Universiteit Leiden
The Netherlands

Towards controlled microneedle-mediated intradermal immunization

Schipper, P.

Citation

Schipper, P. (2019, June 20). *Towards controlled microneedle-mediated intradermal immunization*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/74049

Version:	Not Applicable (or Unknown)
License:	Leiden University Non-exclusive license
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/74049

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/74049 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Schipper, P.
Title: Towards controlled microneedle-mediated intradermal immunization
Issue Date: 2019-06-20

A

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

List of publications

List of abbreviations

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Een uitleg van de onderstreepte woorden is te vinden in de verklarende woordenlijst.

INLEIDING

Het belang van vaccineren

Het belang van vaccineren staat soms ter twijfel. Ten onrechte, want vaccineren voorkomt ernstige ziektes. Ziektes die in de vorige eeuw nog verantwoordelijk waren voor ziekenhuisopname, permanente schade en sterfte, voornamelijk onder kinderen, komen tegenwoordig weinig voor dankzij grootschalige vaccinatieprogramma's. Behalve leed, worden ook medische kosten bespaard door te investeren in vaccinatieprogramma's.

Hoe werkt een vaccin

Het afweersysteem weert ziekteverwekkers uit ons lichaam. Afweercellen zijn de soldaten van het afweersysteem. Zij staan op wacht en starten een afweerreactie als zij een ziekteverwekker ontdekken. Deze afweerreactie is zeer belangrijk om de ziekteverwekker uit het lichaam te weren.

Een vaccin is een spuitje met daarin een samenstelling van (i) een verzwakte of gedode ziekteverwekker, of een onderdeel daarvan, (ii) een adjuvans en (iii) verschillende hulpstoffen om het vaccin stabiel en werkzaam te houden. Een dergelijke samenstelling wordt ook wel een vaccinformulering genoemd. Na vaccinatie reageren de afweercellen op het vaccin en proberen het vaccin af te weren. Met succes, want het vaccin is immers onschadelijk. Omdat een vaccin in zekere mate lijkt op de echte ziekteverwekker, leren de afweercellen de ziekteverwekker te herkennen en af te weren. Hierdoor zijn de immuuncellen in staat bij een infectie de echte ziekteverwekker te herkennen en te neutraliseren.

Soms is een vaccin niet succesvol om het afweersysteem een ziekteverwekker te leren herkennen of afweren. In dat geval wordt de ziekteverwekker niet herkend door de afweercellen na vaccinatie of treden de afweercellen niet afdoende op tegen de ziekteverwekker na vaccinatie. In een dergelijk geval wordt een adjuvans aan het vaccin toegevoegd. Een adjuvans maakt de afweercellen actief en spoort deze aan tot actie. Een adjuvans is dus een hulpstof die het vaccin werkzamer maakt. Daarnaast is het mogelijk dat er meerdere vaccins worden samengevoegd tot één combinatievaccin. Het voordeel van een combinatievaccin is dat er minder prikken nodig zijn.

De traditionele manieren van vaccineren

De meeste vaccins worden via een injectienaald in een spier of onderhuids ingespoten.

Deze manier van vaccineren kan als traditioneel beschouwd worden. In de afgelopen jaren is de belangstelling om vaccins op andere manieren toe te dienen echter toegenomen, omdat deze mogelijk effectiever zijn.

Eén van deze andere manieren van vaccineren is het injecteren van een vaccin in de huid. De huid bevat namelijk veel meer afweercellen dan spieren. Daarom zal vaccineren via de huid effectiever kunnen zijn dan vaccinatie via de spier. Zoveel effectiever, dat er wellicht een lagere dosis vaccin nodig zal zijn. Dit wordt ook wel dosisbesparing genoemd.

In de wetenschappelijke literatuur is bijvoorbeeld beschreven dat er bij vaccinatie via de huid van hondsdolheidsvaccin (rabiësvaccin) een 60-80% lagere dosis nodig is ten opzichte van toediening in de spier. Dosisbesparing is ook beschreven voor vaccinatie tegen hepatitis B, griep (influenza) en polio, wanneer vaccinatie via de huid werd vergeleken met vaccinatie via de spier.

