



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Diagnosis, prevention and treatment of acute respiratory infections

Prins, M.L.M.

Citation

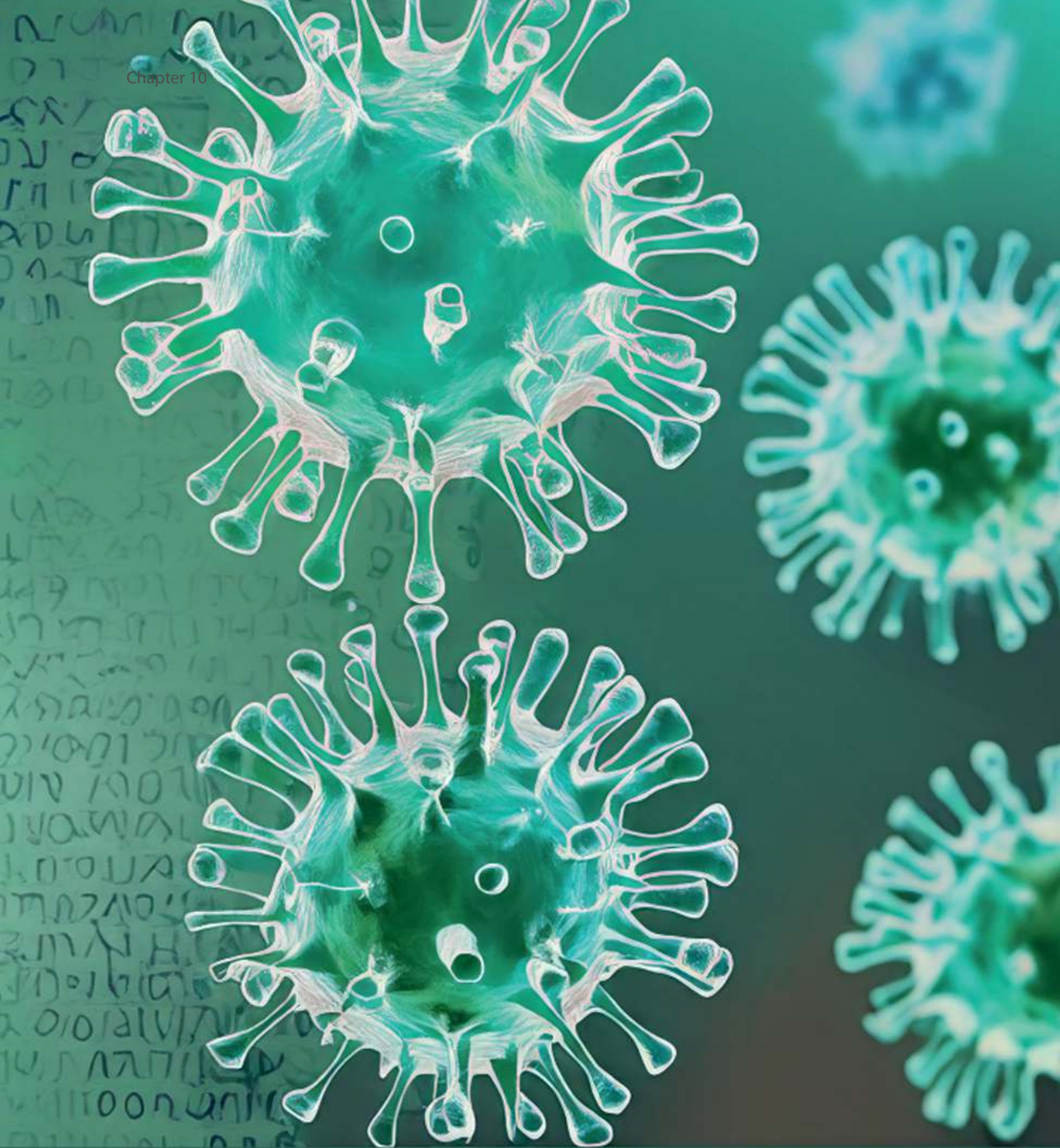
Prins, M. L. M. (2025, December 11). *Diagnosis, prevention and treatment of acute respiratory infections*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4284805>

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/1887/4284805>

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



Appendices

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

List of publications

Curriculum Vitae

Nederlandse samenvatting

Virale luchtweginfecties, ook wel respiratoire virale infecties (RVI's), worden veroorzaakt door verschillende luchtwegvirussen (respiratoire virussen), waaronder het humaan bocavirus (HBoV), influenza virus A/B, humaan rhinovirus (HRV), respiratoir syncytieel virus (RSV), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en andere, niet- SARS-CoV-2 coronavirussen (HCoV). Van deze virussen komen het influenzavirus en, sinds de COVID-19 pandemie, SARS-CoV-2 wereldwijd het meeste voor. Dit proefschrift richt zich dan ook voornamelijk op deze twee virussen en hun ziektebeelden (COVID-19 en influenza/griep). Het primaire doel van dit proefschrift is het adresseren van lacunes in de wetenschappelijke kennis met betrekking tot de preventie en behandeling van COVID-19 en influenza, en de wijze waarop deze kennis kan bijdragen aan de toekomstige (acute) zorg. SARS-CoV-2 en influenza hebben belangrijke overeenkomsten, hoewel er ook verschillen bestaan in hun structuur, klinische presentatie, transmissie en vaccinaties. In de inleiding van dit proefschrift in **Hoofdstuk 1** worden deze overeenkomsten en verschillen uitgebreid behandeld.

SARS-CoV-2 is een nieuwe stam van het al langer bekende coronavirus (SARS-CoV) dat vóór 2019 nooit eerder was aangetoond in mensen. Vanaf eind 2019 verspreidde het zich razendsnel over de hele wereld en vanaf februari 2020 was er sprake van een pandemie. In tegenstelling tot SARS-CoV-2 veroorzaakt het influenzavirus al honderden jaren pandemieën en epidemieën en leidt het jaarlijks tot 290.000-650.000 doden wereldwijd. In een 'normaal' influenza jaar, overlijdt ongeveer 1 op de 1000 personen die influenza ontwikkelt. De COVID-19 pandemie heeft ervoor gezorgd dat het influenzavirus gedurende de jaren 2019/2020, 2020/2021 en 2021/2022 veel minder circuleerde onder de Nederlandse bevolking dan daarvoor, hoewel het aantal mensen met influenza in de jaren 2022/2023, 2023/2024 en 2024/2025 weer pre-epidemische aantallen liet zien. Ook SARS-CoV-2 heeft geleid tot hoge morbiditeit en mortaliteit: binnen de eerste twee jaar van de COVID-19 pandemie zijn er meer dan 450 miljoen besmettingen wereldwijd gemeld en meer dan 5,8 miljoen geregistreerde sterfgevallen. Het werkelijke aantal besmettingen ligt veel hoger, omdat sommige geïnfecteerde individuen geen klachten hebben gehad of niet zijn getest. De COVID-19 pandemie heeft tot zoveel besmettingen en sterfgevallen kunnen leiden omdat SARS-CoV-2 een nieuw virus was, waar nog weinig immuniteit voor was opgebouwd, waardoor de gehele menselijke bevolking potentieel vatbaar was voor een SARS-CoV-2 infectie.

Immuunsysteem- antistoffen

Het immuunsysteem is essentieel voor het herkennen en bestrijden van verschillende ziekteverwekkers. Het is het verdedigingsmechanisme van het menselijk lichaam tegen infecties door virussen, bacteriën en parasieten. Het is onderverdeeld in een aangeboren immuunsysteem en een verworven immuunsysteem. Het aangeboren immuunsysteem werkt snel en kort, maar krachtig en is aspecifiek. Het verworven immuunsysteem werkt trager, maar is specifiek en reageert beter en sneller bij herhaalde blootstelling aan het pathogeen (=immunologisch geheugen). De cellen van het verworven immuunsysteem zijn de antigeen-specifieke B- en T-lymfocyten (B- en T-cellen). De B-lymfocyten maken antistoffen aan tegen ziekteverwekkers in de

bloedbaan, weefselvloeistof of lymfevocht. Door contact met een ziekteverwekker groeien B-lymfocyten uit tot gerijpte plasmacellen, die grote hoeveelheden antistoffen gaan uitscheiden. Deze antistoffen kunnen heel specifiek aan een bepaald antigeen (eiwit) op ziekteverwekkers binden. Het immuunsysteem onthoudt welke antigenen het (eerder) heeft herkend. Bij een tweede blootstelling met hetzelfde antigeen zal het immuunsysteem in staat zijn tot een snelle immuunrespons met antistoffen.

