

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Vaccinologie

Outer membrane vesicle-vaccins
Griepvaccinatie bij gezonde kinderen
Gecontroleerde humane infecties
Vaccinaties tegen tekenbeetziekten

Ingezonden

Infectieziektenserologie en automatisering
in het (multidisciplinaire) laboratorium

Nederlands Tijdschrift voor
Medische Microbiologie
Het officiële orgaan van de
Nederlandse Vereniging voor Medische
Microbiologie (NVMM) informeert lezers
over zowel fundamentele als klinische
relevante ontwikkelingen binnen het
vakgebied. Ook biedt het plaats voor
promoties, symposium- en congres-
verslagen en cursusaankondigingen.

NVMM-secretariaat
Secretariaat Nederlandse Vereniging
voor Medische Microbiologie (NVMM)
P/a Certe, Medische Microbiologie
Postbus 909, 9700 AX Groningen
tel. 088-2371257
secretariaat@nvmm.nl
www.nvmm.nl

Hoofredactie
Dr. Simone Moorlag, Maarten
Heuvelmans

Redactie
Quinten Debrabander, dr. Jarne M. van
Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer,
prof. dr. Jaap J. van Hellemond,
Jan A. Kaan, dr. Bob Meek,
dr. Bert Mulder, dr. Milou Ohm,
Gro L. Vlaspoolder

Redactiesecretariaat
Marina Kapteyn, redacteur NVMM
Baronie 42
2404 XG Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Coverbeeld: Manon Alkema

*Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden.
Op deze uitgave is het redactiereglement van
toepassing. Niets uit deze uitgave mag worden
verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd
gegevens-bestand of openbaar gemaakt, in enige
vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch,
mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige
andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke
toestemming van de redactie. De redactie verklaart
dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste
weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op
geen enkele wijze instaan voor de juistheid of
volledigheid van de informatie. De redactie
aanvaardt dan ook geen enkele aansprakelijkheid
voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is
van bedoelde informatie. Gebruikers van deze
uitgave wordt met nadruk aangeraden deze
informatie nietgeïsoleerd te gebruiken, maar af te
gaan op hun professionele kennis en ervaring en de
te gebruiken informatie te controleren.*

Inhoud

Pagina

Van de redactie

Vaccinatieonderzoek in Nederland 51
Dimitri Diavatopoulos

Transmissieroute

De diversiteit aan borreliasoorten en hun relevantie 52
in de praktijk
Alex Wagemakers

Thema: Vaccinologie

Outer membrane vesicles-vaccins: nieuwe bouwstenen 53
voor vaccinontwikkeling
Jeroen Langereis, Marien de Jonge

Griepvaccinatie bij gezonde kinderen: paradox van directe 60
bescherming en brede immuniteit
*Elfie Moesker, Shweta Mahajan, Rianne van Gageldonk,
Jørgen de Jonge*

Gecontroleerde humane infecties 70
Ingrid Kamerling, Meta Roestenberg

Ontwikkelingen in vaccinaties tegen tekenbeetziekten 75
*Philip Elders, Hannelore Beart, Dieuwertje Hoornstra,
Bram Goorhuis, Hein Sprong, Joppe Hovius*

Ingezonden

Infectieziektenserologie en automatisering: kansen en 86
verantwoordelijkheden in het (multidisciplinaire) laboratorium
Esther Heikens, Afke Brandenburg, Jean-Luc Murk

Promoties en oratie

94

Vaccinatieonderzoek in Nederland

Dimitri Diavatopoulos, gastredacteur

Vaccinatie behoort tot de meest doeltreffende interventies in de geneeskunde. Dit themanummer van het *NTMM* laat zien hoe veelzijdig en substantieel de Nederlandse bijdrage aan het vaccinatieonderzoek is: van platformontwikkeling en immunologisch mechanismeonderzoek tot gecontroleerde humane infectiemodellen en vectorgerichte vaccinatiestrategieën. Toch laat het ook zien hoe groot de afstand nog is tussen wat we *weten* en wat we *kunnen*, en hoe vindingrijk het veld is in het overbruggen van die kloof. Voortbouwend op geregistreerde vaccins tegen *Neisseria meningitidis*-serogroep B en *Haemophilus influenzae* type b, gaat het outer membrane vesicle (OMV)-platform nu een volgende fase in: kandidaatvaccins tegen *Shigella*, niet-tyfeuze *Salmonella*, gonorrhoe en COVID-19 bevinden zich inmiddels in vroege-fase klinische studies. Wat OMV's onderscheidt van gezuiverde eiwitvaccins is hun intrinsieke adjuvantactiviteit: bacteriële membraancomponenten activeren het immuunsysteem direct, terwijl antigenen worden gepresenteerd in hun natuurlijke conformatie. Voor pathogenen als niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*, waarbij antigenen variabiliteit een obstakel vormt, biedt de multivalente compositie van OMV's mogelijk juist een oplossing. Langereis en De Jonge (Radboudumc) bespreken dit uitgebreid.

Een genuanceerde wetenschappelijke afweging staat centraal in het artikel van Moesker en collega's (RIVM). Griepvaccinatie bij gezonde kinderen beschermt doeltreffend tegen circulerende influenzastammen, maar heeft een paradoxale keerzijde: door infectie te voorkomen, wordt ook de inductie van immunresponsen tegen geconserveerde epitopen onderdrukt; responsen die juist bij een natuurlijke infectie ontstaan en brede bescherming kunnen bieden, ook tegen pandemische varianten. Dat roept fundamentele vragen op over wat we met griepvaccinatie willen bereiken: directe bescherming van het individuele kind, of het opbouwen van brede immuniteit met het oog op toekomstige varianten. Nederland kiest vooralsnog voor een gerichte strategie bij risicogroepen, terwijl andere Europese landen andere afwegingen maken. De zoektocht naar universele griepvaccins gericht op

geconserveerde epitopen, het stamdomein van hemagglutinine, nucleoproteïne en matrixeiwitten, gaat onverminderd door.

Bij gecontroleerde humane infectiemodellen (CHIM's) worden gezonde vrijwilligers onder strikt gecontroleerde omstandigheden experimenteel geïnfecteerd. Kamerling en Roestenberg (LUMC) beschrijven hoe deze modellen vaccinontwikkeling versnellen door vroegtijdige selectie van kansrijke kandidaten, vóór grootschalige fase III-studies. Nederland heeft een bijzondere positie opgebouwd met modellen voor rinovirus, RSV, griep, malaria en kinkhoest, expertise die recent is samengebracht in InFECT-NL. De ethische afweging valt doorgaans positief uit: risico's zijn vooraf bekend, ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam, en de maatschappelijke opbrengst weegt zwaar. Het artikel van Elders, Beart en collega's (Amsterdam UMC, RIVM) laat zien hoe vaccinontwikkeling tegen tekenoverdraagbare infecties een geheel eigen uitdaging vormt. Voor Lymeziekte is recent een fase III-studie afgerond met een veelbelovende OspA-vaccinkandidaat; dit transmissieblokkerend vaccin vereist waarschijnlijk jaarlijkse boosters. Voor tekenencefalitis zijn effectieve vaccins beschikbaar, maar diagnostische interpretatie na vaccinatie blijft een aandachtspunt. En voor de vele andere tekenbeetziekten biedt een antitekenvaccinatiestrategie gericht op speeksel-eiwitten van de teek zelf een conceptueel elegante aanpak die de klinische fase nadert.

Samen laten deze vier bijdragen zien hoe veelzijdig en complex het vaccinatieonderzoek is. Dat een klein land zo'n grote en internationaal erkende rol speelt in zoveel verschillende domeinen tegelijk - van bacteriële buitenmembraanvaccins tot antitekenstrategie - is allesbehalve vanzelfsprekend en verdient erkenning. Na de vier thema-artikelen belichten Heikens en collega's in een ingezonden artikel hoe centralisatie en automatisering de infectieziektenserologie veranderen, en hoe de medische verantwoordelijkheid in het multidisciplinaire laboratorium geborgd blijft. Het thema Vaccinologie krijgt een vervolg in *NTMM* 3, waarin enkele aanvullende artikelen rond dit onderwerp verschijnen.

De diversiteit aan borreliasoorten en hun relevantie in de praktijk

Alex Wagemakers

Er worden in Nederland jaarlijks ongeveer 1,5 miljoen mensen gebeten door de schapenteek (*Ixodes ricinus*). Ongeveer een op de vijf teken is geïnfecteerd met spirocheten binnen het *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B. burgdorferi* s.l.)-complex, en grofweg een op de tien geïnfecteerde tekenbeten leidt tot Lymeborreliose.

Naast *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (*B. burgdorferi* s.s.), bevat dit complex nog vele andere soorten. *Borrelia afzelii*, geassocieerd met Erythema Migrans en Acrodermatitis Chronica Atrophicans, en *Borrelia garinii*, geassocieerd met neuroborreliose, komen in Nederland het meest voor. In Azië worden verschillende soorten binnen het *B. burgdorferi* s.l.-complex overgedragen door *Ixodes persulcatus* (taigateek). In Noord-Amerika wordt Lymeborreliose vrijwel alleen veroorzaakt door *B. burgdorferi* s.s., die wordt overgedragen door *Ixodes scapularis* (hertenteek) in het noordoosten en *Ixodes pacificus* in Californië.

Deze borreliasoorten hebben zich aangepast aan specifieke gastheren in de natuur door resistentie te ontwikkelen tegen complementfactoren van bepaalde zoogdieren, vogels en zelfs reptielen (*Borrelia lusitaniae*). *Ixodes*-larven en nymfen die zich op deze geïnfecteerde dieren hebben gevoed, kunnen in hun volgende levensstadium ook de mens infecteren.

De verschillende *B. burgdorferi* s.l.-soorten hebben ook diverse oppervlakte-eiwitten aan boord, zoals verschillende Outer surface protein A serotypes. De in Europa voorkomende soorten brengen meestal OspA ST1 (*B. burgdorferi* s.s.), ST2 (*B. afzelii*), ST3 & ST5-7 (*B. garinii*) of ST4 (*B. bavariensis*) tot expressie. Op basis van sequencing zijn recent 17 verschillende OspA-types geïdentificeerd.

Het Lymerix-vaccin bestond uit OspA ST1 (*B. burgdorferi* s.s.), en richtte zich daardoor alleen op de Amerikaanse markt. Lymerix werd in 2002 na negatieve media-aandacht rondom vermeende bijwerkingen (auto-immuunartritis) van de markt gehaald, hoewel een studie van de CDC geen toename van artritis liet zien in de gevaccineerde populatie. Het OspA-epitoom dat op basis van mogelijke moleculaire mimicry hiermee in verband gebracht werd, is desondanks uit de twee aankomende OspA-gebaseerde Lyme vaccins verwijderd. Deze nieuwe vaccins zijn bovendien multivalent, om ook de Europese markt te bedienen. Het recombinanteiwitvaccin van

Valneva/Pfizer bevat OspA ST1 t/m 6 (hexavalent), terwijl het mRNA-vaccin van Moderna zich richt op ST1-7 (heptavalent).

Naast Lymeborreliasoorten, die volgens enkele taxonomen tegenwoordig *Borrelia* zouden moeten worden genoemd, is er nog een tweede groep borreliasoorten, namelijk de relapsingfeverborreliagroep. Deze diverse groep, die ook in tropische gebieden voorkomt, kenmerkt zich door de expressie van variabele oppervlakte-eiwitten, waarvan Ronald Plasterk het mechanisme in 1985 in *Nature* heeft ontrafeld. Deze borreliasoorten repliceren in de bloedbaan, en op het moment dat er een antistofrespons op gang komt, ontspringt een spirocheet die toevallig net haar serotype heeft geswitcht de dans, om vervolgens een volgende replicatiegolf met een ander serotype in gang te zetten. Dit verklaart het relapsingfeverpatroon waarbij elke paar dagen koorts ontstaat. De soort met de hoogste mortaliteit is *Borrelia recurrentis* (louse-borne relapsing fever), die onder meer in Ethiopië wordt overgedragen door kleeerluizen. De overige soorten worden grotendeels door zachte teken overgedragen, die 's nachts mensen bijten die in hutjes of grotten slapen, en al voor het ochtendgloren zijn verdwenen. *Borrelia duttonii* is een belangrijke bron van perinatale sterfte in Tanzania, *Borrelia crocidurae* komt veel voor in Senegal, *Borrelia hermsii* in de bergen van Californië, enzovoorts. Een relatief 'nieuwe' soort is *Borrelia miyamotoi*, die zich net als Lymeborrelia juist in de *Ixodes*-teken bevindt, in een op de veertig teken in Nederland. Deze soort kan malaise, koorts, relapsing fever en bij sterk immuungecompromitteerde patiënten een meningo-encefalitis veroorzaken. Diagnostiek van relapsing fever kan plaatsvinden met een bloeduitstrijk (lagere sensitiviteit) of PCR (beschikbaar in het referentielab *Borrelia*).

Kortom, '*Borrelia*' omvat een veelzijdige groep bacteriën met verschillende geografische, klinische en transmissie-eigenschappen.

Alex Wagemakers, arts-microbioloog OLVG, coördinator referentielaboratorium *Borrelia* AUMC, geeft de pen door aan Dries Budding, arts-microbioloog en oprichter van Inbiome.

Outer membrane vesicle-vaccins; nieuwe bouwstenen voor vaccinontwikkeling

Jeroen Langereis en Marien de Jonge

Samenvatting

Vaccinaties hebben in de afgelopen vijftig jaar meer dan 150 miljoen mensenlevens gered, met name kinderen die toegang hebben tot nationale vaccinatieprogramma's. De eerste generatie vaccins was gebaseerd op afgedode of verzwakte bacteriën en virussen. Later volgden subunitvaccins, bestaande uit gezuiverde eiwitten of polysacchariden, en zeer recent zijn de RNA-vaccins geïntroduceerd. Een relatief nieuw type vaccin is gebaseerd op 'outer membrane vesicles' (OMV's). OMV's zijn kleine blaasjes die spontaan afsnoeren van het buitenmembraan van gramnegatieve bacteriën en daardoor buitenmembraaneiwitten bevatten die als belangrijke antigenen bescherming kunnen opwekken. OMV-vaccins hebben voor- en nadelen ten opzichte van andere type vaccins. In dit overzichtsartikel geven we uitleg over de geschiedenis en de toepassing van OMV-vaccins. Verder belichten we hun voor- en nadelen en schetsen we de stand van zaken in de ontwikkeling van nieuwe OMV-vaccins, met speciale aandacht voor niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* als pathogeen waarvoor nog geen vaccin beschikbaar is.

Summary

Vaccinations have saved more than 150 million lives over the past fifty years, particularly among children with access to national immunization programs. The first generation of vaccines was based on inactivated or attenuated bacteria and viruses. These were followed by subunit vaccines, consisting of purified proteins or polysaccharides, and more recently, RNA vaccines have been introduced. A relatively new type of vaccine is based on outer membrane vesicles (OMVs). OMVs are small vesicles that spontaneously bud off from the outer membrane of Gram-negative bacteria and therefore contain outer membrane proteins that can serve as key antigens to induce protective immunity. OMV-based vaccines have both advantages and disadvantages compared to other types of vaccines. In this overview article, we provide an overview of the history and application of OMV

vaccines. Furthermore, we discuss their benefits and limitations and summarize the current state of development of new OMV-based vaccines, with special attention to non-typeable *Haemophilus influenzae* as a pathogen for which no vaccine is yet available.

Vaccinatie en het effect op verbeterde overleving en gezondheid

Vaccinatie is een van de meest kosteneffectieve gezondheidsinterventies ooit, waarbij een investering van 1 dollar een economische opbrengst van 16 tot 44 dollar kan genereren [1]. Ook in Nederland laten analyses van het RIVM zien dat de baten van het Rijks Vaccinatie Programma (RVP) de kosten ruimschoots overtreffen, mits de kosten van de vaccines niet te hoog zijn [2,3]. In 1974 werd het Expanded Programme on Immunization (EPI) door de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) geïnitieerd om de bescherming via vaccinatie voor iedereen toegankelijk te maken. Wereldwijd heeft vaccinatie de laatste 50 jaar naar schatting 154 miljoen sterfgevallen voorkomen [4]. Een vaccinatie is erop gericht om het menselijk lichaam immunologisch voor te bereiden om een infectie met een ziekteverwekker te voorkomen of het klinisch beloop gunstig te beïnvloeden. Vaccins maken gebruik van het vermogen van het immuunsysteem om een pathogeen te herkennen en daarop te reageren, maar ook om deze reactie te onthouden, beter bekend als het immunologisch geheugen. Het induceren van dit immunologisch geheugen is sterk afhankelijk van het type vaccin, de dosis en het aantal toedieningen, maar ook van de immunusstatus van de ontvanger, de reeds aanwezige antistoffen tegen de vaccinantigenen en de leeftijd van de ontvanger.

In de afgelopen eeuwen zijn er verschillende type vaccins getest en gebruikt [5]. De eerste vaccins waren

Radboudumc, Laboratorium Medische Immunologie, Nijmegen, dr. J.D. Langereis, medisch immunoloog; prof. dr. M.I. de Jonge, hoofd Laboratorium Medische Immunologie. Correspondentieadres: dr. J.D. Langereis (Jeroen.Langereis@radboudumc.nl).

gebaseerd op verzwakte of afgedode pathogenen, zoals het mazelen- en het kinkhoestvaccin. Later kwamen hier de subunitvaccins bij, zoals vaccins op basis van gedetoxificeerde toxines (tetanus en difterie) of 'virus-like particles' (hepatitis B) vaccins en polysaccharide-conjugaatvaccins (*Haemophilus influenzae* type B, meningokokken en pneumo-kokken). In 2020 hebben RNA-vaccins tijdens de SARS-CoV2-pandemie een vlucht genomen. In dit overzichtsartikel willen wij de ontwikkelingen van 'outer membrane vesicles' (OMV)-gebaseerde vaccins onder de aandacht brengen, die met name gebruikt kunnen worden voor bacteriële pathogenen.

Outer membrane vesicles, wat zijn dat?

Grampositieve en gramnegatieve bacteriën onderscheiden zich door een verschil in samenstelling van de celwand, wat de basis is voor de gramkleuring, omdat deze peptidoglycaan aankleurt. Gram-positieve bacteriën hebben een dikke peptidoglycaan laag en een enkel celmembraan, wat zorgt voor een paarse kleur. Gramnegatieve bacteriën hebben twee membranen, een binnenmembraan en een buitenmembraan met daartussen een dunne laag peptidoglycaan. Veel gramnegatieve bacteriën maken tijdens het groeien OMV's, waarschijnlijk als gevolg van een onbalans tussen celgroei en de aanmaak van het buitenmembraan, waarbij er te veel buitenmembraan wordt gemaakt. Het te veel aangemaakte buitenmembraan wordt vervolgens afgesnoerd en vrijgelaten als OMV's. Deze OMV's bevatten veel buitenmembraneiwitten, belangrijke immunogene antigenen, waardoor ze zeer geschikt zijn als vaccinformulering. Aan de natuurlijke productie van OMV's door bacteriën worden verschillende functies toegeschreven, zoals het overbrengen van virulentiefactoren, de vorming van biofilms en het ontstaan van antibioticumresistentie door DNA-overdracht [6].

OMV's zijn een afspiegeling van het buitenmembraan en bevatten verschillende buitenmembraneiwitten die potentieel goede vaccinantigenen zijn. Daarnaast bevatten OMV's zogeheten 'pathogen-associated molecular patterns' (PAMP's), zoals lipo-oligosaccharide (LOS) of lipopolysaccharide (LPS), peptidoglycaan en lipoproteïnes. Deze PAMP's kunnen afzonderlijk van elkaar herkend worden door specifieke receptoren op immuuncellen, wat leidt tot immuunactivatie en daardoor zorgt voor intrinsieke adjuvantactiviteit van de OMV's. Een belangrijk voordeel van

OMV's ten opzichte van bijvoorbeeld gezuiverde eiwitten is dat met name de buitenmembraneiwitten in hun natuurlijke vorm (conformatie) in de OMV's aanwezig zijn. Hierdoor komt de immunoreactie tegen deze buitenmembraneiwitten beter overeen met die van de natuurlijke reactie na infectie. Ook worden er door vaccinatie met OMV's antistoffen opgewekt tegen het LPS/LOS, wat naast de eiwitantigenen kan bijdragen aan een effectieve beschermende werking van het vaccin.

OMV's zijn tussen de 20 en 300 nm groot en kunnen gemakkelijk worden opgenomen door fagocyten, zoals macrofagen en dendritische cellen, door middel van endocytose. Deze fagocyten spelen een cruciale rol in de antigeenpresentatie. Na opname worden delen van de antigenen gepresenteerd aan de buitenkant van deze cellen, wat leidt tot T- en B-celactivatie.

Productie van OMV's

OMV's kunnen op verschillende manieren worden geproduceerd en deze productiemethoden beïnvloeden de samenstelling van de membraaneiwitten, de lipiden en het LOS/LPS. Er bestaat echter geen eenduidige terminologie voor de verschillende typen OMV's. In dit overzichtsartikel gebruiken we daarom de terminologie zoals beschreven in *tabel 1*. Spontane OMV's (sOMV's) zijn OMV's die tijdens de groei van bacteriën op natuurlijke wijze worden gevormd. In veel gevallen is dit niet efficiënt genoeg voor OMV-vaccinproductie. Om de opbrengst van OMV-productie te verbeteren zonder de antigeenexpressie sterk te veranderen, kunnen bacteriën worden behandeld met hoge-frequentiegeluidsgolven (sonificatie) of door het binden van tweewaardige metaalionen (chelatie) met EDTA, waardoor de stabiliteit van het buitenmembraan wordt verlaagd. Deze OMV's worden natuurlijke ('native') OMV's (nOMV's) genoemd.

Een andere manier om de aanmaak van OMV's te bevorderen is door middel van genetische modificatie van de bacteriestam. De hierbij gevormde OMV's worden 'mutant-derived' OMV's (mOMV's) genoemd. Voor de mOMV's worden vaak mutaties geïntroduceerd in genen die coderen voor eiwitten die de koppeling vormen tussen het buitenmembraan, het binnenmembraan en de peptidoglycaanlaag, wat leidt tot een verhoogde afgifte van OMV's. Daarnaast kunnen er mutaties aangebracht worden om andere redenen dan productieverhoging, bijvoorbeeld in genen die betrokken zijn bij de LPS/LOS-synthese.

Deze mutaties worden aangebracht om LPS/LOS, ook wel 'endotoxine' genoemd, minder reactief te maken en zo eventuele bijwerkingen van het vaccin te voorkomen.

