



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Advances in clinical development for vaccines and therapeutics against respiratory virus infections

J.L. van der Plas

Citation

Advances in clinical development for vaccines and therapeutics against respiratory virus infections. (2023, September 26). *Advances in clinical development for vaccines and therapeutics against respiratory virus infections.* Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3642223>

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/1887/3642223>

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



CHAPTER 10

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift is tot stand gekomen tijdens een turbulente periode op het gebied van (luchtweg)virusonderzoek, vaccinologie en klinische farmacologie. Het onderzoek voor dit proefschrift begon in eerste instantie met klinisch onderzoek naar nieuwe vaccins en adjuvans voor respiratoir syncytieel virus (rsv) en influenza. Echter brak halverwege dit PhD-onderzoek naar luchtwegvirussen de covid-19 pandemie uit. De pandemie vormde een enorme uitdaging voor de hele wereld, in het bijzonder voor de geneeskunde. De ongekend grote maatschappelijke vraag naar nieuwe behandelingen en vaccins voor covid-19 leidde tot vele soorten innovatie in klinisch en translationeel onderzoek. Noodgedwongen werd eerst op basis van schaarse wetenschappelijke informatie over het virus reeds bestaande geneesmiddelen in onderzoeksverband gegeven aan patiënten om covid-19 te behandelen. Tegelijkertijd werd in laboratoria geprobeerd om nieuwe vaccins en geneesmiddelen te ontwikkelen om uiteindelijk toe te dienen aan patiënten. De pandemie liet zien dat de traditionele 'lineaire' manier om medicijnen te ontwikkelen niet voldeed aan de vraag naar noodzakelijke innovatie.

Dit proefschrift bestaat uit verschillende onderzoeken naar vaccins en geneesmiddelen voor luchtwegvirussen. Het eerste gedeelte van dit proefschrift focust op nieuwe vaccins en adjuvans voor rsv en influenza (verricht vóór de pandemie). Het tweede gedeelte richt zich op onderzoek naar nieuwe medicijnen, als ook de herbestemming van bestaande geneesmiddelen (*repurposing*) tegen sars-cov-2. Daarnaast worden nieuwe methoden geëxploreerd om vaccinonderzoek te versnellen tijdens een pandemie en wordt tenslotte een overzicht gegeven van verschillende procedurele processen die versneld kunnen worden in (vroeg fase) klinische ontwikkeling.

RESPIRATOIR SYNCYTIEEL VIRUS (RSV)

Het ontwikkelen van een veilig, effectief en naadloos mucosaal vaccin heeft veel potentiële voordelen. Door het versterken van zowel de humorale als de lokale afweer op de plek waar het virus binnendringt – op het niveau van het neusslijmvlies – kan een vaccin beschermen tegen infectie en mogelijk ook de verspreiding van het virus. Vaccins bestaande uit levend verzwakte virus bleken in het verleden veilige vaccinatietechnologieën voor intranasale toediening en zijn niet geassocieerd met vaccin geïnduceerde ziekte-ergering. rsvΔc, een genetisch gemodificeerd kandidaat-vaccin, werd ontworpen door gebruik te maken van omgekeerde genetica (*revers*

genetics) om het virushechtingseiwit (G) te verwijderen. Hierdoor werd verwacht dat het vaccinvirus verzwakt was, maar nog steeds in staat om te repliceren doormiddel van het intacte fusie-eiwit (F).