Ook na een vaccinatie worden er normaal gesproken antistoffen aangemaakt. Het kan soms tot wel drie weken duren voordat het lichaam (voldoende) antistoffen heeft aangemaakt. Bij een (her)infectie met het virus zorgt het immunologisch geheugen van de B-lymfocyten ervoor dat het virus herkend wordt, waardoor snel meer antistoffen worden aangemaakt. Een antistof die het virus herkent, bindt aan het virus en kan er op die manier voor zorgen dat het virus de cellen niet meer binnendringt (de neutraliserende antistof), waardoor het lichaam beschermd is tegen het virus. Deze verschillende soorten antistoffen kunnen gemeten worden in het bloed. Het aantonen van de neutraliserende antistoffen is, naast de 'normale' antistoffen, dan ook een belangrijk onderdeel van veel vaccinatiestudies.

Influenzavirus

Het influenzavirus komt ons lichaam binnen via de luchtwegen en soms via de slijmvliezen. Het virus hecht zich aan speciale receptoren aan de cellen van het epitheel van de neus, neus-keelholte, slokdarm en luchtwegen en vermenigvuldigt zich in de cellen. De specifieke afweer treedt onmiddellijk op door andere geïnfecteerde cellen te vernietigen. Enkele dagen na de besmetting komt de specifieke afweer op gang. De belangrijkste eiwitten van het influenzavirus zijn het hemagglutinine (H), het neuraminidase (N) en het M2-ionkanaaleiwit. Er zijn 16 H-subtypen en 9 N-subtypen van het influenza A virus. Neutraliserende antistoffen tegen het hemagglutinine eiwit van influenzavirussen worden beschouwd als het meest belangrijke beschermingsmechanisme.

SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 komt ons lichaam binnen via de luchtwegen. Het spike-eiwit is een essentieel eiwit op de buitenkant van SARS-CoV-2 dat belangrijk is voor het veroorzaken van een infectie bij mensen. De belangrijkste receptor in het menselijk lichaam waar het spike-eiwit van SARS-CoV-2 aan bindt is het angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Dit enzym is veel aanwezig in de cellen van de longen, darmen, lever, hart, vaten, teelballen en de nieren. Het receptorbindende domein (RBD) op het spike-eiwit van SARS-CoV-2 bindt aan deze ACE2 receptor, waarna het spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt gekliefd en er na een aantal processen fusie optreedt tussen het virus en het weefsel van de host (= de geïnfecteerde persoon) en een virusinfectie kan ontstaan. De belangrijkste antistoffen tegen SARS-CoV-2 zijn de antistoffen die het spike-eiwit (anti-S antistoffen) en het RBD (anti-RBD antistoffen) herkennen.

Klinische presentatie

Influenza en COVID-19 zijn beiden een respiratoire ziekte wat zich op eenzelfde manier en met een overlap aan respiratoire (en systemische) symptomen kan presenteren, variërend in ernst en frequentie. De veroorzakende verwekker is dan ook niet vast te

stellen op basis van de klinische presentatie alleen. Bij de meeste mensen veroorzaakt een infectie met het SARS-CoV-2 of het influenzavirus een milde tot matige ernst van ziekte met een herstel zonder speciale behandeling en zonder ziekenhuisopname. Echter, in sommige gevallen kan zowel COVID-19 als influenza een ernstige ziekte zijn die onder andere kan leiden tot respiratoire insufficiëntie (falen van de ademhaling) door bijvoorbeeld een longontsteking en uiteindelijk zelfs sterfte. Personen die een hoger risico hebben op een ernstiger ziektebeloop of overlijden zijn personen met een hogere leeftijd, diabetes mellitus, voorgeschiedenis van chronische ziekten of patiënten met een verminderde weerstand (immuungecompromitteerde patiënten), zoals patiënten met een solide orgaantransplantatie (SOT) in de voorgeschiedenis. Deze laatste groep patiënten gebruikt medicatie die het afweersysteem onderdrukt (=immunosuppressiva). Hierdoor is het afweersysteem minder goed in staat om het virus te onderdrukken, waardoor er vaker uitbreiding is van ziekte naar bijvoorbeeld de lagere luchtwegen. Daarnaast kunnen respiratoire infectieziekten bij immuungecompromitteerden zich ook anders presenteren dan in de gezonde populatie. Patiënten kunnen pas later in het beloop (atypische) klachten krijgen en soms kunnen klachten zelfs afwezig zijn. Er is in de literatuur veel aandacht voor RVI's bij SOT patiënten, maar het meeste onderzoek is gedaan naar patiënten met een longtransplantatie. Er is minder bekend over patiënten die een andere vorm van een SOT hebben ondergaan. Dit onderscheid is van belang omdat na longtransplantatie zowel het getransplanteerde orgaan zelf als de systemische immuungecompromitteerde status bijdragen aan een verhoogd risico op ernstigere infecties. Daarentegen worden ontvangers van een SOT anders dan de longen voornamelijk beïnvloed door de immuungecompromitteerde status, aangezien het getransplanteerde orgaan doorgaans niet direct betrokken is bij de infectie. Daarom hebben we een multicenter retrospectieve studie gedaan in acht ziekenhuizen om te kijken naar de klinische epidemiologie, karakteristieken en uitkomsten van deze RVI's, over een periode van tien jaar, bij patiënten die een lever-, nier- of pancreastransplantatie hebben ondergaan of een combinatie hiervan (**Hoofdstuk 2**). SOT patiënten uit het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) met een positieve Polymerase Chain Reaction (PCR) voor een respiratoir virus tussen 1 januari 2013 en 1 juli 2024 werden geïncludeerd. Gedurende de studieperiode werd er 643 keer een pathogeen gevonden in 603 positieve PCR-testen onder 460 patiënten. 38 patiënten hadden een co-infectie, waarvan 36 een dubbele infectie en twee patiënten een driedubbele infectie. SARS-CoV-2 en influenza werden het meest gevonden, gevolgd door HRV en RSV. Alle respiratoire virussen veroorzaakten vergelijkbare symptomen, hoewel koorts, verkoudheidsklachten en spierpijn vaker werd gezien bij patiënten met influenza. Alle RVI's gingen gepaard met een hoog opnamepercentage (68%). Influenza gaf in vergelijking met de andere virale verwekkers de minst ernstigste ziekte, met de kortste opnameduur, het laagste percentage IC opname en 30-dagen mortaliteit. Daarentegen was een infectie met SARS-CoV-2 geassocieerd met een hogere kans op een slechtere uitkomst, net als een longontsteking op de longfoto bij opname en een hogere CURB-65 score. De CURB-65 score wordt gebruikt om de ernst van een vermoede (bacteriële) longontsteking te gebruiken en bestaat uit 5 criteria: verwardheid, ureum, ademhalingsfrequentie, bloeddruk en leeftijd. Een hogere score betekent een ernstigere ziekte en grotere kans op complicaties. Net als bij bacteriële longontstekingen was in onze studie een hogere

CURB-65 score van 2 of 3 (in vergelijking met een score van 0 of 1) geassocieerd met een hogere mortaliteit. De bevindingen uit onze studie suggereren dat de CURB-65 score ook kan worden gebruikt om de ernst van een RVI te kwantificeren.

