



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vaccination: intradermal administration, duration of protection, and compromised immunity

Jonker, E.F.F.

Citation

Jonker, E. F. F. (2023, January 18). *Vaccination: intradermal administration, duration of protection, and compromised immunity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3512635>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3512635>

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

Nederlandse samenvatting

Deze Nederlandstalige samenvatting is bedoeld om geïnteresseerden zonder medische of wetenschappelijke achtergrond te informeren over het kader, het doel en de inhoud van dit proefschrift.

Vaccinatie is (naast de verbetering van de algemene hygiëne) de meest effectieve interventie die we kennen in de publieke gezondheidszorg. Waar vaccinatie beschikbaar is heeft het gezorgd voor een enorme daling van ziekte en sterfte in de bevolking. Dit proefschrift richt zich op het verbeteren van de efficiëntie en de beschikbaarheid van vaccinatie. De in dit proefschrift gepresenteerde onderzoeken variëren in onderwerp van het verlagen van de vaccindosis en het veranderen van de toedieningsweg, tot reductie in de toedieningsfrequentie. Tevens omvatten ze effectmaten voor het aantonen van bescherming, de beschermingsduur, en vaccineffectiviteit bij het gebruik van afweeronderdrukkende medicatie. Hieronder volgt per hoofdstuk een overzicht van het kader en de bevindingen van de in het proefschrift opgenomen onderzoeken, tussendoor voorzien van relevante achtergrondinformatie.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift beschrijven we het onderzoek naar het verkorten van het geldende vaccinatieschema tegen hondsdolheid. Hondsdolheid is een wereldwijd voorkomende ernstige virusinfectie van het zenuwstelsel en de hersenen, die helaas bijna altijd tot de dood leidt zodra de infectie zich gevestigd heeft in het lichaam. Men kan hondsdolheid oplopen door een beet of lik van een besmet dier. De landen waar hondsdolheid het grootste aantal slachtoffers eist liggen in Afrika en Azië. Speciale eiwitten van het afweersysteem (ook wel: immuunsysteem) kunnen bescherming bieden tegen de ziekte door het virus in te kapselen en ter vernietiging aan te bieden. Deze eiwitten worden antilichamen genoemd en spelen een centrale rol bij de bescherming tegen



ziekteverwekkers. Om snel voldoende bescherming te bieden tegen deze ernstige ziekte moet het lichaam, liefst voorafgaand aan een blootstelling, al worden getraind om het hondsdolheidsvirus te herkennen en de beschermende antilichamen (zeer) snel te kunnen produceren. Dit wordt bereikt met een vaccin. Bij onderzoek naar de effectiviteit van een vaccin spelen deze antilichamen, gericht tegen het hondsdolheidsvirus, de belangrijkste rol.

We onderzochten de optimale dosis van een bestaand hondsdolheidsvaccin om het afweersysteem van reizigers met slechts 1 bezoek aan de vaccinatiepolikliniek te trainen in het herkennen van het hondsdolheidsvirus. Preventieve vaccinatie tegen hondsdolheid (voorafgaand aan blootstelling door bijtverwonding) wordt PrEP genoemd, een Engelse afkorting die staat voor pre-exposure prophylaxis. Het gebruikelijke PrEP-vaccinatieschema ten tijde van het onderzoek bestond uit 3 doses van het vaccin toegediend in 3-4 weken. Wij wilden de haalbaarheid van een dosissparend en korter vaccinatieschema onderzoeken, omdat veel mensen de tijd niet hebben voorafgaand aan hun reis, omdat vaccinatie tegen hondsdolheid duur is en vanwege regelmatig voorkomende vaccintekorten.

Eén van de reeds bekende strategieën om meer mensen met minder vaccin en/of minder vaccinatiebezoeken te vaccineren, is het gebruikmaken van de eigenschappen van de huid. Normaliter worden de meeste vaccins toegediend in de spier, maar de huid bevat meer immuuncellen dan de spier. Daarom kan men vaak volstaan met het toedienen van een kleinere hoeveelheid vaccin in de huid dan wat men in de spier toedient. Toediening in de huid is echter technisch moeilijker en vereist een hogere vaardigheid en meer training van degene die het vaccin toedient. Toediening in de huid werkt niet voor alle vaccins en ook zijn de huidige flacons waarin de fabrikanten het vaccin leveren niet toegerust op deze manier van vaccineren, waarbij meerdere doses voor meerdere personen uit 1 flacon worden gehaald.

