onderzoeksactiviteiten is. Vaak denkt men dat het hier over onderzoek op apen, katten en honden gaat, maar de meest gebruikte proefdieren zijn muizen, fruitvliegen en zebrevissen, die speciaal voor onderzoek worden gekweekt. De dieren worden in de beste omstandigheden gehuisvest. Hun welzijn wordt zelfs individueel geregistreerd (bij bv. muizen) en opgevolgd.



Weloverwogen proefdieronderzoek heeft zijn plaats in het zoeken naar nieuwe vaccins

Doorheen de valleien des doods

Als de wetenschap tegenzit

De ontwikkeling van een vaccin wordt door sommigen beschouwd als een tocht doorheen minstens vier valleien des doods: vier fasen waarin zelfs potentieel beloftevolle vaccins, toch sneuvelen^{1 54}. De ontwerp- en preklinische fase is de eerste vallei des doods. Kandidaatvaccins sneuvelen er omdat de verkeerde antigenen, toevoegstoffen of vectoren werden gekozen, omdat er onvoorziene veiligheidsaspecten opduiken of de werkzaamheid onvoldoende is bij proefdieren. Achteraf blijkt vaak dat een gebrek aan kennis over het immuunsysteem, het micro-organisme of de interactie tussen beide aan de oorsprong ligt van de problemen.

De voorbije jaren is er hierin echter veel vooruitgang gemaakt als gevolg van private en publieke initiatieven die helpen om deze eerste horde te overwinnen. Een voorbeeld hiervan is de Coalition for Epidemic Preparedness Innovation

(CEPI). Dit innovatieve, wereldwijde partnerschap tussen publieke, private, filantropische en maatschappelijke organisaties werd opgericht na de ebola-epidemie in West-Afrika in 2014-2015⁵⁵. De partners werken samen om de ontwikkeling van vaccins tegen opkomende infectieziekten te versnellen en om mensen tijdens uitbraken een eerlijke toegang tot vaccins te bieden. België, is naast enkele andere Europese landen, sponsor van CEPI.

Als de financiële middelen ontoereikend zijn voor de (dure) klinische fase

De tweede hindernis is de klinische onderzoeksfase waarin het vaccin op steeds grotere groepen mensen wordt getest. Dit is veruit de duurste fase in de ontwikkeling van een vaccin. Ze neemt meer dan twee derde van de totale kostprijs voor haar rekening. Vooral de laatste fase vraagt grote investeringsbedragen.

Cijfers spreken boekdelen: een recente analyse over de kostprijs van nieuwe vaccins voor elf prioritair infectieziekten geeft aan dat vanaf het ontwerp tot en met fase 2 de investeringskost tussen 14 miljoen en 159 miljoen dollar per vaccin bedroeg (13 tot 145 miljoen euro)⁵³. Hierin werd echter geen rekening gehouden met de zogenaamde 'attrition rate', dit is de afschrijving van kandidaten die de eindmeet niet halen, maar waarin toch werd geïnvesteerd.

Houdt men wel rekening met de afschrijving van die investeringen en bekijkt men de kostprijs over het hele ontwikkelingstraject, inclusief fase 3 klinische studies, dan stijgt de geschatte investering naar 137 miljoen tot 1,1 miljard dollar per vaccin dat de goedkeuringsfase haalt (125 miljoen tot meer dan 1 miljard euro)⁵³.

De klinische studies zijn zo duur omdat:

- het vaccin in deze fase moet worden geproduceerd onder sterk gecontroleerde omstandigheden in speciaal daarvoor opgezette productiefaciliteiten,
- fase 3-proeven in verschillende landen moeten worden uitgevoerd,
- daarbij steeds grotere groepen mensen worden gevaccineerd wat het engagement vraagt van talrijke gezondheidswerkers, artsen, data-analisten en onderzoekers,
- meerdere onafhankelijke partners bij het onderzoek moeten worden betrokken.

Vaak gaan deze grote financiële inspanningen veel verder dan de middelen van academische onderzoekscentra of kleinere biotechbedrijven. In het algemeen beschikken alleen grote farmaceutische bedrijven, grote stichtingen of publieke instellingen (overheden) over de financiële slagkracht om dergelijke klinische tests uit te voeren.

Farmabedrijven zijn echter geen filantropische instellingen. Een van hun doelstellingen is winst maken. Daarom staan ze vaak voor een dilemma: als een dergelijk grote investering nodig is voor een nieuw vaccin, willen ze bij succes ook een voldoende hoog rendement om die investering terug te verdienen. Dat ligt moeilijk als het vaccin zich toespitst op een beperkte markt of voor infectieziekten die zich vooral voordoen in weinig kapitaalkrachtige landen. Tenzij overheden of filantropische organisaties als de Bill & Melinda Gates Foundation hier hun schouders onder zetten, zijn weinig private bedrijven bereid om op dergelijke vaccins in te zetten (zie ook kaderstuk 'Vaccins op en af de pechstrook' op pagina 49).

VACCINS OP EN AF DE PECHSTROOK

Het onderzoek naar vaccins voor ernstig acuut ademhalingsyndroom (SARS) en zika werd vroegtijdig stopgezet omdat de epidemieën ten einde liepen vooraleer het vaccin op grote groepen kon getest worden. Er was in de populatie geen risico meer op besmetting, de virussen waren 'spontaan' uitgestorven. Er was dus ook geen populatie meer om in te enten en de werkzaamheid te testen. Evenmin een populatie om in te enten na mogelijke goedkeuring van het vaccin.

Diverse overheden hadden grote budgetten vrijgemaakt om hun populaties te vaccineren voor deze aandoeningen, maar trokken deze fondsen terug. Bedrijven die zich hadden geëngageerd om deze vaccins te ontwikkelen, hadden wel grote investeringen gedaan, maar bleven achter zonder inkomsten.

Het verliep anders voor het ebolavaccin. Tijdens de uitbraken van ebola in West-Afrika in 2013-2016 sloegen filantropische organisaties, overheden en farmabedrijven de handen in elkaar om te zoeken naar een effectief ebolavaccin. Ook nu was de uitbraak grotendeels bedwongen voor de effectiviteit van de vaccins uitgebreid kon worden getest. Dus ook deze vaccins dreigden op de pechstrook terecht te komen.

Enkele bedrijven zetten echter hun onderzoeksinspanningen verder zodat tijdens recentere uitbraken in Centraal-Afrika, met als zwaartepunt Congo en omliggende landen, twee vaccins konden worden ingezet op het terrein. Dit gebeurde op een ogenblik dat er nog weinig grootschalige data over de werkzaamheid van deze vaccins beschikbaar waren en door geen enkele overheid een formele goedkeuring was gegeven voor een wijdverspreid gebruik. Vanzelfsprekend werden de vaccinaties toegediend op vrijwillige basis en pas na overleg met een goedkeuring door de lokale autoriteiten, onder het toezien oog van onafhankelijke experts en in samenwerking met medische hulporganisaties die voordien al op het terrein werkten (o.a. Artsen zonder Grenzen).

Het ging enerzijds om een recombinant vaccin bestaande uit een oppervlakte-eiwit van het ebolavirus dat verpakt werd in een levend afgezwakt virus. Dit vaccin werd ontwikkeld door het Amerikaanse farmabedrijf Merck⁵⁷. Het andere vaccin was een genvaccin van het Belgische Janssen Pharmaceutica, onderdeel van de Amerikaanse groep Johnson & Johnson (J&J)⁵⁸⁻⁵⁹. De zoektocht naar het vaccin had Janssen Pharmaceutica elf jaar gekost en ruim 700 miljoen dollar (630 miljoen euro). De helft daarvan werd betaald door de Europese Commissie en de Amerikaanse overheid. Daarom schonk het bedrijf een miljoen dosissen van het vaccin gratis aan Congo en andere Afrikaanse landen⁶⁰.

Uiteindelijk werden de ebolavaccins eind 2019 goedgekeurd door het EMA, de Europese geneesmiddelenautoriteiten. Later volgden ook de Amerikaanse autoriteiten en diverse Afrikaanse landen. Hopelijk kunnen deze vaccins een volgende ebola-uitbraak afwenden.

Als de uitrol vertraging oploopt

Eenmaal een nieuw vaccin klaar is voor gebruik, stoot het op een derde hindernis: de terughoudendheid van nationale overheden om het breed uit te rollen zonder zicht te hebben op de balans tussen medische en maatschappelijke meerwaarde ten opzichte van kostprijs. Vandaag is het niet meer voldoende dat de veiligheid en werkzaamheid van een nieuw vaccin uitgebreid werden getest. Overheden willen waar voor hun geld en vragen producenten om de kosteneffectiviteit van hun nieuwe vaccin aan te tonen. Dit betekent enerzijds een berekening van de geschatte gezondheidswinst in termen van gewonnen levensjaren en gewonnen gezondheid en anderzijds de financiële prijs die de samenleving zal betalen. Vinden overheden de kostprijs te hoog ten opzichte van de gezondheidswinst, dan zal ze een nieuw vaccin niet terugbetalen en/of niet opnemen in de advieslijst voor vaccinaties. Anderzijds zullen overheden proberen om de kostprijs te drukken door producenten van gelijkwaardige vaccins tegen elkaar uit te spelen door aanbestedingen uit te schrijven waarop producenten kunnen intekenen.

Zelfs als de kostenbatenanalyse gunstig uitvalt, kan een snelle en brede introductie nog op zich laten wachten, ook in geïndustrialiseerde landen. Bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk kreeg het meningokokken-B-vaccin een goedkeuring in januari 2013. In maart 2014 werd het algemeen aanbevolen. Uiteindelijk werd pas in mei 2015 aangekondigd dat het vaccin deel zou uitmaken van het standaardvaccinatieprogramma. Het duurde dan nog eens twaalf maanden om de aanbestedingsprocedure af te ronden en de uitrol mogelijk te maken⁶¹.

Een ander voorbeeld is het rotavaccin in Vlaanderen. Het rotavirus veroorzaakt bij zuigelingen besmettelijke diarree. Tot voor de introductie van het

vaccin kwamen jaarlijks meer dan 5.000 kinderen in het ziekenhuis terecht met een ernstige rotavirusbesmetting. In 2006 werden twee levende vaccins goedgekeurd door de Europese autoriteiten. Belgisch onderzoek uit 2010-2011 toont aan dat de vaccins 91% bescherming bieden tegen ziekenhuisopname⁶². Hoewel de Belgische vaccinatiekalender deze vaccinatie aanbeveelt voor alle zuigelingen, worden de vaccins slechts gedeeltelijk terugbetaald. Dit in tegenstelling tot alle andere vaccinaties in het basisvaccinatieschema. Die zijn gratis. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de vaccinatiegraad voor het rotavirus stukken lager ligt dan voor andere kindervaccinaties²⁸.

Of een goedgekeurd vaccin uiteindelijk de weg vindt naar de burger is inderdaad vaak een kwestie van centen. Landen die niet rijk genoeg zijn om vaccins tegen de gangbare marktprijs aan te kopen, ontvangen steun van Gavi, de 'Vaccine Alliance'. Gavi is een partnerschap van Unicef, de WHO, de Wereldbank, de Bill & Melinda Gates Foundation en diverse individuele landen. Met de hulp van Gavi werden inmiddels meer dan 760 miljoen kinderen in de armste landen van de wereld gevaccineerd. Deze campagnes hebben tot nu toe naar schatting 13 miljoen levens gered⁶³.