Opmerkelijk genoeg werd er in onze studie geen verband gevonden tussen de mate van immuunsuppressie en uitkomst. Daarnaast was het risico op afstoting van het transplantaat (resectie) binnen 30 dagen na de RVI laag. Resectie als gevolg van een RVI lijkt geen rol te spelen bij transplantatiepatiënten anders dan de long. Als limitatie van deze studie moet wel worden opgemerkt dat het testen op een RVI gebaseerd was op de klinische beoordeling van de behandelend arts, wat tot heterogeniteit heeft geleid. Milde virale luchtweginfecties kunnen zijn gemist, omdat patiënten zich bijvoorbeeld niet in het ziekenhuis hebben gemeld (met name vóór de COVID-19 pandemie), net als virale infecties anders dan influenza, RSV of SARS-CoV-2, omdat dit de RVI's zijn waar het vaakst op getest werd. Doordat de studie retrospectief was, was er sprake van missende informatie, onder andere ten aanzien van (een deel van de) influenza en SARS-CoV-2 vaccinatiestatus. Sterke punten van deze studie zijn dat het een groot aantal patiënten bevat, geïnccludeerd vanuit acht verschillende (niet-)academische centra, over een ruime tijdsperiode van 11 respiratoire seizoenen (lopend van week 40 van het ene jaar tot week 20 van het daaropvolgende jaar), waarbij ook de minder vaak voorkomende RVI's zijn meegenomen in de analyse. Al met al toont de studie aan dat de (klinische) impact van RVI's bij patiënten met een SOT aanzienlijk is en dat preventie van (ernstige) ziekte belangrijk is. Door de keuze van de patiëntenpopulatie voor onze studie (patiënten met een longtransplantatie zijn niet geïnccludeerd), zouden de bevindingen van onze studie geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere groepen immuungecompromitteerden zonder een (long)transplantatie.

Preventie

Bij zowel SARS-CoV-2 als influenza berust effectieve preventie zowel op vaccinaties als op individuen die controlemaatregelen en strategieën toepassen die transmissie van ziekte voorkomen wanneer ze besmettelijk zijn. Waar medicatie vooral gericht is op de behandeling en genezing van COVID-19 en influenza, is het doel van vaccinatie het beschermen van het individu tegen de virusinfectie en het verkrijgen van groepsimmuniteit om zo de transmissie te beperken en een pandemie te remmen of te stoppen. Van de verschillende luchtwegvirussen zijn vaccinaties vooralsnog alleen beschikbaar voor influenza, SARS-CoV-2 en RSV. Het RSV-vaccin krijgt momenteel veel aandacht. Het streven is om vanaf het najaar van 2025 aan alle kinderen onder de 1 jaar monoklonale antistoffen aan te bieden via het Rijksvaccinatieprogramma, op basis van een advies van de Gezondheidsraad in februari 2024. Aan zwangere vrouwen wordt momenteel een RSV-vaccinatie aangeboden tussen de 24e en 36e week van de zwangerschap (op eigen kosten). Daarnaast zijn door het Europees Medicijnagentschap (EMA) drie vaccins goedgekeurd voor volwassenen vanaf 60 jaar. In afwachting van het advies van de Gezondheidsraad en een besluit van VWS hierover, kunnen ouderen op eigen verzoek (en eigen kosten) momenteel een RSV-vaccin krijgen. Opvallend is dat in **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift blijkt dat de ziektelast door RSV bij immuungecompromitteerde individuen vergelijkbaar is met

die van andere respiratoire virussen, die minder of geen aandacht krijgen en waarvoor veelal geen vaccin beschikbaar is.

Het vaccin tegen SARS-CoV-2 is logischerwijs pas in de afgelopen jaren ontwikkeld, terwijl het influenzavaccin al veel langer beschikbaar is.

Influenzavirus

Het eerste inactieve influenza vaccin kreeg in 1945 zijn licentie voor algemeen gebruik. In Nederland loopt sinds 1996 de griepvaccinatiecampagne. Hierbij wordt er elk jaar een nieuw griepvaccin ontwikkeld, gebaseerd op wat naar verwachting de meest prevalentie variant zal zijn in het komende respiratoire seizoen. De WHO maakt elk jaar in februari een aanbeveling met betrekking tot de samenstelling van het influenzavaccin. Elk land besluit vervolgens onafhankelijk welke virussen moeten worden opgenomen in het jaarlijkse influenzavaccin. Iedereen die ouder is dan 60 jaar of die behoort tot één van de risicogroepen op basis van hun medische conditie komt in aanmerking voor een jaarlijkse gratis vaccinatie. Dit zijn onder andere patiënten met een longziekte, nierziekte of andere chronische aandoening en immuungecompromitteerde patiënten, waaronder patiënten met een SOT.

Doordat bij SOT patiënten hun afweersysteem is aangetast door het gebruik van bepaalde medicijnen, werken de B- en T-lymfocyten minder goed. Dit kan leiden tot een lagere serologische respons op vaccinaties, waarbij de antistofconcentraties als gevolg van vaccineren lager kunnen zijn dan in de algemene bevolking. Het meten van deze antistoffen is een immunologische (surrogaat) uitkomstmaat die vaak gebruikt wordt om het beschermende effect van vaccinaties te evalueren in studies. Daarnaast worden twee andere klinische uitkomstmaten ook vaak gebruikt: de vaccindoeltreffendheid (vaccine efficacy) en de vaccineffectiviteit (VE). Vaccine efficacy verwijst naar hoe goed een vaccin werkt onder gecontroleerde omstandigheden (bijv. klinische studie), terwijl de VE de effectiviteit in real-world situaties beschrijft. Uiteindelijk is de VE de meest relevante klinische uitkomstmaat, aangezien de immuunrespons niet altijd correleert met de klinische effectiviteit van een vaccin. Daarnaast varieert de VE van het influenzavaccin jaarlijks, waarbij mismatches de effectiviteit negatief beïnvloeden. In de algemene populatie in Nederland varieerde de effectiviteit van het influenzavaccin van -11% tot 57% in de afgelopen tien jaar. Studies over de VE van het influenza vaccin bij SOT-ontvangers ontbreken echter, waardoor de effectiviteit in deze populatie controversieel blijft. De voordelen van het influenzavaccin bij SOT patiënten zijn alleen gerapporteerd in epidemiologische studies, waarbij er wordt gekeken naar de uitkomsten met betrekking tot het getransplanteerde orgaan, ernst van ziekte of opnameduur in het ziekenhuis. **Hoofdstuk 3** focust zich op het beoordelen van de influenza VE bij immuungecompromitteerde volwassenen met een SOT. Hierbij was de primaire uitkomstmaat het optreden van een (ernstige) influenza infectie. In totaal zijn 776 patiënten geïnccludeerd die in het LUMC een orgaantransplantatie hebben ondergaan en die tussen 1 januari 2013 en 1 juli 2024 zijn getest op influenza door middel van een PCR. 174 patiënten waren influenza positief (de zogenoemde cases) en 602 patiënten waren negatief (de controles). Van deze patiënten werd nagegaan of zij voorafgaande aan hun PCR, in datzelfde jaar, hun influenza vaccinatie hadden gehad. Als deze informatie niet bekend was, werd de patiënt geëxcludeerd. Daarnaast werd gekeken naar de leeftijd ten tijde van de

PCR, de medische voorgeschiedenis en medicatiegebruik. Deze variabelen kunnen zowel invloed hebben op het feit of een patiënt zijn vaccin haalt, maar ook of de patiënt influenza krijgt en worden om deze reden confounders genoemd. Ook werd er gekeken naar het ziektebeloop bij alle patiënten die influenza positief getest waren en dit werd vergeleken tussen de gevaccineerde en de ongevaccineerde influenza positieve patiënten. Na correctie voor de confounding variabelen (onder andere leeftijd en voorgeschiedenis), bleek de gemiddelde VE van de afgelopen jaren erg laag te zijn (de meest optimale VE was 6.9%), met een grote variatie in VE per jaar. De aan de confounders aangepaste VE voor de groep van 65 jaar en ouder was hoger dan de VE voor de groep van 18-64 jaar. De VE tegen influenza B was lager dan die tegen influenza A. Daarnaast verschilden de influenza-gerelateerde uitkomsten zoals opnameduur, noodzaak voor intensive care (IC) opname of 30 dagen mortaliteit niet tussen de groep die gevaccineerd was en de groep die niet gevaccineerd was.