Wij vonden 30 vrijwilligers bereid om deel te nemen aan ons hondsdolheidsvaccinatieonderzoek. Wij verdeelden de proefpersonen willekeurig over 4 verschillende verkorte vaccinatiestrategieën: alle groepen hoefden voor de vaccinatie slechts één keer te komen in plaats van de destijds gebruikelijke 3 keer. Elke groep kreeg het vaccin in een verlaagde dosering. De eerste drie groepen kregen het vaccin in verlaagde dosering in de huid, op 1 plek, 2 plekken of 3 plekken tegelijkertijd toegediend, de laatste groep kreeg één volle dosis in de spier. Het betreft dus zowel minder prikken als een verlaagde dosering per prik (bij de prikken in de huid). Nadien namen wij op vaste tijdstippen bloed af om het



gehalte aan beschermende antilichamen te meten. Na een eerste vaccinatie duurt het doorgaans twee weken tot een maand voordat het lichaam voldoende antilichamen heeft aangemaakt. Eén maand na de vaccinaties met de nieuwe schema's lieten 28 van de 30 deelnemers een afdoende hoeveelheid antilichamen zien. Bij twee deelnemers zagen we onvoldoende beschermende antilichamen: één persoon die de laagste dosis in de huid had ontvangen en één persoon die de gebruikelijke dosis in de spier had gehad.

De hoeveelheid antilichamen in het bloed neemt doorgaans na verloop van tijd af. De snelheid waarmee dit gebeurt verschilt per ziekte, per vaccin, per frequentie van blootstelling en per persoon. Na 1 jaar namen we opnieuw bloed af bij de proefpersonen en was er een flinke afname te zien in het aantal personen dat nog voldoende antilichaam in het bloed had; bij minder dan 1/3e was dit het geval. Vermoedelijk heeft dit te maken met de lagere dosis van het vaccin: er was minder vaccinvirusmateriaal aanwezig om het immuunsysteem te stimuleren, naast het feit dat dit maar eenmalig werd toegediend in plaats van diverse keren, wat de immuunreactie ook langer op gang zou hebben gehouden.

Het verdwijnen van antilichamen in het bloed is bij de bescherming tegen hondsdolheid over het algemeen geen groot probleem, zolang er maar geheugencellen zijn gevormd in het lichaam die snel opnieuw een grote hoeveelheid antilichamen kunnen aanmaken. Het belangrijkste doel van hondsdolheidsvaccinatie is namelijk het aanleggen van deze geheugencellen, klaar om te reageren mocht er in de toekomst onverhoopt een blootstelling aan hondsdolheid plaatsvinden. Na een blootstelling hoort dit proces bij wijze van behandeling zo snel mogelijk op gang gebracht te worden door het opnieuw toedienen van het vaccin (de zogenaamde post-expositieprofylaxe, PEP).

Om de aanwezigheid (of eigenlijk: functie) van deze geheugencellen indirect te testen, gaven we de proefpersonen na één jaar een proefblootstelling, in de vorm gedode hondsdolheidsvirusdeeltjes (opnieuw het vaccin). Binnen één week na deze proefblootstelling was elke proefpersoon beschermd met een robuuste hoeveelheid antilichamen in het bloed, ook de twee personen die aanvankelijk onvoldoende antilichamen in hun bloed hadden. Daarmee is aangetoond dat het op deze manier verkorten van het vaccinatieschema de potentie heeft om meer mensen te beschermen met minder vaccin, waarschijnlijk tegen een lagere tijds- en geldinvestering. Bevestiging van deze resultaten in grotere groepen proefpersonen was nodig om statistische zekerheid te behalen over deze onderzoeksuitkomst: dit is door opvolgende onderzoekers verricht in de vorm van het PREPARE-



onderzoek, waarin ook de over het algemeen lagere effectiviteit van vaccins in de oudere medemens is meegenomen in de onderzoeksopzet.