Het mOMV-gebaseerde platform 'Generalized modules for membrane antigens' (GMMA) is ontwikkeld door GSK en wordt gebruikt voor vaccinproductie voor meerdere pathogenen. Dit GMMA-platform maakt gebruik van genetisch gemodificeerde bacteriën die een minder toxisch LPS tot expressie brengen, en van andere mutaties die ervoor zorgen dat de juiste vaccinantigenen, waaronder eiwitten en LPS, tot expressie komen (zie *tabel 1*) [7,8].

Naast sOMV's, nOMV's en mOMV's zijn er ook 'detergent-extracted OMV's' (dOMV's), die worden geëxtraheerd met behulp van een zeepachtige stof. Door deze zeepachtige stof te mengen met bacteriën lost het buitenmembraan gedeeltelijk op, waardoor

OMV's worden gevormd. Het voordeel van deze dOMV's is dat de opbrengst hoog is en de zeepoplossing ook een groot deel van LPS extraheert, waardoor de reactogeniciteit afneemt en daarmee eventuele bijwerkingen kunnen worden voorkomen. Het nadeel is dat deze procedure er ook voor zorgt dat lipoproteïnes uit het buitenmembraan verwijderd worden. Deze lipoproteïnes zijn vaak belangrijke immunogene antigenen met een sterke adjuvantwerking; het verwijderen van deze eiwitten kan dus nadelig zijn. Deze dOMV's worden bijvoorbeeld toegepast in het *Neisseriameningitidis*-serogroep B-vaccin Bexsero.

Geregistreerde OMV-vaccins

Er zijn verschillende OMV-vaccins ontwikkeld en geregistreerd, om te beschermen tegen *N. meningitidis* serogroep B en uitbraken in te dammen.

Tabel 1. Vergelijking van verschillende typen OMV's.

	Voordelen	Nadelen
sOMV	<ul style="list-style-type: none"> • Antigenen in natuurlijke ('native') vorm op de OMV's 	<ul style="list-style-type: none"> • Lage opbrengst • Aanpassingen aan LPS nog noodzakelijk
nOMV	<ul style="list-style-type: none"> • Antigenen in natuurlijke ('native') vorm op de OMV's • Hogere opbrengst 	<ul style="list-style-type: none"> • Aanpassingen aan LPS nog noodzakelijk
mOMV / GMMA	<ul style="list-style-type: none"> • Antigenen in natuurlijke ('native') vorm op de OMV's • Hogere opbrengst • Modificatie LPS en vaccinantigenen mogelijk door genetische aanpassing 	<ul style="list-style-type: none"> • Genetische modificatie kan expressie van membraaneiwitten beïnvloeden
dOMV	<ul style="list-style-type: none"> • Zeer hoge opbrengst • Lagere toxiciteit 	<ul style="list-style-type: none"> • Extractie (lipo)proteïnes uit het membraan • Verlaagde intrinsieke adjuvantactiviteit
OMV-carrier	<ul style="list-style-type: none"> • Belading met geselecteerde (heterologe) antigenen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lagere antigeendichtheid • Aanpassingen aan LPS nog noodzakelijk

Het VA-MENGOC-BC-vaccin was het eerste geregistreerde OMV-gebaseerde vaccin voor *N. meningitidis*-serogroep B. Het gebruik ervan was echter beperkt tot het Cubaanse Nationale Vaccinatieprogramma, waar het leidde tot een reductie van meer dan 95 procent in het aantal invasieve *N. meningitidis*-serogroep B-infecties [17].

Het MenBvac-vaccin is ontwikkeld door de Norwegian Institute of Public Health en is tussen 1988 en 1991 met succes ingezet om een *N. meningitidis*-serogroep B-uitbraak in Noorwegen te bestrijden. De bescherming bleek echter kortdurend en het vaccin is inmiddels niet langer geregistreerd [18]. Het MenZB-vaccin werd gebruikt tijdens een *N. meningitidis*-serogroep B-uitbraak in Nieuw-Zeeland, waar klinische studies een beschermingsgraad van 77 procent aantoonde [19]. MenZB is niet langer geregistreerd, maar is opgenomen in het viercomponentenvaccin Bexsero®. Dit Bexsero-vaccin is het meest bekende en breed toegepaste *N. meningitidis*-serogroep B-vaccin, dat naast de dOMV's ook drie gezuiverde recombinante eiwitten NHBA, NadA en fHBP bevat. Bexsero is sterk immunogeen, mede door de aanwezigheid van dOMV's, waardoor de ontvangers van het vaccin vaak last krijgen van koorts [20]. Bexsero is in veel landen, waaronder Engeland, Ierland en Duitsland, opgenomen in de vaccinatieprogramma's voor kinderen, waar de introductie heeft geleid tot een sterke reductie van invasieve *N. meningitidis*-serogroep B-infecties [21,22]. Naast bescherming tegen *N. meningitidis*-serogroep B lijkt Bexsero mogelijk kruisreactieve immuniteit te bieden tegen andere *N. meningitidis*-serogroepen [21,23] en mogelijk zelfs tegen *N. gonorrhoeae* [24]. Het Bexsero-vaccin wordt daarnaast ook toegepast bij risicogroepen zoals patiënten met immuundeficiënties of patiënten die complement-remmende medicatie gebruiken. Hoewel deze patiënten een goede antilichaamrespons vertonen na vaccinatie met Bexsero, lijkt de bescherming mogelijk beperkt door de verminderde of volledige afwezigheid van complementactiviteit [25,26]. Uit meerdere studies blijkt dat Bexsero een goede bescherming biedt tegen *N. meningitidis*-serogroep B invasieve ziekte, maar vaccinatie leidt niet tot reductie in dragerschap, waardoor er geen sprake is van 'herd immunity' in de populatie [27].

Het PedvaxHib®-vaccin is een vaccin met dOMV's van *N. meningitidis*-serogroep B met daaraan gekoppeld het type B polysaccharide van *Haemophilus influenzae*.

PedvaxHib heeft een efficiëntie van 93-100 procent in het voorkomen van *H. influenzae* type B-infecties in een hoogrisicopopulatie [15], maar leidt niet tot bescherming tegen *N. meningitidis*-serogroep B-infecties.

OMV-vaccins in klinische testfase

Op dit moment is Bexsero het enige breed toegepaste OMV-vaccin. Er zijn verschillende type OMV-vaccinplatforms die op dit moment voor verschillende pathogenen worden onderzocht. Dit artikel beoogt geen volledig overzicht te geven van alle op OMV's-gebaseerde vaccins die zich in de klinische testfasen bevinden, maar vermeldt wel dat er momenteel meerdere OMV-vaccins voor verschillende pathogenen worden getest in fase I- en -II-klinische studies (zie tabel 2).

GMMA, een platform ontwikkeld door GSK, wordt gebruikt voor de productie van OMV's van onder andere *Shigella*, non-typhoidal *Salmonella* en *Neisseria gonorrhoeae*. Deze vaccins worden op dit moment in klinische studies getest (zie tabel 2). Het iNTS-GMMA-vaccin is een bivalent vaccin dat bestaat uit *Salmonella Enteritidis*- en *Salmonella Typhimurium*-OMV's en is primair gericht op het opwekken van antistoffen tegen het O-antigeen van deze pathogenen [28].

Het iNTS-TCV is combinatievaccin bestaande uit het bivalente iNTS-GMMA en het glycoconjugaatvaccin TyphiBEV (Biological E, India), dat ontwikkeld wordt om te beschermen tegen tyfus [29]. De combinatie van deze twee vaccins leidde bij muizen tot een brede bescherming tegen een breed panel van relevante heterologe *Salmonella*-stammen [29]. Het altSonflex1-2-3-vaccin is een viercomponentenvaccin bestaande uit OMV's van drie *S. flexneri*-stammen en één *S. sonnei*-stam geadjuveerd met aluminiumhydroxide. Dit altSonflex1-2-3-vaccin is ontworpen om antistoffen op te wekken tegen de verschillende O-antigenen van deze bacteriën [30]. Het NgG-gonokokkenvaccin is gebaseerd op genetisch gedetoxificeerde OMV's van *N. gonorrhoeae*-stam FA1090 [31]. In muizenmodellen toonde het NgG-vaccin een betere bescherming dan het kruisreagerende Bexsero-vaccin met immuniteit die gericht is tegen zowel eiwitten als LOS [31]. Daarnaast worden ook OMV-vaccins met gekoppelde antigenen getest in klinische studies. Een voorbeeld hiervan is het intranasaal toegediende vaccin tegen COVID-19,

Tabel 2. Verschillende OMV-vaccins in klinische testfasen I en II.

Fase	Pathoogeen	Vaccin	Type OMV's	Producent	ClinicalTrials.gov ID
II	Invasieve non-typhoidal <i>Salmonella</i>	iNTS-GMMA	GMMA	GSK	NCT06213506
I/IIa	Invasieve non-typhoidal <i>Salmonella</i> en <i>Salmonella Typhi</i>	iNTS-TCV	GMMA	GSK	NCT05480800
I en II	<i>Shigella spp.</i>	altSonflex1-2-3	GMMA	GSK	NCT05073003 NCT06663436
I/II	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NgG	GMMA	GSK	NCT05630859
I	COVID-19	Avacc 10	mOMV	Intravacc	NCT05604690

Avacc 10 van Intravacc, waarbij het gestabiliseerde SARS-CoV-2-spike-eiwit is gekoppeld aan *N. meningitidis*-serogroep B-OMV's [32].

Niet-typeerbare *H. influenzae* OMV-vaccins

Een pathoogeen dat vooral bij ouderen steeds vaker (invasieve) infecties veroorzaakt is de niet-typeerbare *H. influenzae* (NTHi) [33,34]. De genetische variatie tussen NTHi-stammen is vele malen groter dan bijvoorbeeld bij *H. influenzae* type b [35], wat het lastig maakt om met enkele eiwitantigenen een brede bescherming te bereiken. Daarnaast beschikt *H. influenzae* over genen die via fasevariatie de expressie van eiwitten makkelijk aan en uit kunnen zetten, met name voor eiwitten die betrokken zijn bij de opbouw van het LOS en bij de celadhesie, wat de heterogeniteit van antigenen nog verder vergroot. OMV's zouden een mogelijke oplossing kunnen bieden omdat de multivalente compositie van dit type vaccins de heterogeniteit van antigenen kan compenseren. Hoewel er voor NTHi op OMV-gebaseerde vaccins nog geen klinische studies zijn aangekondigd (zie tabel 2), zijn er wel preklinische data beschikbaar, bijvoorbeeld uit muizenstudies.

NTHi produceert sOMV's, maar genetische modificaties die leiden tot verstoring van het transport van

fosfolipiden van het buitenmembraan of tot het verwijderen van outer membrane protein (Omp) P5 (OmpP5), verhogen de opbrengst van OMV-productie [36]. Intranasale toediening van sOMV's van één NTHi-stam of een mengsel van drie verschillende NTHi-stammen leidde tot inductie van kruisreagerende antistoffen en bescherming tegen nasofaryngeale kolonisatie in muizen [37]. Daarnaast laten NTHi-mOMV's met overexpressie van het celadhesie-eiwit Hia zien dat deze brede bescherming mogelijk is, hoewel een deel van de NTHi-stammen nog steeds onvoldoende wordt herkend [38]. In deze studie werd ook aangetoond dat fasevariabele genen van *H. influenzae* kunnen worden uitgeschakeld onder druk van vaccineïnduceerde immuniteit tegen celadhesie-eiwitten, wat benadrukt dat effectieve immuniteit tegen NTHi gericht moet zijn op meerdere antigenen.

Conclusie

Het aantal geregistreerde OMV-vaccins is nog zeer beperkt, maar er zitten verschillende kandidaat-OMV-vaccins in de ontwikkelingspijplijn, met name tegen bacteriële pathogenen. OMV-vaccins bieden belangrijke voordelen: ze hebben intrinsieke adjuvant-activiteit, een multivalente samenstelling, en kunnen dienen als dragers voor heterologe eiwitten en

polysacchariden. Daartegenover staan enkele uitdagingen. Afhankelijk van het type OMV kunnen de productiemethoden relatief complex zijn, en de aanwezigheid van componenten zoals LOS/LPS kan leiden tot verhoogde reactogeniciteit, waardoor bijwerkingen zoals koorts vaker kunnen optreden. Dit zou de bereidheid tot vaccinatie negatief kunnen beïnvloeden.

Voor *H. influenzae* vormt de genetische heterogeniteit een belangrijk obstakel voor de ontwikkeling van een breed werkend vaccin. Een OMV-vaccin zou, dankzij de multivalente samenstelling, mogelijk een oplossing kunnen bieden.

Referenties

1. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, et al. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(2):199-207. doi:10.1377/hlthaff.2015.1086.
2. Kosteneffectiviteits-analyse van vaccinatie tegen influenza in Nederland. Accessed on 10-09-2025; Available from: https://www.rivm.nl/publicaties/kosteneffectiviteits-analyse-van-vaccinatie-tegen-influenza-in-nederland?utm_source=chatgpt.com.
3. Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken en meningokokken infecties bij kinderen. Accessed on 10-09-2025; Available from: https://www.rivm.nl/publicaties/kosteneffectiviteit-van-vaccinatie-tegen-pneumokokken-en-meningokokken-infecties-bij?utm_source=chatgpt.com.
4. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet*. 2024;403(10441):2307-16. doi:10.1016/S0140-6736(24)00850-X.
5. Pollard AJ and Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):83-100. doi:10.1038/s41577-020-00479-7.
6. Juodeikis R and Carding SR. Outer Membrane Vesicles: Biogenesis, Functions, and Issues. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2022; 86(4):e0003222. doi:10.1128/membr.00032-22.
7. Berlenda Scorza F, Colucci AM, Maggiore L, et al. High yield production process for Shigella outer membrane particles. *PLoS One*. 2012;7(6):e35616. doi:10.1371/journal.pone.0035616.
8. Rossi O, Pesce I, Giannelli C, et al. Modulation of endotoxicity of Shigella generalized modules for membrane antigens (GMMA) by genetic lipid A modifications: relative activation of TLR4 and TLR2 pathways in different mutants. *J Biol Chem*. 2014;289(36):24922-35. doi:10.1074/jbc.M114.566570.
9. Kesty NC and Kuehn MJ. Incorporation of heterologous outer membrane and periplasmic proteins into Escherichia coli outer membrane vesicles. *J Biol Chem*. 2004;279(3):2069-76. doi:10.1074/jbc.M307628200.
10. Daleke-Schermerhorn MH, Felix T, Sopova Z, et al. Decoration of outer membrane vesicles with multiple antigens by using an autotransporter approach. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(18):5854-65. doi:10.1128/AEM.01941-14.
11. Huang W, Wang S, Yao Y, et al. Employing Escherichia coli-derived outer membrane vesicles as an antigen delivery platform elicits protective immunity against Acinetobacter baumannii infection. *Sci Rep*.

2016;6:37242. doi:10.1038/srep37242.

12. Kuipers K, Daleke-Schermerhorn MH, Jong WS, et al. Salmonella outer membrane vesicles displaying high densities of pneumococcal antigen at the surface offer protection against colonization. *Vaccine*. 2015;33(17):2022-9. doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.010.
13. Huynh DT, Nolfi E, Medfai L, et al. Intranasal delivery of Salmonella OMV's decorated with Chlamydia trachomatis antigens induces specific local and systemic immune responses. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2330768. doi:10.1080/21645515.2024.2330768.
14. Valguarnera E and Feldman MF. Glycoengineered Outer Membrane Vesicles as a Platform for Vaccine Development. *Methods Enzymol*. 2017;597:285-310. doi:10.1016/bs.mie.2017.06.032.
15. Santosham M, Wolff M, Reid R, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. *N Engl J Med*. 1991;324(25):1767-72. doi:10.1056/NEJM199106203242503.
16. Chen L, Valentine JL, Huang CJ, et al. Outer membrane vesicles displaying engineered glycotopes elicit protective antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(26):E3609-18. doi:10.1073/pnas.1518311113.
17. Sierra-Gonzalez VG. Cuban Meningococcal Vaccine VA-MENGOC-BC:30 Years of Use and Future Potential. *MEDICC Rev*. 2019;21(4):19-27. doi:10.37757/MR2019.V21.N4.4.
18. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet*. 1991;338(8775):1093-6. doi:10.1016/0140-6736(91)91961-s.
19. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine*. 2011;29(40):7100-6. doi:10.1016/j.vaccine.2011.06.120.
20. Ladhani SN, Campbell H, Parikh SR, et al. The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero(R)) into the national infant immunisation programme--New challenges for public health. *J Infect*. 2015;71(6):611-4. doi:10.1016/j.jinf.2015.09.035.
21. Castilla J, Garcia Cenoz M, Abad R, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med*. 2023;388(5):427-38. doi:10.1056/NEJMoa2206433.
22. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020;382(4):309-17. doi:10.1056/NEJMoa1901229.
23. van den Broek B, Coolen JPM, de Jonge MI, et al. Neisseria meningitidis Serogroup Z Meningitis in a Child With Complement C8 Deficiency and Potential Cross Protection of the MenB-4C Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(11):1019-22. doi:10.1097/INF.0000000000003259.
24. Leduc I, Connolly KL, Begum A, et al. The serogroup B meningococcal outer membrane vesicle-based vaccine 4CMenB induces cross-species protection against Neisseria gonorrhoeae. *PLoS Pathog*. 2020;16(12):e1008602. doi:10.1371/journal.ppat.1008602.
25. van den Broek B, van der Flier M, van de Kar N, et al. Eculizumab impairs killing of Neisseria meningitidis serogroup B in atypical hemolytic uremic syndrome patients vaccinated with MenB-4C. *Kidney Int*. 2022;101(6):1293-5. doi:10.1016/j.kint.2022.03.010.
26. Langereis JD, van den Broek B, Franssen S, et al. Eculizumab impairs Neisseria meningitidis serogroup B killing in whole blood despite 4CMenB vaccination of PNH patients. *Blood Adv*. 2020;4(15):3615-20. doi:10.1182/bloodadvances.2020002497.
27. McMillan M, Marshall HS, Richmond P. 4CMenB vaccine and its role in preventing transmission and inducing herd immunity. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(1):103-14. doi:10.1080/14760584.2022.2003708.

28. Skidmore PD, Canals R, Ramasamy MN. The iNTS-GMMA vaccine: a promising step in non-typhoidal Salmonella vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):918-20. doi:10.1080/14760584.2023.2270596.
29. De Simone D, Pinto M, Aruta MG, et al. GMMA-based vaccine candidates against invasive nontyphoidal salmonellosis elicit bactericidal antibodies against a panel of epidemiologically relevant Salmonellae. *Front Immunol*. 2025;16:1610067. doi:10.3389/fimmu.2025.1610067.
30. Rossi O, Citiulo F, Giannelli C, et al. A next-generation GMMA-based vaccine candidate to fight shigellosis. *NPJ Vaccines*. 2023;8(1):130. doi:10.1038/s41541-023-00725-8.
31. Spinsanti M, Monaci E, Romagnoli G, et al. A novel GMMA-based gonococcal vaccine demonstrates functional immune responses in mice. *NPJ Vaccines*. 2025;10(1):146. doi:10.1038/s41541-025-01190-1.
32. van der Ley PA, Zariri A, van Riet E, Oosterhoff D, Kruiswijk CP. An Intranasal OMV-Based Vaccine Induces High Mucosal and Systemic Protecting Immunity Against a SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol*. 2021;12:781280. doi:10.3389/fimmu.2021.781280.
33. Langereis JD, de Jonge MI. Invasive Disease Caused by Nontypeable Haemophilus influenzae. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(10):1711-8. doi:10.3201/eid2110.150004.
34. Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis ANNUAL REPORT 2023. Accessed on 02-10-2025; Available from: <https://www.amc.nl/web/file?uuid=fe55a128-c554-4779-b1fc-af8bdaf4d059&owner=9423f858-411c-47f3-b97b-98d8118882c1>.
35. De Chiara M, Hood D, Muzzi A, et al. Genome sequencing of disease and carriage isolates of nontypeable Haemophilus influenzae identifies discrete population structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(14):5439-44. doi:10.1073/pnas.1403353111.
36. Roier S, Zingl FG, Cakar F, et al. A novel mechanism for the biogenesis of outer membrane vesicles in Gram-negative bacteria. *Nat Commun*. 2016;7:10515. doi:10.1038/ncomms10515.
37. Roier S, Leitner DR, Iwashkiw J, et al. Intranasal immunization with nontypeable Haemophilus influenzae outer membrane vesicles induces cross-protective immunity in mice. *PLoS One*. 2012;7(8):e42664. doi:10.1371/journal.pone.0042664.
38. Winter LE, Barenkamp SJ. Immunogenicity of Nontypeable Haemophilus influenzae Outer Membrane Vesicles and Protective Ability in the Chinchilla Model of Otitis Media. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(10).doi:10.1128/CVI.00138-17.

Griepvaccinatie bij gezonde kinderen: paradox van directe bescherming en brede immuniteit

Elfie Moesker, Shweta Mahajan, Rianne van Gageldonk, Jørgen de Jonge

Samenvatting

Influenzavirusinfecties dragen in belangrijke mate bij aan de ziektelast onder jonge kinderen in Nederland. Naast de bestaande aanbevelingen voor risicogroepen adviseert de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) influenzavaccinatie voor alle gezonde kinderen tussen zes maanden en vijf jaar.

Hoewel vaccinatie doorgaans effectief is tegen de op dat moment circulerende seizoensvirussen, kan zij paradoxaal genoeg onbedoelde gevolgen hebben voor de bescherming tegen toekomstige seizoensvarianten of pandemische influenzavirussen. Dit hangt samen met het feit dat vaccineïnduceerde immuniteit virus-replicatie in gastheercellen voorkomt, wat uiteraard het doel van vaccinatie is, maar daardoor ook de veelzijdige immuunrespons remt die tijdens een natuurlijke infectie ontstaat. Deze infectiegeïnduceerde respons omvat reacties op sterk geconserveerde virale eiwitten en kan leiden tot bescherming tegen zowel toekomstige seizoensvarianten als pandemische virussen, de zogeheten 'brede immuniteit'. De huidige vaccins wekken daarentegen voornamelijk een stamspecifieke antilichaamrespons op, die slechts beperkt of niet beschermt tegen antigene varianten.

Omdat nog onvoldoende bekend is wat de langetermijneffecten van vaccinatie zijn op de bescherming tegen toekomstige uitbraken, blijft invoering van een vaccinatieprogramma voor gezonde kinderen onderwerp van discussie. In dit artikel bespreken we de rol van het immuunsysteem in deze paradox en de ontwikkeling van universele vaccinatiestrategieën als mogelijke oplossing. Ook doen we aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

Summary

Influenza virus infections contribute substantially to the disease burden among young children in the Netherlands. In addition to the existing recommendations for risk groups, the World Health Organization (WHO) advises influenza vaccination for all healthy children between six months and five years of age.