rsv-vaccins moeten eerst in volwassenen worden getest. Deze populatie heeft al meerdere keren rsv-infecties doorlopen. Hierna kan een vaccin achtereenvolgens worden onderzocht in seropositieve kinderen en vervolgens in seronegatieve kinderen (die nog geen afweerstoffen hebben tegen rsv). Hypothetisch kunnen de circulerende pre-existente antistoffen in volwassenen vroegtijdig het levend verzwakt vaccin (rsvΔc) neutraliseren en zo een succesvolle afweerreactie voorkomen. Daarom werd een observationele studie verricht om de hoogte en verdeling van serum antistofspiegels tegen rsv in volwassenen te karakteriseren (*hoofdstuk 2*). Deze studie was gericht op het identificeren van een antistoffiter dat gebruikt kon worden als geschiktheids criterium voor vroege fase klinisch onderzoek in volwassenen (waar het onderzoek voor het eerst in mensen wordt toegediend). Het kennen van de verdeling van antistoffen in de onderzoekspopulatie maakt het ook mogelijk voor onderzoekers om te voorspellen hoeveel deelnemers gescreend moeten worden om een geschikt aantal kandidaten te identificeren. Het selecteren van deelnemers met lage antistoffiters kan er mogelijk voor zorgen dat het verzwakte virus in mindere mate toch kan repliceren. Een lage mate van replicatie zou ervoor kunnen zorgen dat een succesvolle afweerreactie op gang komt, maar het vergroot ook de kans op uitscheiding van virusdeeltjes. Het is hierbij belangrijk om de prevalentie van antistoffen mee te wegen wanneer een drempelwaarde wordt gekozen als inclusie criterium voor klinisch onderzoek. Bij een te lage drempelwaarde moeten onrealistisch grote groepen deelnemers worden gescreend op antistoffen. Een drempelwaarde van 9.6 log₂ werd geselecteerd als inclusie criterium voor het klinische vaccinonderzoek met rsvΔc.

De intranasale toediening van het kandidaatvaccin rsvΔc bleek veilig en goed getolereerd in gezonde volwassenen. Het volledig geattenueerde fenotype van rsvΔc werd bevestigd door de zeer lage mate van virusuitscheiding. Substantiële en langdurige replicatie van het vaccinvirus bij volwassenen is een indicatie dat het virus niet voldoende is verzwakt voor de pediatrische populatie. De uitkomsten van vaccinveiligheid en uitscheiding maken het mogelijk om het vaccin verder te onderzoeken in seropositieve kinderen. De analyse van immunogeniciteit liet geen

duidelijke inductie zien van systemische of mucosale afweer. Eerdere onderzoeken met levend verzwakte vaccins lieten zien dat vaccins met een sterk verzwakte werking in volwassenen toch immunogeen kunnen zijn in seronegatieve kinderen en in sommige gevallen zelfs niet genoeg verzwakt zijn. De verkregen immunogeniciteitsdata uit dit onderzoek zijn dus niet volledig voorspellend voor de beoogde pediatrische populatie. De uitkomsten van deze studie suggereren ook dat de eerder geselecteerde antistoffiter van $9.6 \log_2$ moet worden heroverwogen. Deze mate van rondcirculerende antistoffen in gezonde volwassenen zou een volledige immuunreactie tegen het verzwakte virus mogelijk nog kunnen hinderen.

Het ontbreken van een signaal van immunogeniciteit bij volwassenen zou er ook op kunnen wijzen dat de geselecteerde vaccindosis te laag was om een goede afweerreactie te induceren. Een vervolgstudie zou verschillende oplopende doseringen kunnen onderzoeken om de dosis-effect relatie te beoordelen. Als alternatief zou het vaccinconcept kunnen worden aangepast om de immunogeniciteit te verbeteren. Het hechtings eiwit (G) ontbreekt zowel in het genoom als in het virusoppervlakte van rsv Δ G. Als variant op het vaccinatieconcept kan het buitenoppervlak van het rsv Δ G viruspartikel worden gecombineerd met G-eiwitten (terwijl het genoom hetzelfde blijft). De variant G-rsv Δ G zou initieel kunnen binden aan de gastheercel door het hechtings eiwit (G). Hierdoor wordt de potentie van het virusvaccin om te infecteren vergroot. Het nageslacht virion van het vaccin zal identiek zijn aan rsv Δ G en zal dus sterk verzwakt zijn. Tenslotte zou de confirmatiestatus van het F-eiwit aan het vaccin kunnen worden aangepast naar de pre-confirmatie staat om de immunogeniciteit van het vaccin verder te verbeteren.