De grootste beperking van deze studie is het retrospectieve karakter. Het kan zijn dat patiënten met een milde RVI geen contact met hun behandelaar hebben opgenomen, waardoor zij niet konden worden meegenomen in de studie. Dit kan effect hebben gehad op de VE als dit met name mensen waren die gevaccineerd waren. Echter, de patiënten die een SOT hebben ondergaan worden geadviseerd om contact op te nemen met het ziekenhuis zodra zij koorts hebben of (milde) respiratoire klachten, waardoor wij denken dat het effect op de VE meevalt. Daarnaast waren de betrouwbaarheidsintervallen (BI's) rondom de geschatte VE groot, wat aangeeft dat er veel onzekerheid is over de geschatte waarde van een parameter.

Dus hoewel de groep transplantatiepatiënten een verhoogd risico heeft op ernstige(re) ziekte door influenza, lijkt op basis van de uitkomsten van **Hoofdstuk 3** de belangrijkste beschermende maatregel in het voorkomen van ziekte minder effectief dan in de algehele, gezonde populatie. Dit kan bij zowel artsen als patiënten de vraag oproepen of het de moeite waard is om SOT patiënten te vaccineren en of de voordelen ervan opwegen tegen de ermee gepaard gaande inspanningen en kosten. Ondanks de beperkte precisie en de beperking van de retrospectieve analyse, onderstrepen onze bevindingen de noodzaak van verder onderzoek naar het (prospectief) bepalen van de VE bij SOT patiënten. Meer prospectieve data met een grotere steekproefgrootte is nodig voor regionale VE-schattingen. De dataverzameling zou zich dan niet alleen moeten richten op de VE van het influenzavaccin, maar ook op de ziektelast en de VE van andere door vaccinatie te voorkomen infecties bij SOT patiënten, zoals SARS-CoV-2 of RSV.

Als de lage effectiviteit wordt bevestigd in prospectieve data, is een verandering in de huidige vaccinatiestrategie gerechtvaardigd, bijvoorbeeld door later in het respiratoire seizoen te vaccineren (om een afname van de immuniteit te beperken), door het toedienen van een hogere dosis of het geven van herhaalde dosis (boostervaccinaties).

SARS-CoV-2

Op 21 december 2020 werd door het Europees geneesmiddelenbeoordelingscomité CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) van het EMA een positief advies gegeven over het eerste vaccin tegen COVID-19, het mRNA-vaccin van Pfizer/Biotech, genaamd Comirnaty. Goedkeuring van het mRNA-vaccin van Moderna (mRNA-

1273 [Spikevax]) en het vectorvaccin van AstraZeneca (Vaxzevria) volgden begin 2021. Vanaf 6 januari 2021 werd in Nederland gestart met vaccineren. In Nederland zijn acht verschillende vaccins goedgekeurd voor vaccinatie, waarvan er vier nog gebruikt kunnen worden: Comirnaty, Spikevax, Nuvaxovid (Novavax) en Bimervax (HIPRA). De andere vier zijn van de markt gehaald op verzoek van de fabrikant: Vaxzevria, Jcovden (Janssen), Valneva en VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur). De vaccins werken op verschillende manieren, maar zijn er allemaal op gericht om het lichaam te stimuleren om zelf antistoffen aan te maken en zo het virus onschadelijk te maken. Alle virussen hebben gemeen dat ze standaard in de spier, met andere woorden, intramusculair (IM), worden toegediend.

Vanaf het begin van de vaccinatie rondes tijdens de COVID-19 pandemie was er sprake van vaccin ongelijkheid. Waar in ontwikkelde landen het merendeel van de bevolking volledig gevaccineerd was en overheidsprogramma's uitgerold werden voor een volgende dosis (de boosterprik), lagen vaccinatiegraden in ontwikkelingslanden laag en had het merendeel van de bevolking aldaar nog geen vaccin gekregen. Dit vaccintekort in lage- en middel-inkomens landen heeft geresulteerd in enorme morbiditeit en mortaliteit en druk op het gezondheidssysteem in deze landen.

Het vaccintekort in ontwikkelingslanden was een complexe uitdaging met verschillende oorzaken, die niet gemakkelijk opgelost konden worden. Een dergelijk probleem vraagt om oplossingen op onder andere politiek, logistiek en infrastructureel gebied. Echter, een andere strategie die kan leiden tot een toename van het aantal beschikbare vaccinaties, is dosis-besparend vaccineren, ook wel fractioneel doseren genoemd. Hierbij wordt slechts een deel van de geregistreerde dosis toegediend, in plaats van de volledige dosering. Een manier om fractioneel te doseren is om gebruik te maken van intradermale (ID) vaccinaties, waarbij het vaccin in de huid wordt toegediend.

Vaccinaties in de huid

De meeste vaccinaties worden standaard in de spier of onder de huid (subcutaan [SC]) toegediend. De huid (dermis) is echter een logische plaats voor het toedienen van vaccins, omdat die makkelijk toegankelijk is voor vaccinaties. De huid is de natuurlijke infectieroute voor veel pathogenen zoals verschillende arbovirus-infecties en parasitaire infecties. Het is evolutionair gezien de functie van de huid om te reageren op deze pathogenen en het is dan ook rijk aan antigeen-presenterende cellen (APC's), die nodig zijn om zowel een humorale als een cellulaire immuunrespons op te wekken. Dit in tegenstelling tot spierweefsel. Door de aanwezigheid van de APC's in de dermis kan een fractionele vaccindosering (bijvoorbeeld 1/10e of 1/5e van de standaarddosering) leiden tot een immuunrespons die gelijk is aan een immuunrespons die ontstaat na het toedienen van de standaarddosis IM of SC. Doordat het gebruik van ID vaccinaties dosis besparend is, is er meer totale hoeveelheid vaccin beschikbaar. Tevens kan met een fractionele dosering de kosten worden gereduceerd.

Bij ziektebeelden zoals rabiës (hondsdolheid), gele koorts, polio en influenza is al bekend dat ID vaccinatie met een fractionele vaccindosis even effectief is als toediening van de standaard dosis in de spier. De intradermale route wordt momenteel voor een klein aantal vaccins standaard gebruikt, waaronder tuberculose (Bacille Calmette-Guérin [BCG]), rabiës en geïnactiveerd poliovaccin.

Gebaseerd op eerder onderzoek verricht bij rabiës en gele koorts, was onze hypothese dat een dosisreductie van 80-90% mogelijk zou moeten zijn voor een vaccinatie strategie in de COVID-19 pandemie en dat twee SARS-CoV-2 doseringen voldoende zouden moeten zijn voor het verkrijgen van een goede antilichaam respons. Deze hypothese hebben we getest in een 'proof-of-concept', dosisescalatie, gerandomiseerde studie bij gezonde vrijwilligers van 18-30 jaar oud die nog geen COVID-19 hadden doorgemaakt en niet eerder tegen COVID-19 gevaccineerd waren (**Hoofdstuk 4**). Wij maakten hierbij gebruik van het Moderna vaccin (mRNA-1273), omdat dit vaccin, samen met het Pfizer vaccin, in Nederland voornamelijk werd gebruikt aan het begin van de COVID-19 pandemie en beschikbaar was voor onderzoeksdoeleinden via het RIVM. 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 te doen.