Although vaccination is generally effective against the, at that time, circulating seasonal strains, it may paradoxically have unintended consequences for protection against future seasonal variants or pandemic influenza viruses. This is related to the fact that vaccine-induced immunity prevents viral replication in host cells, as is the intended effect of vaccination, but consequently also limits the broad immune response that develops during natural infection. Such infection-induced responses include reactivity to highly conserved viral proteins and can confer protection against both future seasonal variants and pandemic viruses, a phenomenon referred to as broad immunity. Current influenza vaccines, in contrast, primarily induce narrow, strain-specific antibody responses that offer limited or no protection against antigenically divergent variants.

Since the long-term effects of vaccination on protection against future outbreaks remain insufficiently understood, the introduction of a vaccination program for healthy children continues to be a subject of debate. In this article, we discuss the role of the immune system in this paradox, review the development of universal vaccination strategies as a potential solution, and provide recommendations for future research.

Inleiding

Luchtweginfecties zijn een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte bij kinderen jonger dan vijf jaar [1]. Influenzavirussen dragen hier substantieel aan bij en leiden naar schatting wereldwijd jaarlijks tot 870.000 (550.000 tot 1,5 miljoen) ziekenhuisopnames en 34.000 (13.000 tot 100.000) sterfgevallen in deze

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,
Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven,
Nederland. E.I. Moesker, S. Mahajan, PhD;
R. van Gageldonk, PhD; J. de Jonge, PhD.
Correspondentieadres: J. de Jonge
(jorgen.de.jonge@rivm.nl).

leeftijdsgroep [2]. De geschatte incidentie van symptomatische influenza bij Nederlandse kinderen jonger dan vijf jaar varieerde van 500 tot 1.000 per 10.000 in de afgelopen vijf respiratoire seizoenen. In de meeste seizoenen was dit de hoogste incidentie van alle leeftijdsgroepen [3].

Hoewel de kans op ziekenhuisopname door influenza bij kinderen in hoge-inkomenslanden zoals Nederland relatief laag is vergeleken met lage-inkomenslanden, is dit risico ongelijk verdeeld binnen de Nederlandse populatie. Diverse onderliggende chronische aandoeningen verhogen het risico op ziekenhuisopname bij een influenzavirusinfectie aanzienlijk [4], wat de interpretatie van gemiddelde ziekenhuiscijfers bemoeilijkt.

De WHO adviseert jaarlijkse vaccinatie tegen influenza bij gezonde kinderen tussen zes maanden en vijf jaar [5]. Momenteel zijn zowel geïnactiveerde influenza-

vaccins (IIV) als levend verzwakte influenzavaccins (LAIV) goedgekeurd voor gebruik bij kinderen. De effectiviteit varieert per vaccin en per seizoen: een recente meta-analyse over de seizoenen 2019/20–2022/23 rapporteerde een effectiviteit van 61,9 procent voor LAIV en 45,7 procent voor IIV [6], terwijl andere studies IIV juist effectiever achtten in het voorkomen van ziekenhuis-opnames [7]. In het algemeen verlaagt vaccinatie bij kinderen het risico op ziekenhuisopname, influenza-achtige ziektebeelden (ILI) en infecties door seizoensgebonden influenzavirussen [8].

Er bestaat momenteel geen consensus over de implementatie van de WHO-richtlijn. In Nederland wordt vaccinatie alleen aangeraden voor kinderen die tot een risicogroep behoren, zoals kinderen met een chronische longaandoening, hartziekte of diabetes mellitus [9]. Binnen de Europese Unie en het Verenigd Koninkrijk lopen de richtlijnen sterk uiteen, variërend in

Tabel 1. Implementatie van griepvaccinatie bij kinderen verschilt per land. Informatie afkomstig uit [9], tenzij anders aangegeven.

Land	Leeftijd	Groep	Vaccin
Nederland	> 6 maanden	Specifieke risicogroepen	IIV
Bulgarije, Finland, IJsland, Italië, Oostenrijk, Roemenië, Slowakije, Spanje	> 6-24 maanden	Alle gezonde kinderen	IIV
	> 2 jaar	Alle gezonde kinderen	IIV/LAIV
Estland, Griekenland, Malta, Polen	> 6 maanden	Alle gezonde kinderen	IIV
Slovenië	6-24 maanden	Alle gezonde kinderen	IIV
Frankrijk, Ierland	> 2 jaar	Alle gezonde kinderen	IIV
Duitsland, Noorwegen, Tsjechië	> 6-24 maanden	Specifieke risicogroepen	IIV
	> 2 jaar	Specifieke risicogroepen	IIV/LAIV
België, Cyprus, Denemarken, Hongarije, Kroatië, Liechtenstein, Zweden	> 6 maanden	Specifieke risicogroepen	IIV
Letland	6-24 maanden	Alle gezonde kinderen	IIV
	> 2 jaar	Specifieke risicogroepen	IIV/LAIV
Litouwen	6-24 maanden	Specifieke risicogroepen	IIV
	> 2 jaar	Alle gezonde kinderen	IIV
Portugal	6-24 maanden	Alle gezonde kinderen	IIV
	> 2 jaar	Specifieke risicogroepen	IIV
Luxemburg	> 2 jaar	Specifieke risicogroepen	IIV
Verenigd Koninkrijk [10]	6-23 maanden	Specifieke risicogroepen	IIV
	> 23 maanden	Alle gezonde kinderen	LAIV

IIV = geïnactiveerd influenzavaccin; LAIV = levend verzwakt influenzavaccin.

doelgroep, type vaccin en aanbevolen leeftijd voor vaccinatie (zie *tabel 1*, pagina 61).

Naast dit gebrek aan consensus over vaccinatievoorschriften voor kinderen is er ook weinig aandacht voor scenario's waarin vaccinatie met de huidige griepvaccins nadelig kan uitpakken voor bescherming tegen toekomstige seizoensvarianten of pandemische influenzavirussen. Influenzavirussen muteren snel en ontsnappen gemakkelijk aan bestaande immuniteit, waardoor vaccins regelmatig moeten worden aangepast aan de virusstammen die naar verwachting zullen circuleren. Deze voorspellingen zijn echter niet altijd correct, wat kan leiden tot een mismatch tussen de vaccinstam en de circulerende stam, en daarmee tot een verminderde vaccineffectiviteit. Wat nog grotere consequenties kan hebben is dat nieuwe influenzavirussen kunnen overspringen vanuit het dierenrijk naar de mens, wat kan resulteren in een pandemie. In dergelijke scenario's bieden de huidige vaccins geen bescherming.

Om die reden wordt wereldwijd gewerkt aan de ontwikkeling van vaccins die bescherming bieden tegen diverse influenzavirussen: de zogeheten universele influenzavaccins. Totdat deze beschikbaar zijn, kan men zelfs betogen dat de immuniteit die wordt opgewekt door een natuurlijke influenzavirusinfectie bij gezonde kinderen op de lange termijn mogelijk een bredere bescherming biedt dan vaccinatie met de huidige seizoensvaccins.

In deze review vatten we de implicaties van de huidige vaccins samen in de context van epidemieën en pandemieën en beschrijven we welke immunoreacties van belang kunnen zijn voor bescherming tegen seizoensvarianten of pandemische influenzavirussen. We bespreken de recente vooruitgang in de ontwikkeling van universele influenzavaccins en doen aanbevelingen om toekomstig onderzoek naar influenzavaccinatie bij kinderen te versterken.

Griepvaccinatie bij kinderen in de epidemische en pandemische context

De door vaccinatie opgewekte immunomechanismen en hun rol in bescherming

Hoewel zowel IIV als LAIV bescherming bieden tegen seizoensgriep bij kinderen, bestaan er enkele verschillen in de immunoresponsen die zij opwekken. Beide vaccins induceren voornamelijk antilichaamresponsen gericht tegen de bolvormige kop van de

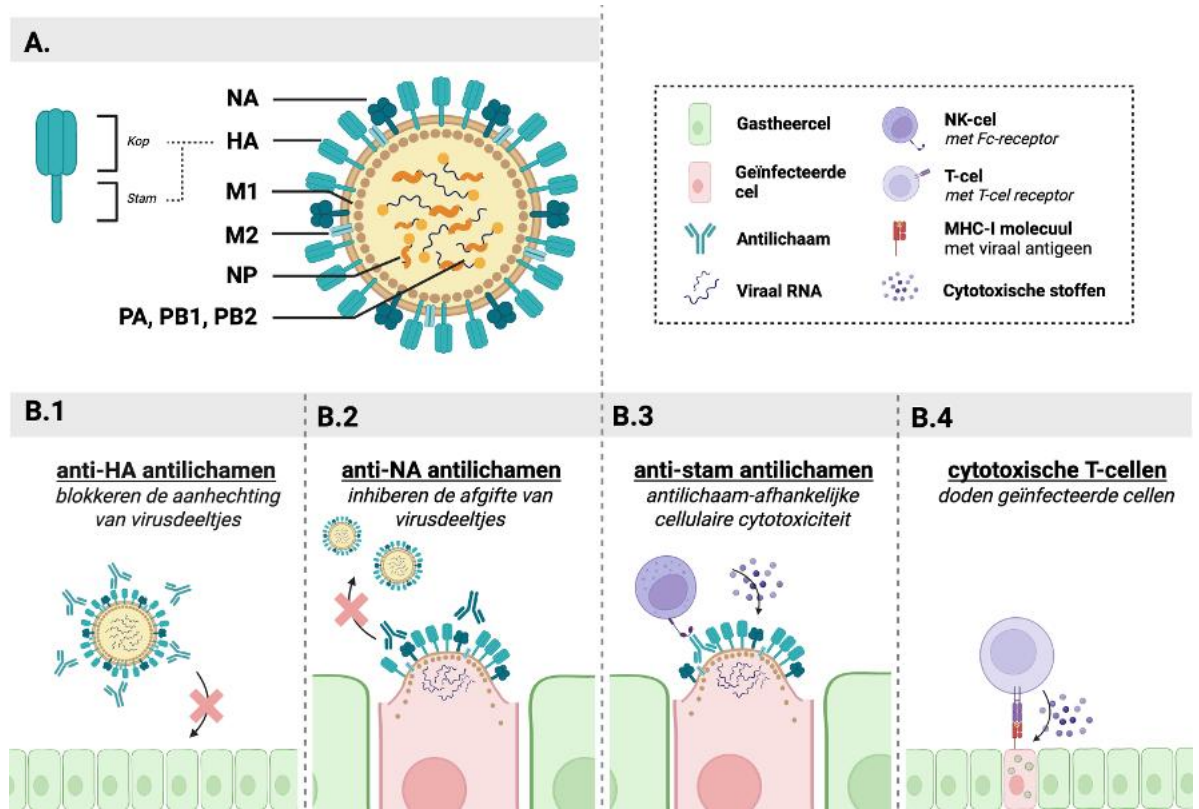
hemagglutinine (HA) en de neuraminidase (NA)-glycoproteïnen op het virusoppervlak (zie *figuur 1A*). Deze antilichamen neutraliseren of remmen de infectie door respectievelijk de hechting van het virus aan sialzuurreceptoren van de gastheer te blokkeren of de afgifte van nieuwe virusdeeltjes te verhinderen (zie *figuur 1B.1* en *1B.2*).

Er zijn ook aanwijzingen dat andere immunomechanismen bijdragen aan vaccin-geïnduceerde bescherming, met name bij LAIV. Omdat dit vaccin sterker lijkt op een natuurlijke infectie, wordt verondersteld dat het een veelzijdigere immunorespons opwekt [11]. Ondanks de relatief lage hemagglutinatie-inhibitietiters vergeleken met IIV, bleek LAIV in een grote meta-analyse van klinische studies bij alle leeftijden even effectief [12].

Deze aanvullende immunoresponsen omvatten humerale reacties, zoals antilichamen gericht tegen de stam van HA (zie *figuur 1A*). Anti-stamantilichamen vervullen diverse functies, waaronder het stimuleren van de opruiming van geïnfecteerde cellen via antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC). Hierbij activeren zij aangeboren immuuncellen, voornamelijk Natural Killer (NK)-cellen, door binding van de FcγRIIIa-receptor aan het Fc-gedeelte van HA-stamantilichamen, wat leidt tot afgifte van cytotoxische moleculen (zie *figuur 1B.3*, [13]). Zowel IIV als LAIV kunnen HA-stamantilichamen induceren en versterken bij kinderen, hoewel dit effect met toenemende leeftijd afneemt [14].

Daarnaast kan vooral LAIV de cellulaire tak van het immuunsysteem activeren, omdat dit vaccin, zij het beperkt, repliceert in gastheercellen. Virale eiwitten die in deze cellen worden gesynthetiseerd, kunnen via het Major Histocompatibility Complex (MHC)-klasse I worden gepresenteerd aan CD8⁺-T-cellen, die vervolgens geactiveerd raken en geïnfecteerde cellen doden (zie *figuur 1B.4*). CD4⁺-T-cellen kunnen worden geactiveerd door antigeenpresenterende cellen die extracellulaire virale eiwitten hebben opgenomen en deze presenteren via MHC-klasse II. CD4⁺-T-cellen kunnen eveneens geïnfecteerde cellen doden, maar hun belangrijkste functie is het ondersteunen van de CD8⁺-T-cel- en B-celrespons. Hoewel is aangetoond dat LAIV zowel CD8⁺- als CD4⁺-T-cellen kan induceren, is het bewijs voor inductie van T-celresponsen na IIV-vaccinatie tegenstrijdig [11]. Samenvattend berust bescherming door de huidige griepvaccins grotendeels op neutraliserende antilichaamresponsen. In beperkte mate kan LAIV ook

Figuur 1. Immuunmechanismen die bijdragen aan bescherming tijdens influenzavirusinfectie.



A: Schematische illustratie van het influenzavirusdeeltje en enkele belangrijke eiwitten. HA bevat een kopdomein en een stamdomein. PA (polymerase acidic eiwit), PB1 (polymerase basic eiwit 1) en PB2 (polymerase basic eiwit 2) vormen samen de RNA-afhankelijke RNA-polymerase. NA = neuraminidase, M1 = matrixeiwit 1, M2 = matrixeiwit 2, NP = nucleoproteïne. Figuur geïnspireerd door [15].

B.1: Anti-HA-antilichamen voorkomen de aanhechting van virusdeeltjes aan gastheercellen. **B.2:** Anti-NA-antilichamen blokkeren de afgifte van nieuwe virusdeeltjes vanuit geïnfectedeerde gastheercellen. **B.3:** Anti-HA-stam-antilichamen stimuleren NK-cellen tot het opruimen van geïnfectedeerde gastheercellen via antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. **B.4:** Cytotoxische T-cellen doden virusgeïnfectedeerde gastheercellen via herkenning van MHC-gebonden virusantigenen op het celoppervlak. Figuur gemaakt in BioRender.com.

andere humorale en cellulaire immuunmechanismen opwekken die bijdragen aan bescherming.

Antigene drift omzeilt de vaccingeïnduceerde neutraliserende antilichaamrespons

Door de foutgevoelige aard van de RNA-afhankelijke RNA-polymerase van het influenzavirus worden frequent mutaties geïntroduceerd, wat leidt tot een grote genetische variatie. De aanwezigheid van vaccin- of infectiegeïnduceerde neutraliserende antilichamen zorgt, door selectiedruk, voor een geleidelijke opeenstapeling van mutaties, met name in de opper-

vlakte-eiwitten HA en NA. Uiteindelijk stelt dit het virus in staat te ontsnappen aan de bestaande immuniteit, een proces dat bekendstaat als antigene drift. Als gevolg hiervan moeten de huidige vaccins regelmatig worden aangepast om overeen te komen met de circulerende seizoensvarianten. Het ontstaan van een nieuw influenzavirus dat niet volledig wordt geneutraliseerd door antilichamen uit eerdere infecties of vaccinaties kan leiden tot ernstigere griepiepidemieën. In het seizoen 2014-2015 week de dominante circulerende H3N2-stam sterk af van zowel het voorgaande circulerende virus als van de stam die in het vaccin was opgenomen. Deze antigene drift

resulteerde in een vaccinmismatch en een lage algemene vaccineffectiviteit [16]. Het seizoen verliep daardoor langer en ernstiger dan in voorgaande jaren.

De dreiging van pandemische influenza

Een minder vanzelfsprekende, maar zorgwekkendere situatie is de opkomst van een niet-humaan influenzavirus dat vanuit het dierenrijk overspringt naar de mens (een zoönose) en vervolgens overdraagbaar wordt tussen mensen, wat kan resulteren in een pandemie. Hoewel er verschillende geslachten van influenzavirussen bestaan, hebben alleen influenza A-virussen in het verleden pandemieën veroorzaakt. Wilde vogels en watervogels vormen het natuurlijke reservoir van influenza A-virussen. Verschillende influenzasubtypen zijn echter ook in staat gebleken om zoogdieren te infecteren (zie *figuur 2*).

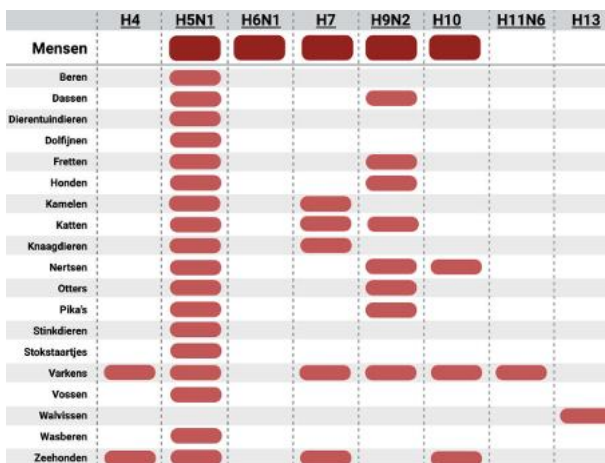
Door het gesegmenteerde karakter van het influenzavirusgenoom kunnen genfragmenten tijdens co-infectie van een gastheercel met twee verschillende virussubtypen uitgewisseld worden. Deze antigene shift treedt typisch op in zogeheten mengvaten, zoals varkens, die vatbaar zijn voor zowel humane als aviaire influenzavirussen en kan resulteren in een nieuw influenzavirus dat de menselijke populatie infecteert. In een alternatief scenario kan een vogelgriepvirus zich eerst aanpassen in zoogdieren en vervolgens overspringen naar mensen, of direct naar mensen over-

springen en zich daarna aanpassen aan de nieuwe gastheer om overdraagbaar te worden van mens tot mens.

In deze scenario's is er weinig tot geen bestaande immuniteit en zullen seizoensvaccins geen bescherming bieden, waardoor er een pandemie kan ontstaan. Tijdens de Spaanse griepandemie van 1918 stierven naar schatting 50 miljoen mensen wereldwijd [18]. Sindsdien hebben zich drie griepandemieën voorgedaan: in 1957 (H2N2), 1968 (H3N2) en 2009 (H1N1). Hoewel deze pandemieën minder ernstig verliepen, veroorzaakten zij nog steeds een aanzienlijke ziektelast.

Verontrustend is dat een nieuwe clade van het hoogpathogene aviaire H5N1-influenzavirus (clade 2.3.4.4b), die sinds 2021 circuleert, inmiddels in een steeds groter aantal zoogdiersoorten is aangetroffen [17,19]. Sinds 2024 omvat deze verspreiding ook besmettingen bij melkkoeien in de Verenigde Staten [19]. Sinds 1997 zijn meer dan 900 zoönotische infecties met H5N1 gerapporteerd, met een letaliteit van ongeveer 50 procent [20]. Circulatie van H5N1 in zoogdieren kan leiden tot het ontstaan van een nieuw viraal reservoir dat verdere aanpassing richting transmissie tussen mensen kan faciliteren. Ter illustratie: een enkele mutatie (Gln226Leu) in runder-H5N1 bleek voldoende om de bindingsspecificiteit van HA te veranderen naar humane $\alpha(2,6)$ -sialzuurreceptoren, wat overdracht tussen mensen mogelijk zou kunnen maken [19]. Vanwege de wijdverspreide aanwezigheid van H5N1 in een breed scala aan gastheren en de hoge letaliteit bij mensen zal een H5N1-pandemie waarschijnlijk schadelijker zijn dan de recente H1N1-influenzapandemie of de SARS-CoV-2-pandemie.

Figuur 2. Transmissie van verschillende influenza A-virussen naar zoogdieren. *Figuur geïnspireerd door [17].*



De paradox rondom het vaccineren van gezonde kinderen

Aangezien zowel IIV als LAIV redelijk effectief blijkt wanneer de vaccinstammen overeenkomen met de circulerende stammen, lijkt hun (seizoensgebonden) toepassing bij gezonde kinderen een geschikte strategie. Er zijn echter aanwijzingen dat de virusstamspecificiteit, smalle immuniteit die door de huidige vaccins wordt opgewekt, met name door IIV, belemmerend kan zijn voor de ontwikkeling van een robuuste afweer die breder werkzaam is tegen seizoensvarianten en pandemische influenzavirussen, vooral wanneer de vaccins worden toegediend aan

immunologisch naïeve kinderen.

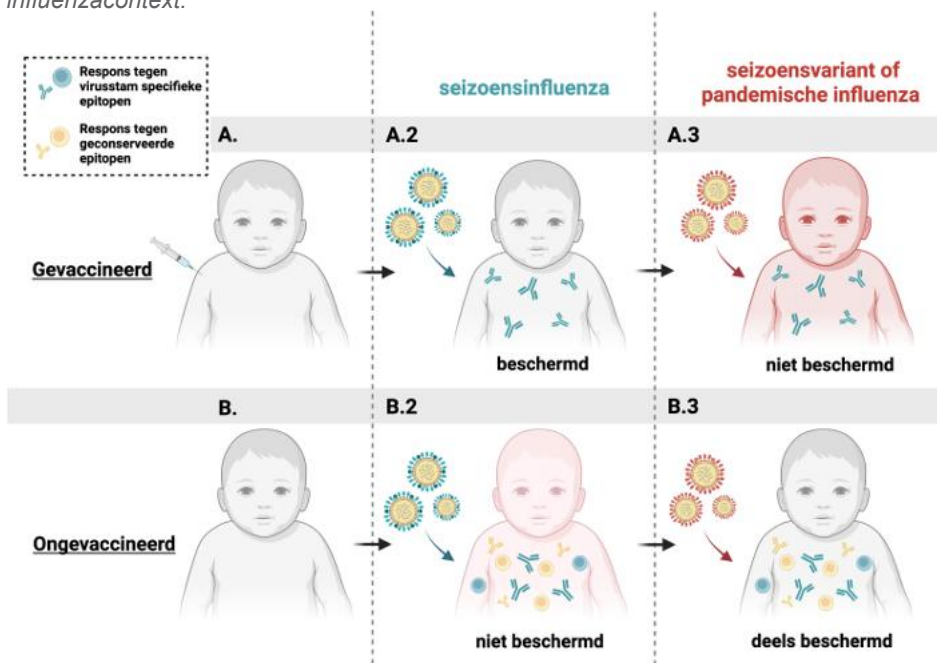
Paradoxaal genoeg is dit een gevolg van een succesvolle vaccingeeïnduceerde antilichaamrespons, die een infectie met een seizoensinfluenzavirus neutraliseert (zie *figuur 3A.2*) en daardoor de replicatie ervan in gastheercellen voorkomt. Replicatie van het influenzavirus in de longen van een naïeve gastheer leidt tot de synthese van geconserveerde virale eiwitten die grotendeels overeenkomen tussen verschillende subtypen van influenza A-virussen. Dit wekt een breed-reactieve immuunrespons op (zie *figuur 3B.2*), die aanvullende bescherming kan bieden tegen antigene afwijkende seizoensvarianten of pandemische influenzavirussen (zie *figuur 3B.3*). Op dit fenomeen is de hypothese gebaseerd dat vaccinatie seizoensinfluenzainfecties weliswaar voorkomt, maar het immuunsysteem daarmee ook de mogelijkheid ontnaemt om een immuunrespons op te bouwen tegen

geconserveerde eiwitten [21]. Hierdoor kunnen gevaccineerde kinderen kwetsbaar blijven voor infectie met heterologe influenzavirussen (zie *figuur 3A.3*).