Beschermende functies van de huid

De huid heeft een beschermende functie voor het lichaam. Eén van deze beschermende functies is het buiten het lichaam houden van ziekteverwekkers. Zo is er bijvoorbeeld een fysieke blokkade, welke wordt verzorgd door de buitenste laag van de huid, de hoornlaag. De hoornlaag is zeer dun, ongeveer 15-20 micrometer (ofwel ongeveer één vijftigste millimeter) dik. Echter, de fysieke blokkade van de hoornlaag houdt ook vaccins buiten de huid. Om vaccins in de huid toe te dienen, moet de hoornlaag omzeild worden. Wanneer er naalden gebruikt worden die lang genoeg zijn om de hoornlaag te passeren, kan het vaccin afgeleverd worden bij de afweercellen in de huid. Wanneer de naalden bovendien kort genoeg zijn, kan een pijnsensatie vermeden worden. Pijnreceptoren liggen namelijk diep in de huid. Micronaalden zijn dunne naaldjes met een lengte van slechts 50-1000 micrometer (ofwel één twintigste tot 1 millimeter) en voldoen aan deze eigenschappen. De ontwikkeling van micronaalden kan daarom leiden tot een manier voor pijnloze vaccinatie.

Nadelen van traditionele vaccinatie met een injectienaald

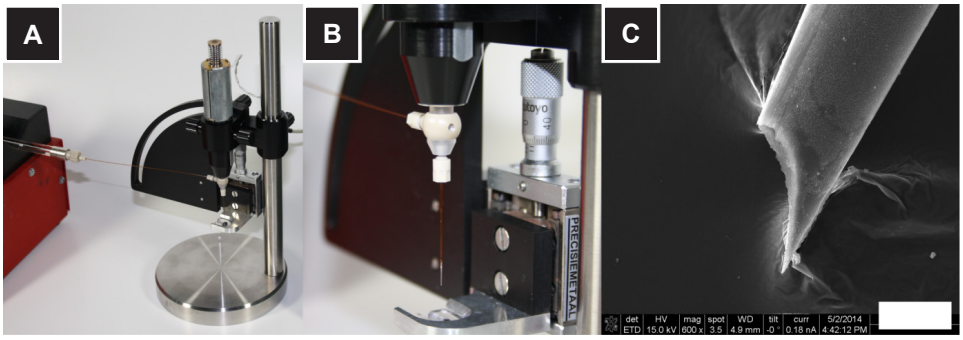
Hoewel traditionele vaccinatie door middel van een injectienaald effectief is, zijn er een aantal nadelen bij het gebruik van injectienaalden. Behalve dat injecties met injectienaalden pijnlijk zijn, is er ook een risico dat de injectienaalden hergebruikt worden, waardoor een risico op infectie ontstaat. Daarnaast is er een risico voor prikaccidenten met infectie als gevolg. Tot slot kunnen de injecties alleen uitgevoerd worden door personen die daarvoor geschoold zijn. Omdat micronaalden zo kort zijn, voor eenmalig gebruik ontworpen kunnen worden en gemakkelijk te gebruiken zijn, kunnen micronaalden de nadelen van injectienaalden mogelijk vermijden.

Micronaalden

Om vaccinatie via de huid mogelijk te maken, zijn er diverse typen micronaalden ontwikkeld. In dit proefschrift wordt onderzoek beschreven waarin twee typen micronaalden gebruikt worden voor vaccinatie: holle en gecoate micronaalden.

Holle micronaalden lijken enigszins op traditionele injectienaalden, maar hebben veel kleinere afmetingen. Holle micronaalden worden in de huid geprikt, waarna een vloeibare vaccinformulering door het holle gedeelte van de naald de huid in vloeit, met behulp van een injectiepomp.