Voorafgaand aan de bevestiging door het PREPARE-onderzoek bestond overigens al een hoge mate van zekerheid over de juistheid van het behaalde resultaat, omdat in eerdere onderzoeken van anderen hier ook sterke aanwijzingen voor bestonden. Het idee was echter nog nooit met zo'n forse dosisreductie getest als in ons onderzoek. Vervolgonderzoek zal zich voornamelijk moeten richten op het vaststellen hoe lang de functionele geheugencellen na de verkorte hondsdolheidsvaccinatie aanwezig blijven in het lichaam; met andere woorden, hoe lang de reiziger beschermd is na deze verkorte vaccinatie. Hopelijk zal dit levenslang zijn, zoals bij bepaalde andere vaccinaties die in dit proefschrift aan bod komen.

In **hoofdstuk 3** beschrijven wij de onderzoeksresultaten van een gelijkaardig onderzoek als in **hoofdstuk 2**, maar dan gericht op bescherming na vaccinatie tegen meningokokkenziekte met een verlaagde vaccindosis in de huid. Meningokokkenziekte is een ernstige bacteriële infectie die zich kan uiten als hersenvliesontsteking of bloedvergiftiging, beiden vaak met ernstige invaliderende gevolgen. Meningokokkenziekte komt wereldwijd voor, ook in Nederland, wat ertoe heeft geleid dat vaccinatie tegen één variant van deze ziekte sinds 2002 is opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Sinds 2018 wordt in het Rijksvaccinatieprogramma gebruik gemaakt van vaccins die bescherming bieden tegen 4 varianten (het zgn. vierwaardige vaccin), dezelfde soort vaccins die in ons onderzoek gebruikt zijn.

Er was nooit eerder onderzocht of vierwaardige meningokokkenvaccins (die bescherming bieden tegen 4 van de meer dan 6 ziekmakende varianten van deze bacterie) effectief en veilig zijn als ze in lagere dosering in de huid worden toegediend. Ons onderzoek richtte zich dan ook op deze vraag, als zogenaamd haalbaarheidsonderzoek. Wij maakten hierbij gebruik van 2 bestaande vierwaardige vaccins (Menveo® en Nimenrix®). Het onderzoek werkte volgens een getrapte dosisescalatiestrategie om met zo min mogelijk proefpersonen de meest geschikte vaccindosis te bepalen om in de toekomst een groter vervolgonderzoek op te zetten. In totaal werden 12 proefpersonen in het onderzoek opgenomen, die willekeurig werden ingedeeld in opeenvolgende blokken van 4 en vervolgens werden gevaccineerd. Alle proefpersonen werden gevaccineerd in de huid. Er werd gestart met 1/10e van de gebruikelijke spierdosis. Als er onvoldoende reactie was in tussentijdse evaluatie van de immuunreactie, werd een tweede blok proefpersonen gevaccineerd met 1/5e van de gebruikelijke



dosis. Eén van de vaccins (Menveo®) was midden in het onderzoek plotseling niet meer beschikbaar, waardoor van dit vaccin alleen de 1/10e dosering in de huid is onderzocht.

In deze kleine groep proefpersonen bleek toediening van deze vaccins in de huid veilig. Op basis van de tussentijdse meting van het gehalte aan bacteriebindende antilichamen besloten wij om iedere deelnemer na 4-6 maanden opnieuw een lage dosis in de huid te geven, in dezelfde hoeveelheid als de betreffende persoon in het eerste deel van het onderzoek had ontvangen. Achteraf, na meting van het gehalte aan bacteriedodende antilichamen, bleek dat ook het toedienen van 1 dosis in de laagste dosering in de huid vermoedelijk al voldoende beschermende antilichamen opwekte. In ieder geval is het toedienen van 2 doseringen met 4-6 maanden tussenpoos effectief in alle dosisniveaus voor alle in het vaccin opgenomen bacterievarianten.

Een factor die de resultaten onnauwkeuriger maakt is de grote variatie in het gehalte aan antilichamen die we maten in de proefpersonen, reeds voorafgaand aan de vaccinatie in dit onderzoek. Mogelijk waren ze ongemerkt al eens blootgesteld aan de bacterie of was er toch sprake van eerdere vaccinatie, hoewel dat als uitsluitingsgrond in het onderzoek was opgenomen. Tegen deze verklaringen pleit dat er geen booster-effect werd waargenomen: er was geen sterke toename van de hoeveelheid antilichamen zoals verwacht wordt als iemand al eerder een afweerreactie tegen een ziekteverwekker heeft gemaakt. Er kan ook sprake zijn van kruisreactiviteit van antilichamen tegen verwante bacteriën die de neus- en keelholte kunnen bewonen. Kruisreactiviteit is een bekend fenomeen bij antilichaamtesten.