INFLUENZA VIRUS

Mucosale vaccins kunnen ook extra voordelen hebben voor seizoensgebonden griepvaccinatie vergeleken met de huidige intramusculaire vaccinatietechniek. Levend verzwakte intranasale vaccins zijn beschikbaar, maar het gebruik hiervan binnen de Europese Unie is beperkt tot 2 tot 18-jarigen. Ouderen lopen met name risico op griep gerelateerde complicaties en ziekenhuisopnames. Afweerreacties op griepvaccins nemen af op hogere leeftijd. Daarom bestaat er een grote behoefte aan verbetering van vaccinatiestrategieën voor deze hoogrisicogroep. Zoals eerder beschreven hebben intranasale vaccins de potentie om niet alleen ziekte voorkomen,

maar ook virustransmissie te verminderen door het opwekken van afweer op het niveau van het neusslijmvlies. Dergelijke vaccineigenschappen zouden bijzonder gunstig zijn om griepuitbraken te voorkomen onder ouderen met een hoog risico op complicaties (zoals bewoners van verpleeghuizen).

Een intranasaal trivalent virosomaal subunit vaccin met als adjuvans *E. coli* hittelabel enterotoxine (NasalFlu, Berna Biotech) werd van de markt gehaald nadat een epidemiologische associatie met aangezichtsverlamming (Bellse parese) werd gevonden. De rol van het enterotoxine adjuvans bij het ontwikkelen van aangezichtsverlamming is nooit volledig opgehelderd, maar het gebruik van het toxine als adjuvans is verlaten. Om die reden bestaat er behoefte aan een alternatief mucosaal adjuvans, dat voldoende immuniteit opwekt en veilig is. Bacterie-achtige partikels afgeleid van grampositieve bacteriën met een peptidoglycaan buitenoppervlakte kunnen mogelijk immuunstimulerend werken door activatie van toll-like receptor (TLR)-2. Activatie van TLR2 leidt tot een cascade van reacties dat het aangeboren immuunsysteem activeert en uiteindelijk ook het adaptieve immuunsysteem stimuleert. Het gerandomiseerde, gecontroleerde, klinisch onderzoek in *hoofdstuk 4* onderzocht de veiligheid en immunogeniciteit van bacterie-achtige partikels afkomstig van de *Lactococcus lactis*, een niet-pathogene grampositieve bacterie, gecombineerd met geïnactiveerd trivalent seizoensgebonden griepvaccin (FluGEM®) in verschillende leeftijdsgroepen.

Intranasaal toegediend FluGEM liet een gunstig veiligheidsprofiel zien voor alle geteste doseringen in de leeftijdscategorie van 18 tot 49 jaar. Lagere doses van FluGEM leken hogere IgG antistoffiters op te wekken in vergelijking met de hoge doseringen. Het exacte immuunmechanisme achter deze dosis-effect relatie is nog onbekend. Niet-lineaire dosis-effect relaties zijn eerder beschreven voor TLR2 agonisten. De meest immunogene dosering werd vervolgens onderzocht bij vrijwilligers ouder dan 65 jaar en bleek veilig en goed verdragen. Deze dosering slaagde er echter niet in om een sterke afweerreactie op te wekken. De toevoeging van een cohort met oudere patiënten bleek een waardevol inzicht te geven voor de verdere ontwikkeling van dit adjuvans voor één van de mogelijke doelpopulaties (ouderen). Verder onderzoek, zoals bijvoorbeeld dosisoptimalisatie of aanpassingen in de manier hoe het vaccin aankomt in het lichaam, zijn nodig om de immunogeniciteit van bacterie-achtige partikels te verhogen voor de oudere doelpopulatie.