In het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd een enkele holle micronaald gebruikt in combinatie met een applicator- en injectiesysteem (zie figuur 1). Een applicatorsysteem is nodig om de holle micronaald nauwkeurig op een gewenste diepte in de huid aan te brengen. Een injectiesysteem is nodig om een gewenste dosis van het vaccin nauwkeurig toe te dienen. De diepte waarop de micronaalden in de huid gebracht worden is van belang, omdat het aantal en het type afweercellen in de huid afhankelijk is van de diepte in de huid. Zowel het aantal als het type afweercellen dat bereikt wordt zou de effectiviteit van de vaccinatie kunnen beïnvloeden.

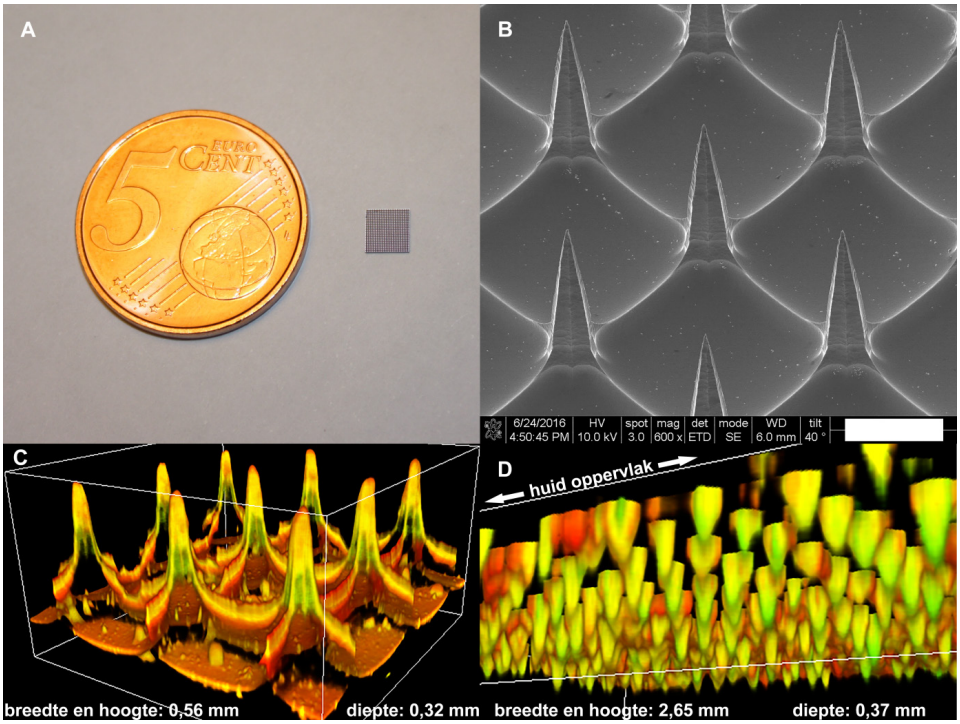


Figuur 1 Beelden van het applicator- en injectiesysteem voor enkele holle micronaalden (**A** en **B**) met een enkele holle micronaald daaraan bevestigd (**B**) en een zeer sterk vergroot beeld van een enkele holle micronaald (**C**, de witte balk representeert 0,05 mm, ofwel één twintigste millimeter).

Het tweede type in dit proefschrift beschreven micronaalden voor vaccinatie zijn gecoate micronaalden, waarvoor massieve micronaalden gebruikt worden. Deze worden veelal geproduceerd in rijen welke uit een plaatje steken; dit geheel wordt gewoonlijk aangeduid met de term micronaalden-array (zie figuur 2A en 2B). Vervolgens wordt

het oppervlak van de micronaalden op zo'n array gecoat met vaccin (zie figuur 2C). Na het inbrengen in de huid van met vaccin gecoate micronaalden-arrays, laat de coating van de micronaaldoppervlakken los. De vaccincoating blijft achter in de huid nadat de micronaalden-arrays verwijderd zijn (zie figuur 2D). De afweercellen in de huid reageren vervolgens op het vaccin.