In tegenstelling tot bij hondsdoelheid, is het bij meningokokkenziekte wél van groot belang dat gevaccineerde personen altijd een voldoende hoog niveau van beschermende antilichamen in hun bloed behouden, omdat de meningokokkenbacterie ongemerkt in de bevolking aanwezig is en men nooit weet wanneer er een blootstelling plaatsvindt. Omdat bekend is dat vaccinatie met een verlaagde dosis in de huid een lagere hoeveelheid antilichamen oplevert dan vaccinatie in de spier, is het bij deze manier van vaccineren tegen deze ziekteverwekker van groot belang om de duur van de bescherming te onderzoeken. De tweede dosis na 4-6 maanden zorgt er voor dat het antilichaamniveau in het bloed langer hoog blijft en mensen langer beschermd blijven.

Het schema zoals door ons onderzocht heeft niet alleen potentiële voordelen in Nederland bij vaccintekort, maar ook in gebieden op de wereld waar meningokokkenziekte, door gebrek aan financiële middelen en publieke gezondheidszorgvoorzieningen, een veel groter probleem is dan



in Nederland. Een van deze gebieden is de zogenaamde ‘meningitisgordel’ of ‘meningitis belt’ in Afrika, waar reeds eerder geïmplementeerde tijdelijke vaccinatieprogramma’s tot een aantoonbare verbetering van de volksgezondheid en vermindering van de economische impact van de ziekte hebben geleid. In dergelijke omstandigheden is het meeste rendement te verwachten van (zo efficiënt mogelijke) vaccinatiecampagnes.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we het effect van vaccinatie tegen gele koorts in een serie van 15 patiënten wiens immuunsysteem door behandeling deels was onderdrukt en die per abuis het levend-verzwakte gelekoortsvaccin ontvingen.

Het immuunsysteem is, zoals gezegd, het deel van het lichaam dat infecties bestrijdt, en is als zodanig essentieel voor de bescherming die ontstaat na vaccinatie. Vaccinatie werkt in het algemeen als een ongevaarlijke ‘nepinfectie’ om het lichaam te trainen voor het geval er later een echte infectie optreedt. Bij iedere ziekte/infectie zijn er ongewenste bijverschijnselen, zo ook bij het gebruik van vaccins. Deze ongewenste bijverschijnselen zijn vrijwel altijd mild en voorbijgaand van aard, maar in zeldzame gevallen ontstaat een ernstige bijwerking. Het gelekoortsvaccin is een zogenaamd levend verzwakt vaccin, hetgeen betekent dat het ziekmakende virus ‘levend’ in het vaccin aanwezig is, maar daarbij zodanig verzwakt is dat een normaal werkend immuunsysteem het vaccinvirus goed kan bestrijden. Als het immuunsysteem onderdrukt is, bijvoorbeeld door een behandeling tegen reuma of na een niertransplantatie, bestaat er een grotere kans dat het verzwakte virus wél sterk genoeg is om de afweer van het immuunsysteem te overwinnen. Dit kan leiden tot een dodelijke infectie met het vaccinvirus, vandaar dat mensen met een dergelijk onderdrukt immuunsysteem het gelekoortsvaccin niet mogen ontvangen. Toch gebeurt dat af en toe per abuis, hetgeen een mogelijkheid oplevert om hier onderzoek naar te doen.

Ruim een maand na de abusievelijke vaccinatie werd bij de patiënten bloed afgenomen om het gehalte aan beschermende (neutraliserende) antilichamen te meten. Hierbij werden 2 methoden gebruikt en met elkaar vergeleken: een relatief eenvoudige methode gebaseerd op het zien van oplichtende antilichamen die zich hebben gebonden aan virusdeeltjes op een plaat (immuno fluorescentie-assay, IFA), en de bewerkelijke gouden standaard. Hierbij wordt serum met levend virus gemengd en vervolgens wordt gemeten hoe neutraliserend het serum is. Dit gebeurt door het mengsel op een cellaag te gieten en na een week celdood te meten, veroorzaakt door resterend virus wat niet door de antilichamen in het bloed is uitgeschakeld (plaquereductie neutralisatie test, PRNT). Om de uitslagen



te kunnen duiden vergeleken wij de resultaten ook met 12 gezonde vrijwilligers die zich bij een van onze eerdere onderzoeken hadden laten vaccineren tegen gele koorts.