De standaard IM dosering van het mRNA-1273 vaccin hebben we verlaagd tot 10% en 20% en is in de huid toegediend in twee verschillende groepen. De eerste tien deelnemers kregen 10 µg mRNA-1273 in de huid toegediend op dag 1 en 29. Na beoordeling van de veiligheid en immuunreactie door een veiligheidscommissie, kon deel twee van de studie worden gestart. Hierbij kregen 15 deelnemers 20 µg in de spier kreeg toegediend (20 µg IM groep) en de andere 15 deelnemers dezelfde dosering in de huid (20 µg ID groep), om zo de verschillen tussen de twee manieren van toediening te onderzoeken. Op dag 29, 36 en 43 en maand 7 werd bij de deelnemers bloed afgenomen. Er werd gekeken naar de aanwezigheid van anti-S en anti-RBD antistoffen en naar de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen. De aanwezigheid van neutraliserende antistoffen werd gemeten door een microneutralisatie assay, waarbij het serum met levend virus gemengd wordt en vervolgens wordt gemeten hoe neutraliserend het serum is. Dit gebeurt door het mengsel op een cellaag te gieten en na een dag celdood te meten, wat veroorzaakt wordt door het resterende virus wat niet door de antistoffen in het bloed is uitgeschakeld. De patiënten in alle drie de groepen lieten een goede en robuuste stijging zien van de (neutraliserende) antistoffen op dag 43, met een vergelijkbaar patroon voor anti-S en anti-RBD antistoffen. Deze antistofconcentraties waren 14 tot 20 keer hoger dan de antistofconcentraties die eerder gemeten waren in monsters die waren afgenomen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 infectie. De hoogste antistof respons werd gezien in de 20 µg ID groep. Na 7 maanden waren de antistoffen nog steeds detecteerbaar in alle drie de groepen.

Tevens hielden de deelnemers de eerste 14 dagen een dagboekje bij voor het rapporteren van eventuele bijwerkingen na vaccinatie. Bij geen van de deelnemers deed zich een ernstige bijwerking voor. Wel rapporteerde één patiënt in de 20 µg ID groep ernstige roodheid en zwelling rondom de plaats van vaccinatie van meer dan 10 cm. Dit duurde zes dagen, waarna het spontaan verdween. Dit is een fenomeen wat vaker wordt gezien na toediening van mRNA vaccinaties, ook na injectie in de spier.

De bevindingen van deze studie ondersteunden verder onderzoek naar ID vaccinaties. In **Hoofdstuk 5** onderzochten we in een grotere, gerandomiseerde, non-inferiority studie van 150 deelnemers of de antistof respons uitgelokt door twee fractionele doseringen van het mRNA-1273 vaccin, gegeven in de huid, niet-inferieur was aan de antistof respons van een controlegroep die IM gevaccineerd werd. Daarnaast hebben

we in dit hoofdstuk ook gekeken naar het gebruik van een makkelijk te gebruiken, korte ID microneaald, de Bella-mu® 1.4mm. De deelnemers werden willekeurig ingedeeld in opeenvolgende blokken en werden vervolgens gevaccineerd. 50 deelnemers werden gevaccineerd in de huid met 20 µg mRNA-1273 door middel van een standaard naald (ID-SN groep); 50 deelnemers werden in de huid gevaccineerd met 20 µg mRNA-1273 door middel van de Bella-mu® naald (ID-BM groep) en 50 deelnemers werden in de spier gevaccineerd met een standaard dosis van 100 µg mRNA-1273 (IM groep).

Opnieuw hielden de deelnemers 14 dagen een dagboekje bij voor eventuele bijwerkingen en werd er op dag 29, 36, 43 en maand 7 bloed afgenomen om de aanwezigheid van anti-S en anti-RBD antistoffen en neutraliserende antistoffen te bepalen. Aan het begin van de COVID-19 pandemie was er weinig informatie betreffende de cellulaire immuniteit (B- en T-cellen) omtrent COVID-19 infecties en vaccinaties, terwijl cellulaire immuniteit een belangrijke rol speelt in het controleren van de ernst van ziekte. Daarom werd er in een aanvullende groep deelnemers uit de ID-SN groep (26 personen) en de IM groep (24 personen) bloed afgenomen om ook te kijken naar de T- en B-cel reactie na vaccinatie.

De studie was opgezet als een non-inferiority studie, welke tot doel heeft om aan te tonen dat een nieuwe behandeling (in ons geval fractioneel ID vaccineren) niet minder effectief is dan een standaardbehandeling (IM vaccineren met normale dosis), ofwel niet-inferieur. Vooraf moet een non-inferiority marge worden gedefinieerd, in ons geval 15%. De primaire uitkomstmaat in onze studie was non-inferioriteit wat betreft het percentage deelnemers met seroconversie (een verandering in de antistofconcentratie vanaf de start van de studie, dat wil zeggen, omslag van bloedwaarden van seronegatief naar seropositief). Dit werd gemeten met behulp van 50% virus neutralisatie, op dag 43 na vaccinatie. De definitie van seroconversie hebben we tijdens de studie moeten aanpassen, omdat de oorspronkelijke definitie gebaseerd was op een studie die een andere neutralisatie assay gebruikte (plaque reduction test) dan dat wij tijdens onze studie gebruikten (microneutralisatie assay). Tevens was er geen bruikbare harde afkapwaarde bekend wat betreft neutraliserende antistoffen waarboven men beschermd was tegen COVID-19. Daarom hebben we ervoor gekozen om seroconversie te definiëren als een post-vaccinatie stijging van de concentratie neutraliserende antilichamen van ten minste 465 IE/mL, wat de laagst gemeten concentratie in de IM groep was. Het percentage deelnemers met seroconversie op dag 43 in de IM groep was (uiteraard) 100%, terwijl dit 86% (BI -24.31 tot -3.6) en 87% (BI -22.78 tot -3.31) was in de ID-SN en ID-BM groep. In non-inferiority studies wordt gekeken naar één kant van het betrouwbaarheidsinterval, waarbij de limiet van het betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in seroconversie niet groter mag zijn dan de vooraf gedefinieerde non-inferiority marge ten nadele van de nieuwe behandeling. Wanneer de grens van het betrouwbaarheidsinterval de non-inferiority marge niet overschrijdt, mag worden aangenomen dat de nieuwe behandeling niet-inferieur is. Als het betrouwbaarheidsinterval de non-inferiority marge wel overschrijdt, is het resultaat inconclusief of niet doorslaggevend. In onze studie overschreed de onderste limiet van het betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil in proportie seroconversie tussen de fractionele en standaard dosis groepen de vooraf vastgestelde non-inferiority marge van 15%. Hoewel ID vaccinatie met 1/5e dosering van het mRNA-1273 vaccin dus niet de vooraf gestelde non-inferiority criteria behaalde, lagen

de neutraliserende antistof concentraties wel ver boven de voorgestelde proxy voor bescherming tegen ernstige ziekte zoals deze gevonden werd in andere studies.

Op dag 43 liet de neutraliserende antistof concentratie in alle drie de groepen een goede stijging zien, waarbij de concentratie het hoogst was in de IM groep, met een overlappend betrouwbaarheidsinterval met de ID-SN en ID-BM groep. Hetzelfde patroon werd gezien voor anti-S en anti-RBD antistoffen. Na zeven maanden waren de antistoffen nog steeds verhoogd in alle groepen, met de hoogste concentratie in de IM groep. De SARS-CoV-2 B-cellen waren eveneens lager in de ID groep, maar T-cel reacties waren vergelijkbaar.

De gerapporteerde bijwerkingen waren meestal mild of matig en allen tijdelijk van aard. In de ID groepen werden er meer lokale bijwerkingen gerapporteerd, zoals pijn, roodheid of jeuk bij de plek van vaccineren. Systemische bijwerkingen zoals moeheid, malaise, hoofdpijn en rillingen werden vaker gerapporteerd in de IM groep, met name na de tweede vaccinatie.