In de context van substantiële antigene drift of shift, die kan leiden tot een ernstigere influenza-epidemie of een pandemie, kan dit nadelige gevolgen hebben.

Deze paradox is onderzocht in proefdiermodellen, waarin de uitkomst van een heterosubtypische herinfectie werd vergeleken tussen gevaccineerde en naïeve dieren. Zowel bij muizen als fretten beschermde vaccinatie met een geïnactiveerd H3N2-vaccin tegen een daaropvolgende infectie met het homologe H3N2-virus. Wanneer deze H3N2-infectie echter werd gevolgd door een infectie met een heterosubtypisch aviaire H5N1-virus, waren gevaccineerde dieren aanzienlijk minder goed beschermd tegen ziekte dan dieren die eerder een H3N2-infectie hadden doorgegaan zonder voorafgaande vaccinatie [22].

Figuur 3. Gevolgen van vaccinatie van naïeve kinderen met IIV in de seizoensinfluenza- en pandemische influenzacontext.



A: Gevaccineerde kinderen ontwikkelen een neutraliserende antilichaamrespons die hen beschermt tegen infectie met seizoensinfluenza (**A.2**). Dit voorkomt echter de inductie van immuunresponsen tegen geconserveerde epitopen, waardoor het kind kwetsbaar blijft tijdens infectie met een seizoensvariant of pandemische influenza (**A.3**). **B:** Ongevaccineerde kinderen ontwikkelen een veelzijdige immuunrespons tijdens infectie met seizoensinfluenza (**B.2**). Immuunresponsen tegen geconserveerde antigenen die ontstaan tijdens de eerste infectie kunnen gedeeltelijke bescherming bieden tijdens een toekomstige infectie met een pandemisch influenzavirus of een seizoensvariant (**B.3**). Figuur gemaakt in BioRender.com.

In overeenstemming hiermee lieten muizen die met H3N2-IIV waren gevaccineerd significant zwakkere CD8⁺-T-celresponsen zien na homologe (H3N2-)infectie, vergeleken met niet-gevaccineerde en H3N2-geïnfecteerde muizen. Deze T-celresponsen correleerden met bescherming tegen een daaropvolgende heterologe (H5N1-)virusinfectie [22]. In een observationele studie bij kinderen werd bovendien geen leeftijdsgebonden toename gezien van influenza-specifieke CD8⁺-T-cellen na ex-vivo stimulatie met een homoloog virus bij IIV-gevaccineerde kinderen, terwijl dit bij niet-gevaccineerde kinderen wel het geval was [22].

Aan bovenstaande scenario's wordt weinig aandacht besteed bij de beoordeling van de implementatie van seizoensinflenzavaccins bij gezonde kinderen. Om kinderen ook tijdens toekomstige influenza-epidemieën en -pandemieën te beschermen, moet rekening worden gehouden met de mogelijke langetermijn-gevolgen van vaccinatie. Toekomstige universele influenzavaccins die een 'brede' of 'heterosubtypische' immuniteit opwekken, zouden op termijn een oplossing kunnen bieden.

Brede immuniteit na een influenza-infectie

Immuunresponsen gericht op geconserveerde eiwitten verschaffen immuniteit tegen een breed scala aan influenzavirussen

De immunologische mechanismen die ten grondslag liggen aan brede immuniteit zijn gericht op de herkenning van epitopen die geconserveerd zijn tussen verschillende influenzasubtypen. Binnen het oppervlakte-eiwit HA is het stamgebied sterker geconserveerd dan het sterk variabele, bolvormige kopgebied (zie *figuur 1A*, [23]). HA-stamantilichamen correleren met verminderde infectie en minder ernstige ziekteverschijnselen [24]. Anti-stamantilichamen vormen echter slechts een klein deel van de totale hoeveelheid antilichamen vanwege de immunodominantie van de HA-kop [25]. Bovendien vereist de opbouw van hogere titers aan HA-stamantilichamen bij kinderen meerdere infecties, en zijn de opgewekte antilichamen niet volledig kruisreactief [26].

Daarnaast bevatten influenzavirussen ook interne eiwitten met een hoge mate van overeenkomst tussen

subtypen (zie *figuur 1A*, [27]). T-cellen die geconserveerde epitopen van deze eiwitten herkennen spelen een belangrijke rol in heterosubtypische bescherming [28]. Zo reageren humane T-cellen die specifiek zijn voor onder andere nucleoproteïne (NP), matrixeiwit 1 (M1) en polymerase basic eiwit 1 (PB1) op influenzastammen waarmee de persoon niet eerder in contact is geweest [29,30]. Tijdens de H1N1-influenzapandemie in 2009 correleerde het aantal reeds aanwezige M1-, PB1- en NP-specifieke CD8⁺-T-cellen met een milder ziekteverloop [31]. CD8⁺-T-cellen die werden opgewekt tijdens een eerdere natuurlijke influenzavirusinfectie correleerden met verminderde virale uitscheiding bij deelnemers die experimenteel werden geïnfecteerd met een influenzavirus waarvoor zij seronegatief waren [32]. Daarnaast associeerden reeds aanwezige NP- en M1-specifieke CD4⁺-T-cellen met een milder ziekteverloop tijdens experimentele H1N1- en H3N2-infecties in individuen zonder specifieke antilichamen tegen deze virussen [33].

Naast bovengenoemde circulerende cellen zijn ook influenzaspecifieke long-residente geheugen-T-cellen (resident memory T-cellen; TRMs) aangetoond bij mensen [34-36]. In diermodellen is met infectie- en T-celdonor-/acceptorexperimenten aangetoond dat deze TRMs een cruciale rol spelen bij bescherming tegen heterosubtypische infecties [37-39]. Bij kinderen worden TRMs al vroeg gevormd, maar is de frequentie van influenzaspecifieke CD8⁺-T-cellen nog laag en ontwikkelen deze cellen pas een TRM-fenotype (karakteristieken die aantonen dat de T-cellen het vermogen hebben naar een specifiek weefsel te migreren en daar te blijven) en functionele kenmerken vanaf een leeftijd van twee jaar [40,41].

Vaccinatie om brede immuniteit op te wekken

Brede immuniteit na huidige vaccins

Hoewel de immunologische basis van brede immuniteit na een influenza-infectie steeds beter wordt begrepen, is hierover in de context van vaccinatie nog weinig bekend. Observationele studies bij kinderen wijzen erop dat LAIV meer potentie heeft om brede immuniteit op te wekken, vanwege de robuustere T-celrespons die het induceert [11,42]. De duurzaamheid van deze

T-celrespons staat echter ter discussie, aangezien de door LAIV geïnduceerde T-celspiegels slechts licht verhoogd blijven [11].

Daarnaast is LAIV om veiligheidsredenen alleen goedgekeurd voor gezonde kinderen ouder dan twee jaar [11]. Het exclusief implementeren van LAIV als kindergriepvaccin zou daardoor een aanzienlijk deel van de doelgroep uitsluiten. Het combineren van LAIV met eerdere IIV-toedieningen kan echter mogelijk de daaropvolgende LAIV-geïnduceerde brede immuunresponsen beperken, doordat neutraliserende antilichamen replicatie van LAIV blokkeren.

De nieuwe generatie influenzavaccins

‘Universele’ vaccinatiestrategieën richten zich specifiek op de inductie van brede immuniteit om zo

bescherming te bieden tegen meerdere influenzavirusstammen. Momenteel is een groeiend aantal vaccinkandidaten in ontwikkeling, waarvan een deel zich al in de klinische fase bevindt. Een overzicht hiervan is te vinden in de database van het Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP) [43]. *Tabel 2* geeft een overzicht van de huidige universele influenzavaccins die zich richten op de twee belangrijkste immuunmechanismen: cellulaire immuniteit tegen geconserveerde interne eiwitten zoals M1, NP en PB1; en antilichaamresponsen gericht tegen de HA-stam [onder meer ADCC]. De keuze van het vaccinplatform speelt hierbij een essentiële rol, omdat deze niet alleen bepaalt welk type immuniteit wordt opgewekt, maar ook de duur, omvang en kwaliteit ervan beïnvloedt. Voor goedkeuring van een univer-

Tabel 2A. Overzicht van universele vaccinatiestrategieën die zich richten op interne eiwitten.

Doelwit	Platform	Immuunmechanisme	Voorbeeldvaccins
Geconserveerde interne influenza-eiwitten (NP, M1, M2, en PB1)	Peptide	Synthetische peptiden worden gepresenteerd op MHC-I en induceren een CD8 ⁺ -T-celrespons.	FLU-v: construct op peptidebasis met geconserveerde regio's van NP, M1, en M2. Induceert breed reactieve T-cellen in een fase II-klinische studie [44].
	Eiwit	Recombinante eiwitten worden verwerkt door APC's en gepresenteerd op MHC-II-moleculen. Dit induceert CD4 ⁺ -T-celresponsen, en in mindere mate CD8 ⁺ -T-celresponsen.	M001: recombinant eiwit met HA en NP epitopen. Induceert een toename in effector-cytokine producerende CD4 ⁺ -T-cellen maar geen verhoging in neutraliserende antilichaamtiteren in een fase II-klinische studie [45].
	Virale vector	De virale vector infecteert gastheercellen; antigenexpressie resulteert in presentatie via MHC-I en II en een sterke inductie van CD4 ⁺ - en CD8 ⁺ -T-cellen.	VTP-100: 'modified' vaccinia Ankara virusvector met NP- en M1-antigenen geeft een verhoging in NP/M1-specifieke T-celrespons als boost voor seizoens-IIV in een fase II-klinische studie, maar heeft geen verlaagde laboratoriumbevestigd influenza vergeleken bij placebo [46].
	mRNA	De opname van mRNA dat codeert voor virale antigenen resulteert in presentatie van epitopen via MHC-I en II, induceert robuuste CD4 ⁺ - en CD8 ⁺ -T-celresponsen.	mRNA-flu: mRNA codeert voor NP, M1, en PB1 antigenen. Induceert breed reactieve CD8 ⁺ -T-cellen en verbetert de bescherming tegen H7N9-geïnduceerde ziekte in fretten die van tevoren waren geïnfecteerd met H1N1 [47].

De strategieën zijn ingedeeld op basis van het gebruikte vaccinplatform. Per platform is een toelichting van het immuunmechanisme gegeven en worden voorbeeldvaccins met bevindingen uit relevante (pre)klinische studies besproken. Afkortingen: APC = antigeen presenterende cel, HA = hemagglutinine, IIV = geïnactiveerd influenzavirus vaccin, LAIV = levend verzwakt influenzavirus vaccin, M1 = matrixeiwit 1, NA = neuraminidase, NP = nucleoproteïne, PB1 = polymerase basic eiwit 1).

Tabel 2B. Overzicht van universele vaccinatiestrategieën die zich richten op de HA-stam.

Doelwit	Platform	Immuunmechanisme	Voorbeeldvaccins
HA-stam	Eiwit	Gestabiliseerde HA-stamepitopen induceren CD4 ⁺ -T-cellen en antistamantilichamen.	G1 mHA: headless/stam-gebaseerd antigeen induceert breed reactieve antilichamen in niet-menselijke primaten, maar beschermend potentieel niet getest [48].
	Virale vector	Virale vector brengt de HA-stam tot expressie en induceert CD4 ⁺ - en CD8 ⁺ -T-celresponsen en antistamantilichamen.	HAdV5-HNH: Adenovirusvector die H1- en H3-stam en NA-antigenen tot expressie brengt induceert H1/H3-stam-specifieke IgG- en T-celresponsen in muizen. Verbeterd bescherming tegen seizoens- en pandemische influenza-stammen ondanks de lage neutraliserende activiteit [49].
	Nanodeeltjes	Meerdere ferritinmoleculen gekoppeld aan HA-stamantigenen vormen nanodeeltjes met een repetitieve symmetrische structuur die sterke B-celactivering induceren.	H1ssF: Nanodeeltje gebaseerd op een gestabiliseerde H1-stamvorm. Induceert sterke plasmablast- en memory-B-celresponsen bij volwassenen (18-70 jaar), gericht tegen twee sterk geconserveerde H1-epitopen [50].
	mRNA	mRNA codeert voor gestabiliseerd HA-stamdomein of voor chimere HA's en induceert anti-stamantilichamen en helper CD4 ⁺ - en CD8 ⁺ - T-cellen.	mHA: mRNA dat codeert voor het H1N1-HA-stamantigeen, induceert IgG-titers en T-cellen en zorgt voor bescherming tegen heterosubtypische H5N8-infectie in muizen [51]. cHA-based mRNA-LNP: mRNA-LNP coderend voor chimere HA's met een HA-stam van H5 en H8 induceren sterke stamantilichaam responsen in niet-humane primaten en beschermen muizen tegen een heterologe infectie [52].
	LAIV en IIV	LAIV of IIV met chimere HA constructen om anti-stamantilichamen te boosten.	Chimere HA-constructen: priming met chimere LAIV, gevolgd door een booster met chimere IIV induceert robuuste HA-stamantilichaamtiters waarvan de effectorfunctie en het beschermende potentieel worden aangetoond in een fase I-klinische studie [53].

De strategieën zijn ingedeeld op basis van het gebruikte vaccinplatform. Per platform is een toelichting van het immuunmechanisme gegeven en worden voorbeeldvaccins met bevindingen uit relevante (pre)klinische studies besproken. Afkortingen: APC = antigeen presenterende cel, HA = hemagglutinine, IIV= geïnactiveerd influenzavirus vaccin, LAIV = levend verzwakt influenzavirus vaccin, M1 = matrixeiwit 1, NA = neuraminidase, NP = nucleoproteïne, PB1 = polymerase basic eiwit 1).

seel influenzavaccin is meer onderzoek nodig naar de impact van reeds bestaande immuniteit (door vaccinatie of eerdere infectie), de rol van het gekozen vaccinplatform, de invloed van adjuvantia en toedieningsroute, en de wijze waarop de ontwikkeling van het immuunsysteem de inductie van brede immuniteit bij kinderen beïnvloedt.

Aanbevelingen voor onderzoek naar griepvaccinatie bij kinderen

De ontwikkeling en verspreiding van luchtweginfecties, waaronder influenza, worden in Nederland gevolgd via

diverse surveillancesystemen, zoals Infectieradar, Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn en de virologische weekstaten. Dit biedt inzicht in trends van influenzavoorvallen per leeftijdsgroep en in de circulerende virusstammen [54]. De surveillance van luchtweginfecties die zo ernstig verlopen dat ziekenhuisopname nodig is, wordt momenteel verder ontwikkeld [55]. In de klinische praktijk wordt nog weinig routinematige diagnostiek uitgevoerd. Hierdoor is het niet mogelijk om betrouwbaar vast te stellen welk aandeel van de ziekenhuisopnames bij gezonde jonge kinderen aan influenza kan worden toegeschreven in vergelijking met kinderen uit risicogroepen. Voor beter

onderbouwde vaccinatieprogramma's zijn dergelijke gegevens essentieel; verbeterde monitorsystemen zouden hieraan een belangrijke bijdrage kunnen leveren.

Preklinische studies in diermodellen kunnen pandemische scenario's nabootsen en zo inzicht bieden in de rol van verschillende immuunmechanismen bij bescherming. In toekomstige studies dient zorgvuldig te worden overwogen welk diermodel het immuunsysteem van kinderen het best weerspiegelt, zodat deze modellen kunnen worden gebruikt om pandemische omstandigheden realistisch na te bootsen, inclusief variaties in vaccinatie- en infectiegeschiedenis. Hoewel er talrijke aanvullende aanbevelingen voor preklinische studies bestaan, vallen deze buiten de reikwijdte van dit artikel.

In overeenstemming met de aanbeveling van de WHO is griepvaccinatie van gezonde kinderen inmiddels in verschillende landen geïmplementeerd. Dit biedt de mogelijkheid om te onderzoeken in hoeverre vaccinatie met seizoensvaccins de ontwikkeling van heterosubtypische immuniteit bij kinderen beïnvloedt. Dit kan worden bestudeerd door infectiepercentages en de inductie van breed reactieve T-celresponsen bij gevaccineerde en niet-gevaccineerde kinderen in de tijd te volgen.

Daarnaast hebben dierstudies aangetoond dat heterosubtypische bescherming niet alleen wordt bepaald door de kwantiteit, maar ook door de kwaliteit van de immuunrespons. Initiatieven zoals het FLUCOP-consortium, dat zich richt op het ontwikkelen en standaardiseren van methoden om correlaten van bescherming van griepvaccins te beoordelen, hebben aanzienlijk bijgedragen aan het huidige arsenaal van immunologische analysetechnieken. Toekomstige studies zouden daarom uitgebreidere profilering moeten toepassen, waarbij onder meer het functionele fenotype en de duurzaamheid van vaccin- of infectiegeïnduceerde T-cellen worden meegenomen.

Ook de bijdrage van lokale mucosale immuniteit aan vaccinageïnduceerde bescherming verdient meer aandacht. Dit kan worden onderzocht met behulp van sequentieanalyses van neusuitstrijken en bronchoalveolaire lavagevloeistof, hoewel dit laatste ethisch uitdagender is. Thwaites et al. voerden reeds dergelijke gedetailleerde analyses uit bij jonge volwassenen die met LAIV waren geïnoculeerd, inclusief bulk-RNA-sequencing van neuscuretagemonsters [56].

Concluderend: de implementatie van griepvaccinatie bij gezonde kinderen kan op korte termijn bescherming

bieden tegen ziekte veroorzaakt door circulerende influenzavirussen. Aan de andere kant voorkomt vaccinageïnduceerde immuniteit de ontwikkeling van een veelzijdige, brede immuniteit die normaal ontstaat na een natuurlijke infectie. Hierdoor zouden kinderen op de langere termijn juist kwetsbaarder kunnen worden voor toekomstige seizoensvarianten (vaccine-mismatch) en pandemische influenzavirussen. De nieuwe generatie breedreactieve of universele griepvaccins zou hierin een oplossing kunnen bieden door een brede en duurzame bescherming te genereren. Aangezien deze vaccins zich echter nog in de ontwikkelingsfase bevinden, is het bij de eventuele implementatie van influenzavaccinatie bij gezonde kinderen belangrijk rekening te houden met de in dit artikel besproken paradox.

Referenties

1. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *eClinicalMedicine*. 2021;37:100986.
2. Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(4):e497-510.
3. Annual reporting on surveillance of acute respiratory infections in the Netherlands, winter 2023/2024 – influenza | RIVM. National Institute for Public Health and the Environment. [cited 2025 Jun 30].
4. Mylonakis SC, Mylona EK, Kalligeros M, Shehadeh F, Chan PA, Mylonakis E. How Comorbidities Affect Hospitalization from Influenza in the Pediatric Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5).
5. Influenza (Seasonal). 2023. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
6. Bandell A, Kassianos G, Dibben O, El Azzi G. Comparative effectiveness of live attenuated influenza vaccine (LAIV) and inactivated influenza vaccine (IIV) in children over multiple influenza seasons (2019-2023). *Vaccine X*. 2025;25:100666.
7. Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):1722-32.
8. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101331.
9. Vaccine Scheduler | ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. 2025. Available from: <https://sl1nk.com/q3r9m9>.
10. Flu vaccines for children and young people - GOV.UK. Gov.UK. 2024. Available from: <https://sl1nk.com/kfyuaqb>.
11. Sridhar S, Brokstad KA, Cox RJ. Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. *Vaccines*. 2015;3(2):373.
12. Beyer WEP, Palache AM, De Jong JC, Osterhaus ADME. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy: A meta-analysis. *Vaccine*. 2002 Jan 31;20(9-10):1340-53.

De referenties 13-56 bij dit artikel zijn in te zien op www.nvmm.nl.

Gecontroleerde humane infecties

Ingrid Kamerling, Meta Roestenberg

Samenvatting

Gecontroleerde humane infectiemodellen zijn een wetenschappelijk, ethisch en klinisch robuust instrument dat vaccin- en geneesmiddelenontwikkeling en pathofysiologisch onderzoek in de infectieziekten kan versnellen. Strikte protocollering en regulatoire internationale kaders zorgen voor adequate risicobeheersing en ethische verantwoording. Hoewel CHIM's geen substituut zijn voor grootschalige veldstudies bij diverse populaties, zijn ze essentieel waar diermodellen tekortschieten of snelle klinische validatie noodzakelijk is. Nederland loopt voorop in het ontwikkelen en uitvoeren van CHIM's wereldwijd en heeft daarmee belangrijke verantwoordelijkheid en expertise, die met de oprichting van InFECT-NL gebundeld is.

Abstract

Controlled human infection models are a scientifically, ethically and clinically robust tool that can accelerate vaccine development, drug development and pathophysiological research in infectious diseases. Strict protocols and regulatory international frameworks ensure adequate risk management and ethical accountability. Although CHIMs are not a substitute for large-scale field studies in diverse populations, they are essential tools in product development pipelines where animal models fall short or rapid clinical validation is necessary. The Netherlands are at the forefront of the development and execution of CHIMs worldwide and therefore have important international expertise which has been united with the establishment of InFECT-NL.