Naast de kostprijs van het vaccin zelf, kampen veel landen met een beperkte capaciteit om hun vaccinatieprogramma's uit te breiden. De opname van een bijkomend vaccin vraagt extra gezondheids personeel en infrastructuur. Die zijn vaak niet voorhanden in landen met een gebrekkige gezondheidszorg. De uitbreiding van vaccinatieprogramma's zijn dan ook lang niet altijd een prioriteit, ondanks de steun van Gavi.

Als lokale problemen roet in het eten gooien

De vierde horde, en vaak ook 'the last mile' genoemd, is lokaal en multidimensionaal. Logistieke kwesties zoals de productie, inkoop, het vervoer en de organisatie kunnen voor problemen zorgen, zeker in moeilijk toegankelijke gebieden. Zo hebben veel vaccins slechts een beperkte houdbaarheidsdatum en moeten ze bij lage temperaturen worden vervoerd en bewaard. Het intact houden van deze koudeketen kan problematisch zijn in tropische regio's of streken waar elektriciteit niet permanent voorhanden is.

Bovendien moet intens met lokale gemeenschappen worden gewerkt om de acceptatie van vaccinaties te vergroten en misverstanden uit de weg te ruimen. Zo werden bijvoorbeeld vaccinatiecampagnes voor ebola in Midden-Afrika gehinderd doordat de bevolking zich tegen gezondheidswerkers keerde. De perceptie was dat deze artsen, verpleegkundigen en verzorgers de aanstichters waren van de ziekte. Dergelijke situaties ondermijnen het succes van vaccinatiecampagnes.

Andere lokale problemen kunnen zich voordoen op politiek vlak. Niet zelden worden vaccinatiecampagnes ingezet als politiek instrument, wat zelden ten goede komt van de brede acceptatie van vaccins. Ook politieke instabiliteit als gevolg van (gewapende) conflicten en lokale oorlogen resulteren steevast in een negatieve impact op de vaccinatiegraad. Dit leidt soms tot rampzalige uitbraken van infectieziekten onder de meest kwetsbaren. Vaak maken de strijdende partijen het hulpverleners en gezondheidswerkers zelfs onmogelijk om hun werk te doen. Op die manier worden vaccins, die tot doel hebben kinderen en volwassenen te vrijwaren van ziekte en vroegtijdig overlijden, getransformeerd tot oorlogswapens.

7. Enkele brandpunten in vaccin- onderzoek

Een universeel griepvaccin

Symptomen, epidemieën en pandemieën

We spreken van een 'griepachtig ziektebeeld' bij een acute infectie van de luchtwegen met algemene symptomen als koorts, hoofdpijn en/of spierpijn, en een gevoel van onbehagen. Meer specifieke ziektesymptomen van de luchtwegen zijn hoest, keelpijn, kortademigheid en/of neusverkoudheid. Maar niet alleen het influenzavirus veroorzaakt een griepachtig ziektebeeld, ook het adenovirus, het para-influenzavirus, het respiratoir-syncytieel virus (RSV) of het rhinovirus leiden tot deze symptomen. Er is pas met zekerheid sprake van griep, wanneer door middel van een test het griepvirus bij de patiënt is aangetoond^{64 65}.

Er is sprake van een griepepidemie als minstens 15 op de 10.000 inwoners dit griepachtig ziektebeeld vertonen. Traditioneel doet zo'n epidemie zich bij ons elk jaar voor tussen oktober en april. Meestal valt de piek in de eerste twee maanden van het jaar.

Het seizoen van 2009-2010 vormde hierop een uitzondering. In dat seizoen piekte de zogenoemde 'Mexicaanse griep' in oktober en begin november.

Men spreekt van een grieppandemie indien een griepvirusvariant de menselijke populatie binnendringt op een welbepaalde plaats in de wereld en zich van daaruit snel verspreidt over de hele wereld. Als daarenboven de variant weinig of geen immunologische gelijkenis vertoont met reeds rondwarende virusstammen, dan heeft het merendeel van de mensen geen immuniteit tegen het nieuwe virus en resulteren pandemieën soms in een groot aantal zieken en doden.

Voorbeelden van grieppandemieën zijn de Spaanse griep (1918), de Aziatische griep (1957), de Hongkonggriep (1968), de Russische griep (1977) en de Mexicaanse griep (2009). Gelukkig was de laatste pandemie eerder mild, terwijl de Spaanse griep in 1918 meer slachtoffers maakte dan de hele Eerste Wereldoorlog.

GRIEP IN BELGIË⁶⁶

- Gemiddeld worden elk jaar 500.000 mensen in België getroffen door een griepsyndroom, dus ongeveer 2 tot 8% van de bevolking.
- Een sterke griepepidemie treft ongeveer 10% van de bevolking (1.100.000 op 11 miljoen inwoners).
- Gemiddeld ontwikkelt 1 op de 1.000 grieppatiënten complicaties waarvoor een ziekenhuisopname vereist is. Dat zijn er dus jaarlijks gemiddeld 500.
- Meer dan 90% van de sterfte betreft mensen van 65 jaar of ouder.
- Het European Center for Disease Control (ECDC) schat dat een weinig virulente griepstam leidt tot 8 extra sterfgevallen per 100.000 inwoners. Bij virulente stammen kan dat oplopen tot 25 à 45.

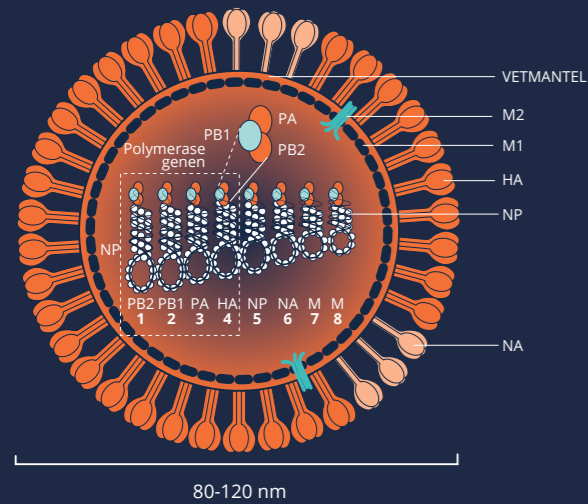
Het griepvirus

Het erfelijk materiaal van het griepvirus bestaat uit 8 RNA-moleculen. Die 8 RNA-moleculen zijn ingepakt in een mantel van eiwitten die op zijn beurt omgeven is door een ultradunne vetlaagje, de zogenaamde lipidenmantel of het lipidenmembraan⁶⁴ (zie illustratie 'Samenstelling van het griepvirus' op pagina 54). Verankerd in deze lipidenmantel zitten bij griepvirussen drie eiwitten: hemagglutinine (HA), neuraminidase (NA) en het M2-eiwit dat een kanaalstructuur vormt. Deze eiwitten bevinden zich dus aan de buitenzijde van het griepvirusdeeltje.

Het griepvirus dat bij de mens voorkomt, wordt onderverdeeld in drie types: A, B en C. De influenza A-virussen worden nog eens onderverdeeld in subtypes naar gelang de variaties die zich voordoen in de hemagglutinine- en neuraminidase-eiwitten. Er komen 16 verschillende subtypes van het HA-eiwit (H1 t/m H16) en 9 verschillende subtypes van het NA-eiwit (N1 t/m N9) voor in vogels en een beperkt aantal van die subtypes komen bij de mens voor. De Spaanse, de Russische en de Mexicaanse griep waren allen van het type H1N1. De Aziatische griep, die in 1957 opdook, was van het type H2N2 en de Hongkonggriep (1968) was van het H3N2-subtype.

De mens is lang niet het enige wezen dat door het griepvirus wordt geplaagd. Ook eenden, kippen, varkens, paarden, honden en katten krijgen af te rekenen met hetzelfde virus. Het virus kan zelfs overspringen van dier op mens en van de mens op het varken.

VOORSTELLING VAN EEN GRIEPPVIRUS MET 8 RNA-MOLECULEN.



OVER DRIFTEN EN SHIFTEN

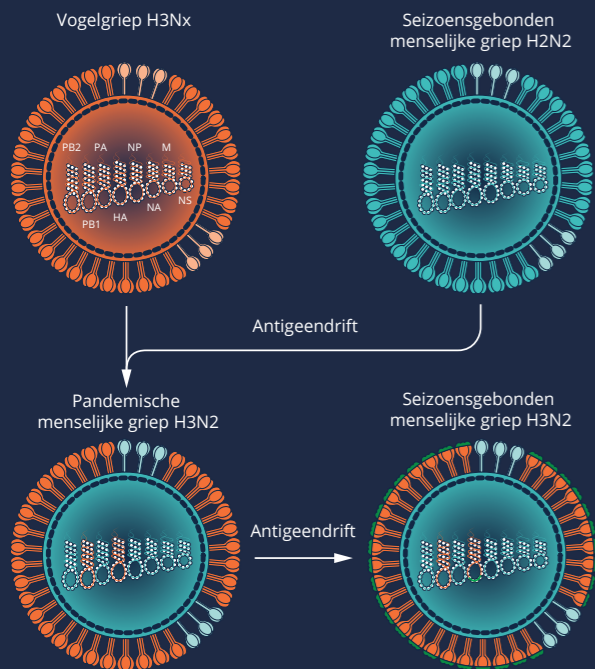
Menselijke griepvirussen evolueren heel snel omdat ze frequent nieuwe mutaties oplopen (antigene drift) of hele gensegmenten tussen virusstammen uitwisselen (antigene shift):

- *Antigene drift is het proces waarbij de RNA-moleculen van het virus lichtjes wijzigen als gevolg van spontane mutaties die leiden tot beperkte veranderingen in de hemagglutinine- en/of neuramidase-eiwitten. Deze mutaties zijn ontstaan door kopieerfoutjes bij het vermenigvuldigen van het virale RNA. De meeste van deze foutjes zijn waarschijnlijk niet nuttig of zelfs schadelijk voor het virus. De foutjes die worden ingebouwd in de genen die coderen voor het HA of NA kunnen het virus wel een belangrijk selectief voordeel opleveren.*

Ze zorgen er immers voor dat het virus het immuunsysteem kan omzeilen. Dat immuunsysteem moet telkens een nieuw antwoord opbouwen tegen het lichtjes gewijzigde virus. Dat is dan ook de voornaamste reden waarom we elk jaar opnieuw ziek kunnen worden van het griepvirus, ook al is het virus nog steeds van hetzelfde subtype, bijvoorbeeld H1N1. Er zijn immers lichte wijzigingen opgetreden in de H1- en N1-eiwitten die maken dat ons immuunsysteem ze niet (meer) efficiënt herkent.

- *Bij antigene shift ontstaan nieuwe combinaties van de 8 RNA-moleculen als gevolg van uitwisseling van RNA-moleculen tussen twee verschillende griepvirussen. Dit kan gebeuren op het moment dat een mens of dier door twee griepvirusvarianten tegelijkertijd wordt geïnfecteerd. Als de twee sets van erfelijke informatie in dezelfde gastheercel terechtkomen, vermengen die zich spontaan en ontstaan er griepvirussen met een nieuwe combinatie van de 8 RNA-moleculen. Dergelijke shifts zijn vaak de oorzaak van pandemieën.*

In het voorbeeld hiernaast zien we hoe in 1968 een co-infectie van een vogelgriepvirus H3Nx en een menselijk virus H2N2 plaatsvond. Door de uitwisseling van chromosomen ontstond een H3N2-virus met onderdelen van zowel het vogelgriepvirus als het menselijk griepvirus. Het quasi volledige gebrek aan immuniteit tegen dit virus zorgde in 1968 voor de zogenaamde pandemische Hongkonggriep omdat de eerste melding ervan in Hongkong werd gemaakt. Al is het waarschijnlijk dat de oorsprong ervan ergens op het Chinese vasteland ligt. Tot op vandaag keert de H3N2-virusstam jaarlijks terug als seizoensgriep waarbij zijn samenstelling lichtjes is gewijzigd tegenover het jaar voordien als gevolg van antigene drift.