SARS-COV-2 EN KLINISCHE ONTWIKKELING TIJDENS EEN PANDEMIE

Medicijnen dienen vaak als eerstelijnsverdediging tegen een opkomende nieuwe ziekteverwekker (vóórdat een vaccin is ontwikkeld). Voor de behandeling van COVID-19 zijn verschillende middelen met antivirale, immunomodulerende of anticoagulante werking goedgekeurd. Veel van deze therapieën waren herbestemde (*repurposed*) geneesmiddelen of antivirale middelen die al in een laat stadium van klinische ontwikkeling waren voor andere RNA-virussen. Tegelijkertijd werden in parallel nieuwe geneesmiddelen met voor het pathogeen specifieke aangrijpingspunten ontwikkeld. Een van deze nieuwe geneesmiddelen is ensovibep, een zogenoemde 'Designated Ankyrin Repeat Protein' (DARPin) met een coöperatief tri-specifiek bindingsvermogen voor het SARS-COV-2 S eiwit. Voor het klinisch ontwikkelingsprogramma van ensovibep was het nodig om vast te stellen of het haalbaar was om het geneesmiddelen toe te dienen in een ambulante populatie. Daarom werd in een open onderzoeksopzet (open label) in een kleine groep ambulante patiënten met mild tot matige COVID-19 het onderzoeksmiddel voor het eerst toegediend (*hoofdstuk 5*). Ensovibep werd goed verdragen in ambulante COVID-19 patiënten zonder tekenen van antistofafhankelijke verergering van infectie. Farmacokinetische analyses bevestigden de relatief lange halfwaardetijd van ensovibep in patiënten met SARS-COV-2. De interpretatie van farmacodynamische parameters werd beperkt door een relatief kleine groepsgrootte en onderzoeksopzet zonder controlegroep. De omvang van de geobserveerde afname van de virusuitscheiding was echter vergelijkbaar met het effect van de eerdere geautoriseerde monoklonale antilichamen voor COVID-19. Voor de farmacodynamische uitkomstmaten was er geen duidelijk verschil tussen het gebruik van lage of hoge dosering van ensovibep. De uitkomsten van deze studie faciliteerde de verdere klinische ontwikkeling van ensovibep. In later onderzoek bleek dat ensovibep geen verbetering gaf in gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 vergeleken met de standaard behandeling, net zoals veel andere antivirale middelen die relatief laat in het ziektebehoop worden toegediend. Echter suggereert voorlopige data afkomstig uit de ambulante populatie een mogelijk reductie in ziekenhuisopnames door COVID-19 en sterfte in patiënten behandeld met ensovibep (perscommunicatie). Dit benadrukt de noodzaak van een vroege start van behandeling met

antivirale middelen bij luchtwegvirusinfecties. Meer gegevens afkomstig uit latere fase klinische onderzoek zijn nodig voor een eventuele marktautorisatie van ensovibep.

Offlabel gebruik van 4-aminoquinolonen (chloroquine en hydroxychloroquine) voor de behandeling of profylaxe van COVID-19 vond op grote schaal plaats in de eerste fase van de coronapandemie. De redenen hiervoor waren de *in vitro* antivirale activiteit van het middel tegen SARS-COV-2, een goed omschreven en bekend veiligheidsprofiel afkomstig van het gebruik bij malaria en auto-immuun aandoeningen en de initiële wijdverspreide beschikbaarheid van het middel. Daarnaast bestond de hypothese dat de immunomodulerende effecten van hydroxychloroquine de nadelige gastheerafweerreactie op SARS-COV-2 (zoals cytokinestormen) kon voorkomen of behandelen. Het exacte immunomodulerende mechanisme van (hydroxy)chloroquine wordt echter nog niet volledig begrepen. Hydroxychloroquine zou meerdere effecten hebben op zowel het aangeboren als de adaptieve afweer, waaronder endosomaal TLR signalering, inhibitie van T-cel activering en veranderde differentiatie van geheugen B-cellen. *In vitro* experimenten naar immunomodulerende effecten van hydroxychloroquine gebruikten echter veel hogere geneesmiddelconcentraties dan de klinische concentraties gezien bij patiënten. Een studie werd daarom verricht om de immunomodulerende eigenschappen van klinisch relevante hydroxychloroquine doseringen beter te kunnen beoordelen (*hoofdstuk 6*). Dit onderzoek combineerde zowel *in vitro* als *ex vivo* experimenten met humane perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs). Voor het *ex vivo* gedeelte van het onderzoek werd een gerandomiseerd klinisch onderzoek uitgevoerd in gezonde vrijwilligers die een vijfdaagse hydroxychloroquine kuur ontvingen (cumulatieve dosis van 2400 mg). Dit was de off-label dosering die werd aanbevolen door de nationale richtlijnen voor de behandeling van matig tot ernstige COVID-19 ten tijden van de studie. Het *in vitro* gedeelte van de studie liet zien dat hydroxychloroquine sterke dosisafhankelijke remmende effecten had op TLR-responsen en in mindere mate remde het B-cel proliferatie. Hydroxychloroquine had echter geen duidelijk effect op T-cel activatie. Sterke immunosuppressieve effecten werden waargenomen bij hoge (>1000 ng/ml) hydroxychloroquine concentraties. Dergelijke concentraties (en daarmee samenhangende immuneeffecten) werden zeer waarschijnlijk niet bereikt in de PBMCs afkomstig uit onze klinische studie