Inleiding

In de afgelopen decennia is het werken met gecontroleerde humane infectiemodellen (Controlled Human Infection Models, CHIM's) wereldwijd toegenomen. Nederland is een van de weinige landen - naast het Verenigd Koninkrijk (UK) en de Verenigde Staten (VS) - waar dergelijke studies frequent uitgevoerd worden. Het principe van een CHIM's is het experimenteel infecteren van gezonde vrijwilligers met een ziekteverwekker onder strikt gecontroleerde omstan-

digheden [1-4]. Dergelijke studies leveren een grote hoeveelheid zeer waardevolle data op omdat een kleine groep vrijwilligers nauwkeurig gevolgd wordt vóór, gedurende en na de infectie. Historisch werden CHIM's veelal gebruikt om de postulaten van Koch te bewijzen: klassiek is het voorbeeld van de Australische arts Barry Marshall die *H. pylori* dronk om te bewijzen dat deze bacterie verantwoordelijk was voor de gastritis die hij vervolgens ontwikkelde. Helaas werden in het verleden ook infectiestudies verricht onder ethisch dubieuze omstandigheden zoals de inoculatie van James Phipps door Edward Jenner en de expositie van kinderen in instellingen aan het hepatitis A-virus [5]. Met de implementatie van de principes van vrijwillig *informed consent* met de Code van Neurenberg (1947) en later de Declaratie van Helsinki (1964) zijn de huidige gecontroleerde humane infecties aan dezelfde grondige ethische principes onderworpen als bijvoorbeeld fase I-medicijnstudies, waaraan ook gezonde volwassenen deelnemen. Tegenwoordig worden CHIM's niet alleen gebruikt om de pathofysiologie van infecties te onderzoeken, maar ook in toenemende mate om nieuwe farmaceutische producten (vaccins en medicijnen) in een vroeg stadium van klinische ontwikkeling te testen op effectiviteit. Nu CHIM's een steeds belangrijker plaats innemen in de productontwikkeling voor infectieziekten, worden wetenschappelijke, regulatoire en ethische kaders speciaal voor CHIM's ontwikkeld [6]. In dit artikel geven we (auteurs) een overzicht van de belangrijkste overwegingen bij het toepassen van CHIM's.

Wetenschappelijke methodologie

In CHIM-studies worden gezonde volwassen vrijwilligers experimenteel blootgesteld aan goed gekarakteriseerde stammen van virussen, bacteriën of

INFECTA en CHDR, afdeling Infectieziekten, dr. I.M.C. Kamerling, klinisch farmacoloog. INFECTA en LUMC, LUCID (Leiden University Center for Infectious Diseases), prof. dr. M. Roestenberg, internist-infectioloog. Correspondentieadres: idevisser@INFECTA.org

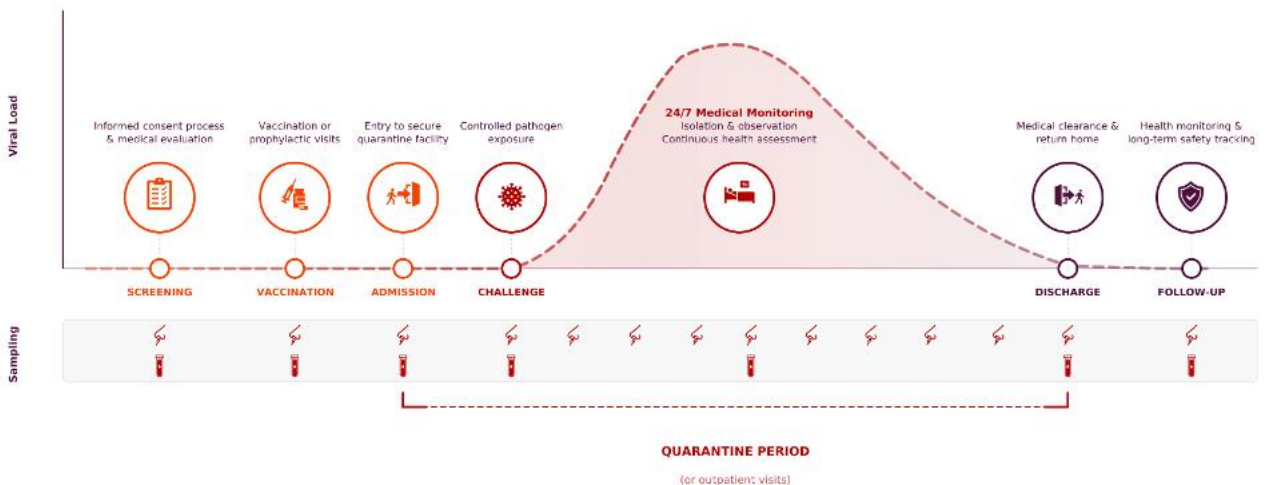
parasieten. Daarnaast kan de toediening van een levend verzwakt virus vaccin ook als 'challenge materiaal' gebruikt kan worden.

Het ziekteverloop van dergelijke infecties is veelal bekend op basis van eerdere epidemiologische data, en infecties zijn ofwel behandelbaar ofwel *self-limiting*. Voor malaria wordt bijvoorbeeld gewerkt met artemisinegevoelige parasieten en bij pneumokokken- of kinkhoestinfecties wordt gewerkt met referentiestammen die gevoelig zijn voor behandeling met respectievelijk penicillinen en azitromycine [1-4]. De geïncludeerde vrijwilligers zijn veelal gezonde (jong-)volwassenen zonder risicofactoren, hoewel er in zeldzame gevallen ook gekozen wordt voor risicopopulaties. Denk daarbij aan RSV-infecties bij ouderen of rinovirusinfecties bij onderzoeksdeelnemers met een allergie [7], astmapatiënten [8] en COPD-patiënten [9]. Zwangeren en kinderen worden tot dusver altijd uitgesloten van deelname. De cohortgrootte van dergelijke studies varieert van 3 tot 100 vrijwilligers. Vrijwilligers worden financieel gecompenseerd voor de tijdsinspanning en belasting, maar niet voor eventuele risico's. De ethische principes voor het uitvoeren van dergelijke studies, inclusief selectie van deelnemers, zijn dezelfde als die voor fase I-studies, waarin gezonde volwassenen een risico accepteren ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Na een mondelinge en schriftelijke informatieprocedure leggen de vrijwilligers en schriftelijk *informed consent* af, gevolgd door

een strenge medische keuring die meestal ongeveer 1,5 uur duurt [1,3,10]. De meeste studies vinden in een poliklinische setting plaats; soms wordt gekozen voor een klinische quarantaineperiode, bijvoorbeeld bij CHIM-studies met influenzavirus (zie *figuur 1*). Dan worden vrijwilligers uit quarantaine ontslagen op het moment dat zij niet meer besmettelijk zijn. In sommige studies worden vrijwilligers die huisgenoten hebben uit kwetsbare groepen (jonge kinderen, ouderen) of werken in de zorg of voedsel-industrie, uitgesloten van deelname vanwege mogelijk transmissierisico's (NCT06702345).

Bij de infectieprocedure wordt bij voorkeur de natuurlijke route van infectie nagebootst. In het geval van malaria-CHIM's zijn dit veelal muggenbeten, maar bij dengue-CHIM's wordt het virus tot dusver altijd door middel van injectie toegediend. Soms kan voorbehandeling noodzakelijk zijn: zo wordt maagzuur met een bicarbonaatdrank geneutraliseerd voor buiktyfusinfecties en moeten vrijwilligers met antibiotica voorbehandeld worden voor *Clostridioides difficile*-CHIM's. Na de infectie worden vrijwilligers over het algemeen zeer regelmatig gemonitord op symptomen, microbiologisch bewijs van infectie, laboratoriumparameters en immunologische respons [3]. Hoewel de meeste CHIM's in de poliklinische setting plaatsvinden, kan het noodzakelijk zijn vrijwilligers klinische zorg te bieden, zoals bij cholera-CHIM [11,12]. (Doorgaans worden CHIM's echter zo uitgevoerd dat vrijwilligers

Figuur 1. Voorbeeld van een tijdslijn in een CHIM met een griepvirus.



minimale klachten ondervinden. Voorbeelden van CHIM's met minimale klachten zijn rinovirusinfectie, pneumokokkeninfectie van de bovenste luchtwegen of non-toxische *Clostridioides difficile*. Ook de huidige dengue-CHIM's (met levend verzwakt virus) of malaria-CHIM (waarbij er behandeld wordt op basis van positieve PCR-resultaten van het bloed) worden als minimaal belastend ervaren. Meer belastende CHIM-modellen zijn het influenzamodel en het cholera-model, waarbij een groot deel van de vrijwilligers matig ernstige symptomen ondervindt.

Toepassingen van CHIM's

CHIM's kunnen een sleutelrol spelen in het vroege stadium van de ontwikkeling van vaccins. Deze modellen maken het mogelijk om direct na een fase I-veiligheidsstudie een bepaling te doen van de effectiviteit van het vaccin of geneesmiddel in het model zonder dat gewacht hoeft te worden op natuurlijke infecties [1,2,4,13]. In deze kleine studies kunnen bovendien verschillende vaccinatieregimes met elkaar worden vergeleken, verschillende formuleringen worden getest en beschermende (immunologische) correlaten worden bestudeerd. Hoewel het vanwege de beperkte grootte van CHIM's niet mogelijk is om de effectiviteit van een nieuw vaccin of de beschermende werking van een correlaat nauwkeurig te schatten, geven CHIM's vaak wel belangrijke signalen af die meegenomen kunnen worden in de verdere ontwikkeling van het product. Om die reden vormen CHIM-studies in toenemende mate go/no-go criteria voor de verdere klinische ontwikkeling van vaccins. De ontwikkeling van vaccinkandidaten verloopt hierdoor sneller en doelgerichter. Voorbeelden hiervan zijn RSV en malaria [2,4]. Maar CHIM's kunnen ook de ontwikkeling van nieuwe producten stopzetten, zoals bij RSV [14], of leiden tot onverwachte bevindingen in de expressie en functie van het antigeen, zoals bij malaria [15]. In zeldzame gevallen vormen CHIM's een essentieel onderdeel van het registratiedossier voor vaccins waarvoor een fase III-effectiviteitsstudie niet mogelijk is. Een voorbeeld hiervan was de registratie van een cholera-vaccin voor reizigers in de VS. Omdat cholera zeer weinig bij reizigers voorkomt, was het ondoenlijk om de effectiviteit in een fase III-studie te meten. Het voorkomen van diarree in een grote CHIM met cholera was echter wel mogelijk [12]. Maar ook voor nieuwe kinkhoestvaccins zullen CHIM's essentiële effec-

tiviteitsdata moeten leveren. Datzelfde geldt voor combinatievaccins, waarbij componenten van lage-incidentie-infecties worden toegevoegd aan bestaande vaccins; denk bijvoorbeeld aan paratyfusantigenen aan een tyfusvaccin. Ook dan kunnen CHIM's een essentiële rol spelen [16].

Naast vaccinontwikkeling zijn CHIM's inzetbaar bij het testen van nieuwe geneesmiddelen tegen infectieziekten. Door gecontroleerde infectie kan men de farmacokinetiek en klinische effectiviteit van middelen direct meten bij proefpersonen. Een historisch voorbeeld hiervan is de registratie van oseltamivir, dat virale loads van influenza in de neus en symptomen verminderde bij gezonde vrijwilligers die 24 uur na infectie behandeld werden. Andere succesvolle voorbeelden zijn malaria en bacteriële diarree [1,4,13]. Wellicht nog belangrijker zijn de voorbeelden waarbij CHIM-studies leidden tot het niet verder ontwikkelen van een product [2,4,16]. Dit voorkomt immers kostbare klinische fase II- en III-studies waarbij een groot aantal proefpersonen wordt blootgesteld aan een niet-werkzaam product.

Als laatste kunnen CHIM's belangrijke fundamentele inzichten geven in het ziekteverloop, momenten waarop transmissie mogelijk plaatsvindt op basis van pathoëcinenetiek (bijvoorbeeld virus in luchtwegen) en de opbouw van bescherming na infectie of vaccinatie - vooral bij pathogenen waarvoor adequate diermodellen ontbreken. Zo zijn baanbrekende inzichten verkregen in de pathogenese van tyfus en andere oorzaken van *enteric fever* via CHIM's uit Oxford en Maryland [1,2]. Maar ook in Nederland hebben CHIM's met schistosomen, mijnwormen en RSV geleid tot belangrijke inzichten in de pathogenese van deze ziekten [17-19].

Ethische overwegingen

Recente systematische reviews laten zien dat CHIM's wereldwijd zijn toegepast op meer dan 20.000 proefpersonen voor verschillende pathogenen. Daarbij zijn zelden ernstige bijwerkingen opgetreden (graad 4 SAE (*serious adverse events*), 0,2 procent bij geregistreerde CHIM's); evenmin is langdurige schade of sterfte gerapporteerd [3,20]. Voor de rapportage van deze bijwerkingen worden dezelfde internationale standaarden gebruikt als voor ander klinisch onderzoek. Ook worden transmissie-events (het besmetten van een persoon buiten de studie) zeer zelden gerapporteerd. Hoewel hier internationaal

geen systematiek voor is, is het bestuderen van zogeheten *third party risk* belangrijk bij CHIM's die een risico op besmetting met zich meebrengen. Een voorbeeld hiervan is het recentelijk (ongecompliceerd) uitvoeren van RSV-CHIM's in Utrecht (21). Dit laat zien dat er bij het opzetten van de CHIM's doorgaans zorgvuldig wordt nagedacht over de methodologie en risico-beheersing. Zorgvuldige externe toetsing door ethische commissies en regulatorie instanties draagt bij aan kwaliteitsborging [3,22,23].

CHIM's worden alleen ingezet als het risico voor deelnemers aanvaardbaar is ten opzichte van het te verwachten wetenschappelijk en maatschappelijk voordeel, en blijvende schade nagenoeg is uitgesloten [1,3]. Hiermee verschillen CHIM's niet van fase I-geneesmiddelstudies, waarin gezonde vrijwilligers blootgesteld worden aan een risico ten behoeve van een wetenschappelijk en maatschappelijk voordeel. Bij onderzoeken waarbij zowel een nieuw middel getest wordt als een CHIM wordt uitgevoerd, zijn er voor de onderzoeksdeelnemers risico's te onderscheiden met betrekking tot het nieuwe middel en de CHIM. Voor beide onderdelen geldt dat er dan wel al data bij mensen beschikbaar zijn: veiligheidsdata voor het nieuwe middel uit de eerste first-in-human studie bij mensen en CHIM-data vanuit studies waarin het model ontwikkeld werd. Voor de ethische verantwoording zijn internationale standaarden en systematische beoordeling van risico's versus baten beschikbaar [24]. Deze richtlijnen stellen eveneens dat CHIM's alleen te verantwoorden zijn als er geen andere manier is om de vraagstelling te beantwoorden, bijvoorbeeld proefdieronderzoek of in vitro-studies [1,3].

Uniek aan CHIM's is wellicht dat risico's gerelateerd aan de CHIM veelal bekend zijn op basis van epidemiologische data van de ziekteverwekker, dit in tegenstelling tot first-in-human fase I-studies waar een vaak onbekend risico overblijft na toxiciteitstesten op diermodellen. Daarnaast zijn er CHIM's waarin klinische eindpunten bewust nagestreefd worden, wat inhoudt dat er wordt gestuurd op een bepaalde mate van symptomen. Een voorbeeld hiervan zijn CHIM's met virale luchtwegverwekkers (rinovirus, influenza of RSV) of de cholera-CHIM, waarbij het doel van de studie is om luchtweg- of griepklachten of diarree op te wekken. Dit in tegenstelling tot pneumokokken- of gonokokken-CHIM's waarbij gekeken wordt naar (asymptomatische) kolonisatie [25,26]. Dit doelbewust opwekken van klachten (adverse events) maakt sommige CHIM's bijzonder, hoewel er ook ander

klinisch onderzoek bestaat waarbij dit gebeurt. Voorbeelden hiervan zijn cannabis- of pijnonderzoek, waarbij ook het bewust laten ontstaan van klachten op het eerste gezicht niet strookt met het *primum no nocere*-principe. Daarnaast bestaat er bij sommige CHIM's een risico van verspreiding van het pathogeen naar mensen buiten de studie die hiervoor niet altijd *informed consent* hebben afgegeven, zogeheten *third-party risk*. Om die reden moeten niet alleen het wetenschappelijk en maatschappelijk belang maar ook de biologische veiligheid zorgvuldig worden beoordeeld. Anderzijds moet ook goed nagedacht worden over de consequenties van bijvoorbeeld quarantaine voor onderzoeksdeelnemers en kosten van de CHIM-studie. Mazur en collega's uit Utrecht hebben dit in het kader van de poliklinische implementatie van de RSV-CHIM goed gedaan [21]. Een CHIM-studie zal bovendien altijd het individuele voordeel van het nieuwe farmaceutische product beoordelen; kudde-immuniteit geïnduceerd door transmissie-blokkade van vaccins kan niet worden gemeten. Wel kan afname in het uitscheiden van het pathogeen worden vastgelegd, waarvan een inschatting verkregen kan worden op basis van modellen. Het alternatief - de CHIM niet uitvoeren - moet ook zorgvuldig worden afgewogen in de context van productontwikkeling. Immers, een fase II- of -III-studie uitvoeren zonder dat er zekerheid is over de werkzaamheid brengt ook risico's met zich mee voor de onderzoeksdeelnemers. Bovendien is men zich er steeds meer van bewust dat we zorgvuldig moeten omgaan met de investeringen om nieuwe middelen uiteindelijk betaalbaar en duurzaam op de markt te krijgen. Immers, een fase II- of -III-studie met een achteraf niet-effectief geneesmiddel is een enorme bedrijfsmatige en maatschappelijke kostenpost.

Uitdagingen in CHIM's

Essentieel voor de verantwoorde uitvoering van CHIM's is de aanwezigheid van een robuust klinisch onderzoeksnetwerk, duidelijke wettelijke kaders en een zeer sterk regulatiesysteem. Omdat deze ingrediënten in Nederland aanwezig zijn, is er de afgelopen jaren uitgebreide expertise opgedaan met bijvoorbeeld rinovirus-, malaria-, RSV-, griep en kinkhoestinfectiemodellen [10,13]. Onlangs is deze expertise gebundeld in de stichting InFECT-NL, waar CHIM-onderzoekers *best practices* delen en discussiëren over nut en noodzaak van CHIM's in Nederland.

Beperkingen van CHIM's zijn veelal gerelateerd aan de keuze van het pathogeen, route van infectie en de inclusie van een homogene groep gezonde volwassen vrijwilligers. Omdat CHIM's op al deze aspecten kunnen afwijken van natuurlijke infecties, blijven CHIM's, zoals de naam al aangeeft, een model voor daadwerkelijke (*real-life*) infecties. De mate waarin CHIM-data geëxtrapoleerd kunnen worden naar daadwerkelijke infecties zal dus vooraf goed doordacht moeten worden. De implementatie van CHIM's naar gebieden waar de infectie ook endemisch is, is daarom iets waar voor veel CHIM's nu aan gewerkt wordt. Zo worden malaria-CHIM's al in diverse landen in sub-Sahara Afrika uitgevoerd, wordt er gewerkt aan shigella-CHIM in Kenia, dengue-CHIM in Vietnam en schistosomiasis-CHIM in Oeganda.

Een speciale situatie waarin CHIM's een rol kunnen spelen is gedurende uitbraken van nieuwe infecties. Gedurende de COVID-19-pandemie vond er wereldwijd, maar ook in Nederland, veel discussie plaats over de rol van CHIM's in de ontwikkeling van nieuwe vaccins. Aanvankelijk vanwege de aanhoudende lockdowns waardoor het aantal COVID-19-casus te beperkt was om een goede fase III-vaccinstudie uit te voeren, later vanwege de onzekerheid rondom de effectiviteit van vaccins om transmissie te onderbreken. Uiteindelijk is in Nederland besloten CHIM's niet uit te voeren vanwege onzekerheid rondom de risico's, maar heeft men in het VK besloten dergelijke studies wel uit te voeren. De studies bleken veilig te zijn en lieten zien dat vaccinageïnduceerde immuniteit sterk virusspecifiek is [10].