Bron: Referentie 64.

Het griepvaccin, seizoen na seizoen

De eenvoudigste manier om griep te voorkomen, is te vaccineren. Een comité van de WHO komt jaarlijks samen om de samenstelling van het vaccin voor het volgende seizoen te bespreken. Op grond van de informatie van het Global Influenza Surveillance Network – een netwerk van griepcentra verspreid over 112 landen over de hele wereld – identificeert en karakteriseert het comité de stammen die de epidemie van het vorige jaar hebben veroorzaakt, en probeert het te voorspellen welke stammen dat in het lopende jaar zullen zijn⁶⁶. Vandaag wordt die selectie in grote mate geholpen door de uitbreiding van moleculaire technieken om rondwarende virusstammen tot in detail te karakteriseren⁶⁷.

In het vaccin voor het seizoen 2020-2021 zijn vier verschillende virusstammen opgenomen: twee influenza A-stammen (H3N2 en H1N1) en twee influenza B-stammen (Victoria en Yamagata). De in België beschikbare griepvaccins voor dit seizoen zijn allen geïnactiveerde vaccins⁶⁸. Een griepvaccin wordt normaal maar een keer per seizoen toegediend en de immunrespons is doorgaans sterk genoeg om het griepseizoen te doorstaan. In de meeste gevallen geeft het griepvaccin niet meer dan zes tot negen maanden bescherming.

Om een griepvaccin aan te maken worden de virussen in grote massa opgegroeid. Dit kan op twee manieren: in bevruchte kippeneieren of in cellen die in cultuur worden gebracht. De 'kippen-groei-technologie' gaat terug tot de jaren 1940 maar wordt nog steeds op industriële schaal toegepast. De productie van griepvaccins met behulp van cellijnen neemt echter toe. Het voordeel van dit systeem is dat

de ontwikkelingstijd van een nieuw vaccin verkort en het productiesysteem is betrouwbaarder. Na opgroei in een van beide systemen worden de virussen geïnactiveerd^{64,67}.

In sommige landen worden ook levende, verzwakte influenzavaccins gebruikt. In 2013 werd in de VS een goedkeuring gegeven aan een geheel nieuw influenzavaccin dat via recombinante DNA-technologie werd bekomen⁶⁹. De genetische code voor de HA-eiwitten van de geselecteerde influenza A- en B-stammen worden ingeplant in het genoom van baculovirussen waarmee men cellijnen infecteert. Deze cellen, die nu HA-eiwitten produceren, groeit men op waarna de geooogste HA-eiwitten worden gezuiverd en verwerkt in het vaccin. Bij de productie van dit vaccin wordt het opkweken van influenzastammen vermeden alsook het massale gebruik van bevruchte kippeneieren.

Een universeel vaccin, voor iedereen én niet langer jaarlijks

Influzavaccins kunnen op meerdere terreinen worden verbeterd⁶⁷, maar de grootste doorbraak zou zonder twijfel een universeel vaccin zijn. Een vaccin dat gedurende lange tijd bescherming biedt tegen alle griepvirussen, onafhankelijk van de HA- of NA-subtypes⁷⁰. Met andere woorden een vaccin dat kan worden ingezet zoals de huidige vaccins voor kinkhoest, bof of de mazelen⁶⁵.

Verschiedende onderzoeksgroepen, onder meer wetenschappers van VIB, verrichten onderzoek naar een universeel vaccin. In plaats van zich te focussen op de sterk immunogene, maar voortdurend veranderende delen van de virale HA- en NA-eiwitten zoeken ze naar influenza-antigenen die veel stabiel zijn en toch een goede afweerreactie opwekken. Mogelijkheden

lijken er te over: de stam van het HA-eiwit, de regio waarmee het HA-eiwit contact maakt met de gastheercel, het extracellulaire domein van het M2-eiwit of bepaalde delen van de M1 en NP-eiwitten⁷¹. Elk van deze kandidaten wordt in meerdere laboratoria intensief onderzocht. Elke kandidaat heeft zijn voor en tegenstanders^{67,72}

De Gentse VIB-wetenschappers hebben tot nu toe hun onderzoek vooral gericht op het M2-eiwit⁷³. Dit eiwit vormt een ion-kanaal dat de lipidenmantel van het virus doorboort. Het steekt met andere woorden met een extracellulair deeltje uit de lipidenmantel en is bereikbaar voor het immuunsysteem. Het M2-eiwit is echter in veel minder grote aantallen aanwezig dan het NA- en vooral het HA-eiwit. Het ligt bovendien bijna letterlijk in de schaduw van die andere eiwitten hetgeen de toegang voor het immuunsysteem beperkt.

En toch, er werd aangetoond dat antilichamen tegen dit uitwendige deel van het M2-eiwit wel degelijk de vermenigvuldiging van het virus vertragen. Door te binden aan het M2-eiwit activeren de antilichamen andere delen van het immuunsysteem (o.a. alveolaire macrofagen) die de virusdeeltjes neutraliseren⁷⁴. Al blijft die immunoreactie veel minder uitgesproken en robuust dan tegen NA- of HA-antigenen. Om de afweercapaciteit van M2 te verhogen worden alternatieve strategieën uitgedacht zoals fusie met dragereiwitten, verpakken in nanopartikels, recombinante DNA-strategieën, het aan elkaar koppelen van meerdere M2-eiwitten etc. (zie hoofdstuk 5)^{75,76}.

Proefdieren - o.a. muizen, fretten, kippen, varkens, apen, enz. - die werden gevaccineerd met het M2-eiwit bleken een afweer op te bouwen tegen zowel de virusstam waaruit het M2 afkomstig was als tegen andere stammen⁷⁷. Meerdere M2-vaccins hebben ook een eerste ronde van klinische studies bij de mens achter de rug⁷⁸. Toch is nog geen enkel M2-vaccin in een verdere onderzoeksfase geraakt. Wel wordt eraan gedacht om het M2-antigeen te mengen met andere, eveneens geconserveerde antigenen⁶⁷, of zelfs met de antigenen die we vandaag verwerken in de seizoensvaccins⁷⁷.

Mogelijk zou dit een positief effect hebben bij een volgende pandemie, want van een ding zijn we zeker: vroeg of laat zullen we opnieuw geconfronteerd worden met een nieuwe griepvaccinatie. Daarom alleen al zal de zoektocht naar langdurig beschermende griepvaccins een brandpunt blijven in vaccinonderzoek.

Hiv, een heel slim virus

Gebroken afweer

Het humaan immuundeficiëntievirus (hiv) richt zich tegen de zogenaamde CD4⁺-cellen, een groep van T-helpercellen (zie kaderstuk hoofdstuk 4 op pagina 30). Het virus dringt de CD4⁺-cellen binnen en kaapt het moleculaire machinepark van de cel voor zijn eigen reproductie (zie illustratie op pagina 58). Uiteindelijk leidt deze kaping tot de vernietiging van de CD4⁺-cel. Door de daling van het aantal CD4⁺-cellen zal het immuunsysteem minder goed functioneren en wordt de patiënt vatbaarder voor infecties. Dit proces gebeurt niet van vandaag op morgen maar kan meerdere jaren in beslag nemen⁷⁹.

Aids (verworven immuundeficiëntiesyndroom) is de laatste fase van een hiv-infectie. Het lichaam en de afweer zijn dan zodanig aangetast dat mensen zich niet langer kunnen beschermen tegen andere virussen, bacteriën, schimmels en zelfs niet tegen kanker. Banale infecties kunnen dan levensbedreigend zijn.

Toch is een hiv-diagnose vandaag geen doodsvonnis meer. De huidige hiv-medicatie geeft mensen de kans om gezond én lang te leven, zonder in het aidsstadium terecht te komen. Antivirale therapie is zeer effectief in het afremmen en zelfs volledig stilleggen van de hiv-replicatie. Althans voor personen die toegang hebben tot deze geneesmiddelen en die hun medicatieschema trouw volgen⁷⁹.

Bij optimaal gebruik van de antivirale geneesmiddelen kan de geïnfecteerde persoon zelfs het risico op hiv-overdracht vrijwel uitsluiten. Op die manier wordt medicatie een onderdeel van preventie.

Door een gebrek aan wijdverspreide hiv-tests en een beperkte toegang tot effectieve medicatie blijft

een groot deel van de wereldbevolking echter verstoken van een optimale screening en behandeling (zie kaderstuk 'Hiv en aids in België en de wereld'). Dit bemoeilijkt de bestrijding van de hiv-pandemie. Om deze te keren zijn betere preventie- en behandelingsmethoden nodig en blijft bekrachtigende informatieoverdracht een hoeksteen van effectief preventiebeleid⁷⁹.

HIV EN AIDS IN BELGIË EN DE WERELD^{80,81,82}

- *Sciensano registreerde in België 890 gediagnosticeerde hiv-infecties in 2017 wat overeenstemt met een daling van 2% in vergelijking met 2016 en met 27,5% in vergelijking met 2012.*
- *In 2017 vertegenwoordigen de diagnoses bij mannen die seks hebben met mannen 49 % van de nieuw geregistreerde hiv-infecties en de diagnoses bij heteroseksuelen 48 %. De overdracht via intraveneus drugsgebruik is uitzonderlijk in België, en werd slechts voor 1% van de hiv-diagnoses in 2017 gerapporteerd.*
- *Het aantal personen dat in België met hiv leefde in 2017, wordt geschat op iets minder dan 19.000. Dit komt overeen met een hiv-prevalentie van 1,7 personen per 1.000 inwoners. In 2017 waren er bijna 17.000 personen gediagnosticeerd en naar schatting ongeveer 2.000 niet gediagnosticeerd. Van al de personen die met hiv leven, was 10,9% zich dus niet bewust van zijn of haar besmetting.*
- *In 2019 leefden er in de wereld 38 miljoen mensen met hiv; 1,7 miljoen mensen raakten dat jaar besmet. Bijna 700.000 mensen overleden in 2019 aan aids-gerelateerde aandoeningen. Sinds het begin van de epidemie zijn meer dan 30 miljoen mensen gestorven aan deze ziekte.*
- *Eind 2019 had 67% van de mensen met een hiv-infectie toegang tot behandeling met antivirale middelen. Dit is een stijging met 33% tegenover 2009. Toch blijven nog 13 miljoen mensen met hiv verstoken van antivirale behandeling.*

Verstoort in het genoom

Hiv is een RNA-virus dat zijn RNA-genoom omzet in een DNA-molecuul van zodra het zijn gastheercel is binnengedrongen. In virologetermen spreken we van 'retrovirussen' die via 'omgekeerde transcriptie' hun RNA omzetten in DNA. Dit DNA kan vervolgens ingebouwd worden in het genoom van de gastheercel waar het afgeschreven wordt voor de productie van nieuwe virusdeeltjes. Door deze inbouw in het genoom van de gastheer is het bijzonder moeilijk om het virus uit te roeien bij mensen die geïnfecteerd zijn⁸³.