Bij geen van de patiënten deed zich een ernstige bijwerking voor. Alle patiënten lieten een beschermende antilichaamreactie zien in de gouden standaard PRNT. De resultaten van de andere laboratoriumtest (de IFA) liet slechts bij 7 patiënten een positieve uitslag zien; een opmerkelijk verschil. Bij de gezonde vrijwilligers lieten 10 van de 12 een positieve uitslag zien in de gouden standaard PRNT, en geen enkele in de IFA. Dit betekent dat de IFA slechts in 28% van de gevallen in staat is om gelekoortsantistoffen aan te tonen (de zogenaamde sensitiviteit). Een dergelijke bevinding maakt de test ongeschikt voor gebruik in de klinische praktijk voor het meten van vaccinresponsen, hetgeen geïllustreerd wordt door het feit dat twee van onze patiënten wiens immuunsysteem onderdrukt was op basis van de foutieve resultaten van de IFA opnieuw werden gevaccineerd met het gelekoortsvaccin.

Het grote verschil tussen de twee testen is niet eenvoudig te verklaren. Wellicht ligt de verklaring in het feit dat de PRNT een dynamische functionele test is waarbij meerdere componenten van het bloed kunnen bijdragen aan uitschakeling van het virus, terwijl de IFA slechts één component op een statische manier meet. Een alternatieve verklaring is een onjuiste ijking van de grenswaarde van de IFA, waarbij het testresultaat te streng wordt geïnterpreteerd. Een 10 maal mildere grenswaarde leidt tot een sensitiviteit van 67%, mogelijk ten koste van de nauwkeurigheid. Andere verklaringen worden onwaarschijnlijk geacht, zoals kruisreactiviteit in de PRNT met andere virussen van hetzelfde soort of een medicatie-bijeffect.

Uit andere onderzoeken bleek al dat patiënten met een deels onderdrukt immuunsysteem (door medicatie zoals methotrexaat) langer de tijd nodig hebben om voldoende beschermende antistoffen aan te maken. Het uiteindelijk gehalte aan beschermende antistoffen is in deze groep veelal lager dan bij gezonde proefpersonen en mogelijk houdt de bescherming dan ook korter aan. Om deze reden besloten wij om de 15 patiënten opnieuw te testen, 0 tot 18 jaar na hun eerste vaccinatie. Alle patiënten bleken nog steeds voldoende antilichamen tegen gelekoortsvirus te hebben. Voor de praktijk raden wij aan om, bij reizigers die eerder tegen gele koorts werden gevaccineerd en nu immuunonderdrukkende medicatie gebruiken, voorafgaand aan vertrek naar een gelekoortsgebied de neutraliserende antilichamen tegen het gelekoortsvirus te meten met een PRNT.

Ook in mensen met een vermoedelijk normaal functionerend immuunsysteem is het van belang om



te weten hoe lang een toegediend vaccin bescherming biedt. Dit biedt namelijk de mogelijkheid om te besparen op het aantal vaccinaties (mensen hoeven minder vaak gevaccineerd te worden), hetgeen zowel financiële als logistieke voordelen biedt, zeker in geval van beperkte vaccinvoorraden. De officiële geldigheid van de gelekoortsvaccinatie ten tijde van ons onderzoek was 10 jaar, waarna voor bepaalde reisbestemmingen revaccinatie verplicht was. In **hoofdstuk 5** onderzochten wij de duur van bescherming na vaccinatie door bij een doorsnede van 99 Nederlandse reizigers het gehalte aan beschermende antilichamen na vaccinatie in het verleden te controleren. Dit deden wij door het meten van de antistoffen met de eerder besproken PRNT en ook door het meten van immuuncellen in het bloed die direct verantwoordelijk zijn voor het bestrijden van een gelekoortsvirusinfectie in het lichaam en deze over de tijd te vervolgen.