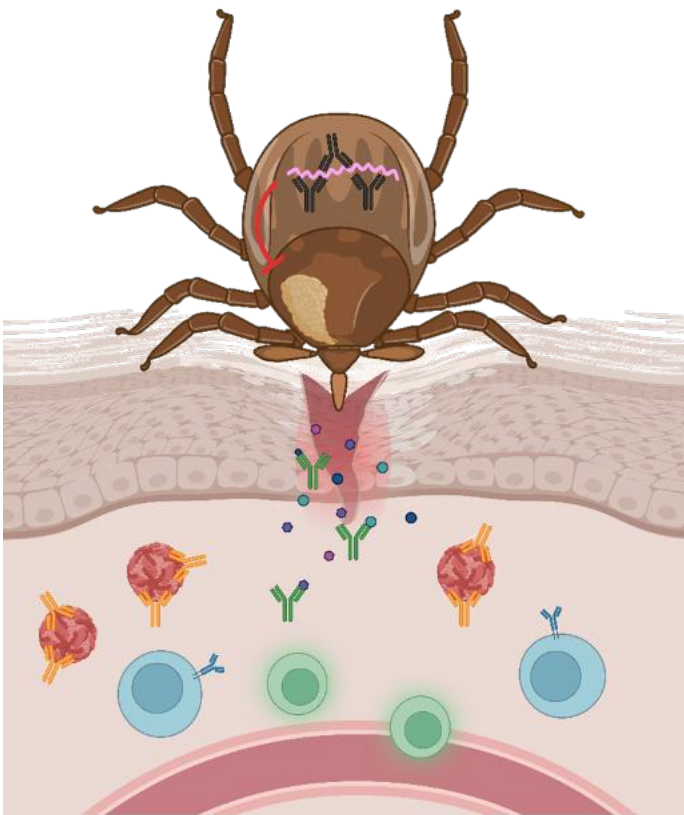
Referenties

1. Szein MB, Booth JS. Controlled human infectious models, a path forward in uncovering immunological correlates of protection: Lessons from enteric fevers studies. *Front Microbiol.* 2022;Sep 20:13:983403.
2. McCann N, Paganotti Vicentine M, Kim YC, Pollard AJ. The use of controlled human infection models to identify correlates of protection for invasive *Salmonella* vaccines. *Front Immunol.* 2024;15:1457785.
3. Adams-Phipps J, Toomey D, Więcek W, et al. A Systematic Review of Human Challenge Trials, Designs, and Safety. *Clin Infect Dis.* 2022;76(4):609-19.
4. Choy RKM, Bourgeois AL, Ockenhouse CF, Walker RI, Sheets RL, Flores J. Controlled Human Infection Models To Accelerate Vaccine Development. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(3):e00008-21.
5. Shah SK, Rid A. Ethics of controlled human infection studies: Past, present and future. *Bioethics.* 2020;34(8):745-8.
6. Use CfMPfH. Guideline on clinical evaluation of vaccines: European Medicines Agency; 2023 [EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline#current-version-effective-from-01082023-8042>.
7. Skoner D, Doyle W, Seroky J, Van Deusen M, Fireman P. Lower







- airway responses to rhinovirus 39 in healthy allergic and nonallergic subjects. *Eur Respir J.* 1996;9:1402-6.
8. Zhu J, Message SD, Qiu Y, et al. Airway inflammation and illness severity in response to experimental rhinovirus infection in asthma. *Chest.* 2014;145(6):1219-29.
9. Mallia P, Message SD, Gielen V, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):734-42.
10. Controlled Human Infection Studies in the Netherlands ROADMAP The Netherlands: ZonMW; 2023 [cited 2025 04-11-2025]. Available from: https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/2023-05/Controlled-Human-Infection-Studies-in-the-Netherlands_Roadmap.pdf.
11. Erdem R, Ambler G, Al-Ibrahim M, et al. A Phase 2a randomized, single-center, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and preliminary efficacy of oral iOWH032 against cholera diarrhea in a controlled human infection model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(11):e0009969.
12. Chen WH, Cohen MB, Kirkpatrick BD, et al. Single-dose Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR Protects Against Human Experimental Infection With *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin Infect Dis.* 2016;62(11):1329-35.
13. Kundu P, Quinn M, Thomas E, et al. Role of human infection challenge studies (HICs) in drug development for respiratory syncytial virus (RSV): systematic review and meta-analysis. *eBioMedicine.* 2025;117.
14. Cnossen VM, van Leeuwen RP, Mazur NI, et al. From setbacks to success: lessons from the journey of RSV vaccine development. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2024;12:25151355241308305.
15. Spring MD, Cummings JF, Ockenhouse CF, et al. Phase 1/2a study of the malaria vaccine candidate apical membrane antigen-1 (AMA-1) administered in adjuvant system AS01B or AS02A. *PLoS One.* 2009;4(4):e5254.
16. Abo Y-N, Jamrozik E, McCarthy JS, Roestenberg M, Steer AC, Osowicki J. Strategic and scientific contributions of human challenge trials for vaccine development: facts versus fantasy. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(12):e533-e46.
17. Langenberg MCC, Hoogerwerf M-A, Koopman JPR, et al. A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. *Nat Med.* 2020;26(3):326-32.
18. Hoogerwerf M-A, Janse JJ, Kuiper VP, et al. Protective efficacy of short-term infection with *Necator* hookworm larvae in healthy volunteers in the Netherlands: a single-centre, placebo-controlled, randomised, controlled, phase 1 trial. *Lancet Microbe.* 2023;4(12):e1024-e34.
19. Manurung MD, Sonnet F, Hoogerwerf MA, et al. Controlled human hookworm infection remodels plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells towards profiles seen in natural infections in endemic areas. *Nat Commun.* 2024;15(1):5960.
20. Roestenberg M, Hoogerwerf MA, Ferreira DM, Mordmüller B, Yazdanbakhsh M. Experimental infection of human volunteers. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):e312-e22.
21. Siegal EZ, Schoevers JMH, Terstappen J, et al. Risk analysis for outpatient experimental infection as a pathway for affordable RSV vaccine development. *NPJ Vaccines.* 2025;10(1):70.
22. Toomey D, Adams-Phipps J, Wilkinson J, et al. An analysis of controlled human infection studies registered on ClinicalTrials.gov. *BMJ Open.* 2025;15(2):e085250.
23. Cavaleri M, Kaslow D, Boateng E, et al. Fourth Controlled Human Infection Model (CHIM) meeting, CHIM regulatory issues, May 24, 2023. *Biologicals.* 2024;85:101745.
24. Miller FG. Clinical research with healthy volunteers: an ethical framework. *J Investig Med.* 2003;51 Suppl 1:S2-5.
25. Williams E, Hocking JS, Fairley CK, et al. Rationale and Ethical Assessment of an Oropharyngeal Gonorrhoea Controlled Human Infection Model. *J Infect Dis.* 2025;231(4):841-8.
26. Robinson RE, Myerscough C, He N, et al. Comprehensive review of safety in Experimental Human Pneumococcal Challenge. *PLoS One.* 2023;18(5):

Ontwikkelingen in vaccinaties tegen tekenbeetziekten

Philip Elders*, Hannelore Beart*, Diuwertje Hoornstra, Bram Goorhuis, Hein Sprong, Joppe Hovius



Vaccinaties ter voorkoming van humane tekenbeetziekten

<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> 	VLA15 (fase 3): Multivalent recombinant eiwit-subunitvaccin 
Tekenencefalitisvirus 	FMSE-immune & Encepur (op de Europese markt): Geïnactiveerd volledig virusvaccin 
<i>Ixodes</i> -teek (o.a. speekselklierewitten) 	Antitekenvaccin (preklinisch): o.a. mRNA-vaccins 

Voor *Borrelia burgdorferi sensu lato* (de bacteriën die Lymeziekte veroorzaken) is er momenteel een vaccin-kandidaat in een fase-III-studie die transmissie van *Borrelia* uit de darm van de teek naar de speekselklieren blokkeert. Voor tekenencefalitisvirus (TBEV) zijn er in Europa twee vaccins goedgekeurd voor gebruik. In een preklinische fase zijn momenteel anti-*Ixodes*-teekvaccins ontwikkeld die zich tegen (speekselklier)eiwitten van de teek richten en daarmee de voeding van de teek en transmissie van pathogenen voorkomt. Afmetingen en aantallen van cellen, bacteriën en virussen zijn niet op schaal weergegeven.

Samenvatting

De incidentie van tekenbeetziekten is de afgelopen decennia toegenomen in Nederland. De ontwikkeling van effectieve vaccins tegen deze aandoeningen is uitdagend door de complexe interacties tussen pathogeen, gastheer en vector. De afgelopen jaren zijn er echter substantiële vorderingen geboekt.

Voor Lymeziekte is recent fase III-onderzoek afgerond met een vaccinkandidaat VLA15, een multivalent recombinant eiwitvaccin gebaseerd op het *Borrelia*-oppervlakte-eiwit OspA. Dit vaccin richt zich op het blokkeren van transmissie van *Borrelia* vanuit de teek naar de mens en biedt bescherming tegen zowel Europese als Noord-Amerikaanse genospecies. Het vaccin toont een gunstig veiligheidsprofiel en sterke immunogeniciteit; dalende antistoftiters over de tijd suggereren echter dat jaarlijkse boosters waarschijnlijk nodig zullen zijn.

Voor tekenencefalitis (TBE) zijn er in Europa twee effectieve vaccins beschikbaar op basis van geïnactiveerd virus, die een hoge mate van bescherming bieden. Vaccinatie wordt geadviseerd voor reizigers die een langere periode risico lopen op tekenbeten en werknemers die een hoog risico lopen op tekenbeten. Vaccinatie, zowel tegen Lymeziekte als TBE, kan de resultaten van serologische diagnostiek beïnvloeden en vraagt om zorgvuldige interpretatie.

Vaccins in ontwikkeling, zowel gericht tegen een pathogeen als tegen de teek zelf, zouden in de toekomst bredere bescherming kunnen bieden tegen tekenbeetziekten.

Abstract

The incidence of tick-borne diseases has increased in the Netherlands. The development of effective vaccines against these diseases is challenging due to the complex interactions between pathogen, host, and vector. Nevertheless, substantial progress has been made in recent years.

For Lyme disease, a phase 3 clinical trial has recently been completed with VLA15, a multivalent recombinant protein vaccine based on the *Borrelia* surface protein OspA. This vaccine blocks *Borrelia* transmission from the tick to the human host and provides protection against both European and North American *Borrelia* genospecies. Clinical studies have demonstrated a favourable safety profile and strong immunogenicity. However, declining antibody titres over time suggests that annual booster vaccinations will likely be required

to maintain adequate protection.

For tick-borne encephalitis (TBE), two effective vaccines based on purified inactivated virus are available in Europe and provide a high level of protection. Vaccination is recommended for travelers with prolonged exposure in tick-endemic areas and for occupational groups at increased risk.

Vaccination against Lyme disease and TBE can influence serological test results and requires more careful interpretation.

Further development of both pathogen-targeted and tick-targeted vaccines may provide broader protection against tick-borne diseases in the future.

Inleiding

In Nederland vinden er jaarlijks ongeveer 1,5 miljoen tekenbeten plaats [1]. Tekenen dragen een groot scala aan bacteriën, virussen en parasieten met zich mee, waardoor een tekenbeet een risico vormt op het ontstaan van infectieziekten [2,3]. In Nederland is met name de schapenteek (*Ixodes ricinus*) verantwoordelijk voor overdracht van tekenbeetziekten, maar ook de vlekentek (*Dermacentor reticulatus*) en de Middellandse Zee-teek (*Hyalomma marginatum*) komen (sporadisch) voor in Nederland en zouden ziektes kunnen overdragen [2].

Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious diseases, Centrum voor Infectie en Moleculaire Geneeskunde, afdeling infectieziekten, Amsterdam UMC Multidisciplinair Lymeziektecentrum: P.N.D. Elders*, arts-onderzoeker; H.J.L. Beart*, arts-onderzoeker; D. Hoonstra, arts-onderzoeker; prof. dr. J.W.R. Hovius, internist-infectioloog, hoogleraar Inwendige geneeskunde vectoroverdraagbare infectieziekten.

Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious Diseases, afdeling Infectieziekten, dr. A. Goorhuis, internist-infectioloog, Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie, Centrum voor infectieziektenbestrijding, RIVM; Laboratorium voor Entomologie, Wageningen University & Research, prof. dr. H. Sprong, medisch bioloog, hoogleraar Surveillance of Wildlife- and Vector-borne Zoonoses. Correspondentieadres: prof. dr. J.W.R. Hovius (lyme@amsterdamumc.nl).

*auteurs hebben gelijke bijdrage geleverd

Het aantal tekenbeetziekten is de afgelopen decennia toegenomen [4]. Deze toename is voor een deel toe te schrijven aan klimaatverandering, waarbij de stijgende temperatuur ertoe leidt dat teken gedurende een langere periode van het jaar actief kunnen zijn. Daarnaast dragen ecologische veranderingen in belangrijke mate bij aan de toenemende last door bijvoorbeeld aanpassingen in natuurbeheer, uitbreiding van aaneengesloten natuurgebieden en de groei van populaties van natuurlijke gastheren, waaronder reeënpopulaties [4]. Ook leidt de toename van natuurrecreatie tot meer menselijke tekenbeten en daarmee tot een groter risico op een tekenbeetziekte [4]. Lymeziekte is de meest voorkomende tekenbeetziekte, maar er zijn ook andere tekenbeetziekten in opkomst in Nederland, zoals tekenencefalitis (TBE) [5,6].

Er bestaan diverse preventieve maatregelen om tekenbeetziekten te voorkomen. De belangrijkste maatregel is het controleren van de huid na een bezoek aan een gebied waar teken actief zijn en het snel verwijderen van teken. Daarnaast is het van groot belang om alert te zijn op symptomen zoals koorts of huidafwijkingen in de weken tot maanden na een tekenbeet, en bij verdenking op een tekenbeetziekte tijdig medische hulp te zoeken om ernstige uitingen te voorkomen. Verder kunnen het dragen van bedekkende en/of met permitrine-geïmpregneerde kleding de kans op een tekenbeet verkleinen [4]. Hoewel deze maatregelen effectief zijn, bieden ze geen volledige bescherming tegen ziekte na een tekenbeet. Vaccinatie zou een aanvullende preventieve strategie kunnen zijn om de ziektelast te verminderen. De laatste jaren hebben er belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden op het gebied van vaccins gericht tegen deze infecties. In dit overzichtsartikel bespreken wij de huidige stand van zaken en recente vooruitgang in onderzoek naar vaccinaties tegen tekenbeetziekten.

Vaccin tegen lymeziekte

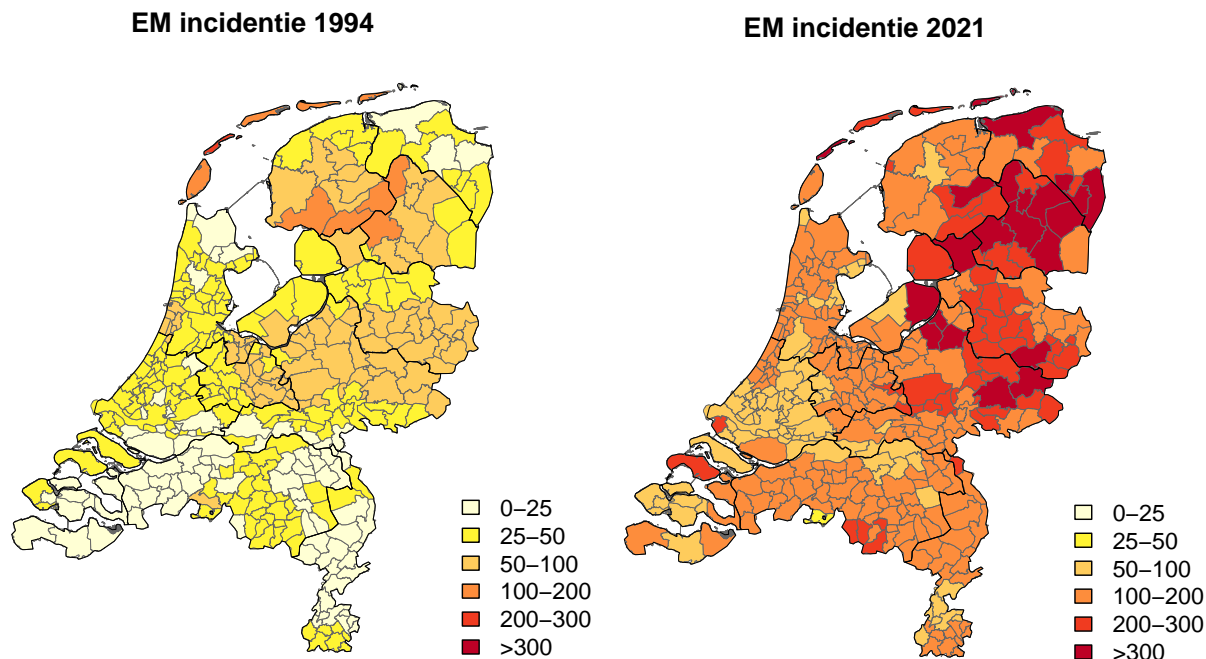
Lymeziekte wordt veroorzaakt door spirocheten behorend tot *Borrelia burgdorferi* sensu lato, een groep van 21 genospecies [7]. In Nederland zijn voornamelijk *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* en *Borrelia burgdorferi* sensu stricto van belang voor human infecties. Tijdens de bloedmaaltijd van de teek migreert de *Borrelia*-bacterie vanuit de darmen naar de speekselklieren. Hierdoor duurt het enige tijd voordat de bacterie zich in het tekenspeeksel bevindt en kan worden over-

gedragen naar de gastheer [8,9]. In Nederland ontwikkelt ongeveer 2 procent van de mensen na een tekenbeet lymeziekte, waarbij het risico toeneemt naarmate de teek langer vast heeft gezeten [10]. In 2021 kregen ongeveer 25.000 mensen de diagnose erythema migrans, een verviervoudiging ten opzichte van 1994 (zie *figuur 1*, pagina 78). De hierop volgende jaren lijkt het aantal diagnoses gestabiliseerd te zijn [1]. Als een erythema migrans niet wordt gezien - of niet als zodanig wordt herkend en daardoor niet wordt behandeld - zal bij een deel van de patiënten de infectie dissemineren en leiden tot ziektemanifestaties zoals lymecarditis, neuroborreliose, lyme-artritis en acrodermatitis chronica atrophicans [7, 10]. De bacterie is gevoelig voor antibiotica zoals doxycycline en ceftriaxon, waarmee de infectie doorgaans effectief kan worden behandeld. Desondanks ontwikkelt 5 tot 13 procent van de behandelde patiënten post-infectieuze restklachten [11].

Om ernstige manifestaties en postinfectieuze klachten te voorkomen zou een vaccin uitkomst kunnen bieden. Ondanks de ziektelast is er momenteel geen goedgekeurd vaccin op de markt. De afgelopen jaren zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest op dit gebied en begin 2026 is er een groot fase III-onderzoek afgerond met een vaccinkandidaat.

Om de rationale achter deze vaccins beter te begrijpen, helpt het om inzicht te krijgen in de biologische eigenschappen van *Borrelia*, die een rol spelen bij transmissie en het vermogen de gastheerimmunitet te ontwijken. De *Borrelia*-spirocheet heeft een lipiden binnen- en buitenmembraan met daartussen een periplasmatische ruimte die een peptidoglycaanlaag met flagellen bevat. Deze flagellen geven de bacterie de karakteristieke spiraalvorm en zorgen voor de voortbeweging van de bacterie [9]. Het genoom is variabel met één lineair chromosoom en minstens 17 circulaire en lineaire plasmiden [14]. Deze plasmiden coderen onder andere voor diverse oppervlakte-eiwitten, waaronder de outer surface proteins (Osp's), die essentieel zijn voor aanpassing aan de gastheer en vector [9]. Afhankelijk van de omgeving worden verschillende Osp's tot expressie gebracht. Zo is OspA vooral van belang in de darm van de teek en OspC voor transmissie en vroege infectie van de gastheer. Tijdens een bloedmaaltijd van de teek vindt er een verschuiving in de *Borrelia*-bacterie plaats in de expressie van Osp-eiwitten [9].

Figuur 1. Geografische verdeling van de incidentie van diagnoses erythema migrans in 1994 en 2021, gesteld door huisartsen in Nederland.



De gegevens zijn verkregen uit landelijke huisartspeilingen, zie tekenradar.nl voor de cijfers per gemeente (bron: RIVM). Gepubliceerd met toestemming van Kees van den Wijngaard (RIVM).

Dit dynamische expressiepatroon bepaalt onder andere welke antigenen geschikt zijn als mogelijk target voor een vaccin.

OspA is tot op heden de meest belovende vaccinkandidaat gebleken. In de jaren tachtig en negentig bleek dat antistoffen tegen OspA, *Borrelia*-transmissie van de teek naar de gastheer konden blokkeren [16,17]. OspA is een belangrijk oppervlakte-eiwit van *Borrelia* in de darm van de teek, maar wordt vrijwel niet tot expressie gebracht zodra de bacterie in de gastheer terechtkomt. Na vaccinatie met OspA circuleren deze antistoffen in het bloed van de gastheer en worden zij tijdens een bloedmaaltijd van de teek opgenomen, waar ze *Borrelia* in de darm neutraliseren voordat migratie naar de speekselklieren optreedt [15].

Dit maakt een OspA-vaccin tot een transmissie-blokkerend vaccin dat primair werkzaam is in de vector. Deze inzichten in de werking van OspA leidden tot het eerste commerciële humane lymezieltevaccin (LYMErix), dat eind jaren negentig op de markt kwam. Ondanks een goede werkzaamheid werd het vaccin in 2002 teruggetrokken door onvoldoende vraag na publieke en juridische zorgen over een hypothese omtrent een auto-immuunfenomeen dat artritis zou veroorzaken als bijwerking [18], zonder dat hiervoor overtuigend bewijs bestond. Vervolgonderzoek heeft geen verband gevonden tussen vaccinatie en deze bijwerking [19].

OspA wordt nog steeds beschouwd als het meest geschikte target voor vaccinatie, wat heeft geleid tot

de ontwikkeling van een nieuwe generatie vaccins waarin potentiële autoreactieve epitopen zijn verwijderd [20]. De meest vergevorderde kandidaat, VLA15, is een multivalent recombinant eiwitvaccin dat zes verschillende OspA-serotypen bevat en een aluminiumadjuvans [21]. Hiermee biedt het bescherming tegen de belangrijkste genospecies die in Noord-Amerika en Europa voor ziekte zorgen. In een fase II-onderzoek met 625 deelnemers bleek VLA15 veilig en immunogeen [22]. De antistoftiters na de primaire serie van drie vaccinaties namen echter gedurende het eerste jaar af, wat bij dit type vaccin problematisch is, omdat de mate van *Borrelia*-neutralisatie in de darm sterk correleert met de concentratie circulerende anti-OspA-antistoffen [23]. Wanneer de titer op het moment van een tekenbeet onvoldoende is, kunnen spirocheten ontsnappen aan neutralisatie en alsnog infectie veroorzaken. Regelmatige (bijvoorbeeld jaarlijkse) boosters zullen daardoor waarschijnlijk noodzakelijk zijn, mede doordat blootstelling aan *Borrelia* niet zorgt voor een natuurlijke booster. Begin 2026 zijn de eerste resultaten van een groot fase III-onderzoek in Noord-Amerika en Europa bekendgemaakt [13]. Er werd een effectiviteit van 74 procent gerapporteerd 28 dagen na de vierde dosis ten opzichte van placebo (95% BI 15,8-93,5). Het tevoren primaire statistische eindpunt van de studie werd niet behaald, terwijl wel een secundair eindpunt werd gehaald. Dit kwam door een lager dan verwacht aantal Lymeziektegevallen gedurende de studieperiode, waardoor de statistische power beperkt was. De resultaten zijn echter nog niet in een wetenschappelijke publicatie gepubliceerd, dus interpretatie van deze bevindingen vraagt om voorzichtigheid. Het vaccin wordt ter beoordeling ingediend bij registrerende autoriteiten zoals de FDA en EMA. Het verdere regulatoire traject en de kans op goedkeuring zullen mede afhangen van de volledige resultaten. Vanwege de intrinsieke beperking van het transmissieblokkerende werkings-mechanisme van het bovenbeschreven vaccin blijft onderzoek naar nieuwe vaccins met andere technieken, zoals mRNA-vaccins [24], en andere antigenen [25] relevant omdat dit mogelijkheden biedt om duurzamere en bredere bescherming te bieden tegen infectie met *Borrelia*.