De huidige geneesmiddelen zijn erop gericht om de binding van het virus met de gastheercel te voorkomen, om de omgekeerde transcriptie te blokkeren en/of de vermeerdering van het virus af te remmen. Eenmaal het virus echter zijn DNA heeft ingebouwd, kan het daar met de huidige generatie geneesmiddelen niet uit verwijderd worden. Er zou dan een vorm van genomediting nodig zijn om de virale gen-sequentie te verwijderen. Een technologie waarnaar volop onderzoek gebeurt (zie VIB Facts Serie dossier CRISPR-Cas Genoombewerking in de geneeskunde).

Mutatiekampioen

Een belangrijke reden waarom de zoektocht naar een vaccin voor hiv/aids zo moeizaam verloopt, is de hoge mate van variatie binnen het virus als gevolg van mutaties^{84 85}. Naar schatting zou het virale genoom één fout per replicatieronde oplopen. Deze hoge foutenmarge, in combinatie met een hoge aanmaak van virusdeeltjes, leidt tot een uitgebreid aantal varianten aan hiv-deeltjes, zowel binnen het lichaam van één geïnfecteerde als bij de overdracht van de ene naar de andere persoon.

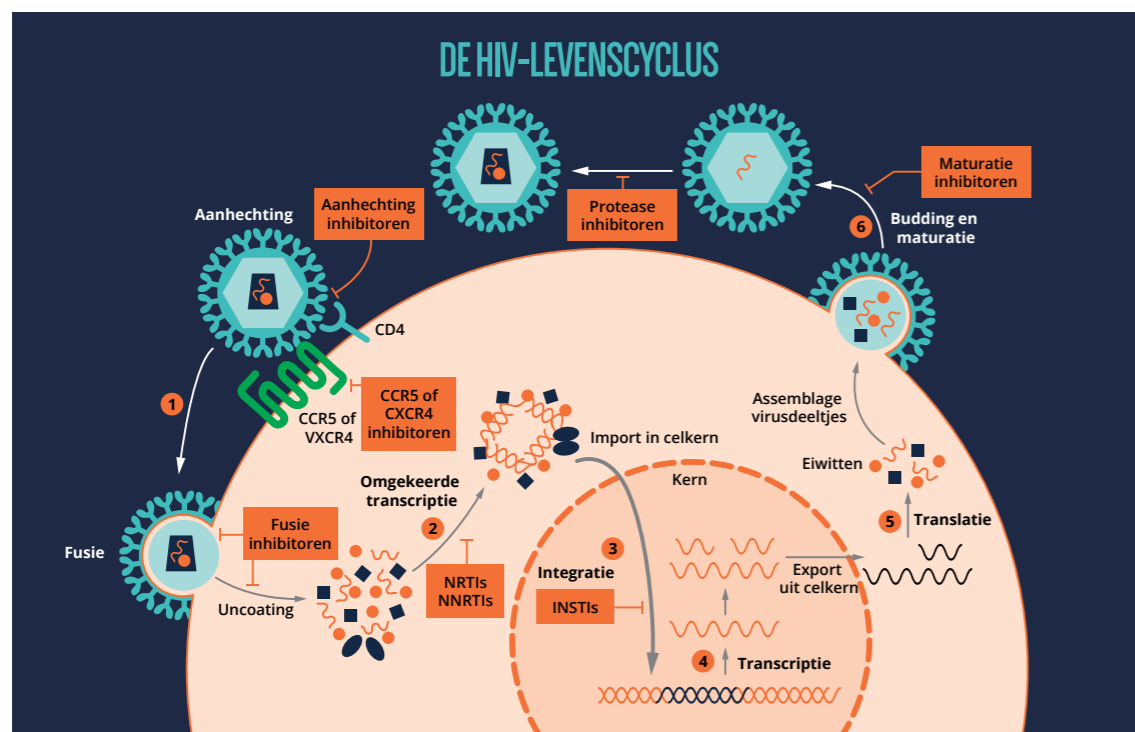
Zo is uit onderzoek gebleken dat de eiwitsequentie van het meest in het oog springende virale antigeen - het hiv-enveloppe-eiwit (env) - binnen een en dezelfde persoon elk jaar wijzigt met 0,6% tot 1%^{86 87}. Enveloppe-eiwitten tussen verschillende individuen kunnen tot 35% verschillen. Deze grote variabiliteit vormt zonder twijfel het grootste obstakel voor de ontwikkeling van preventieve vaccins⁸⁸.

Bijkomende drempels

Naast de grote sequentievariatie in het envelope-eiwit heeft hiv nog andere trucs om vaccinontwikkeling te bemoeilijken. Het virus is in staat om de meer stabiele eiwitsequenties van zijn uitwendige envelope-eiwitten af te schermen door er variabele suikergroepen op te plaatsen. Bovendien lijkt het erop dat het immuunsysteem continu moet gestimuleerd worden om een voldoende flexibele en dynamische afweer te organiseren⁸⁹.

Bovendien stelt zich de vraag wat een gewenst antwoord van het immuunsysteem is om bescherming te bieden tegen hiv? Een standaardreactie is ruim onvoldoende want mensen die besmet worden met hiv produceren sowieso een robuuste afweer met antilichamen tijdens de eerste maanden na hun besmetting. Dat antwoord blijkt echter onvoldoende om de vermeerdering van het virus op langere termijn te blokkeren⁷⁹.

Een vaccin kan wellicht alleen voldoende bescherming bieden als het erin slaagt de samensmelting tussen het virus en de gastheercel te blokkeren. Op die manier kunnen virussen niet langer in de cel terechtkomen en slagen ze er ook niet in om hun genetische materiaal in het genoom van de gastheercel in te bouwen⁷⁹.



Hiv komt zijn doelwitcellen binnen via CD4 en ofwel de CC-chemokine-receptor 5 (CCR5) ofwel CX-chemokine-receptor 4 (CXCR4) (stap 1). Na fusie en 'uncoating' wordt het virale RNA omgezet in een DNA-molecuul (stap 2). Dit wordt in de kern geïmporteerd en het virale DNA wordt vervolgens in het gastheergenoom geïntegreerd (stap 3) waar het jarenlang ongemerkt kan verblijven.

Met behulp van eiwitten van de gastheer wordt het hiv-DNA omgezet naar virale mRNA's (stap 4). Deze mRNA's worden vervolgens geëxporteerd naar het cytoplasma waar translatie plaatsvindt (stap 5) om virale eiwitten te maken en uiteindelijk nieuwe virusdeeltjes (stap 6). Elke stap - intrede, omgekeerde transcriptie van RNA naar DNA, integratie en eiwitrijping - in de hiv-levenscyclus is een potentieel doelwit voor hiv-geneesmiddelen. INSTI, integrase strand transfer inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

Bron: Referentie 79.

In klinische fase

Ondanks al die drempels zijn onderzoekers er toch al in geslaagd om via vaccinatie makaak-aapjes langdurig te beschermen tegen hiv-infectie⁹⁰. Bovendien zijn reeds een aantal klinische vaccinatiestudies bij de mens ondernomen. Het meest opvallende succes werd geboekt in de RV144-studie in Thailand met een recombinant vaccin waarbij de genetische code voor de hiv-gag, hiv-env en hiv-pol-eiwitten werd ingebouwd in het genoom van een kanariepokkenvirus. Dat virus is voor de mens onschadelijk omdat het niet in staat is zichzelf voort te planten in menselijke cellen.

Aan de studie namen 16.000 Thaise mannen en vrouwen deel. Proefpersonen kregen vier injecties met dit vaccin gevolgd door twee injecties met het env-eiwit van hiv. Na 3,5 jaar bleken de herhaalde vaccinaties te resulteren in 31% minder besmettingen⁹¹. Vooral mensen die antilichamen van het type IgG produceerden bleken beter beschermd (48%) dan mensen die alleen IgA-antilichamen aanmaakten. Bijkomende analyses toonden aan dat beide types van antilichamen met elkaar in competitie gaan. De IgG-antilichamen waren echter effectiever in het stimuleren van een virusdodende reactie door afweercellen dan de IgA-antilichamen. Als IgA-antilichamen al gebonden waren aan een virus blokkeerden ze bovendien de toegang voor IgG-antilichamen⁹².

Deze studie verwijst naar twee belangrijke leerpunten: we komen nog elke dag nieuwe dingen te weten over de interactie tussen hiv en het menselijk immuunsysteem. Die toename aan kennis is onontbeerlijk om succesvolle hiv-vaccins te ontwikkelen. Verder was deze studie, ondanks de beperkte bescherming die werd gegenereerd, toch een principiële bewijs dat vaccinatie voor hiv succesvol kan zijn. Op basis van dit principiële bewijs werden en worden bijkomende klinische studies opgezet met alternatieve strategieën om een robuustere respons teweeg te brengen. Die strategieën behelzen onder meer andere en latere vaccinboosts, de inzet van neutraliserende antilichamen en het focussen op een meer evenwichtige afweerreactie⁹³.

Daarmee zal het hiv-vaccinonderzoek zijn laatste hoofdstukken nog lang niet hebben geschreven. Hiv is en blijft een van de 'slimste' virussen waarmee we worden geconfronteerd. Een virus dat er niet alleen in slaagt om de natuurlijke afweer van een persoon gedurende vele jaren te omzeilen, maar dat ons ook voor immense uitdagingen stelt in de zoektocht naar een veilig en werkzaam vaccin.

Een COVID-19-vaccin tegen pandemische snelheid

Een markt in Wuhan

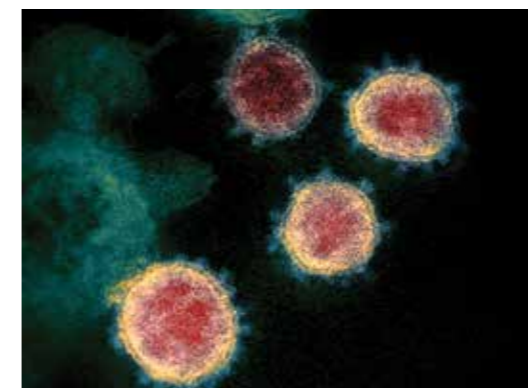
Op 30 december 2019 maakten gezondheidsautoriteiten in Wuhan, de hoofdstad van de Chinese provincie Hubei, melding van een cluster van patiënten met een longontsteking van onbekende oorzaak. Bijna alle patiënten hadden dezelfde lokale voedselmarkt bezocht. De lokale autoriteiten stonden voor een raadsel. De markt werd snel gesloten, maar de aandoening bleef zich uitbreiden. Ze ging over van mens op mens. Wat was echter de oorzaak? Wellicht een nieuw virus.

Enkele dagen later al postten virologen uit Shanghai de volledige genoomsequentie van het virus uit Wuhan op Genbank⁹⁴, een publieke internationale databank voor gen- en genoominformatie. Die informatie was ongelooflijk belangrijk: het was het startsein voor de ontwikkeling van diagnostische tests, voor de zoektocht naar geneesmiddelen en voor een wedloop naar een vaccin.

De ziekteverwekker bleek te behoren tot de coronavirussen^{95, 96}. Dit zijn enkelstrengige RNA-virussen die zo worden genoemd omwille van de krans die zich aftekent rond elk virusdeeltje. Het ging echter om een 'nieuw', alleszins ongekend virus met een genoom van 29.903 RNA-letters.