Wij testten 99 vrijwilligers die in het verleden waren gevaccineerd, uiteenlopend van 11 tot 40 jaar geleden. In bijna 90% van hen werden mediaan 16 jaar na de vaccinatie nog steeds voldoende beschermde antilichamen gevonden. De meerderheid was 10-20 jaar geleden gevaccineerd, hetgeen direct een beperking van het onderzoek blootlegt: de conclusie over bescherming die langer dan 20 jaar na vaccinatie duurt, is gebaseerd op een relatief kleine steekproef. Het gehalte aan neutraliserende antilichamen was lager naarmate mensen langer geleden waren gevaccineerd en naarmate mensen ouder waren ten tijde van hun vaccinatie. Dit laatste fenomeen is in de literatuur onder meer ook bij vaccinaties tegen hondsdolheid en de jaarlijkse vaccinatie tegen seizoensgriep beschreven.

Het feit dat 90% van de gevaccineerde mensen in ons onderzoek veel langer dan 10 jaar na vaccinatie nog beschermd was, is aan de hoge kant vergeleken met oudere onderzoeken. Een deel van de verklaring hiervoor ligt mogelijk in de immunologische achtergrond van de vrijwilligers. Allen leefden in een rijk Westers land, hetgeen betekent dat hun immuunsysteem waarschijnlijk met minder uitdagingen te maken heeft gehad dan het immuunsysteem van iemand die in een armer deel van de wereld leeft. Zo werd in 2014 een onderzoek gepubliceerd waaruit bleek dat mensen uit Uganda na vaccinatie tegen gele koorts een lager antilichaamniveau hadden dan een qua leeftijd en ziektevoorgeschiedenis vergelijkbare groep mensen uit Zwitserland; mogelijk wordt dit verschil verklaard door een chronisch geactiveerd immuunsysteem in de eerste groep. Het is belangrijk om deze verschillen te onderzoeken en hier rekening mee te houden bij het maken van vaccinatiebeleid voor verschillende werelddelen.

In tegenstelling tot neutraliserende antistoffen na vaccinatie, is de rol van de immuuncellen die



verantwoordelijk zijn voor de directe aanval op door gelekoorts geïnfecteerde cellen (de zogenaamde CD8-positieve T-cellen) minder uitgebreid onderzocht. De manier waarop deze cellen mogelijk bijdragen aan de bescherming na gelekoortsvaccinatie is niet goed bekend. Om hier meer over te weten te komen onderzochten wij binnen dit onderzoek ook het ontstaan, de gedragingen en het verloop van deze cellen van vaccinatie tot 180 dagen nadien in een groep van 6 proefpersonen die als deel van een breder onderzoek tegen gele koorts werden gevaccineerd. Ook werden immuuncellen verzameld van 20 van de 99 vrijwilligers die in het (verre) verleden waren gevaccineerd.

De cellen voldeden niet aan het standaard functieprofiel zoals we dat doorgaans meten in het laboratorium; normaliter doorlopen deze cellen een proces waarin ze verschillende rollen spelen en waarin verschillende fasen meetbaar zijn van 'naïef', rijping, actieve fase en geheugenfase. Er werden veeleer cellen gezien die door alle meetpunten heen in staat waren virus te doden (actieve fase) en onderwijl ook deels veranderden in geheugencellen. Vermoedelijk wordt dit verklaard door het feit dat zelfs 6 maanden na gelekoortsvaccinatie nog steeds een actieve opbouw van de afweerreactie tegen het virus plaatsvindt. De gevonden eigenschappen en de meervoudige rollen die de aanvallende cellen leken te hebben, wijzen namelijk wél op een mogelijk beschermend effect. De betreffende cellen waren nog minstens 18 jaar na vaccinatie aanwezig in het bloed, maar vertoonden geen relatie met de hoeveelheid antilichamen in het bloed. Ook nam hun relatieve aandeel niet toe als iemand in het verleden meerdere keren gevaccineerd was tegen gele koorts.

‘Correlates of protection’

Alle testen die gebruikt worden om bescherming na vaccinatie vast te stellen in het laboratorium worden idealiter gekoppeld aan daadwerkelijk bewijs van bescherming van mensen in de praktijk. De specifieke maat die gebruikt wordt om deze bescherming in het dagelijks leven in een laboratoriumtest te vangen wordt in het Engels het ‘correlate of protection’ genoemd: een uitkomst van een laboratoriumtest die wederkerig betrekking heeft op bescherming tegen de ziekteverwekker.