Serologische diagnostiek

Vaccinatie tegen OspA kan de interpretatie van *Borrelia*-serologie beïnvloeden. *Borrelia*-serologie

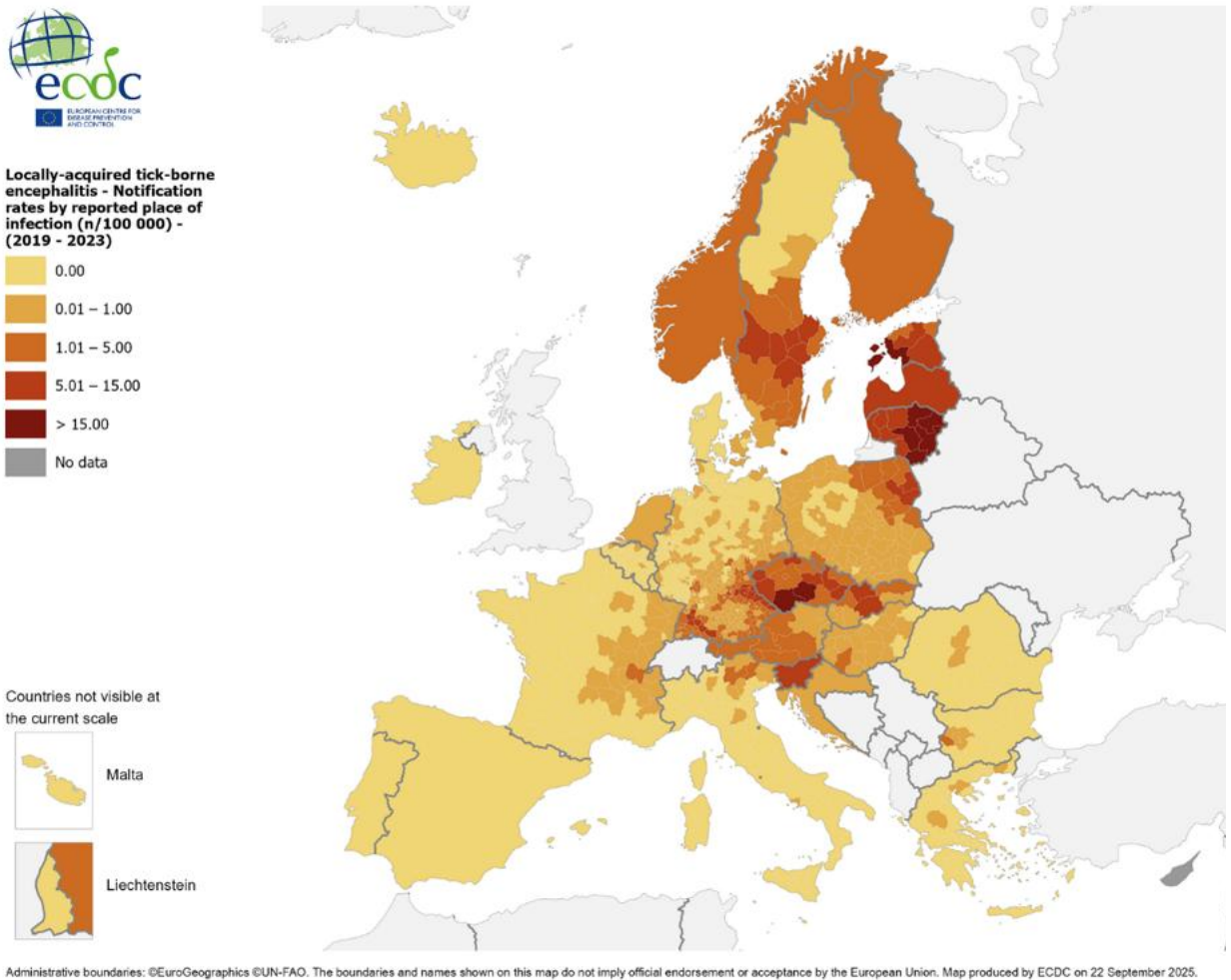
wordt primair verricht met (gemodificeerde) tweestaps-serologie met initieel een ELISA gevolgd door een immunoblot of een tweede ELISA. Het merendeel van de huidige, commerciële derde-generatie ELISA's bevat recombinante antigenen (vaak gericht op VlsE/C6), waarin OspA geen rol speelt [26]. Whole-cell assays en immunoblots die OspA bevatten kunnen na vaccinatie echter foutpositieve resultaten geven. Bij goedkeuring en introductie van het vaccin zal dit in ogenschouw moeten worden genomen bij de interpretatie van serologische diagnostiek.

Vaccin tegen tekenencefalitis

TBEV is een enkelstrengs RNA-virus uit de *Flaviviridae*-familie. Er zijn drie relevante subtypes (Europees, Siberisch en Far Eastern) die variëren in virulentie en geografische verspreiding. In West-Europa is de Europese variant verantwoordelijk voor het merendeel van de infecties. In tegenstelling tot Lymeziekte vindt besmetting al snel na hechting van de teek plaats. De meeste infecties verlopen asymptomatisch of met milde griepachtige klachten; in 1 tot 2 procent van de gevallen treedt echter een ernstige meningo-encefalitis op. De ziekte kan in een deel van de gevallen een bifasisch beloop vertonen, waarbij de eerste fase enkele dagen na de tekenbeet optreedt en wordt gekenmerkt door specifieke symptomen als koorts, malaise, hoofdpijn en spierpijn. Na een asymptomatische periode van enkele dagen tot twee weken ontwikkelt een deel van de patiënten een tweede fase met neurologische betrokkenheid. Ernstige ziekte kan leiden tot langdurige cognitieve en/of motorische restklachten en soms zelfs tot overlijden [27]. In Europa worden de meeste gevallen gemeld uit de Baltische staten, Midden-Europa en Scandinavië [28] (zie *figuur 2*, pagina 80).

Deze ziekteverwekker is de afgelopen decennia echter verder verspreid in West-Europa, bijvoorbeeld via trekvogels. Het virus is in 2016 voor het eerst bij een patiënt vastgesteld die in Nederland de infectie opliep. Het aantal ziektegevallen steeg van gemiddeld 2 tot 3 ziektegevallen per jaar (2016-2023) naar 8 in 2024 en 13 in 2025 (ongepubliceerde data RIVM). Sinds maart 2025 is de ziekte meldingsplichtig. Ongeveer 1 op de 1.500 teken in Nederland lijkt in de endemische gebieden besmet met TBEV tegenover 1 op de 5 met de *Borrelia*-bacterie (zie *figuur 3*, pagina 81) [27].

Figuur 2. Verspreiding en incidentie van lokaal verworven tekenencefalitis in Europa.



De kaart is gebaseerd op meldingspercentages gerapporteerd aan het European Center for Disease Control van lokaal verworven, bevestigde TBE-gevallen per NUTS-regio uitgedrukt per 100.000 inwoners van 2019-2023. Gepubliceerd met toestemming van European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Vaccinatie tegen TBE is zeer effectief gebleken om ernstige ziekte te voorkomen, zeker bij risicogroepen met frequente blootstelling aan teken. In Nederland is FMSE-Immun van Pfizer beschikbaar en in andere Europese landen wordt ook Encepur van Bavarian Nordic gebruikt. Beide zijn gebaseerd op gezuiverd, geïnactiveerd TBE-virus en tonen een hoge bescherming tegen klinische ziekte van 90 tot 99

procent [29]. Het standaardvaccinatieschema bestaat uit drie doses (0, 1 en 6 maanden). In Nederland wordt een aanvullende booster aanbevolen na drie tot vijf jaar, afhankelijk van leeftijd en risicofactoren. Recente data wijzen erop dat het interval tot boostervaccinatie waarschijnlijk veilig kan worden verlengd tot 10 jaar [30]. Hoewel de vaccins zeer effectief zijn, kunnen sporadisch doorbraakinfecties optreden, vooral bij

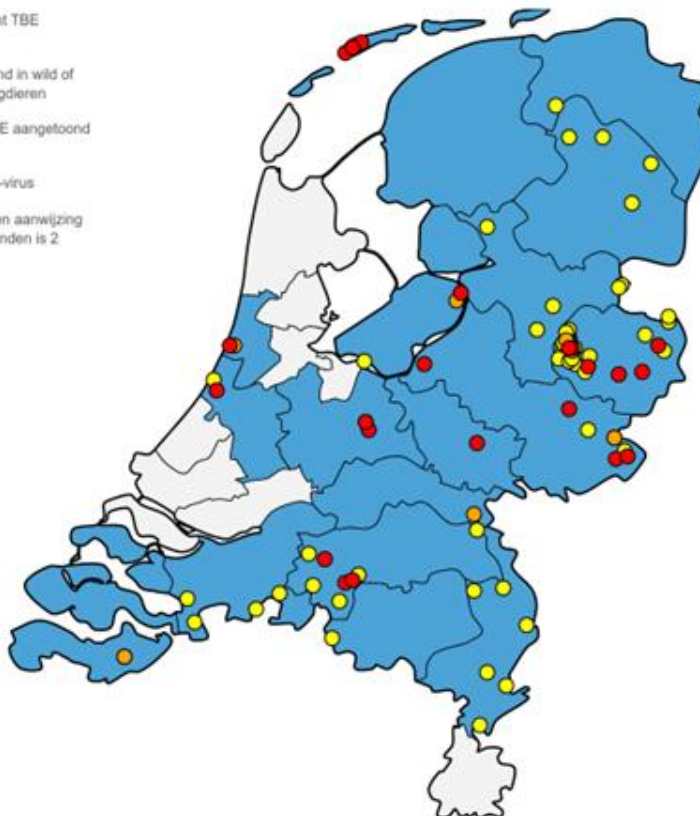
ouderen en immuungecompromitteerden. De Gezondheidsraad heeft in 2023 geadviseerd om mensen die beroepsmatig frequent door teken worden gebeten (meer dan vijf keer per jaar) of die door hun werkzaamheden direct risico lopen op contact met TBEV (bepaalde laboratoriummedewerkers), door hun werkgevers te laten vaccineren tegen TBEV [31]. Voor reizigers naar endemische gebieden adviseert het Landelijk Coördinatiecentrum voor Reizigersadvi-

sering (LCR) om een vaccinatie aan te bieden aan mensen die wonen of veelvuldig verblijven in endemische gebieden, ofwel verwachte hoge expositie aan teken zullen hebben tijdens incidentele verblijven in endemische gebieden langer dan vier weken. Door klimaatverandering is sprake van een langere duur van het actieve tekenseizoen, met zowel nieuwe introducties in voorheen niet-endemische gebieden, alsmede stijgende TBE-incidentie in

Figuur 3. Verspreiding van tekenencefalitisvirus (TBEV) in Nederland. De kaart toont locaties waar TBEV tot en met 2024 is aangetoond bij mensen en/of in dieren (wild en teken). Punten representeren bevestigde detecties en illustreren de focale verspreiding van TBEV (Bron: RIVM). Gepubliceerd met toestemming van Hein Sprong (RIVM).

Verspreiding TBE-virus

- Hier heeft een patiënt TBE opgelopen 1
- TBE-virus aangetoond in wild of teken of kleine knaagdieren
- Antistoffen tegen TBE aangetoond in wild
- GGD-regio met TBE-virus
- GGD-regio waar geen aanwijzing voor TBE-virus gevonden is 2



- 1 Dit is de meest waarschijnlijke locatie waar de patiënt de besmette teek heeft opgelopen.
- 2 Aanwezigheid van TBE-virus kan in deze regio's niet worden uitgesloten.
- 3 De getoonde locaties/coördinaten zijn een benadering van de locatie.

Bron 2024: RIVM, DWHC, ErasmusMC, LabMicTA, GGD'en, WUR, Artemis One Health.

rivm.nl

endemische gebieden. Deze veranderingen onderstrepen het belang dat zorgverleners het risico op TBEV actief bespreken met reizigers, en dat er met medische ondersteuning van de ondergrens van vier weken verblijf in endemische gebieden kan worden afgeweken.

Serologische diagnostiek

De serologische diagnostiek van TBEV-infectie bij gevaccineerde personen is complex omdat routinematige serologische tests geen onderscheid maken tussen antistoffen die door vaccinatie of door een natuurlijke infectie zijn gevormd. Het genoom van TBEV codeert voor een enkel polypeptide dat wordt gekleefd tot drie structurele eiwitten (C, prM en E) en zeven non-structurele eiwitten (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, en NS5) [32]. De huidige vaccins zijn gebaseerd op gezuiverd geïnactiveerd TBEV waarbij nauwelijks NS1-eiwit aanwezig is, waardoor antistoffen hiertegen niet worden aangemaakt na vaccinatie [33]. Hierdoor kunnen serologische tests die IgG tegen het TBEV-NS1-antigeen detecteren onderscheid maken tussen antistoffen gevormd door vaccinatie of een natuurlijke infectie.

Overige tekenbeetziekten

Hoewel Lymeziekte en tekenencefalitis de bekendste tekenbeetziekten zijn in Europa, kunnen teken ook andere pathogenen bij zich dragen die tot ziekte kunnen leiden in de mens, waaronder *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia miyamotoi*, *Neorhlichia mikurensis*, als ook *Babesia*- en *Rickettsia*-soorten. Hoewel de incidentie en prevalentie van deze andere tekenbeetziekten niet bekend zijn, worden er steeds meer ziektegevallen gerapporteerd en wordt er in diverse onderzoeken een toename gemeten van de prevalentie bij teken en mensen [4,34,35]. In een Nederlandse studie uit 2018 werd bij 2,5 procent van de mensen met een recente tekenbeet met moleculaire diagnostiek een van bovenstaande pathogenen aangetoond [36]. Daarnaast werden in een recente landelijke Nederlandse prospectieve case-control-studie al deze tekenbeetziekten vastgesteld, behoudens babesiosis (Hoorstra et al., data nog niet gepubliceerd). Zeer recentelijk werd echter ook de eerste inheemse casus van babesiosis beschreven [37].

Het klinisch beeld van deze andere tekenbeetziekten kenmerkt zich door specifieke symptomen zoals

koorts en andere griepachtige verschijnselen, soms in combinatie met een gestoorde lever- en nierfunctie of cytopeniën. Afhankelijk van de verwekker kunnen aanvullende kenmerken optreden, zoals een hemolytische anemie bij babesiose, leukopenie en/of trombopenie bij anaplasmosis of neorhlichiose, in sommige gevallen recidiverende koortsepisodes bij *Borrelia miyamotoi*-ziekte, en trombo-embolische events bij neorhlichiose. Voor veel van deze tekenbeetziekten zijn specifieke testen nog experimenteel of beperkt gevalideerd, ze vertonen kruisreactiviteit, zijn lastig uit te voeren of vereisen zeer specifieke expertise. De sensitiviteit van de moleculaire testen is in het vroege ziektebeloop hoog maar neemt daarna snel af [4]. Door een combinatie van het specifieke klachtenpatroon, beperkte diagnostische mogelijkheden en het gebrek aan kennis bij zorgverleners omtrent deze ziektebeelden, is de herkenning van deze aandoeningen momenteel beperkt.

Doordat diagnostiek lastig is, is het aan te bevelen bij een onbegrepen koortsend ziektebeeld bij een patiënt met een recente tekenbeet of potentiële tekenexpositie laagdrempelig te starten met antimicrobiële therapie, doorgaans doxycycline of azitromycine. Ook kan er contact gezocht worden met een Lymeziekte expertisecentrum of het referentielaboratorium *Borrelia* voor intercollegiaal overleg. Er zijn geen vaccinaties beschikbaar voor deze andere tekenbeetziekten. Hoewel de ziektelast van deze aandoeningen aanzienlijk lager is dan die van Lymeziekte of TBE vormen zij wel een onderdeel van de ziektelast die door teken veroorzaakt wordt. Gezien dit brede spectrum aan pathogenen die door teken overgedragen kunnen worden, zou een vaccinatiestrategie gericht tegen de teek zelf, de vector, een innovatieve manier zijn in de strijd tegen tekenbeetziekten in zijn geheel.

Antitekenvaccinatie en -middelen

Een antitekenvaccin vormt een alternatieve strategie waarbij er met één interventie bescherming geboden kan worden tegen verschillende pathogenen. In het veterinaire veld wordt al decennialang gebruikgemaakt van antitekenvaccins om tekenbeetziekten bij vee te reduceren en de tekenpopulatie terug te dringen. Dit vaccin is gericht tegen een andere tekensoort dan *Ixodes ricinus*. Het principe achter een antitekenvaccin is gebaseerd op het ontwikkelen van immuniteit tegen teken in niet-natuurlijke gastheren.

Tijdens de voeding volgend op de beet maken teken

gebruik van hun speeksel met daarin een scala aan speeksel-eiwitten. Deze eiwitten helpen de teek bij een ongestoorde voeding door in te grijpen op onder andere hemostatische, analgetische en immunologische processen van de gastheer. Daarnaast speelt het tekenspeeksel ook een sleutelrol in de overdracht van pathogenen naar de gastheer [38]. De humorale afweerreactie tegen tekenspeeksel-eiwitten vormt vermoedelijk een onderdeel in het ontwikkelen van de natuurlijke immuniteit tegen teken. Studies waarin tekennaïeve dieren passief werden geïmmuniseerd met serum van dieren die eerder aan teken waren blootgesteld, laten zien dat de tekennaïeve dieren gedeeltelijke tekenimmunititeit hebben wanneer zij daaropvolgend aan teken worden blootgesteld [39,40]. Tevens werd in dierstudies aangetoond dat herhaalde blootstelling aan teken leidt tot reductie in pathogeen-transmissie en het onvermogen van de teek om zich volledig te kunnen voeden [39].

Door gericht te onderzoeken welke tekenspeeksel-eiwitten cruciaal zijn voor een succesvolle voeding zijn eerste stappen gezet richting het ontwerp van een antitekenvaccin. Multivalente vaccins met een mRNA-cocktail van eiwitten lieten zowel lokaal erytheem als verminderde tekenvoeding zien en vormen daarmee de eerste stappen richting een potentieel anti-*Ixodes*-vaccin [40].

Tot op heden is er voornamelijk indirect bewijs dat ook mensen een vorm van tekenimmunititeit kunnen ontwikkelen. Zo zijn er anekdotische observaties bij mensen met een hoge tekenexpositie (zoals boswachters en jagers) waarbij zij een tekenbeet sneller opmerken door een lokale reactie ter plaatse van de beet en de teek daardoor eerder kunnen verwijderen. In dezelfde populatie wordt tevens gerapporteerd dat teken zich minder goed lijken te voeden [41]. Epidemiologische studies laten zien dat de incidentie van een *Borrelia burgdorferi*-infectie bij mensen met hoge tekenexpositie én een dergelijke lokale hypersensitiviteitsreactie lager is dan bij mensen die een dergelijke reactie niet vertonen [42]. Recente experimentele bevindingen ondersteunen de hypothese dat mensen ook een vorm van immuniteit tegen teken kunnen ontwikkelen. In een passieve transfer/immunisatiestudie werd serum van een persoon met mogelijke tekenimmunititeit overgedragen naar tekennaïeve cavia's, waarbij de teken van deze cavia's een korter aantal voedingsdagen en een trend richting lagere tekengewichten lieten zien ten opzichte van de cavia's

in de controlegroep [43].

In het Amsterdam UMC wordt momenteel gecontroleerd humaan challenge-onderzoek gedaan waarbij gezonde vrijwilligers (herhaaldelijk) worden blootgesteld aan ongeïnficeerde *Ixodes scapularis*-nimfen [44]. Het doel is om in deze gecontroleerde, experimentele setting te onderzoeken of er een vorm van humane tekenimmunititeit bestaat, en indien aanwezig, welke immunologische processen hieraan ten grondslag kunnen liggen en welke tekenspeeksel-eiwitten herkend worden. Met deze kennis zou in de toekomst mogelijk een humaan anti-*Ixodes*-vaccin ontwikkeld kunnen worden ter brede preventie van tekenbeetzaken.

Naast vaccinatiegerichte strategieën wordt ook gewerkt aan systemische middelen die teken doden wanneer deze zich voeden op een behandelde gastheer en hiermee mogelijk overdracht van pathogenen voorkomt. Het Amerikaanse bedrijf Tarsus ontwikkelt hiervoor een orale formulering van lotilaner. Lotilaner behoort tot de isoxazolines, een klasse van parasiticiden, en wordt al jaren succesvol toegepast bij honden en katten als langwerkend middel tegen teken. Tarsus heeft in een persbericht gerapporteerd dat dit middel in een fase IIa-studie bij gezonde vrijwilligers een hoge tekenmortaliteit liet zien binnen 24 uur na aanhechting, wat suggereert dat een dergelijke 'human tick-kill'-benadering potentieel haalbaar is. In 2026 is Tarsus gestart met een vervolgfase-II-studie, waarin de effectiviteit en veiligheid van lotilaner verder worden onderzocht bij mensen met herhaalde blootstelling aan teken [45].

Conclusie

Tekenbeetzaken vormen een groeiende uitdaging in Nederland. Lymeziekte blijft verreweg de meest voorkomende aandoening, maar ook andere tekenbeetzaken, zoals tekenencefalitis nemen in Nederland toe. Voor lymeziekte is het multivalente OspA-vaccin VLA15 in fase III-onderzoek een veelbelovende kandidaat om ziekte te voorkomen. Voor tekenencefalitis zijn effectieve vaccins beschikbaar die risicogroepen goed beschermen. Omdat mensen met hoge tekenexpositie voor beide vaccins in aanmerking komen, kan een combinatievaccin tegen lymeziekte en tekenencefalitis in de toekomst mogelijk een goede uitkomst bieden. De introductie van deze vaccins kan de diagnostiek echter wel complexer maken, zeker wanneer een groeiend deel van de

bevolking gevaccineerd is. Voor andere tekenbeetziekten ontbreken vaccins nog volledig en blijven herkenning en diagnostiek eveneens uitdagend. Het is daarom van belang om aan deze infecties te denken bij mensen met een koortsend ziektebeeld na (mogelijke) tekenexpositie en deze laagdrempelig te behandelen.

Een fundamenteel andere preventieve strategie is de ontwikkeling van antitekenvaccins, waarbij de tekenvoeding wordt verstoord en daarmee de overdracht van meerdere pathogenen kan worden voorkomen. Dierexperimenteel onderzoek en eerste aanwijzingen bij mensen laten zien dat verworven resistentie tegen tekenbeten bestaat, wat de haalbaarheid van deze strategie ondersteunt.

Dankbetuiging

De auteurs ontvingen financiering van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) via een Vidi-beurs (projectnummer 09150171910024), toegekend aan J.W.R. Hovius.

Bij het schrijven en redigeren van de tekst is gebruikgemaakt van ChatGPT (OpenAI, versie GPT 5.2) ter ondersteuning bij formulering en taalconsistentie. De inhoud, interpretatie en eindredactie zijn volledig door de auteurs uitgevoerd. Het grafische abstract is gemaakt met BioRender.com.

Bij vragen over tekenbeetziekten kunt u contact opnemen met het Amsterdam UMC Multidisciplinair Lymeziekte Centrum en/of het Nederlands Referentie-laboratorium *Borrelia* in het Amsterdam UMC.

Belangenconflict

J.W.R. Hovius maakt deel uit van adviesraden voor Tarsus Inc. en Pfizer. Ook is hij betrokken bij het fase III-onderzoek van Valneva/Pfizer naar VLA-15 en heeft hij preklinisch onderzoek gedaan met Moderna naar een OspA mRNA-vaccin. Hij heeft een subsidie van ZonMw (Vidi) voor onderzoek naar tekenimmunitet bij mensen.

Referenties

1. van den Berg OE, Harms MG, Tulen AD, et al. Trends in incidence of tick bites and physician-reported early and late Lyme borreliosis in the Netherlands. *Ticks Tick Borne Dis.* 2025;16(6):102561.
2. Hoonstra D, Sprong H, Hovius JW, Hulscher M. Andere tekenbeetziekten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164:D4603.
3. Montizaan M, Hoonstra D, Kremer K, Wijngaard K, Hovius J, Sprong H. Door teken overgedragen infectieziekten in Nederland: meer dan de ziekte van Lyme alleen. *Tijdschr Infect.* 2020;15(2):61-6.