Het voordeel van met vaccin gecoate micronaalden-arrays is dat zij, in vergelijking met een holle micronaald, zeer eenvoudig in de huid ingebracht kunnen worden. Zo eenvoudig dat men het in principe zelf zou kunnen doen, mits daarvoor een zeer simpel micronaald-toedieningsapparaatje ontworpen wordt. Het nadeel is echter dat de hoeveelheid vaccin dat gecoat kan worden op de micronaalden-arrays beperkt is door het relatief kleine beschikbare oppervlak voor vaccincoating. De hoeveelheid vaccin dat gecoat kan worden kan verhoogd worden door het vergroten van het beschikbare oppervlak voor vaccincoating.



Figuur 2 Beelden van micronaalden-arrays. Een overzichtsbeeld van een micronaalden-array met 576 massieve micronaalden op een 5x5 mm plaatje is weergegeven in **A** en een 600x vergroot beeld daarvan is weergegeven in **B** (witte balk representeert 0,1 mm, ofwel één tiende millimeter). Beelden van de coating (groene en rode kleur) op een met vaccin gecoate micronaald-array is weergegeven

in **C**. Beelden van coating afgegeven in de huid, nadat een met vaccin gecoate micronaald-array in de huid is gebracht en verwijderd, is weergegeven in **D**.

DOELSTELLINGEN VAN HET IN DIT PROEFSCHRIFT BESCHREVEN ONDERZOEK

De doelstellingen van het in dit proefschrift beschreven onderzoek zijn:

- Inzicht verkrijgen in het effect van de injectiediepte in de huid op de afweerreactie tegen een vaccin.
- Inzicht verkrijgen in de afweerreactie na vaccinatie via de huid gedurende meerdere dagen, ten opzichte van een éénmalige injectie, waarbij de totale hoeveelheid vaccin gelijk is.
- Opzetten van een methode waarin vaccin en adjuvans afwisselend laag-voor-laag op micronaalden-arrays worden aangebracht, om de hoeveelheid aangebracht vaccin op de micronaalden-arrays te vergroten voor vaccinatiedoeleinden.
- Opzetten van methoden om goudoppervlakken te veranderen, met als doel de hoeveelheid te coaten vaccin op goud-gecoate micronaalden-arrays te vergroten.

SAMENVATTING

Dendritische cellen (DCs) zijn afweercellen welke gespecialiseerd zijn in het neutraliseren van ziekteverwekkers en het op gang brengen van verdere afweerreacties. DCs zijn daarom erg belangrijk bij vaccinatie. Zoals in detail is uitgelegd in de inleiding van dit proefschrift (*hoofdstuk 1)*, bevinden zich drie verschillende typen DCs in de humane huid. Elk type DC in de huid heeft een andere functie in de afweer tegen ziekteverwekkers. Bovendien verblijven deze drie typen DCs in verschillende hoeveelheden op verschillende dieptes in de huid. Daarom is de sterkte van de verschillende afweerreacties wellicht afhankelijk van de diepte waarop het vaccin in de huid wordt toegediend. Het onderzoek dat is beschreven in *hoofdstukken 2 en 3* heeft daarom tot doel om te bepalen of de afweerreacties op vaccinatie beïnvloed worden door de diepte waarop het vaccin in de huid wordt toegediend.

In *hoofdstuk 2* is beschreven hoe het applicator- en injectiesysteem voor een holle micronaald is verbeterd ten opzichte van het initiële ontwerp. Het injectiesysteem werd lekkage-vrij gemaakt door kritieke onderdelen te vervangen door onderdelen bestendig tegen hoge druk. Door deze verbeteringen is het mogelijk met een enkele holle micronaald in mensen- en rattenhuid te injecteren met een precieze injectiediepte, injectievolume en injectiesnelheid. Vervolgens is onderzocht of specifiek tegen geïnactiveerd poliovaccin serotype 1 (IPV1) gerichte afweerreacties in ratten beïnvloed worden door de injectiediepte.