Naar onze mening zou het ID toedienen van een fractionele dosis mRNA-1273 vaccin (tot 1/5e van de dosis) belangrijke voordelen kunnen hebben voor de volksgezondheid en economie, met minder bijwerkingen en beperkt verlies aan effectiviteit. Vaccineren met fractionele dosering zou zelfs met een verminderde effectiviteit tegen symptomatische infecties nog steeds een hoge mate van bescherming kunnen bieden tegen ernstige ziekten op populatieniveau doordat meer vaccins beschikbaar zijn en de snelheid van vaccineren hoger ligt, waardoor sneller groepsimmuniteit bereikt wordt. Dit is met name van belang in tijden van een pandemie, omdat dit uiteindelijk leidt tot lagere aantallen infecties en sterfgevallen in vergelijking met een scenario waarin meer mensen gedurende een langere periode ongevaccineerd blijven. Daarom is ons advies om in toekomstige pandemieën vroeg in de fase van ontwikkeling van geneesmiddelen dosis-besparende fractionele intradermale doses te evalueren in vergelijking met volledige dosis regimes.

Kort na de implementatie van SARS-CoV-2 vaccinaties, werden meerdere mogelijke bijwerkingen gerapporteerd die optraden na vaccinatie, waaronder veneuze trombose. In dezelfde studie als in **Hoofdstuk 5** hebben we daarom tevens onderzocht of een fractionele dosering, toegediend in de huid, leidt tot een lager trombose risico dan het toedienen van een volledige dosering in de spier (**Hoofdstuk 6**). Met deze studie hebben we met name gekeken naar de veranderingen in indicatoren voor een protrombotische verandering, zoals de niveaus van stollingsfactor VIII, fibrinogeen en D-dimeer en de trombine generatie parameters na vaccinatie, evenals de associatie tussen deze veranderingen en de inflammatoire respons (ontstekingsreactie), gemeten door middel van high sensitive (hs)-CRP. Trombine is een enzym dat belangrijk is voor de bloedstolling. Het is betrokken bij de omzetting van fibrinogeen in fibrine, wat essentieel is voor het vormen van een bloedstolsel. De vijf trombine generatie parameters zijn 'lag time' (arbitrair gedefinieerd als de tijd tot 10nM trombine wordt gevormd), tijd tot maximale trombinevorming ('time to peak'), maximale trombinegeneratie ('peak height'), de endogene trombinepotentieel (ETP of de oppervlakte onder de curve) en de tijd tot het einde van de trombinegeneratie ('time to tail'). De ETP geeft weer hoeveel trombine het lichaam kan aanmaken bij bloeding en wordt beschouwd als het nettoresultaat van de twee tegengestelde factoren die

actief zijn in het plasma en die zowel de procoagulantia (stoffen die de bloedstolling stimuleren) als trombine-afbraak (anticoagulantia) bevorderen.

Vaccinatie met de volledige dosis IM of een fractionele dosis ID resulteerde in beide gevallen tot een tijdelijke protrombotische toestand, hoewel deze verandering het meest uitgesproken was in de IM groep. Deze toename in coagulabiliteit was geassocieerd met de inflammatoire respons. Opgemerkt moet worden dat fibrinogeen en factor VIII acute fase eiwitten zijn, wat hun associatie met inflammatie verklaart. ID vaccineren met een fractionele dosis heeft dus een kleiner effect op coagulatie (bloedstolling) en inflammatie dan IM vaccinatie, wat een bijkomend voordeel is en verdere implementatie van ID-toegediende vaccines ondersteunt. Hoewel het effect van ID vaccineren op het klinische eindpunt veneuze trombose in onze studie niet kan worden bepaald door te kleine aantallen, is het belangrijk om dit klinische eindpunt mee te nemen in toekomstig onderzoek.

Boostervaccinaties

De snelle ontwikkeling en de brede distributie van SARS-CoV-2 vaccins hebben zich effectief bewezen in de COVID-19 pandemie. Lockdown maatregelen konden worden opgeheven en geleidelijk konden we weer terugkeren naar het normale leven. Echter, bij een afnemende immuniteit na de primaire vaccinatieronde en de dreigende opkomst van zeer besmettelijke nieuwe virusvarianten met als gevolg daarvan een nieuwe COVID-19 golf, werd besloten om een nieuwe vaccinatieronde te starten in Nederland, waarbij iedereen van 12 jaar of ouder vanaf september 2022 een boostervaccinatie kon halen. Nadat we eerder hadden aangetoond dat het toedienen van twee fractionele dosering van 20 µg mRNA-1273 als primaire vaccinatie serie veilig en immunogeen was, besloten we om te onderzoeken of deze strategie ook geschikt was als boostermethode (**Hoofdstuk 7**). De studie genoemd in **Hoofdstuk 5** werd verlengd en zes maanden na de primaire ID of IM vaccinaties werd een booster dosis gegeven van het mRNA-1273 vaccin in een fractionele dosering (20 µg) aan de deelnemers die bereid waren mee te doen. Er werden vier groepen met elkaar vergeleken. De deelnemers van de studie die tijdens de primaire vaccinatieronde twee keer een fractionele dosis ID toegediend hadden gekregen, werden gerandomiseerd in twee groepen: één groep kreeg de standaard IM booster dosis van 50 µg mRNA-1273 (ID-IM groep) en de andere groep kreeg de fractionele ID booster dosis van 20 µg mRNA-1273 (ID-ID groep) toegediend. De deelnemers die gedurende de studie tijdens de primaire vaccinatieronde twee keer met een volledige dosis IM waren gevaccineerd, kregen gedurende de follow-up studie wederom de volledige booster dosis (50 µg) IM (IM-IM groep). Ter vergelijking werd een vierde groep toegevoegd die bestond uit gezonde volwassenen die gedurende de primaire vaccinatieronde waren gevaccineerd met een volledige IM dosis van het mRNA-1273 of het BNT126b2 vaccin. Zij kregen een fractionele booster dosis van 20 µg mRNA-1273, ID toegediend (IM-ID groep).

Voorafgaande aan de boostervaccinatie, op dag 29 en 6 maanden na de boostervaccinatie werd de immuunrespons gemeten door middel van de anti-S en anti-RBD antistoffen en de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen. Bij een aanvullende groep deelnemers (de deelnemers uit de aanvullende groepen die deelnamen aan de follow-up studie) werd wederom extra bloed afgenomen om de

T- en B- cel reactie te onderzoeken.

Doordat de IM-ID groep bestond uit deelnemers die nieuw waren gerekruteerd uit de algemene bevolking, verschilde deze groep met betrekking tot leeftijd (lag hoger) en geslacht (meer vrouwen) ten opzichte van de andere drie groepen. Tevens had 88.4% tijdens de eerste vaccinatieronde een BNT126b2 vaccin gekregen, terwijl de overige groepen alleen het mRNA-1273 vaccin hadden gekregen.

Vaccinatieregimes die één of twee fractionele ID vaccindoses bevatten, lieten gedurende deze follow-up studie een lagere immunogeniciteit zien. Op dag 28 lagen de anti-S1 antistoffen significant hoger in de IM-IM groep dan in de ID-IM groep en de IM-ID groep, hoewel de geometric mean fold ratio (GMFR) niet verschilde tussen de groepen. De GMFR geeft een geometrisch gemiddelde x-voudige toename weer van een bepaald meetpunt versus een eerder meetpunt (in ons geval dag 29 versus dag 1). Neutralisatie titers op dag 29 waren daarentegen het hoogst in de ID-IM groep en het laagst in de IM-ID groep met een significant verschil tussen deze twee groepen. Zes maanden na de boostervaccinatie hadden alle overgebleven 27 deelnemers nog steeds detecteerbare antistoffen. De anti-S1 antistoffen waren significant hoger in de ID-IM groep in vergelijking met de IM-ID groep. De neutralisatie titers op dit punt waren eveneens lager in de IM-ID groep in vergelijking met de ID-IM en de ID-ID groep. SARS-CoV-2 specifieke B-cellen waren in dezelfde mate toegenomen voor de IM-IM, ID-IM en ID-ID groepen. T-cel reacties waren vergelijkbaar tussen de ID-ID groep en de IM-IM en de ID-IM groep.