En toch was dit virus niet helemaal een onbekende. Het bleek een broertje van de eerder geïsoleerde SARS- en MERS-virussen⁹⁷. Daarom kreeg het de naam SARS-CoV-2. De ziekte die het virus veroorzaakt, noemen we sindsdien COVID-19 van 'coronavirus disease 2019'. Men neemt aan dat SARS-CoV-2 is overgegaan van dier op mens. Vermoedelijk is het virus ontstaan in een vleermuis - er zijn immers meerdere coronavirussen in vleermuizen gekend. Mogelijk waren er ook tussengastheren om de sprong van vleermuis naar mens te vergemakkelijken. Moleculaire data wijzen in de richting van schubdieren⁹⁸.

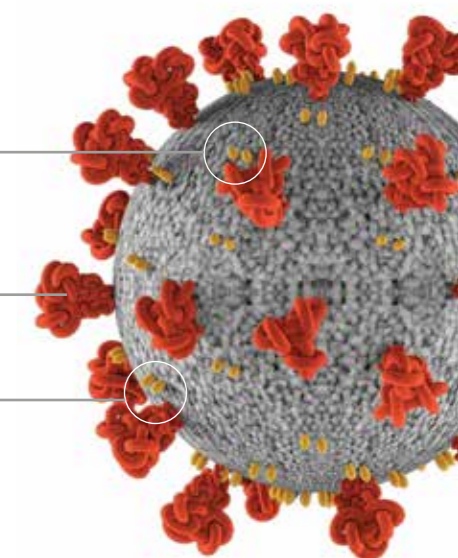
De sequentie gaf ook meteen inzicht in de eigenschappen van het virus. Onmiddellijk na de publicatie van de genoomsequentie konden onderzoekers bewijzen dat het virus via het belangrijkste eiwit aan zijn buitenzijde - het 'S'- of 'Spike'-eiwit - contact maakt met de zogenaamde ACE2-receptoren van longcellen en op die manier de cel binnendringt⁹⁸.



E-eiwit

S-eiwit of 'spike'-eiwit

M-eiwit



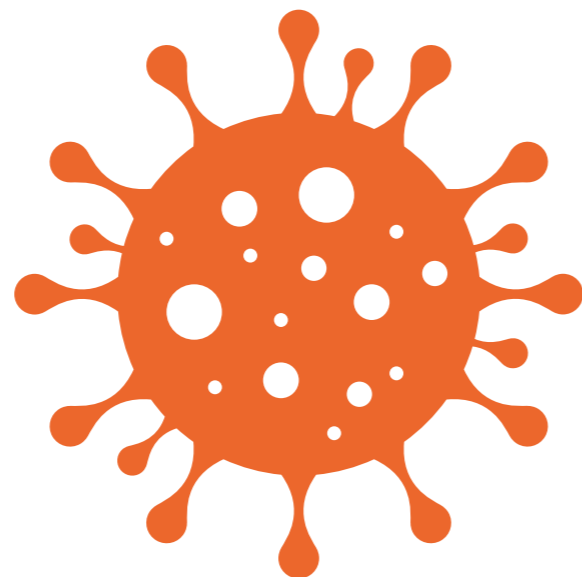
Tot in de eigen living

De rest van het verhaal heeft iedereen aan den lijve ondervonden. Door het ontbreken van enige immuniteit onder de plaatselijke bevolking in Wuhan verspreidde het virus zich razendsnel in de omgeving. Door vliegtuigreizigers - Wuhan is een wereldstad met 11 miljoen inwoners - werd het virus geëxporteerd eerst over heel China, vervolgens Azië en later Europa en de rest van de wereld.

Omdat SARS-CoV-2 zich verspreidt via druppel-infecties van mens tot mens is het belangrijk om zo weinig mogelijk mensen te zien, afstand te houden, mond- en neuskapjes te dragen en de handen te ontsmetten. Vanaf maart 2020 ging half de wereld in een vorm van collectieve quarantaine om de verspreiding van het virus af te remmen.

De symptomen van COVID-19 benaderen die van griep: koorts, droge hoest, vermoeidheid, kortademigheid, keelpijn, hoofdpijn, spierpijn, koude rillingen, misselijkheid, verstopte neus en diarree. Typisch voor COVID-19 zijn het - meestal tijdelijk - verlies van reuk- en smaak. Die eerder milde symptomen kunnen overgaan in longontsteking, bloedspuwing, trombose, blokkering van de nieren, sepsis, hart- en herseninfarct tot zelfs overlijden.

Sommige mensen die besmet worden, hebben nauwelijks last van het virus, anderen - en dan vooral ouderen - lopen het grootste risico op ernstige complicaties, op een opname in een intensieve zorgenheid of om te overlijden. Toch kan COVID-19 iedereen treffen. Er zijn ook jonge mensen overleden aan het SARS-CoV-2-virus.



Een vaccin op 12 maanden

Het was van bij het begin van de epidemie - en de latere pandemie - duidelijk dat een beschermend vaccin een sleutelrol zou spelen om de verdere verspreiding van het virus tegen te gaan. Alleen, zoals we in hoofdstuk 6 hebben geschetst, neemt de normale procedure om tot een vaccin te komen tien jaar in beslag, die tijd had de wereld niet. Daarom werd de druk op onderzoekers, vaccinontwikkelaars en overheden ontzettend groot om de normale procedures te versnellen.

Al snel ontstonden dan ook internationale samenwerkingen en overheidsmaatregelen om de ontwikkelingstermijn van COVID-19-vaccins drastisch in te korten. Daarnaast werd op meer dan één paard ingezet: tientallen academische labs, onderzoeksinstituten, ziekenhuizen, biotechnologische en farmaceutische bedrijven gingen meteen aan de slag en zetten de wedren voor een vaccin in. Sommige onderzoeksorganisaties en farmabedrijven hadden al ervaring opgedaan met SARS en MERS, andere gebruikten alternatieve platforms vanuit hun eigen vaccinexpertise.

Hoezeer kon de ontwikkelingstijd worden ingekort om tot een volwaardig COVID-19-vaccin te komen? Met 90%, maakte de Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) zich sterk⁵⁵. Als alles goed verloopt, moest het mogelijk zijn om een vaccin klaar te hebben op twaalf maanden tijd. Dus in de loop van het voorjaar 2021, voorspelde CEPI. Dat kan wel alleen als de traditionele fasen in vaccinontwikkeling en -productie, die normaal achter elkaar lopen, nu in parallel gebeuren (zie illustratie op pagina 64). Bovendien zouden onderzoekers, industrie en overheid de handen in elkaar moeten slaan en kort op de bal spelen zodat geen dag, uur of minuut verloren gaat aan onnodige administratieve formaliteiten⁵².

TRADITIONEEL PARADIGMA VAN VACCINONTWIKKELING – 5 TOT 10 JAAR⁵²



PANDEMIEPARADIGMA: OVERLAPPENDE FASEN, ONTWIKKELING < 1 JAAR



Verskil tussen traditionele vaccinontwikkeling en ontwikkeling met een pandemisch paradigma

Het pandemische paradigma vereist dat er meerdere activiteiten tegelijkertijd worden uitgevoerd met een financieel risico voor ontwikkelaars en fabrikanten zonder te weten of het kandidaat-vaccin veilig en effectief zal zijn. Dit betekent ook een zeer vroege opschaling van de productie naar commerciële schaal voordat een klinisch 'proof of concept' wordt vastgesteld.

En inderdaad, de ontwikkeling van een COVID-19-vaccin nam een bijzonder hoge vlucht. Midden november 2020 rapporteerde de WHO over 212 COVID-19-vaccins in ontwikkeling¹⁰⁰. De meeste vaccins, 164, bevonden zich nog in preklinische fase, toch hadden 48 kandidaatvaccins al de stap gezet naar de klinische fase. Elf vaccins (zie tabel hieronder) zaten midden november in een fase 3 klinisch onderzoek. In deze fase wordt de effectiviteit van de vaccins getest bij grote groepen mensen (duizenden tot tienduizenden). Het zijn placebogecontroleerde studies waarbij een deel van de vrijwilligers een echt vaccin krijgt en een ander deel een nep- of placebovaccin. Door de uiteindelijke infectiegraad en ziektesymptomen tussen beide groepen te vergelijken, kan men nagaan hoe werkzaam het vaccin is.

Bij de elf vaccins die het verst zijn gevorderd vinden we onder meer vier Chinese vaccins (twee ervan van hetzelfde Chinese staatsbedrijf, Sinopharm), een uit Rusland en een aantal van Europese of Amerikaanse bedrijven/onderzoeksinstituten. Tot deze laatste behoren de vaccins van Oxford University Hospitals/Astra Zeneca, Moderna/de Amerikaanse overheid (NIAID), BioNTech/Pfizer en Janssen Pharmaceutica (JNJ).

BioNTech/Pfizer, Moderna en Gamaleya maakten in de eerste helft van november 2019 al interimresultaten van hun fase 3-studies bekend. Hieruit bleek dat zij een bescherming van 90% tot 95% zouden bieden. Het Oxford/AstraZeneca-vaccin bood een bescherming tussen 60% en 90%, afhankelijk van de toegediende dosis.

De verschillende vaccins gebruiken andere technologieën. Vooral de Chinese vaccins baseren zich op geïnactiveerde SARS-CoV-2-virussen. Het Russische en de Westerse vaccins gebruiken recombinante DNA-technieken en/of genvaccintechnologie.

De samenstelling en het ontwikkelingspad van de BioNTech/Pfizer-vaccin en het Janssen Pharmaceutica-vaccin worden als voorbeeld verder toegelicht in kaderstukken op pagina 67 en 68.

BELGIË IN HET COVID-19-VACCINLANDSCHAP

Het Oxford/AstraZeneca-vaccin zag het levenslicht in de universitaire ziekenhuizen in Oxford met aan het hoofd de Belg Bruno Holthof. Bovendien doet de Brits-Zweedse farmareus AstraZeneca voor de grootschalige productie van het vaccin een beroep op technologie en ingrediënten van het Belgische bedrijf Novasep¹⁰¹.

Het Amerikaanse farmabedrijf Pfizer werkt samen met het Duitse BioNTech en het Chinese Fosun Pharma aan een genvaccin voor COVID-19. Het vaccin zal mogelijk op grote schaal worden geproduceerd in de Pfizer-vestiging in Puurs¹⁰¹. Bij de ontwikkeling van het Janssen Pharmaceutica/JNJ-vaccin zijn verschillende van de Benelux-vestigingen van JNJ ingeschakeld. Het bedrijf maakte een educatieve videoserie 'The Road to a Vaccine' met de betrokken wetenschappers aan het woord¹⁰².

Het UZ Gent was een van de Europese ziekenhuizen dat het RNA-vaccin van het Duitse CureVac testte op gezonde vrijwilligers in een fase 2b-studie. Vanaf de tweede COVID-19-golf werd het ziekenhuis betrokken bij meerdere klinische studies¹⁰¹.