Tevens is onderzocht of de IPV1-specifieke afweerreacties versterkt kunnen worden door adjuvantia aan de IPV1-vaccinformulering toe te voegen. Uit dit onderzoek is gebleken dat IPV1-specifieke afweerreacties onafhankelijk zijn van de diepte waarop IPV1 met behulp van een holle micronaald in de huid wordt geïnjecteerd. Tevens is gebleken dat vaccinatie via de huid net zo effectief is als vaccinatie via de spier. Bovendien leidt toevoeging van een adjuvans (CpG oligodeoxynucleotide 1826 (CpG) of choleratoxine (CT)) aan de IPV1-vaccinformulering tot een verhoging van IPV1-specifieke afweerreacties ten opzichte van een IPV1-vaccinformulering zonder adjuvans, ongeacht het type adjuvans (CpG of CT) of de toedieningsroute (via de huid of de spier). Beide adjuvantia zijn dus veelbelovende kandidaten om het effect van IPV1-vaccinatie via de huid te verbeteren.

In *hoofdstuk 3* is onderzocht of de afweerreacties van de drie typen DCs in humane huid veranderen, wanneer verschillende doses vaccin worden geïnjecteerd of wanneer een vaccin op verschillende dieptes in de huid wordt geïnjecteerd. Nadat de DCs in de huid vaccin opnemen, worden zij geactiveerd en migreren vervolgens naar dieper gelegen weefsels in het lichaam om daar afweerreacties op gang te brengen. Daarom zijn er drie reacties van de DCs op vaccinatie onderzocht: de hoeveelheid opgenomen vaccin, de mate van DC-activatie en de mate van migratie van de drie typen DCs in humane huid. Uit deze studies is gebleken dat de drie verschillende typen DCs in humane huid van elkaar verschillen in de mate waarin zij het vaccin opnemen, de mate waarin zij geactiveerd worden en de mate van migratie. Het is gebleken dat deze uitkomsten ook afhankelijk zijn van de geïnjecteerde dosis. Echter, de mate van vaccinopname, DC-activatie en -migratie wordt niet beïnvloed door de injectiediepte in de huid. Nader onderzoek heeft uitgewezen dat het vaccin zich zo snel door de huid beweegt dat het alle lagen van de huid kan bereiken gedurende de duur van het experiment. Het injectievolume is echter ook van belang, voornamelijk voor de mate van irritatie en pijnsensatie in de huid nadat een vaccin in de huid is geïnjecteerd. Het is gebleken dat injecties in de huid met holle micronaalden en een zeer klein injectievolume tot vergelijkbare afweerreacties leiden als injecties met een normale injectienaald en een groot injectievolume.

Tijdens een natuurlijke infectie kan een ziekteverwekker de huid binnen dringen en exponentieel in aantal toenemen tijdens deze infectie. Door deze sterke groei in aantallen ziekteverwekkers kan de omvang van de afweerreactie toenemen. Daarom is, zoals beschreven in *hoofdstuk 4*, onderzocht of de afweerreactie toeneemt door de vaccindosis over meerdere dagen te verspreiden, al dan niet in een exponentieel toenemende dosis. Immers, als het toedienen van vaccin een natuurlijk verloop volgt, blijft de afweerreactie gestimuleerd voor langere tijd, waardoor meer afweercellen aangetrokken zouden kunnen worden.