waarin piek plasmaconcentraties van 100-150 ng/ml werden gezien. De discrepantie tussen *in vivo* en *ex vivo* experimenten suggereert dat het doseringschema dat werd gebruikt voor de off-label behandeling van covid-19 niet voldoende was om klinisch relevante concentraties van hydroxychloroquine te bereiken (om significante immuneeffecten waar te nemen). Het therapeutisch immunomodulerend effect van hydroxychloroquine wordt bij patiënten met auto-immuun aandoeningen vaak pas laat gezien (3-6 maanden). Dit kan deels verklaard worden door het grote verdelingsvolume van hydroxychloroquine, dit komt waarschijnlijk door de intracellulaire sekwestratie van hydroxychloroquine naar lysosomen. Steady-state concentraties worden pas na maanden bereikt terwijl het geneesmiddel waarschijnlijk verder intracellulair accumuleert. Eén van de limitaties van deze studie was dat er uiteindelijk geen intracellulaire concentratie van hydroxychloroquine was gemeten. Echter illustreert dit onderzoek dat een omgekeerde translationeel wetenschappelijke benadering mechanistische inzichten kan verschaffen die het gebruik van hydroxychloroquine voor covid-19 weerleggen, gebaseerd op functionele immunologische effecten. Het onderzoek bevestigt en verklaart het eerder gevonden klinische bewijs dat er geen rol is voor (kortdurend gebruik van) hydroxychloroquine voor de preventie en behandeling van covid-19.

Naast innovatie op het gebied van medicijn- en vaccinontwikkeling is tijdens een pandemie ook innovatie nodig in onderzoeksmethodiek, organisatie en regelgeving. Grote fase III veldonderzoeken moeten worden geëvalueerd voordat covid-19 vaccins op grote schaal konden worden goedgekeurd en ingezet. In klinische onderzoeken worden duizenden gevaccineerde deelnemers vergeleken met een controle groep (die vaak geen vaccin heeft gekregen) om zo de effectiviteit van het vaccin vast te stellen. Als het aantal infecties echter daalt, bijvoorbeeld door rigoureuze overheidsmaatregelen om verspreiding tegen te gaan (zoals *social distancing*, quarantaine, hygiënemaatregelen etc.), zal het langer duren voordat de werkzaamheid met de juiste mate van nauwkeurigheid kan worden beoordeeld. In *hoofdstuk 7* werd daarom een meer adaptieve manier van klinisch vaccinatieonderzoek onderzocht. Namelijk door lokale incidentiepieken binnen een populatie te identificeren, zogenaamde *hot-spots*. Hiervoor werd een pandemische uitbraak gemoduleerd en vervolgens een klinische onderzoek gesimuleerd (*in silico experiment*). In dit experiment werd de voorgestelde methode met *hot-spot* identificatie

vergeleken met de traditionele methode van vaccinatieonderzoek. Het onderzoek liet zien dat belangrijke uitkomstmaten, zoals het behalen van een bepaald aantal ziektegevallen in een groep, efficiënter kunnen worden bereikt doormiddel van de *hot-spot* methodiek. Ook kan de totale duur van het vaccinatieonderzoek worden verkort met deze methode. De parameters van het model kunnen tevens worden aangepast voor specifieke ziektekenmerken bij toekomstige uitbraken en pandemieën. *Hoofdstuk 7* benadrukt ook de noodzaak om een klinische trial infrastructuur op te zetten voor toekomstige pandemische dreigingen. Meerdere organisatorische vereisten worden omschreven voor de verbetering van vaccinatieonderzoek en een snellere en adaptieve respons op een pandemie.