DE VERST GEVORDERDE COVID-19-VACCINS (BRON WHO - OP 17 NOVEMBER 2020) (REF 100)

Producent	Vaccinplatform	TYPE VACCIN; NAAM	Doses; toediening	Bescherming fase 3 studie (op 17/11/2020)
BioNTech/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNA; BNT162b2	2; 0 en 28 dagen	95% (interim resultaten)
Moderna/NIAID	RNA	LNP-geëncapsuleerde mRNA; mRNA-1273	2; 0 en 28 dagen	95% (interim resultaten)
University of Oxford/AstraZeneca	Genvaccin	ChAdOx1-S; AZD 1222	2; 0 en 28 dagen	60% tot 90% (interim resultaten)
Janssen Pharmaceutica	Genvaccin	Adenovirus Type 26 vector	1 2; 0 en 56 dagen	Lopende
Novavax	Eiwit-subeenheid	SARS-CoV-2 glycoproteïne nanodeeltje met adjuvans	2; 0 en 12 dagen	Lopende
Sinovac	Geïnactiveerd	Geïnactiveerd	2; 0 en 14 dagen	Lopende
Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products	Geïnactiveerd	Geïnactiveerd	2; 0 en 21 dagen	Lopende
Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products	Geïnactiveerd	Geïnactiveerd	2; 0 en 21 dagen	Lopende
Bharat Biotech	Geïnactiveerd	Volledig geïnactiveerd virusdeeltje	2; 0 en 28 dagen	Lopende
CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biological Products	Genvaccin	Adenovirus Type 5 Vector	1	Lopende
Gamaleya Research Institute	Genvaccin	Adenogebaseerd (rAd26-S+rAd5-S) Sputnik V	2; 0 en 21 dagen	92,5% (interim resultaten)

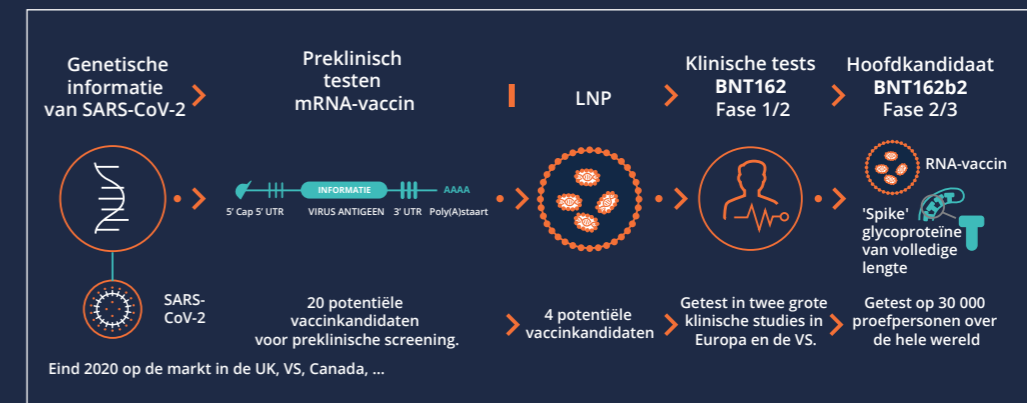
HOE KWAM HET BNT162B2-VACCIN VAN BIONTECH/PFIZER TOT STAND?

SARS-CoV-2-coronavirussen bestaan uit ronde virale deeltjes bedekt met eiwitten - de spike eiwitten - die uit hun oppervlak steken (zie figuur SARS-CoV-2: model in beeld op pagina 61). Deze spikes geven het virus zijn kroonvormig uiterlijk. Met deze uitstekende eiwitten binden de virussen zich aan menselijke cellen, waarna ze zich een weg banen naar binnen. In de cel wordt hun genetisch materiaal - een RNA-molecule - afgeschreven en worden nieuwe virussen gevormd.

Het BioNTech/Pfizer-vaccin bestaat uit een kort segment genetisch materiaal, boodschapper-RNA, dat de instructies om een onschuldige versie van deze spike-eiwitten aan te maken. Het boodschapper-RNA wordt verpakt in ultrakleine vetdruppeltjes, zogenaamde LNPs, wat staat voor Lipide Nanopartikels. Deze LNPs beschermen het RNA tegen afbraak maar zorgen er ook voor dat het RNA makkelijker wordt opgenomen door de cellen van ons lichaam. Eenmaal in de cel wordt het boodschapper-RNA vertaald in spike-eiwitten waartegen afweercellen in actie komen. Bij een latere besmetting met het echte SARS-CoV-2-virus zullen deze afweercellen de spike-eiwitten op het virus erkennen en blokkeren.

In tegenstelling tot bijvoorbeeld levende vaccins bevatten deze RNA-vaccins zelf geen virus.

Het vaccin van Moderna is met dezelfde technologie ontwikkeld.



Uitgaande van de genetische sequentie-informatie van het SARS-CoV-2-virus werden 20 kandidaat RNA-vaccins ontworpen. Deze ondergingen preklinische studies waarna vier kandidaten werden verpakt in lipide-nanopartikels (LNPs) die alle vier werden getest in fase 1/2 klinische studies. Met één van die kandidaten - BNT162b2 - werd verdergegaan in fase 2/3 klinische studies¹⁰³.

HOE KWAM HET VACCIN VAN JANSSEN PHARMACEUTICA/J&J TOT STAND?

Janssen Pharmaceutica heeft voor haar vaccin gericht tegen het SARS-CoV-2-virus het zogenaamde AdVac-technologische platform gebruikt dat ze oorspronkelijk voor haar ebolavaccin heeft ontwikkeld. Het komt erop neer dat Janssenonderzoekers de genetische code voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 hebben ingebouwd in een genetische gewijzigd adenovirus. Het adenovirus dient met andere woorden als een vector, een transportmiddel, om een stukje genetische code van het SARS-CoV-2-virus in cellen van ons lichaam te brengen.

Adenovirussen kennen we van eerder onschuldige aandoeningen als verkoudheden. Bovendien werd het gebruikte adenovirus nog verder verzwakt door er genetische wijzigingen in aan te brengen.

Eenmaal geïnjecteerd in het lichaam, gaan lichaamscellen spike-eiwitten produceren waartegen onze afweer in het verweer komt. Van het AdVac-platform weten we dat het niet alleen leidt tot een respons met antilichamen, er worden ook B-geheugencellen gevormd evenals T-helpercellen en cytotoxische T-cellen (zie hoofdstuk 5).

Door die brede immunrespons is het mogelijk dat voor dit vaccin slechts één inenting nodig is.

Het AZD 1222-vaccin van de University of Oxford/AstraZeneca en het Russische Sputnik V-vaccin maken eveneens gebruik van adenovirussen als vector.



Welk van deze vaccins u als lezer zal toegediend krijgen, of inmiddels heeft toegediend gekregen, is op het ogenblik van de redactie van dit dossier (november 2020) moeilijk te zeggen. Veel zal afhangen van de resultaten in de grootschalige fase 3-studies, van de productiecapaciteit van de bedrijven om voldoende doses aan te maken, van de beslissing van de Europese Unie bij welke producenten ze vaccins zal aanmaken en van de manier waarop overheden de vaccins zullen verdelen onder de bevolking¹⁰⁴.

Maar dat iedereen betrokken bij de ontwikkeling van vaccins zijn of haar uiterste best heeft gedaan om zo snel mogelijk vaccins voor COVID-19 beschikbaar te maken, is wel duidelijk.

Omdat de vorderingen in het COVID-19-onderzoek razendsnel verlopen, verwijzen we u door naar een VIB-webpagina die de vinger aan de pols houdt van de meest recente ontwikkelingen: <https://vib.be/nl/covid-19-onderzoek-vib>.

Conclusies

Ongeacht welk geschiedenisboek je openslaat, je raakt er snel van overtuigd dat het lot van de mensheid bepaald werd door strijd, oorlog, opstanden, revoluties en politiek. Het zwaard, de kogel en de macht, dus. Maar is dat wel zo, vragen Rudy Burgmeijer en Karel Hoppenbrouwers zich af in 'Handboek vaccinaties, theorie en uitvoeringspraktijk', hét referentiewerk over vaccinaties in het Nederlandse taalgebied¹⁰⁵. Nee, hoor je hen schrijven: noodlottige pandemieën hebben minstens een even groot aandeel in de geschiedenis van de mensheid.

Hun argumentatie: "De roemruchte Han Dynastie in China kwam in 220 na Christus aan haar einde mede door de pest, binnengebracht door indringers uit het noorden van het land. Een belangrijke oorzaak van de val van het Romeinse Rijk was in 160 na Christus de Antoniusplaag waarbij zeven miljoen Romeinen het leven lieten door een combinatie van pest, pokken en mazelen. In het begin van de 12de eeuw stierf een kwart tot de helft van de Europese bevolking aan de pest, zodat er niemand meer overbleef om oorlog te voeren of het economische en sociale leven op peil te houden. En dan zijn er nog Columbus en zijn manschappen die acht miljoen mensen in het Caraïbisch gebied de dood injoegen door hen pokken, influenza, tuberculose en gonorrhoe cadeau te doen. Of Hernando Cortez die pokken en mazelen introduceerde in Zuid-Amerika waaraan uiteindelijk 95% van de Azteekse bevolking is overleden. Of dichterbij huis was er de Spaanse griep. Met een dodentol van 9 miljoen heeft de Eerste Wereldoorlog de reputatie meer slachtoffers gemaakt te hebben dan welke andere oorlog ooit. Maar de Spaanse griep van 1918 overtrof dat aantal ruimschoots met een geschatte sterfte van 22 tot 40 miljoen slachtoffers wereldwijd¹⁰⁵.

Zuiver water, sanitaire voorzieningen en vaccins tegen infectieziekten hebben ervoor gezorgd dat de geschiedenis van de mensheid voorgoed gewijzigd is. En daarmee belanden we bij de eerste zin van het voorwoord van dit dossier geschreven door prof. dr. Peter Piot, internationaal wellicht de bekendste Belgische viroloog. Ook Piot stelt onomwonden dat vaccinaties tegen infectieziekten een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de geschiedenis van de mensheid.

COVID-19 laat echter zien dat we op onze hoede moeten blijven. De strijd is verre van gestreden. Nieuwe virussen, bacteriën of andere micro-organismen brengen nieuwe gevaren met zich mee. In minder dan een jaar slaagde het SARS-CoV-2-virus erin om 53,7 miljoen mensen te besmetten en 1,3 miljoen dodelijke slachtoffers te maken¹⁰⁶. En de tellers blijven oplopen. Onze grootste hoop om dit virus te lijf te gaan, en terug te keren naar het 'normale leven', ligt bij een ongezien snelle ontwikkeling van COVID-19-vaccins. Een opdracht waarin onderzoekers, artsen, farmaceutische bedrijven en overheden – bij het schrijven van dit dossier – ook lijken te slagen. Een vaccin ontwikkelen en verspreiden binnen een termijn van één tot anderhalf jaar werd voor COVID-19 onmogelijk geacht. Het waarom wordt in dit dossier omstandig uitgelegd. Een wereldwijde inspanning van honderden,

misschien wel duizenden professionals, heeft ervoor gezorgd dat wat onmogelijk leek, toch haalbaar was.

Terwijl de schijnwerpers volop op de COVID-19-vaccins staan, vergeten we misschien al het andere goede dat vaccinaties ons hebben gebracht. Van het wereldwijd uitroeien van de pokken, en binnenkort ook van polio, tot het indammen van ziekten als mazelen, difterie, meningitis, tetanus, gele koorts, pneumokokkenziekte, enzovoort. Dit alles leidt tot minder ziekte en minder lijden, langer leven met meer levenskwaliteit, minder ziektekosten, meer economische activiteit door minder absentisme op school en het werk. Kortom, talrijke vaccinologen, epidemiologen, virologen en gezondheidseconomen komen, met cijfers in de hand, tot het besluit dat vaccinatie één van de beste investeringen in de gezondheidszorg was die we ooit hebben gedaan.

De geschiedenis van de vaccinologie, die in dit dossier terloops wordt beschreven in diverse kaderstukken, maakt niet alleen duidelijk dat vaccins in de voorbije honderd jaar ziekte en dood hebben teruggedrongen, maar ze toont ook aan dat in dezelfde periode deze tak van de gezondheidszorg van 'ambachtelijke' geneeskunde is uitgegroeid tot een hoog innovatieve wetenschap waarin gebruik wordt gemaakt van de meest moderne technieken uit de genetica, immunologie, scheikunde en farmacologie¹⁰⁵.