Het doel van de studies beschreven in *hoofdstuk 4* is dan ook om te bepalen of IPV1-specifieke afweerreacties worden versterkt, wanneer een dosis IPV1 in meerdere delen wordt opgesplitst en toegediend gedurende meerdere dagen, ten opzichte van een gelijke éénmalige dosis IPV1. Voor verspreide toediening zijn verschillende doseringsschema's gebruikt, namelijk vaccinatie gedurende 4 of 8 dagen, om de dag of exponentieel toenemend (gedurende 4 dagen en al dan niet met CpG toegevoegd), welke zijn vergeleken met een éénmalige toediening. De doseringsschema's waarbij vaccin is geïnjecteerd in de huid gedurende meerdere dagen, al dan niet met een exponentieel toenemende dosis, resulteert in een 10-voudige verhoging van IPV1-specifieke afweerreacties in vergelijking met een éénmalige dosering geïnjecteerd in huid of spier. IPV1 gecombineerd met adjuvans CpG in een exponentieel toenemend doseringsschema verhoogt de IPV1-specifieke afweerreacties niet verder. Samengevat is gebleken dat het toedienen van IPV1 in de huid gedurende meerdere dagen tot superieure IPV1-specifieke afweerreacties leidt, waarbij het gebruik van een adjuvans geen toegevoegde waarde heeft.

Naast studies gebruikmakend van holle micronaalden zijn er ook studies uitgevoerd gebruikmakend van gecoate massieve micronaalden-arrays. Gecoate massieve micronaalden-arrays kunnen worden gemaakt door gebruik te maken van pH-gevoelige oppervlakken. De lading van pH-gevoelige micronaaldoppervlakken is afhankelijk van de pH van de omgeving waarin de oppervlakken zich bevinden. Tijdens het coaten wordt een relatief lage pH gebruikt. Bij een lage pH zijn de micronaaldoppervlakken positief geladen. Daardoor kan een negatief geladen vaccin zich aan de micronaaldoppervlakken hechten. Omdat de pH in de huid neutraal is en de lading van de micronaaldoppervlakken afhankelijk is van de pH, wordt de lading op het oppervlak minder. Daardoor verzwakt ook de binding tussen vaccin en micronaaldoppervlak. Hierdoor laat het vaccin los van de micronaaldoppervlakken nadat de micronaalden-arrays in de huid zijn ingebracht.

Zoals eerder beschreven, is de hoeveelheid vaccin die gecoat kan worden op massieve micronaalden-arrays beperkt door het geringe beschikbare oppervlak voor vaccincoating. Het in de *hoofdstukken 5 en 6* beschreven onderzoek had daarom tot doel methoden te ontwikkelen om meer vaccin op de micronaalden-arrays te coaten, door gebruikmaking van pH-gevoelige oppervlakken en methoden om het beschikbare oppervlak voor vaccincoating te vergroten.

In het onderzoek beschreven in *hoofdstuk 5* is een laag-voor-laag coatingsmethode ontwikkeld, gebruikmakend van micronaalden-arrays met pH-gevoelige oppervlakken. Tevens zijn in *hoofdstuk 5* micronaalden-arrays die op deze manier gecoat zijn getest op

geschiktheid voor vaccinatiedoeleinden.

In de eerste stap zijn pH-gevoelige oppervlakken gecreëerd door chemische modificatie van micronaaldoppervlakken die bestaan uit silicium. In de tweede stap zijn deze pH-gevoelige oppervlakken van de micronaalden-arrays afwisselend gecoat met negatief geladen difterietoxoïde (DT, een vaccin) en positief geladen N-trimethylchitosan (TMC, een polymeer met adjuvansfunctie).

Uit een dosis-responsstudie is gebleken dat de minimaal benodigde DT-dosis voor het opwekken van meetbare DT-specifieke afweerreacties ongeveer 300 nanogram is. Daarna is de methode om diverse DT/TMC-lagen op de micronaalden-arrays te coaten geoptimaliseerd. Hierbij is gebleken dat reproduceerbare hoeveelheden DT op de micronaalden-arrays gecoat kunnen worden. Bovendien is gebleken dat de hoeveelheid gecoat DT op de micronaalden-arrays verhoogd kan worden door een groter aantal DT/TMC-lagen aan te brengen. Daarnaast is gebleken dat de hoeveelheid in de huid afgeleverd vaccin mede bepaald wordt door het aantal gecoate DT/TMC-lagen.