De gerapporteerde bijwerkingen waren meestal mild of matig en allen tijdelijk van aard. In de IM groepen werden meer systemische bijwerkingen gerapporteerd, zoals misselijkheid en braken, hoofdpijn, koorts en koude rillingen. Eén deelnemer in de ID-IM groep ontwikkelde café-au-lait achtige afwijkingen op haar linkerhand en -arm twee dagen na IM vaccinatie. Zij ontwikkelde eveneens een diffuse hyperpigmentatie op haar gezicht. Binnen één week na vaccinatie waren deze spontaan weer verdwenen, waarbij het onduidelijk was wat de relatie met het vaccin was.

Het vaccineren met een fractionele ID dosering van 20 µg was veilig. Het feit dat de GMFR niet verschilde tussen de groepen, ondanks het verschil in antistoffen, suggereert een goede 'memory response', waarbij het immunologisch geheugen van de memory-B-cellen snel zorgt voor de aanmaak van antistoffen. Dit is een belangrijke bevinding voor toekomstige pandemieën: het gebruik van ID vaccinaties met het mRNA vaccin als een dosis-besparende strategie tijdens een vroege fase van een uitbraak zou niet ten koste gaan van het vermogen om gevaccineerden later in de uitbraak met een reguliere dosis te boosten wanneer de vaccinvoorraden toenemen. Dit maakt een fractionele ID toediening een goede optie voor laag-risicogroepen gedurende periodes van beperkte vaccinvoorraden. In de acute stadia van een epidemie kan het snel immuniseren van een groter aantal individuen aanzienlijk meer voordelen opleveren dan het induceren van hogere antilichaamconcentraties in een kleinere groep. De bevinding dat individuen die primair gevaccineerd zijn met een fractionele ID dosering excellent te boosten zijn, benadrukt de noodzaak om fractionele doseringsregimes op te nemen in de vroege ontwikkelingsfase van toekomstige mRNA vaccins.

Beperking intradermale vaccinatie

Ondanks de voordelen van ID vaccinatie, zijn er ook een aantal beperkingen. Een veel gehoorde kritiek is dat de standaard Mantoux vaccinatietechniek moeilijker is om aan te leren dan de IM injectie techniek, waardoor personeel meer training nodig heeft. Tevens hebben een onelastische huid of anatomische veranderingen ten gevolge van de leeftijd een significant effect op juiste plaatsing van de naald in de dermis. Daarnaast variëren de toepasbaarheid en de voordelen van ID toediening per vaccin. De mate van dosisbesparing moet voor elk vaccin apart worden vastgesteld in non-inferiority studies, en men moet rekening houden met de geschiktheid van het vaccintype en de formulering, bijvoorbeeld met betrekking tot het adjuvans (hulpstof).

Vaccinaties door middel van naalden brengen tevens nadelen met zich mee als pijn, prikaccidenten, hergebruik van naalden, onveilige injectiemethode met het risico op transmissie van ziektes en slechte compliantie van patiënten ten gevolge van prikangst. Daarom worden er steeds meer nieuwe technologieën ontwikkeld om het toedienen van ID vaccinaties te vergemakkelijken, waaronder naald-vrije injectie apparaten (jet-injectoren), ID adapters en micronaald arrays (micronaald pleisters). Micronaald pleisters bestaan uit naaldachtige structuren met een lengte in de micrometer range, die gerangschikt zijn op een smalle pleister. Deze micronaalden perforeren idealiter de hoornlaag (stratum corneum), maar bereiken niet de nociceptoren. Dit zijn de receptoren die betrokken zijn bij pijn, welke onder andere in de huid liggen. Het vaccin wordt door micronaald pleisters lokaal afgegeven door middel van diffusie aan de APC's in de dermis en epidermis.

Micronaald pleisters zijn een veelbelovend alternatief voor vaccinaties met naalden om meerdere redenen. Het is een pijnloze vaccinatiemethode omdat er geen huidzenuwen worden gestimuleerd, waardoor de compliantie van patiënten met bijvoorbeeld prikangst mogelijk hoger zal zijn. Tevens is er een verminderd risico op contaminatie (in vergelijking met traditionele naalden), het personeel hoeft minder getraind te zijn en het kan mogelijk zelfs worden gebruikt als zelf-toediening.

Er zijn verschillende soorten micronaalden in ontwikkeling, waaronder vaste, medicijn-gecoate, oplosbare en holle micronaalden, elk met hun eigen voor- en nadelen. Het gebruik van micronaald als vaccin toedieningssysteem is uitgebreid beschreven in de literatuur. Er zijn veel (pre)klinische vaccinatiestudies die micronaalden gebruiken voor verschillende infectieziekten zoals influenza, polio, rotavirus en COVID-19.

In **Hoofdstuk 8** onderzochten we de veiligheid en immunogeniciteit van de naaldvrije ID toediening van een enkele fractionele (20 µg; 40% van de standaard booster dosis) derde of vierde dosis van het mRNA-1273 vaccin door middel van een keramische nanoporeuze micronaald pleister (npMNA patch), ontwikkeld door MyLife Technologies. Dit is een nieuwe micronaald technologie, waarbij de patch is voorzien van een onderling verbonden nanofluidisch netwerk in zowel de micronaald als het reservoir van de achterplaat. Dit biedt opslagcapaciteit voor farmaceutische formuleringen, zoals vaccins. Het vaccin wordt vooraf geladen op de npMNA en zal in theorie via de micronaald coating of vanuit de nanoporiën diffunderen naar het interstitiële vocht in de huid. In totaal werden 20 deelnemers gerandomiseerd in twee groepen, waarbij de ene groep (10 deelnemers) werd gevaccineerd met 20 µg mRNA-1273 door middel van de npMNA patch (ID-patch groep) en de andere groep (10 deelnemers) met 20 µg mRNA-1273, toegediend in de spier (IM groep).

Op dag 1, na twee weken (dag 15) en vier weken (dag 29) werd bloed afgenomen om de concentraties anti-S1 antistoffen te bepalen. Bij baseline had elke deelnemer detecteerbare antistoffen. Bij alle deelnemers in de IM groep lieten de anti-S antistof concentratie een snelle stijging zien op dag 15 en een lichte daling op dag 29. Echter had geen van de deelnemers van de ID-patch groep een respons op dag 15 of 29 na vaccinatie. De npMNA patch was veilig; er werden minder lokale en systemische bijwerkingen gerapporteerd in vergelijking met de IM groep.

Analyse van de resterende inhoud toonde aan dat de meerderheid van het vaccin niet meer op de patch aanwezig was. Daarom veronderstellen we dat het mRNA-1273 vaccin door de patch is afgegeven, maar dat het niet de papillaire dermis heeft bereikt. Evaluatie van de gebruikte laadprocedure (door druppels mRNA-1273 aan te brengen aan de naaldzijde van de npMNA en niet noodzakelijk alleen op de naalden zelf) heeft aangetoond dat slechts 10% van de lading aanwezig was op het oppervlakte van de naaldpuntjes, terwijl 90% zich bevond op de basisplaat (de oppervlakte van de npMNA tussen de naalden). De mRNA-1273 lipid nanodeeltjes zijn waarschijnlijk te groot (ongeveer 180nm) voor diffusie vanaf de basisplaat langs de holtes gecreëerd door de naalden naar de huid.

Behandeling

Naast het voorkomen van (ernstige) infectieziekten met vaccinaties, is het toedienen van de juiste behandeling essentieel voor het handhaven van beheersbare zorg tijdens pandemieën en epidemieën.