En toch liggen er nog heel belangrijke uitdagingen voor ons¹. Willen we iedereen die gebaat is bij vaccinaties bereiken, dan zal elk land en elke internationale organisatie die zich bezighoudt met gezondheid, van vaccins een topprioriteit moeten maken. Niet alleen moet er meer structurele financiering komen voor vaccinonderzoek, prioritaire vaccins zullen ook beter moeten worden verdeeld, vooral in landen die hiervoor onvoldoende middelen en infrastructuur hebben. Dat zal leiderschap vragen van beleidsmakers, goodwill van de vaccin- en farmaceutische industrie en creativiteit van onderzoekers, artsen en gezondheidswerkers.

Vaccinatieprogramma's kunnen effectiever worden als ze rekening houden met de lokale context, specifieke behoeften, culturele bijzonderheden en karakteristieke omstandigheden waarin kwetsbare populaties zich bevinden. Dat vraagt microplanning, een adaptieve aanpak en innovatieve inspanningen om vaccinatieprogramma's op een doordachte manier te integreren in de gezondheidszorg, het onderwijs en de ouderenzorg. Dat een geïntegreerde aanpak van vaccinaties in welbepaalde sectoren buiten de gezondheidszorg succesvol kan zijn, bewijzen onze eigen vaccinatieprogramma's voor kinderen en jongeren die via de CLB's geïntegreerd zijn in het onderwijs. Zij bereiken hoge vaccinatiegraden. Een ander voorbeeld zijn woonzorgcentra die een veel hogere vaccinatiegraad voor de jaarlijkse seizoensgriep halen dan bij ouderen die thuis blijven wonen.

Het behalen van hoge vaccinatiegraden is nodig om groepsimmunitet te bekomen. Hierdoor worden ook mensen die zich - om welke reden dan ook - niet (kunnen) laten vaccineren, eveneens beschermd. Op die manier is vaccineren een vorm van solidariteit tegenover kwetsbare mensen. Ook dat concept moeten we beter laten doordringen bij het brede publiek.

Meteen komen we bij het meest gevoelige actiedomein: het vertrouwen in vaccinaties opkrikken. Ondanks de vele successen van vaccinaties, groeit er bij het publiek een zeker wantrouwen tegen vaccins. Dat is opmerkelijk en wellicht liggen hieraan tal van factoren ten grondslag. Die hebben we slechts oppervlakkig besproken in dit dossier, omdat dit over dit thema al boeken zijn vol gepend. Willen we de huidige vaccinatiegraden doen toenemen (of minstens behouden), zowel in ons eigen land als wereldwijd, zullen we veel meer rekening moeten houden met de sociale, historische en politieke realiteit binnen diverse doelgroepen. Louter informatie geven, is onvoldoende als tegengif voor de terughoudendheid van mensen om zich tijdig te laten vaccineren. Een nieuwe taal en een nieuw model van engagement met het publiek zal hiervoor nodig zijn. Dat begint bij beter luisteren naar het publiek en prompt en adequaat reageren op zorgen, vragen, onzekerheden en valse waarheden.

Die nieuwe relatie met het publiek houdt ook in dat we lokale, buurt- en burgergerichte capaciteit moeten opbouwen, dat we digitale communicatie omarmen en nieuwe partners engageren. Daarbij moeten we creatief uit de hoek durven komen. Zo is in het aanpakken van de aarzeling rond poliovaccinatie de steun van religieuze en traditionele leiders van onschatbare waarde geweest. In sommige Europese landen had het inzetten op sociale media van tienermeisjes en influencers een positief effect op de opname van de HPV-vaccinatie. Het kan werken, maar het vraagt een ander soort inspanning dan we vandaag gewoon zijn.

Afsluiten doen we dit dossier met de woorden van prof. dr. Peter Piot waarmee we begonnen zijn: "Vaccinaties moeten ook in de toekomst een van de beste investeringen in de gezondheidszorg blijven. Dat kan alleen door van vaccinaties een blijvende prioriteit te maken, in het onderzoek, in de industrie, de volksgezondheid en de samenleving."

En dat betekent dat iedereen daarin een verantwoordelijkheid heeft.

Referenties

- 1 Piot P, Larson HJ, O'Brien KL, N'kengasong J, Ng E, Sow S, Kampmann B. Immunization: vital progress, unfinished agenda. *Nature*. 2019 Nov;575(7781):119-129. doi: 10.1038/s41586-019-1656-7.
- 2 World Health Organization. Vaccines and Diseases. <https://www.who.int/immunization/diseases/en/>, aug 2020.
- 3 Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr;20(4):229-238. doi: 10.1038/s41577-019-0244-2.
- 4 Engelen F. De bijzondere geschiedenis van het vaccin. *EOS Wetenschap*. 13 April 2020.
- 5 Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969 Apr;89(4):405-21. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120954.
- 6 Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Dec 16;23(3):189-95. doi: 10.1128/CVI.00609-15.
- 7 Vlaamse overheid. Basisvaccinatieschema. <https://www.laatjevaccineren.be/basisvaccinatieschema>
- 8 Munoz FM, Van Damme P, Dinleyici E, Clarke E, Kampmann B, Heath PT, Levy O, Leuridan E, Cutland C, Sobanjo-Ter Meulen A, Marchant A. The Fourth International Neonatal and Maternal Immunization Symposium (INMIS 2017): Toward Integrating Maternal and Infant Immunization Programs. *mSphere*. 2018 Nov 7;3(6):e00221-18. doi: 10.1128/mSphere.00221-18.
- 9 Vlaamse Overheid. Vaccins en ziektes. <https://www.laatjevaccineren.be/ziektes>
- 10 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Nederland. Beschermen tegen infectieziekten. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/infectieziekten>
- 11 Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):e420-e428. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
- 12 Vlaams Parlement en viWTA. Dossier 15. Een prik voor het leven. 2008.
- 13 Lernout T, Theeten H, Leuridan E, Van Damme P. Do vaccines save lives? Yes they do! *Acta Med Port*. 2014 Mar-Apr;27(2):160-2.
- 14 World Health Organization (WHO) Poliomyelitis. <https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis>
- 15 The Centers for Disease Control and Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1482-3.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Apr 2;48(12):243-8.
- 17 World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011-2020 https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/ (2013).
- 18 Bill & Melinda Gates Foundation. The Goalkeepers Report <https://www.gatesfoundation.org/goalkeepers/report> (2018).
- 19 World Health Organization. Children: reducing mortality. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
- 20 Reed G, Galindo MA. Cuba's National Immunization Program. *MEDICC Review*, 2007 Fall, 9 (1): 5-7.
- 21 Ambrón LL, Torres LIE, Carreras AP, Santana BMG, Sardiña MÁG, Aguirre SR, Fuentes AT. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016 [Cuban experience in immunization, 1962-2016] *Experiência cubana em imunização, 1962-2016*. *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Apr 24;42:e34. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2018.34.
- 22 Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, Bwanaali T, Mumbo E, Kamau T, Sharif SK, Scott JA. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health*. 2014 Jul;2(7):e397-405. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70224-4.
- 23 Ojal J, Flasche S, Hammitt LL, Akech D, Kiti MC, Kamau T, Adetifa I, Nurhonen M, Scott JAG, Auranen K. Sustained reduction in vaccine-type invasive pneumococcal disease despite waning effects of a catch-up campaign in Kilifi, Kenya: A mathematical model based on pre-vaccination data. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4561-4568. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.019.
- 24 Gessner BD, Kaslow D, Louis J, Neuzil K, O'Brien KL, Picot V, Pang T, Parashar UD, Saadatian-Elahi M, Nelson CB. Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine*. 2017 Nov 1;35(46):6255-6263. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.048.
- 25 Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Feb;35(2):199-207. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1086.
- 26 Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, Mirelman A, Franklin H, Friberg IK, Tam Y, Walker N, Clark A, Ferrari M, Suraratdecha C, Sweet S, Goldie SJ, Garske T, Li M, Hansen PM, Johnson HL, Walker D. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1;95(9):629-638. doi: 10.2471/BLT.16.178475.
- 27 Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, Lee BW, Lolekha S, Peltola H, Ruff TA, Santosham M, Schmitt HJ. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb;86(2):140-6. doi: 10.2471/blt.07.040089.
- 28 Vandermeulen C, Hoppenbrouwers K, Roelants M, Theeten H, Braeckman T, Maertens K, Blaizot S, Van Damme P. Studie van de vaccinatiegraad in Vlaanderen. 2016. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Vaccinatiegraadstudie%202016.pdf>
- 29 Devos C, Cordon A, Lefèvre M, Obyn C, Renard F, Bouckaert N, Gerkens S, Maertens de Noordhout C, Devleeschauwer B, Haelterman M, Léonard C, Meeus P. Performance of the Belgian health system - report 2019 - Supplement. *Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*. 2020. p. 379-385. KCE Reports 313S. D/2020/10.273/36.
- 30 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bijwerkingen van vaccinaties. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/bijwerkingen>
- 31 Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019 Sep 24;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6.
- 32 Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Sept 1. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30442-4
- 33 Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ*. 2004 Jan;82(1):16-23. Epub 2004 Feb 26.
- 34 Jorba J, Diop OM, Iber J, Henderson E, Zhao K, Sutter RW, Wassilak SGF, Burns CC. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Oct 26;67(42):1189-1194. doi: 10.15585/mmwr.mm6742a5.
- 35 Van Damme P, De Coster I, Revets H, Bandyopadhyay AS. Poliopolis. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):115. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31516-8.