In een daaropvolgende vaccinatiestudie in muizen is aangetoond dat vaccinatie met micronaalden-arrays gecoat met een stapsgewijs toenemend aantal DT/TMC-lagen resulteert in stapsgewijs toenemende DT-specifieke afweerreacties. Vaccinatie met behulp van micronaalden-arrays gecoat met 10 DT/TMC-lagen (overeenkomend met ongeveer 0,6 microgram in de huid toegediend DT) resulteert in vergelijkbare DT-specifieke afweerreacties als onderhuidse vaccinatie met 5 microgram DT gecombineerd met adjuvans. Dit is een 8-voudige dosisbesparing. Uit de resultaten beschreven in *hoofdstuk 5* blijkt dat de laag-voor-laag DT/TMC-coatingsmethode op pH-gevoelige micronaaldoppervlakken een veelbelovende manier is om DT-vaccinatie via de huid mogelijk te maken.

Een andere methode om het beschikbare oppervlak voor vaccincoating op micronaalden-arrays te vergroten, is het creëren van een sponsachtig goudoppervlak bovenop het siliciumoppervlak van de micronaalden-arrays. Om dit vergrote oppervlak te benutten, is in *hoofdstuk 6* tot doel gesteld om methoden op te zetten voor chemische modificatie van goudoppervlakken, zodat pH-gevoelige oppervlakken gecreëerd kunnen worden.

Zoals eerder beschreven, bepaalt de pH van de omgeving of en wanneer een pH-gevoelig oppervlak in staat is om vaccin te binden en in de huid af te geven, als gevolg van een samenspel tussen pH en pK_a-waarde. De pH waarbij 50% van de oppervlakmoleculen een lading heeft en de andere helft neutraal is, wordt de pK_a-

waarde genoemd. Om te bepalen bij welke pH een oppervlak geladen is, is het van belang deze pK_a-waarde te meten. Daarom is in het in *hoofdstuk 6* beschreven onderzoek de pK_a-waarde van de gemodificeerde goudoppervlakken bepaald. Uit deze studies is gebleken dat goudoppervlakken met succes gemodificeerd kunnen worden met vier verschillende moleculen, die na chemische reactie met het goudoppervlak resulteren in goudoppervlakken met vier verschillende p*K*a-waarden.

CONCLUSIE

Met het in dit proefschrift beschreven onderzoek is meer inzicht verkregen in verschillende aspecten van vaccinatie via de huid met behulp van micronaalden. Vaccin-specifieke afweerreacties blijken niet afhankelijk te zijn van de diepte waarop het vaccin in de huid wordt toegediend. Vaccin-specifieke afweerreacties blijken daarentegen aanzienlijk te worden verhoogd, wanneer het vaccin gedurende meerdere dagen in de huid wordt toegediend. Verder bieden zowel holle micronaalden als laag-voor-laag gecoate massieve micronaalden met pH-gevoelige micronaaldoppervlakken mogelijkheden om eenvoudig, doeltreffend en mogelijk pijnloos te vaccineren via de huid.