Het vinden van een correlate of protection is niet zo eenvoudig als het wellicht lijkt. Vanuit wetenschappelijk oogpunt wordt het sterkste bewijs van bescherming geleverd door een provocatietest waarbij mensen het te onderzoeken vaccin of een controlevaccin krijgen toegediend en vervolgens worden blootgesteld aan de betreffende ziekteverwekker. Er wordt bijgehouden hoeveel gevaccineerden ziek worden ten opzichte van de niet-gevaccineerden, en welke merker overeenkomt met bescherming tegen de ziekte. Vaak is zo'n merker al bekend uit het verleden of uit



proefdieronderzoek. Doorgaans is bescherming alleen via natuurlijk verloop te onderzoeken omdat actief blootstellen aan de ziekte een onacceptabel gevaar voor de proefpersoon oplevert. Omdat de ziekten over het algemeen zeldzaam zijn is zulk onderzoek financieel en praktisch dus niet haalbaar. SARS-CoV-2 vormde hierop een uitzondering, omdat in een pandemie het aantal besmettingen erg hoog ligt en veel mensen de ziekte in hun gewone leven tegenkwamen. Voor sommige ziekten zoals malaria is het tegenwoordig ook mogelijk om op veilige wijze proefpersonen gecontroleerd actief bloot te stellen aan de ziekte. Naast bovenstaande overwegingen moet een beschermingsmaat enigszins praktisch meetbaar zijn en komt men doorgaans uit op een bekende bloedmarker zoals het gehalte antilichamen.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de invloed van diverse afweeronderdrukkende medicijnen van niertransplantatiepatiënten op het aanslaan van vaccinatie tegen cholera. Hiervoor werden niertransplantatiepatiënten gezocht die naast prednison slechts één ander immuunonderdrukkend medicijn gebruikten (15 patiënten per groep), om zo scherp mogelijk onderscheid te kunnen maken tussen de gevolgen van de verschillende medicijnen voor de effectiviteit van de vaccinatie. Op deze manier konden we ook de algemene mate van immuunonderdrukking van de verschillende klassen medicijnen zichtbaar maken. Nooit eerder was een choleravaccin op deze manier onderzocht in transplantatiepatiënten.

Gemiddeld reageerde 57% van de niertransplantatiepatiënten op het vaccin, tegenover 81% van de gezonde proefpersonen die als controlegroep werden gebruikt. De laagste antilichaamreactie werd gezien bij proefpersonen die het medicijn mycopenolaat gebruikten, bij hen was in 47% sprake van een afweerreactie tegen het vaccin. Dit contrasteert met 67% bij proefpersonen die een calcineurineremmer gebruiken (zoals tacrolimus). Er deden zich geen ernstige bijwerkingen voor, en het was opvallend dat de (zelfgerapporteerde) meest voorkomende bijwerking van maagdarmlachten zich meer voordeed bij gezonde proefpersonen dan bij de transplantatiepatiënten. Mogelijk vindt dit zijn oorzaak in een minder heftige reactie van het lokale immuunsysteem in de darm of omdat niertransplantatiepatiënten door hun uitgebreide medische verleden bijwerkingen beter verdragen. In eerder onderzoek met vaccinatie tegen seizoensgriep bleek al dat mensen die mycopenolaat gebruikten de laagste respons hadden op de griepvaccinatie, in die zin bevestigt dit onderzoek eerdere bevindingen. Ons onderzoek laat zien dat het wel degelijk zinvol kan zijn om transplantatiepatiënten (al dan niet oraal) te vaccineren, maar dat veel afhangt van het soort medicijnen dat een patiënt gebruikt.



Helaas was er veel variatie in de resultaten van een van de gebruikte tests om de immuunreactie aan te tonen. Dit beperkt de kracht van de conclusies en is een bekende beperking van deze test. Verder is de beste ‘correlate of protection’ na choleravaccinatie niet bekend: de relatie tussen gemeten antilichaamniveaus in het bloed en bescherming tegen de ziekte is niet één op één, waarbij bescherming vaak wordt onderschat door de test. Een mogelijke manier om zowel de variabiliteit als de genoemde discrepantie in de toekomst te verbeteren is het testen van antilichamen op de plek waar de cholerabacterie het lichaam daadwerkelijk plaagt en waar ook de afweerreactie het meest effectief moet zijn: de slijmvliezen van het maagdarmkanaal.