- 36 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Mazelen in Nederland en in Europa. <https://www.rivm.nl/mazelen/mazelen-in-nederland> en <https://www.rivm.nl/mazelen/mazelen-in-europa>
- 37 Sciensano. Tussentijdse analyse mazelen in België. 1/1-30/09/2019. <https://www.sciensano.be/nl/biblio/tussentijdse-analyse-mazelen-belgie-1-1-30-09-2019>
- 38 Larson HJ. Stuck - how vaccine rumours start, and why they don't go away. Oxford University Press. 2020.
- 39 Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Mar;15(3):149-59. doi: 10.1038/nri3802.
- 40 Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 41 Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
- 42 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- 43 Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):1018-28. doi: 10.1056/NEJMoa063842.
- 44 Ulmer JB, Valley U, Rappuoli R. Vaccine manufacturing: challenges and solutions. *Nat Biotechnol*. 2006 Nov;24(11):1377-83. doi: 10.1038/nbt1261.
- 45 Kay E, Cuccui J, Wren BW. Recent advances in the production of recombinant glycoconjugate vaccines. *NPJ Vaccines*. 2019 May 1;4:16. doi: 10.1038/s41541-019-0110-z.
- 46 Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K. Handboek vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk. Van Gorcum Uitgeverij. 2011.
- 47 HogenEsch H, O'Hagan DT, Fox CB. Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. *NPJ Vaccines*. 2018 Oct 10;3:51. doi: 10.1038/s41541-018-0089-x.
- 48 Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med*. 2013 Dec;19(12):1597-608. doi: 10.1038/nm.3409.
- 49 Porter KR, Raviprakash K. DNA Vaccine Delivery and Improved Immunogenicity. *Curr Issues Mol Biol*. 2017;22:129-138. doi: 10.21775/cimb.022.129.
- 50 Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):313-29. doi: 10.1586/14760584.2016.1124762.
- 51 Fuller DH, Berglund P. Amplifying RNA Vaccine Development. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2469-2471. doi: 10.1056/NEJMcibr2009737.
- 52 Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630.
- 53 Gouglas D, Thanh Le T, Henderson K, Kaloudis A, Danielsen T, Hammersland NC, Robinson JM, Heaton PM, Røttingen JA. Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. *Lancet Glob Health*. 2018 Dec;6(12):e1386-e1396. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30346-2.
- 54 Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):840-2. doi: 10.1038/453840a.
- 55 Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI). New vaccines for a safer world. www.cepi.net
- 56 Kaslow DC, Black S, Bloom DE, Datla M, Salisbury D, Rappuoli R. Vaccine candidates for poor nations are going to waste. *Nature*. 2018 Dec;564(7736):337-339. doi: 10.1038/d41586-018-07758-3.
- 57 Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, Carroll MW, Dean NE, Diatta I, Doumbia M, Draguez B, Duraffour S, Enwere G, Grais R, Gunther S, Gsell PS, Hossmann S, Watle SV, Kondé MK, Kéïta S, Kone S, Kuisma E, Levine MM, Mandal S, Mauget T, Norheim G, Riveros X, Soumah A, Trelle S, Vicari AS, Røttingen JA, Kieny MP. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):505-518. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32621-6.
- 58 Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, Praygod G, Shukarev G, Manno D, Kapiga S, Grosskurth H, Kalluvya S, Bockstal V, Anumendem D, Luhn K, Robinson C, Douoguih M, Watson-Jones D. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccination Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis*. 2019 Jun 5;220(1):46-56. doi: 10.1093/infdis/jiz070.
- 59 Mutua G, Anzala O, Luhn K, Robinson C, Bockstal V, Anumendem D, Douoguih M. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccine Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis*. 2019 Jun 5;220(1):57-67. doi: 10.1093/infdis/jiz071.
- 60 Schoofs N. Half Miljoen Congolezen krijgen gratis Belgisch ebolavaccin. De Standaard, 6 november 2019.
- 61 Findlow J. Vaccines for the prevention of meningococcal capsular group B disease: What have we recently learned? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(1):235-8. doi: 10.1080/21645515.2015.1091131.
- 62 Agentschap Zorg en Gezondheid. Vaccinatie tegen rotavirus. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie%20tegen%20rotavirus%2008072013.pdf>
- 63 Gavi, the Vaccine Alliance. www.gavi.org.
- 64 Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 28;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- 65 VIB Fact Series Griep. <https://www.yumpu.com/nl/document/read/31159666/facts-series-griep-vib>.
- 66 Sciensano. Influenza, cijfers. <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/influenza/cijfers>
- 67 Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med*. 2019 Feb;25(2):212-220. doi: 10.1038/s41591-018-0340-z.
- 68 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2020-2021. Mei 2020. HGR nr. 9581.
- 69 Centers for Disease Control and Prevention. Flublok seasonal influenza (flu) vaccine. CDC https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm (2017).
- 70 Paules CI, Marston HD, Eisinger RW, Baltimore D, Fauci AS. The Pathway to a Universal Influenza Vaccine. *Immunity*. 2017 Oct 17;47(4):599-603. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.007.
- 71 Rajão DS, Pérez DR. Universal Vaccines and Vaccine Platforms to Protect against Influenza Viruses in Humans and Agriculture. *Front Microbiol*. 2018 Feb 6;9:123. doi: 10.3389/fmicb.2018.00123.
- 72 Wei CJ, Crank MC, Shiver J, Graham BS, Mascola JR, Nabel GJ. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Apr;19(4):239-252. doi: 10.1038/s41573-019-0056-x. Epub 2020 Feb 14.
- 73 Neiryck S, Deroo T, Saelens X, Vanlandschoot P, Jou WM, Fiers W. A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein. *Nat Med*. 1999 Oct;5(10):1157-63. doi: 10.1038/13484.
- 74 El Bakkouri K, Descamps F, De Filette M, Smet A, Festjens E, Birkett A, Van Rooijen N, Verbeek S, Fiers W, Saelens X. Universal vaccine based on ectodomain of matrix protein 2 of influenza A: Fc receptors and alveolar macrophages mediate protection. *J Immunol*. 2011 Jan 15;186(2):1022-31. doi: 10.4049/jimmunol.0902147.
- 75 Kolpe A, Schepens B, Fiers W, Saelens X. M2-based influenza vaccines: recent advances and clinical potential. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Feb;16(2):123-136. doi: 10.1080/14760584.2017.1240041.
- 76 Tao W, Hurst BL, Shakya AK, Uddin MJ, Ingle RS, Hernandez-Sanabria M, Arya RP, Bimler L, Paust S, Tarbet EB, Gill HS. Consensus M2e peptide conjugated to gold nanoparticles confers protection against H1N1, H3N2 and H5N1 influenza A viruses. *Antiviral Res*. 2017 May;141:62-72. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.021.
- 77 Saelens X. The Role of Matrix Protein 2 Ectodomain in the Development of Universal Influenza Vaccines. *J Infect Dis*. 2019 Apr 8;219(Suppl_1):S68-S74. doi: 10.1093/infdis/jiz003.
- 78 Ramos EL, Mitcham JL, Koller TD, Bonavia A, Usner DW, Balaratnam G, Fredlund P, Swiderek KM. Efficacy and safety of treatment with an anti-m2e monoclonal antibody in experimental human influenza. *J Infect Dis*. 2015 Apr 1;211(7):1038-44. doi: 10.1093/infdis/jiu539.
- 79 Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Oct 1;1:15035. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.

- 80 Sciensano. Hiv en aids in België. <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/hiv-en-aids/cijfers>.
- 81 Sasse A, Deblonde J, Jamine D, Van Beckhoven D. Epidemiologie van aids en hiv-infecties in België. Toestand op 31 december 2017. Sciensano. <https://www.sciensano.be/nl/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2017>
- 82 UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - 2020 fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- 83 Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Mar 16;10(4):279-90. doi: 10.1038/nrmicro2747.
- 84 Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emami EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature.* 1995 Jan 12;373(6510):117-22. doi: 10.1038/373117a0.
- 85 Overbaugh J, Bangham CR. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science.* 2001 May 11;292(5519):1106-9. doi: 10.1126/science.1059128.
- 86 Shankarappa R, Margolick JB, Gange SJ, Rodrigo AG, Upchurch D, Farzadegan H, Gupta P, Rinaldo CR, Learn GH, He X, Huang XL, Mullins JL. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 1999 Dec;73(12):10489-502. doi: 10.1128/JVI.73.12.10489-10502.1999.
- 87 Piantadosi A, Chohan B, Panteleeff D, Baeten JM, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Overbaugh J. HIV-1 evolution in gag and env is highly correlated but exhibits different relationships with viral load and the immune response. *AIDS.* 2009 Mar 13;23(5):579-87. doi: 10.1097/QAD.0b013e328328f76e.
- 88 Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull.* 2001;58:19-42. doi: 10.1093/bmb/58.1.19.
- 89 Haynes BF, Bradley T. Broadly Neutralizing Antibodies and the Development of Vaccines. *JAMA.* 2015 Jun 23;313(24):2419-20. doi: 10.1001/jama.2015.2427.
- 90 Hansen SG, Piatak M Jr, Ventura AB, Hughes CM, Gilbride RM, Ford JC, Oswald K, Shoemaker R, Li Y, Lewis MS, Gilliam AN, Xu G, Whizin N, Burwitz BJ, Planer SL, Turner JM, Legasse AW, Axthelm MK, Nelson JA, Früh K, Sacha JB, Estes JD, Keele BF, Edlefsen PT, Lifson JD, Picker LJ. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature.* 2013 Oct 3;502(7469):100-4. doi: 10.1038/nature12519.
- 91 Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premsri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH; MOPH-TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2209-20. doi: 10.1056/NEJMoa0908492.
- 92 Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM, Evans DT, Montefiori DC, Karnasuta C, Sutthent R, Liao HX, DeVico AL, Lewis GK, Williams C, Pinter A, Fong Y, Janes H, DeCamp A, Huang Y, Rao M, Billings E, Karasawas N, Robb ML, Ngauy V, de Souza MS, Paris R, Ferrari G, Bailer RT, Soderberg KA, Andrews C, Berman PW, Frahm N, De Rosa SC, Alpert MD, Yates NL, Shen X, Koup RA, Pitisuttithum P, Kaewkungwal J, Nitayaphan S, Rerks-Ngarm S, Michael NL, Kim JH. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1275-86. doi: 10.1056/NEJMoa1113425.
- 93 AVAC, Global Advocacy for HIV Prevention. Trial design in focus. <https://www.avac.org/blog/trial-design-focus>.
- 94 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. NCBI Reference Sequence: NC_045512.2. www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512.
- 95 Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- 96 Sciensano Fact Sheet COVID-19 disease (SARS-CoV-2 virus). 14 June 2020, Version 5. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
- 97 Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1967-76. doi: 10.1056/NEJMoa030747.
- 98 Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, Zhu J, Zhang Q, Wu J, Liu L. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):595-601. doi: 10.1002/jmv.25726
- 99 Sciensano. COVID-19 - Epidemiologisch bulletin van 17 november 2020.
- 100 World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- 101 Roelens T, Cockx R, Fluit A. De race naar het vaccin. *De Tijd.* 3 september 2020.
- 102 Janssen. The Road to a Vaccine. <https://www.janssen.com/belgium/nl/covid19>
- 103 Website BioNTech, COVID-19. <https://biontech.de/covid-19>
- 104 Sertyn P, Eckert M. De eindspurt naar het coronavaccin. *De Standaard.* 5 september 2020.
- 105 Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Bolscher N. Handboek vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk. Van Gorcum Uitgeverij. 2007.
- 106 World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 15 november 2020.

Basisonderzoek in de levenswetenschappen, dat is de kernactiviteit van VIB. VIB is een onafhankelijke onderzoeksinstelling waar zo'n 1.500 topwetenschappers uit binnen- en buitenland baanbrekend basisonderzoek verrichten. Ze verleggen hiermee de grenzen van onze kennis over de moleculaire mechanismen die het functioneren van het menselijk lichaam, planten en micro-organismen regelen.

Dankzij een nauwe samenwerking met de Vlaamse universiteiten UGent, KU Leuven, UAntwerpen, Vrije Universiteit Brussel en UHasselt, en een stevig investeringsprogramma bundelt VIB de collectieve wetenschappelijke expertise van al zijn onderzoeksgroepen in één instituut. De resultaten van dat onderzoek worden via technologietransfer vertaald naar concrete toepassingen voor de samenleving zoals nieuwe diagnostica, geneesmiddelen, behandelmethodes en landbouwinnovaties. Deze toepassingen worden vaak ontwikkeld door jonge startbedrijven die ontstaan zijn uit VIB of via een samenwerking met bestaande bedrijven. Op die manier wordt er ook bijkomende tewerkstelling gecreëerd en slaan we de brug tussen onderzoek en ondernemerschap.

VIB neemt ook actief deel aan het publieke debat over biotechnologie door wetenschappelijk onderbouwde informatie te ontwikkelen en te verspreiden.

Meer info op www.vib.be.

VIB

Rijvisschestraat 120

9052 Gent

België

Tel. +32 9 244 66 11

Fax +32 9 244 66 10

info@vib.be

Meer info op www.vib.be

<V.U>

R.E. Jo Bury, Rijvisschestraat 120, 9052 Gent, België - D/2020/12.267/2