VERKLARENDE WOORDENLIJST

- **Adjuvans (meervoud: adjuvantia)**: een stof die de afweerreactie tegen een vaccin kan versterken.
- **Afweercellen**: lichaamscellen betrokken bij het neutraliseren van ziekteverwekkers.
- **Afweerreactie**: reactie van het lichaam gericht op het neutraliseren van ziekteverwekkers.
- **Afweersysteem**: systeem van reacties van het lichaam betrokken bij de neutralisatie van ziekteverwekkers.
- **Applicator- en injectiesysteem**: een combinatie van een applicatorsysteem, welke nodig is om een holle micronaald op een nauwkeurige manier in de huid te brengen, en een injectiesysteem, welke nodig is om de gewenste dosis van het vaccin nauwkeurig toe te dienen (zie figuur 1).
- **Chemische modificatie (van een oppervlak)**: het aanpassen van de eigenschappen van een oppervlak door chemische reacties uit te voeren op het oppervlak, met als doel het oppervlak een functie uit te kunnen laten voeren (bijvoorbeeld een pH-gevoelig oppervlak).
- **Dendritische cellen (DCs)**: afweercellen betrokken bij eerste reacties van het lichaam op ziekteverwekkers door de binnendringende ziekteverwekkers onschadelijk te maken en verdere afweerreacties op gang te brengen.
- **Difterie**: een ziekte veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheriae*, een bacterie die gifstoffen maakt welke kunnen leiden tot beschadiging van de hartspier en zenuwstelsel. Onbehandeld is de ziekte vaak dodelijk: difterie was één van de meest voorkomende doodsoorzaken bij kinderen, totdat vaccinatie tegen difterie routinematig werd toegepast.
- **Difterietoxoïde**: het werkzame bestandsdeel in een vaccin tegen difterie.
- **Dosis-responsstudie**: studie waarbij de relatie wordt onderzocht tussen een gegeven dosis en het effect daarvan.
- **DT-specifieke afweerreacties**: afweerreacties van het lichaam, welke specifiek gericht zijn tegen DT (difterietoxoïde). De hoogte van deze afweerreacties zegt iets over de mate van bescherming tegen difterie.
- **Geïnactiveerd polio vaccin serotype 1 (IPV1)**: vaccin tegen polio, gebaseerd op gedood (geïnactiveerd) poliovirus (sero-)type 1.
- **Griep (influenza)**: een ziekte veroorzaakt door het influenzavirus. Infectie van de luchtwegen met influenzavirus leidt bij de meeste mensen tot aanzienlijke ziekteverschijnselen en soms zelfs tot sterfte.
- **Hepatitis B**: een leverontsteking die wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus, welke kan leiden tot levercirrose en leverkanker.
- **Hondsdolheid (rabiës)**: een ernstige ziekte als gevolg van een infectie met het

rabiësvirus, meestal door een beet van een door rabiës besmet dier (onder andere honden, vossen, vleermuizen en katten). Hondsdolheid is uiterst gevaarlijk voor mensen en het leidt onbehandeld tot de dood.

- **Infectie**: het binnendringen en zich vestigen van een ziekteverwekker in een levend wezen.
- **IPV1-specifieke afweerreacties**: afweerreacties van het lichaam, welke specifiek gericht zijn op de afweer van IPV1 (geïnactiveerd polio vaccin serotype 1). De hoogte van deze afweerreacties zegt iets over de mate van bescherming tegen polio.
- **Microgram**: één microgram is gelijk aan één miljoenste gram.
- **Micrometer**: één micrometer is een duizendste van een millimeter.
- **Micronaalden-array**: één of meerdere rijen van micronaalden, welke uit een plaatje steken (zie figuur 2).
- **Nanogram**: één nanogram is gelijk aan één miljardste gram.
- **N-trimethylchitosan (TMC)**: een polymeer met adjuvansfunctie.
- **Polio (poliomyelitis)**: een virusziekte welke een ontsteking van de grijze stof in het ruggenmerg veroorzaakt. Dit leidt tot ongeneeslijke verlammingen en blijvende spierzwakte, bij groeiende kinderen ook tot misvormingen of soms tot de dood als de ademhalingsspieren verlamd raken.
- **Polymeer**: aaneenschakeling van identieke of soortgelijke moleculen die chemisch aan elkaar zijn gekoppeld.
- **Vaccin**: (farmaceutisch) preparaat waarmee tegen een ziekte wordt gevaccineerd.
- **Vaccinatieprogramma**: een schema waarmee een overheid een aantal als essentieel beoordeelde vaccinaties aanbeveelt of verplicht stelt.
- **Vaccineren**: het toedienen van een vaccin.
- **Vaccinformulering**: een samenstelling van (i) een verzwakte of gedode ziekteverwekker, of een onderdeel daarvan, (ii) een adjuvans en (iii) verschillende hulpstoffen om het vaccin stabiel en werkzaam te houden.
- **Ziekteverwekker**: micro-organisme (zeer klein levend wezen) of virus dat een infectieziekte veroorzaakt.