Om tijdens van een pandemie te voorkomen dat kostbare tijd en middelen worden verspild is het belangrijk om zo vroeg mogelijk veelbelovende onderzoeksmiddelen te identificeren en de ontwikkeling van teleurstellende kandidaatmiddelen vroegtijdig te stoppen. Vroege fase klinische onderzoeken spelen hierin een cruciale rol. Behalve het beoordelen van de veiligheid kunnen deze onderzoeken een voorlopig inschatting geven van de werkzaamheid van een onderzoeksmiddel. Naast een versnelde inhoudelijke evaluatie van een onderzoeksmiddel moet ook de regelgeving en de verplichte administratieve vereisten omtrent klinisch onderzoek een versnelde evaluatie mogelijk maken tijdens een pandemie. *Hoofdstuk 8* identificeert vijf organisatorische en regulatoire knelpunten voor vroege fase klinische vaccinontwikkeling en geeft verschillende aanbevelingen om dit soort onderzoek te versnellen ten tijde van een pandemie.

TOEKOMSPERSPECTIEF

De covid-19 pandemie heeft geleid tot verschillende doorbraken voor de behandeling en preventie van luchtwegvirussen. Een grote doorbraak was het gebruik van mRNA en op adenovectoren gebaseerde vaccinatieplatformen (welke enkele decennia geleden zijn ontdekt). Deze platformen verschillen van eerdere vaccinatiemethoden omdat ze het translationele systeem van de gastheer cel gebruiken om zelf antigenen te produceren, zoals dit ook deels gebeurt bij een natuurlijke virusinfectie. Daarnaast kunnen vaccins door het gebruik van deze platformtechnieken relatief makkelijk worden aangepast voor zorgwekkende virusmutaties. Deze nieuwe soorten vaccins hebben veel potentie en we zullen in de toekomst meer begrijpen over de aanvullende werking en toepassing van soort vaccins. De duur van de

afweerreactie zou bijvoorbeeld kunnen worden verbeterd en heterologe vaccinatieschema's met mRNA en adenovirusvectors kunnen mogelijk synergistisch werken. De geboekte successen met deze soorten vaccins kunnen een beginpunt zijn voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen andere micro-organismen.

Daarnaast bestaat er een hernieuwde interesse in naaldloze mucosale vaccinaties. Het opwekken van plaatselijke immuniteit (in het luchtweg-epitheel) kan helpen om infectie te voorkomen en de overdracht van respiratoire virussen te verminderen. Daarnaast kan een pijnloze vaccinatie zonder naald uitkomst bieden voor mensen met prikangsten en zo ook de vaccinatiegraad vergroten. Zoals duidelijk werd uit *hoofdstuk 3 en 4* zal het moeilijk blijven om in bepaalde leeftijdsgroepen zowel systemisch als mucosaal een potente en langdurige afweerreactie op te wekken. Nieuwe vaccinatiemethoden en veilige adjuvans zijn daarom nodig om de immunogeniciteit van mucosale vaccins te verbeteren.

Een doorbraak voor rsv is mogelijk aanstaande, met meerdere kandidaatvaccins momenteel in de laatste fase van het klinisch onderzoekstraject. Eerder werd al goede immunogeniciteit en effectiviteit van rsv-vaccins gezien in gecontroleerde humane infectiestudies. Het merendeel van deze vaccins gebruiken de pre-fusie confirmatie van het fusie-eiwit als antigeen. De bovengenoemde vaccins richten zich zowel op de oudere als maternale populatie als doelgroep.

Voortgang is er ook in het ontwikkelen van een mogelijk universeel griepvaccin (in de literatuur vaak aangeduid als de heilige graal van de griepvaccins). Veel nieuwe paninfluenzavaccins proberen een immuunrespons te richten op nieuw ontdekte geconserveerde gebieden van het hemagglutinine eiwit. Een universeel vaccin zou ook kunnen dienen als belangrijke verdediging tegen een mogelijke influenzapandemie. Soortgelijke initiatieven zijn momenteel ook gaande voor de ontwikkeling van een pancoronavaccin.