SARS-CoV-2

Aan het begin van de COVID-19 pandemie waren de behandelingsopties tegen COVID-19 uiteraard schaars en er werd wereldwijd versneld op grote schaal veel wetenschappelijk onderzoek gedaan om behandelingsopties tegen SARS-CoV-2 te evalueren. Veel van deze middelen waren herbestemde geneesmiddelen (middelen die al eerder voor een andere indicatie werden gebruikt) of geregistreerde middelen met antivirale werking tegen coronavirussen in vitro. Het TICO-platform (Therapeutics for Inpatients with COVID-19) werd opgericht om snel de veiligheid en werkzaamheid van potentiële COVID-19 middelen te evalueren. Daarnaast werden er ook nieuwe middelen ontwikkeld met aangrijpingspunten voor een specifiek antigeen, waaronder ensovibep (**Hoofdstuk 9**). Ensovibep is een recombinant multi-specifieke 'Designated Ankyrin Repeat Protein' (DARPin®) molecuul die is ontwikkeld om SARS-CoV-2 te neutraliseren, wat betekent dat de antistoffen in staat zijn om infectie van het virus te remmen. Deze DARPin bestaat uit een combinatie van vijf verschillende eiwitten, waarbij drie eiwitten binden aan epitopen (= de herkenningsplaats van een antilichaam of antistof op het antigeen/ eiwit aan de buitenkant van het virus) van het RBD van SARS-CoV-2. Twee andere eiwitten zorgen ervoor dat het middel niet meteen uit het bloed verdwijnt, doordat ze binden aan het menselijk eiwit albumine. Ensovibep is in twee verschillende doseringen (225 mg en 600 mg) intraveneus (via infuus) toegediend aan een kleine groep ambulante, volwassen patiënten met milde tot matige COVID-19, in het beginstadium van hun ziekte, om virusreproductie af te remmen en ernstige ziekte te voorkomen. Deze studie toonde aan dat de concentratie ensovibep bij beide

doseringen na ongeveer twee weken tot de helft van de oorspronkelijke concentratie was gedaald. Er werd geen verschil gevonden in de farmacodynamische uitkomsten tussen de 225 mg en 600 mg groep. De hoeveelheid virus in de keel-neus uitstrijk nam eveneens af. Er werden geen ernstige bijwerkingen gezien van het middel en het middel werd goed verdragen. Er werden geen antistof-afhankelijke versterking van de infectie waargenomen. Alle proefpersonen lieten een daling zien in hun COVID-19 symptoomscore, met name in de eerste week na ensovibep toediening. Interpretatie van farmacodynamische parameters is echter beperkt doordat het een kleine groep patiënten betreft en er geen controlegroep was.

Na deze studie werd het middel verder onderzocht in een grotere placebo-gecontroleerde studie (EMPATHY studie) bij symptomatische patiënten die niet waren opgenomen in het ziekenhuis. De antivirale activiteit van ensovibep werd in deze studie bevestigd. Behandeling met ensovibep leidde tot significante afname van de viral load (= hoeveelheid virusdeeltjes aanwezig in een bepaald monster) en er waren minder COVID-19 gerelateerde ziekenhuisopnames of spoedeisende hulp bezoeken en er was een lagere sterfte in vergelijking met de placebo groep.

In een andere dubbelblinde, gerandomiseerde studie werd de toediening van 600 mg ensovibep onderzocht bij opgenomen patiënten met COVID-19. Deze studie liet zien dat het toedienen van ensovibep niet leidde tot een verbetering, vergeleken met de standaardbehandeling.

De resultaten van deze studies suggereren dat ensovibep mogelijk effectief is in het voorkomen van ziekteprogressie bij patiënten met vroege symptomen van COVID-19 die niet opgenomen zijn in het ziekenhuis. Dit kan verklaard worden door de pathogenese van COVID-19. Antivirale middelen zijn een klasse van geneesmiddelen die specifiek zijn ontworpen om virale infecties te behandelen, door de ontwikkeling en replicatie van het virus te remmen. Daarom lijken ze meer geschikt te zijn in het vroege stadium van de ziekte. Opgenomen patiënten bevinden zich vaak in een later stadium van de ziekte, wanneer de initiële virale replicatiefase al voorbij is. Daarom lijken andere behandelingen naast antivirale middelen, zoals immunomodulerende middelen effectiever bij opgenomen patiënten met COVID-19.

Vandaag de dag leidt SARS-CoV-2 voornamelijk tot een milde infectie bij (on)gevaccineerde individuen en vereist COVID-19 geen specifieke antivirale behandeling. Voor toekomstige infectieziekten kan het DARPIn-platform echter verschillende voordelen bieden. Het is ontworpen om snel een breed scala aan multifunctionele geneesmiddel-kandidaten te genereren die zich tegelijkertijd aan meerdere doeleiwitten kunnen binden. Met hoge productieopbrengsten kan het efficiënt en snel worden geproduceerd via *Escherichia coli*-fermentatie. Bovendien maakt de aanpasbaarheid van het platform potentiële toepassingen mogelijk voor de behandeling van andere virale infecties dan COVID-19. Als gevolg daarvan zou ensovibep als basis kunnen dienen voor therapieën die gericht zijn op verschillende virale pathogenen, wat flexibiliteit biedt voor toekomstige antivirale strategieën.

Huidige situatie & toekomstige pandemieën

Momenteel is de druk op de (acute) zorg door RVI's beheersbaar, hoewel het influenzavirus bijna elk jaar leidt tot een seizoensgebonden epidemie en de daarbij behorende druk op de bedden. Het is echter onvermijdelijk dat er in de toekomst een nieuwe pandemie zal optreden. De vraag is echter wanneer dit zal gebeuren en welk pathogeen verantwoordelijk zal zijn. Hoewel het voorspellen van de volgende pandemische pathogeenbedreiging een uitdaging is, blijft het voorbereiden erop van uiterst belang. Het maken van goed geïnformeerde veronderstellingen vandaag de dag en het beoordelen van eerdere pogingen om plannen te maken en te reageren op ziekte-uitbraken kan een meer proactieve en effectieve reactie in de toekomst vergemakkelijken. Dit proefschrift laat zien hoe onderzoek daaraan een bijdrage kan leveren en antwoord kan geven op klinische (openstaande) vragen op het gebied van RVI's.

De studies in dit proefschrift onder SOT patiënten laten zien dat de impact van een RVI in deze immuungecompromitteerde patiënten aanzienlijk is, waarbij aangenomen kan worden dat de resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar andere groepen immuungecompromitteerde patiënten. Effectieve vaccinaties ter voorkoming van ernstige(re) ziekte zijn in deze groep patiënten dan ook van essentieel belang. Echter, door hun aangetaste immuunsysteem is de antistofrespons op vaccinaties in vergelijking met de gezonde populatie over het algemeen lager, met een verminderde vaccineffectiviteit tot gevolg. Dit kan de vraag doen opwekken of de kosten en moeite die gepaard gaan met het vaccineren wel opwegen tegen de voordelen van vaccineren. Verder (prospectief) onderzoek naar deze vraag is belangrijk, ook met betrekking tot toekomstige pandemieën.

De COVID-19 pandemie heeft ons veel geleerd. Ons onderzoek naar vaccinaties tegen infectieziekten als primaire vaccinatieserie heeft inzichten opgeleverd hoe we in toekomstige pandemieën kunnen reageren, waarin mogelijk opnieuw vaccinogelijkheid een rol zal spelen. In de volgende pandemie zal het belangrijk zijn om de ID toedieningsroute vroeg in het vaccinontwikkelingsproces te verkennen, naast de momenteel gangbare IM route. Een breder bereik ten koste van iets verminderde effectiviteit kan nog steeds leiden tot aanzienlijke gezondheidsvoordelen. Daarnaast vertegenwoordigt het DARPin-platform een veelbelovende basis voor toekomstige pandemieën. De ontwikkeling van een op DARPin gebaseerde behandeling zou een goede strategie kunnen zijn voor het ontwikkelen van een antiviraal middel voor licht symptomatische patiënten die een hoog risico lopen op progressie naar een ernstige virale infectie. Het ontwikkelen van een orale variant is belangrijk in deze context, aangezien dit momenteel het grootste nadeel is voor deze niet-gehospitaliseerde populatie.

Iedereen, inclusief de biofarmaceutische industrie, heeft een rol in de voorbereiding op pandemieën. Alleen dan zullen we in staat zijn de volgende pandemie te beheersen en de (acute) zorg te verbeteren.