Grote uitdagingen blijven bestaan voor de ontwikkeling van geneesmiddelen om respiratoire virusinfecties te behandelen. De klinische voordelen van behandeling met de huidige antivirale middelen zijn beperkt, vooral tijdens de latere stadia van infectie. Daarnaast blijft het risico bestaan dat resistente virusstammen ontwikkelen onder (persisterende) therapeutische druk. Idealiter hebben de nieuwe generatie antivirale middelen een brede effectiviteit tegen meerdere virusstammen, met meer potente

farmacodynamische effecten op bijvoorbeeld het reduceren van de duur en hoeveelheid van virusuitscheiding. Daarnaast zullen er formuleringen van medicijnen moeten komen die patiënten ook thuis kunnen gebruiken (zoals orale middelen of inhalatie). Het combineren van verschillende antivirale middelen kan ook de kans op resistentieontwikkeling voorkomen en mogelijk de antivirale effectiviteit vergroten.

Het aantonen van farmacodynamische effecten in het vroege fase onderzoek, dat gebruik maakt van gezonde vrijwilligers, is vaak lastig voor geneesmiddelen gericht tegen micro-organismen. Deze middelen binden doorgaans aan doelwitten die enkel aanwezig zijn op de ziekteverwekker of zijn afhankelijk van een gastheer-pathogeen interactie. Deze aangrijpingspunten zijn niet aanwezig in niet-geïnfekteerde gezonde vrijwilligers. Gecontroleerde humane infectiestudies, waarbij gezonde vrijwilligers worden geïnfekteerd met een ziekteverwekker, kunnen een unieke kans geven om de farmacodynamiek of effectiviteit vroeg in het ontwikkelproces te onderzoeken. Zulke onderzoeken moeten aan strikte voorwaarden voldoen, er moet immers een degelijke wetenschappelijke en ethische rechtvaardiging bestaan om gezonde vrijwilligers doelbewust bloot te stellen aan een ziekteverwekker. Hoewel in veel gevallen gecontroleerde humane infectiestudies een grote fase III studie niet kunnen vervangen, kan het wel belangrijke inzichten geven over het potentieel van een nieuwe therapie of vaccin (voordat een veldstudie wordt verricht). Informatie over dosis-(immuun)respons relaties uit dit soort onderzoeken biedt ook informatie waarmee het ontwerp van fase III studies verbeterd kan worden. Daarnaast bieden deze onderzoeken unieke omstandigheden om belangrijke kennishiaten in de pathogenese van ziekten op te lossen en kunnen nieuwe correlaten van bescherming worden geïdentificeerd. Gecontroleerde humane infectiestudies zijn eerder gebruikt voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en vaccins voor rsv en kunnen ook uitkomst bieden voor andere luchtwegvirussen. Het is hierbij belangrijk dat relevante en actuele virusstammen worden gebruikt voor de gecontroleerde infectie.

Tenslotte liet de covid-19 pandemie zien dat er wereldwijd niet altijd eerlijke toegang was tot nieuwe therapieën en vaccins. Het delen van intellectuele eigendommen, technologieën en kennis kan helpen bij het geografisch verspreiden van productiefaciliteiten en zo de toegang tot en distributie van vaccins en medicijnen verbeteren. Daarnaast is het nodig

om te investeren in de (koude) keten faciliteiten voor lage- en middeninkomenslanden om eerlijke toegang tot gezondheidszorgproducten te waarborgen.

Conclusie

Dit proefschrift behandelt verschillende innovatieve benaderingen voor de klinische ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen voor respiratoire virussen. Er blijft echter een dringende noodzaak bestaan voor verdere innovatie om respiratoire virusinfecties te voorkomen en te behandelen. Vanwege de sterk mutagene eigenschappen van luchtvirussen en natuurlijke selectie zullen we de middelen die we hebben moeten aanpassen op nieuwe varianten. De COVID-19 pandemie heeft aangetoond dat het traditionele paradigma voor de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen kan worden verlaten in tijden van nood. Deze paradigmaverschuiving was de sleutel tot succes voor het beperken van COVID-19 en de gevolgen van de pandemie. Dat een volgende pandemische bedreiging weer zal opduiken is helaas onvermijdelijk. Globalisering, overbevolking, intensieve veehouderij en klimaatverandering verhogen de waarschijnlijkheid op nieuwe epidemieën. We moeten daarom reflecteren en lessen trekken uit de COVID-19 pandemie om beter voorbereid te zijn op een volgende pandemie. Pandemische paraatheid en investeren in innovatie kunnen voorkomen dat een opkomende infectieziekte zich ontwikkelt tot een wereldwijde gezondheidsramp.