4. Sprong H, Azagi T, Hoonstra D, et al. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasites & Vectors.* 2018;11(1):145.
5. Pascoe EL, Bakker JW, Wijburg SR, et al. Multiple variants of tick-borne encephalitis virus in voles, mice and ticks, the Netherlands, 2021 to 2023. *Eurosurveillance.* 2025;30(4):2400247.
6. van Heusden HC, Voet W, Sprong H, Brandwagt D, Thijssen SFT. [Tick-borne encephalitis in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164.
7. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2(1):16090.
8. De Silva AM, Fikrig E. Growth and migration of *Borrelia burgdorferi* in Ixodes ticks during blood feeding. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53(4):397-404.
9. Kurokawa C, Lynn GE, Pedra JHF, Pal U, Narasimhan S, Fikrig E. Interactions between *Borrelia burgdorferi* and ticks. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(10):587-600.
10. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020;369:m1041.
11. Ursinus J, Vrijmoeth HD, Harms MG, et al. Prevalence of persistent symptoms after treatment for Lyme borreliosis: A prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6.
12. Pfizer. An Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Lot-Consistency Clinical Trial of a 6-Valent OspA-Based Lyme Disease Vaccine (VLA15) (VALOR) 2023 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05477524>].
13. Pfizer and Valneva Announce Lyme Disease Vaccine Candidate Demonstrates Strong Efficacy in Phase 3 VALOR Trial [press release]. NEW YORK & LYON, France 2026.
14. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature.* 1997;390(6660):580-6.
15. de Silva AM, Telford SR, 3rd, Brunet LR, Barthold SW, Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine. *J Exp Med.* 1996;183(1):271-5.
16. Fikrig E, Barthold SW, Kantor FS, Flavell RA. Protection of Mice Against the Lyme Disease Agent by Immunizing with Recombinant OspA. *Science.* 1990;250(4980):553-6.
17. Schaible UE, Kramer MD, Eichmann K, Modolell M, Museteanu C, Simon MM. Monoclonal antibodies specific for the outer surface protein A (OspA) of *Borrelia burgdorferi* prevent Lyme borreliosis in severe combined immunodeficiency (scid) mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1990;87(10):3768-72.
18. Aronowitz RA. The rise and fall of the Lyme disease vaccines: a cautionary tale for risk interventions in American medicine and public health. *Milbank Q.* 2012;90(2):250-77.
19. Steere AC, Drouin EE, Glickstein LJ. Relationship between immunity to *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 3(Suppl 3):s259-65.
20. Comstedt P, Hanner M, Schüller W, Meinke A, Lundberg U. Design and Development of a Novel Vaccine for Protection against Lyme Borreliosis. *PLOS ONE.* 2014;9(11):e113294.
21. Wressnigg N, Pöllabauer E-M, Aichinger G, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):680-9.
22. Wagner L, Obersriebnig M, Kadlecck V, et al. Immunogenicity and safety of different immunisation schedules of the VLA15 Lyme borreliosis vaccine candidate in adults, adolescents, and children: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*

Infect Dis. 2025;25(9):986-99.

23. Silva Amd, Zeidner NS, Zhang Y, Dolan MC, Piesman J, Fikrig E. Influence of Outer Surface Protein A Antibody on *Borrelia burgdorferi* within Feeding Ticks. *Infect Immun*. 1999;67(1):30-5.
24. A Phase 1/2, Randomized, Observer-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Heptavalent mRNA-1975 (SR1-7) and Monovalent mRNA-1982 (SR1) in Parallel Against Lyme Disease in Healthy Participants 18 Through 70 Years of Age [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05975099>.
25. Brangulis K, Malfetano J, Marcinkiewicz AL, et al. Mechanistic insights into the structure-based design of a CspZ-targeting Lyme disease vaccine. *Nat Commun*. 2025;16(1):2898.
26. Branda JA, Steere AC. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2).
27. RIVM. Tekenencefalitis | LCI-richtlijn 2025 [updated 14-01-2025. Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tekenencefalitis>.
28. Halsby K, Davidson A, Ravikumar S, Pilz A, Stark JH, Moisi JC. Publicly available surveillance data on tick-borne encephalitis in Europe, 2023. *Ticks Tick Borne Dis*. 2024;15(6):102388.
29. Miazga W, Wnuk K, Tatar T, Świtalski J, Matera A, Religioni U, et al. The long-term efficacy of tick-borne encephalitis vaccines available in Europe - a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):621.
30. Schelling J, Einmahl S, Torgler R, Larsen CS. Evidence for a 10-year TBE vaccine booster interval: an evaluation of current data. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):226-36.
31. Gezondheidsraad. Advies van de Gezondheidsraad. Vaccinatie van werknemers: tekenencefalitis. 2023.
32. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:649-88.
33. Albinsson B, Vene S, Rombo L, Blomberg J, Lundkvist Å, Rönngren B. Distinction between serological responses following tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection vs vaccination, Sweden 2017. *Eurosurveillance*. 2018;23(3):17-00838.
34. Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, et al. *Ixodes ricinus* and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Frontiers in Public Health*. 2014;Volume2 - 2014.
35. Hoorstra D, Azagi T, van Eck JA, et al. Prevalence and clinical manifestation of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks and humans in the northern hemisphere: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2022;3(10):e772-e86.
36. Jahfari S, Hofhuis A, Fonville M, van der Giessen J, van Pelt W, Sprong H. Molecular Detection of Tick-Borne Pathogens in Humans with Tick Bites and Erythema Migrans, in the Netherlands. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(10):e0005042.
37. Spoorenberg N, Köhler CF, Vermeulen E, et al. Autochthonous Human Babesiosis Caused by *Babesia venatorum*, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(9):1934-8.
38. Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI. The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:281.
39. Narasimhan S, DePonte K, Marcantonio N, et al. Immunity against *Ixodes scapularis* Salivary Proteins Expressed within 24 Hours of Attachment Thwarts Tick Feeding and Impairs *Borrelia* Transmission. *PLOS ONE*. 2007;2(5):e451.
40. Johnson EE, Hart TM, Fikrig E. Vaccination to Prevent Lyme Disease: A Movement Towards Anti-Tick Approaches. *J Infect Dis*. 2024;230 (Supplement_1):S82-s6.
41. Moyer MW. The growing global battle against blood-sucking ticks. *Nature*. 2015;524(7566):406-8.
42. Burke G, Wikel SK, Spielman A, Telford SR, McKay K, Krause PJ. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):36-41.
43. Hart TM, Cui Y, Telford SR, et al. Tick feeding or vaccination with tick antigens elicits immunity to the *Ixodes scapularis* exoproteome in guinea pigs and humans. *Sci Transl Med*. 2025;17(791):eads9207.
44. The Uninfected *Ixodes Scapularis* Human Tick Challenge Model 2023. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965635>].
45. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of TP-05 in Healthy Participants at High Risk of Tick Exposure 2026 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07562087>].

Infectieziektenserologie en automatisering: kansen en verantwoordelijkheden in het (multidisciplinaire) laboratorium

Esther Heikens, Afke Brandenburg, Jean-Luc Murk

Samenvatting

De infectieziektenserologie is de afgelopen jaren sterk veranderd door centralisatie, schaalvergroting en de opkomst van multidisciplinaire laboratoria. Automatisering, met volautomatische analyzers en tracks, heeft geleid tot efficiëntere processen, kortere doorlooptijden en verbeterde kwaliteit en traceerbaarheid. Tegelijkertijd brengt deze ontwikkeling nieuwe uitdagingen met zich mee, met name op het gebied van eigenaarschap, verantwoordelijkheden en het behoud van vakinhoudelijke expertise. In dit artikel wordt de organisatie van de infectieziektenserologie binnen drie laboratoriumorganisaties (St Jansdal, Microvida en Certe) beschreven, variërend van multidisciplinaire tot monodisciplinaire modellen.

Summary

Infectious disease serology has undergone significant changes in recent years due to centralisation, scaling up, and the rise of multidisciplinary laboratories. Automation, including fully automated analyzers and track systems, has led to more efficient processes, shorter turnaround times, and improved quality and traceability. At the same time, these developments introduce new challenges, particularly regarding governance, responsibilities, and the preservation of domain-specific expertise. The article describes how infectious disease serology is organized within three laboratory organizations (St Jansdal, Microvida, and Certe), ranging from multidisciplinary to monodisciplinary models.

Inleiding

Het Nederlandse laboratoriumlandschap verandert in hoog tempo, door fusies, schaalvergroting, centralisatie en de opkomst van multidisciplinaire laboratoria.

Waar de serologie van oudsher binnen de microbiologie handmatig werd uitgevoerd, is de bulk in de afgelopen decennia naar volautomaten en steeds meer naar volautomatische tracks verschoven. Daarnaast zien we dat laboratoria die vroeger monodisciplinair waren - klinische chemie of medische microbiologie - steeds vaker opgaan in multidisciplinaire organisaties. Deze ontwikkeling kan voordelen bieden in efficiëntie van apparatuur en personele inzet, maar levert nieuwe uitdagingen op voor de borging van eigenaarschap, vakinhoudelijke bewegingsvrijheid en medische verantwoordelijkheid. Organisatie van citobepalingen, wanneer die op een centrale locatie uitgevoerd worden, is een uitdaging. Dat geldt vooral voor de infectieziektenserologie, een vakgebied dat zich op het grensvlak bevindt van medische microbiologie, immunologie en klinische chemie. In dit artikel beschrijven we de inrichting van de infectieziektenserologie van drie laboratoria met een regionale functie. We staan stil bij de automatisering van de serologie en de wijze waarop de medische verantwoordelijkheid geborgd is.

Organisatieprofielen van laboratoria

Ziekenhuis St Jansdal

Het hoofdlaboratorium van St Jansdal, gevestigd in Harderwijk, is een geïntegreerde afdeling binnen het

Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk, afdeling Medische Microbiologie, dr. E. Heikens, arts-microbioloog. Certe Medische Diagnostiek en Advies, Groningen, afdeling Medische Microbiologie, dr. A.H. Brandenburg, arts-microbioloog. Microvida, locatie Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis, Tilburg, dr. J.L. Murk, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. J.L. Murk (j.murk@etz.nl).

Tabel 1 (in vier delen). Drie organisatie modellen van het serologisch laboratorium.

Kenmerk	St Jansdal	Certe	Microvida
Type laboratoriumorganisatie	Multidisciplinair: MMB en KCL. Organisatorisch samengevoegd en werken onder één M-nummer. Lab is onderdeel van het ziekenhuis.	Multidisciplinair: MMB en KCL. Aparte M-nummers voor MMB en KCL. Lab is een zelfstandige stichting.	Grotendeels monodisciplinair, deels multidisciplinair: MMB + medische immunologie. In transitie naar één M-nummer. Microvida BV is in volledig eigendom van de deelnemende ziekenhuizen.
Ziekenhuizen in verzorgingsgebied	St Jansdal Harderwijk, (locatie hoofdlab), Lelystad; buitenpoli's: Dronten, Putten, Zeewolde.	Aparte locatie hoofdlab MMB (Groningen) Martini Ziekenhuis (Groningen), Ommelander Zkh (Scheemda), Wilhelmina Zkh (Assen), Nij Smellinghe (Drachten), FrisiusMC locaties Leeuwarden en Heerenveen), Antonius Zkh (Sneek), Treant, (locaties Emmen, Hoogeveen en Stadskanaal).	ETZ (Tilburg, locatie hoofdlab), ETZ Waalwijk, Amphia (Breda), Bravis (Bergen op Zoom/Roosendaal), ZorgSaam (Terneuzen), ADRZ (Goes/Middelburg).
Tracksysteem	Siemens Healthineers track (Atellica).	Roche Cobas 8000 Serum work area track.	Siemens Healthineers track (Aptio Automation IM10 Track).
Serologieplatforms aan de track	Twee Siemens Atellica solutions: immunochemie (IM) en chemie (CH) module.	Roche COBAS 801, Siemens Atellica NEPH 630 en Diasorin Liaison-XL.	Twee Siemens Atellica IM solutions, twee Diasorin Liaison XL, één Thermofisher Phadia ImmunoCAP250 en drie Siemens Immulite 2000.

Vervolg tabel 1, zie pagina 88-90

ziekenhuis. Het bedient Harderwijk en Lelystad, met buitenpoli's in Dronten, Putten en Zeewolde, en de meeste huisartsenpraktijken en zorginstellingen in de regio. Op locatie Lelystad is nog een klein laboratorium waar een basispakket klinische chemie en hematologie aanwezig is. De afdelingen klinische chemie en medische microbiologie zijn operationeel samengevoegd. De leiding valt binnen de reguliere ziekenhuisstructuur en omvat zowel medisch-specialistische als bedrijfskundige verantwoordelijkheden. Het management is ingericht volgens een driehoofdig model, bestaande uit een hoofd laboratorium, een arts-microbioloog en een klinisch chemicus. Naast de operationele samenvoeging zijn ook kwaliteit, molecu-

laire diagnostiek, applicatiebeheer, administratie en de centrale ontvangst geïntegreerd.

Microvida

Microvida verzorgt medisch-microbiologische en immunologische diagnostiek voor de eerste en tweede lijn en is een besloten vennootschap waarvan de aandelen volledig in handen zijn van vijf ziekenhuizen: ETZ, Amphia, Bravis, Zorg-Saam en ADRZ. De laboratoriumorganisatie bedient West- en Midden-Brabant en Zeeland, met ziekenhuislocaties in Tilburg, Waalwijk, Breda, Roosendaal, Bergen op Zoom, Terneuzen, Middelburg en Goes.

Kenmerk	St Jansdal	Certe	Microvida
Multidisciplinair gebruik van analyzers	Ja, op Atellica IM en Immulite 2000 worden klinisch-chemische en microbiologische testen uitgevoerd. De Immulite 2000 is niet gekoppeld aan de track.	Ja, op COBAS 801 en Atellica NEPH 630 worden zowel klinisch-chemische als microbiologische testen uitgevoerd. Verder per discipline eigen apparatuur aan de track.	Ja, op Immulite 2000 worden immunologische en microbiologische testen uitgevoerd. Verder per discipline eigen apparatuur aan de track.
Besluitvorming aanschaf analyzer infectieziektenserologie	Besluit door laboratorium management (hoofd lab, KC en AM) in samenspraak met ziekenhuismanagement. Indien een specifieke bepaling aantoonbaar onvoldoende presteert, wordt hiervoor een passend alternatief ingericht, bijvoorbeeld op een andere kleine analyzer. Dit vormt geen formeel veto op analyzerkeuze, maar leidt in de praktijk tot een 'semi-veto' voor de betreffende analyse.	Besluit door Laboratorium management in samenspraak met KC en AM, waarbij de grootste gebruiker de belangrijkste stem heeft. Wanneer een individuele test op het gekozen platform technisch onvoldoende presteert wordt voor deze test een alternatief gekozen. Dit vormt geen formeel veto op analyzerkeuze, maar leidt in de praktijk tot een 'semi-veto' voor de betreffende analyse, zowel voor de KC als voor de MMB.	AM in samenspraak met medische staf & directie
Besluitvorming introductie nieuwe assays infectieziektenserologie	Vakverantwoordelijke AM	Vakverantwoordelijke AM	Vakverantwoordelijke AM

De klinische chemie is geen onderdeel van de organisatie en is volledig apart georganiseerd. De directie van Microvida is tweehoofdig, bestaande uit een bedrijfskundig directeur en een medisch directeur (arts-microbioloog). Microvida heeft in ieder ziekenhuis een laboratorium met bacteriologie en een basispakket moleculaire diagnostiek, en daarnaast een locatie-afhankelijke specialisatie. Microvida's grote centrale laboratorium zit in het ETZ in Tilburg, met een laboratorium voor media bereiding, TLA-bacteriologie, BSL-3 tuberculouselaboratorium en een uitgebreid moleculair, serologisch en immunologisch laboratorium.

Certe Medische Diagnostiek en Advies

Certe Medische Diagnostiek en Advies is een stichting

zonder winstoogmerk die dienstverlening levert aan de eerste- en tweedelijns gezondheidszorg in Groningen, Friesland, Drenthe en de Noordoostpolder op het gebied van klinische chemie, medische microbiologie, moleculaire diagnostiek en functie-onderzoek. Voor de microbiologie levert Certe diagnostiek en advies voor acht ziekenhuizen, waarvan twee STZ-ziekenhuizen, voor de meeste huisartsenpraktijken en vele zorginstellingen in de regio. Eind 2024 is de gehele medisch-microbiologische diagnostiek van Certe gecentraliseerd op één laboratoriumlocatie in Groningen. Alle infectieziektenserologie, behalve de citobepaling bij de bron van prikaccidenten, wordt op de centrale laboratoriumlocatie uitgevoerd.

Kenmerk	St Jansdal	Certe	Microvida
Validatie/verificatie assays infectieziektenserologie	Aandachtsanalist MMB met vakverantwoordelijke AM	Aandachtsanalist MMB met vakverantwoordelijke AM	Analist MMB met vakverantwoordelijke AM
LIMS + automatisering logistiek en interpretatie	GLIMS voor KCL en MMB met daarin automatische reflexregels en interpretatie van ondubbelzinnige uitslagen. Complexere resultaten worden in eerste instantie geïnterpreteerd door de MMB-analist en gecontroleerd door de AM. Tevens worden confirmatietesten toegevoegd door de MMB-analist. Er zijn aparte autorisatielijsten voor ondubbelzinnige en complexere uitslagen.	GLIMS. KCL en MMB samen in één GLIMS met daarin voor de microbiologie automatische interpretaties en reflexregels. In die gevallen dat dit niet automatisch in GLIMS gedefinieerd kan worden, worden uitslagen volgens vaste regels door een analist MMB van commentaar voorzien.	GLIMS met daarin automatische toevoeging van reflex/confirmatietesten, die regelmatig op analyzers los van de track moeten worden uitgevoerd. Automatische interpretaties bij ondubbelzinnige uitslagen.
Automatiseringsgraad laboratoriumonderzoeken	Zeer hoog: geïntegreerde centrifuge, aliquotering, opslag, automatisch uit opslag halen voor nabepalingen. Automatische bepaling van monsterkwaliteit (hemolyse, icterie en lipidemie).	Hoog: centrale track, geïntegreerde centrifuge en aliquotering. Automatische bepaling van monsterkwaliteit (hemolyse, icterie en lipidemie). Confirmatietesten en nabepalingen worden handmatig aangeboden.	Gemiddeld: handmatige inzet centrifuge, beoordeling monsterkwaliteit (hemolyse, icterie en lipidemie) en handmatig aanbieden monsters aan aliquoteer robot, opslag en terugzoeken monsters tevens handmatig.

Automatisering van de infectieziekten-serologie

In St Jansdal verlopen de aanvragen voor 99 procent digitaal via Epic en Zorgdomein. Bij Certe komen de aanvragen vanaf de vele verschillende locaties nog deels met papieren formulieren en deels via geautomatiseerde aanvraagportalen binnen. Het streven is om eind 2026 alle aanvragen digitaal via de ziekenhuisinformatiesystemen en zorgportaal te laten verlopen. Bij Microvida komen aanvragen voor meer dan 95 procent digitaal binnen via Epic, HIX en Zorgdomein. Indien klinische beoordeling van de aanvraag noodzakelijk is, dan vindt deze in alle drie de centra plaats door de arts-microbioloog. Bij Certe

gebeurt dit via een digitale vraag in het LIS bij de betreffende order. De drie laboratoriumorganisaties bezitten alle een geautomatiseerde track voor de verwerking van de bulkbepalingen van de infectieziektenserologie. De track zorgt voor aanvoer van buizen naar de gekoppelde analyzers. De mate van automatisering verschilt tussen de organisaties. In Certe en St Jansdal zijn het afdraaien van buizen, aliquoteren en opslaan van monsters geautomatiseerd, in Microvida gebeurt dit semigeautomatiseerd (de aliquoteerrobot is niet gekoppeld aan de track). In alle drie de laboratoria zorgt het LIMS voor (deels) automatische reflexbepalingen/confirmatietesten en kan een deel van de uitslagen automatisch van commentaar worden voorzien. De automatisering

Kenmerk	St Jansdal	Certe	Microvida
Vakinhoudelijke verantwoordelijkheid analytisch proces en autorisatie	AM autoriseert alle serologie uitslagen. Er is geen automatische autorisatie van serologie uitslagen. KCL voert bepalingen, QC en onderhoud uit en escaleert naar AM bij afwijkingen.	AM autoriseert serologie uitslagen. Er is automatische autorisatie van negatieve/ondubbelzinnige uitslagen. KCL is verantwoordelijk voor de track en QC op de gezamenlijke analyzers. Escalatie naar MMB bij problemen met microbiologische bepalingen.	AM doet QC-supervisie, interpretatie en autorisatie van serologie uitslagen. Er is automatische autorisatie van negatieve/ondubbelzinnige uitslagen.
Afhandeling citobepalingen (prikaccidenten)	24/7 afhandeling via KCL-track op locatie Harderwijk. Negatieve uitslagen worden doorgebeld door KCL zonder tussenkomst AM. Uitslagen worden niet automatisch geautoriseerd.	24/7 afhandeling via KCL-locatie Martini Zkh; > 30 min afstand: lokaal lateral-flow HIV (p24/IgG), daarna transport.	ETZ Tilburg tot 23:00 uur door MMB-analisten; overige ziekenhuizen overdag lokaal lateral-flow HIV (p24/IgG)/HBsAg sneltest, buiten kantooruren taxi naar Roosendaal, oproep dienstdoende microbiologie analist

resulteert in kortere doorlooptijden, hogere reproduceerbaarheid, betere traceerbaarheid en besparing van personeel. In geen van de drie organisaties zijn alle analyzers voor de serologie aan de track gekoppeld. Hiervoor zijn meerdere onderliggende redenen. Sommige testen zijn gewoonweg niet beschikbaar op een geautomatiseerde analyzer. Sommige bepalingen zijn inhoudelijk superieur, goedkoper of duurzamer uitvoerbaar op kleinere platforms of in 96-wells EIA-format. Sommige testen bestaan alleen als handmatige test. Dat betekent dat in de drie laboratoria handmatig uitgevoerde testen en het handmatig laden van monsters op analyzers niet verdwenen is.

Certe en St Jansdal zijn multidisciplinaire laboratoriumorganisaties. In deze organisaties is de klinische chemie operationeel uitvoerder van bulkbepalingen infectieserologie, inclusief apparatuurbeheer en QC-monitoring, terwijl de keuze en verificatie van assays,

de interpretatie en medische autorisatie van uitslagen tot het domein van de microbiologisch gespecialiseerde analist en arts-microbioloog behoren. De microbiologie-analisten voeren geen klinisch-chemische bepalingen uit.

Citodiagnostiek bij prikaccidenten

In St Jansdal gaan alle bloedmonsters van prikaccidenten naar het laboratorium in Harderwijk, waar de monsters direct op de track worden geplaatst. Vanuit locatie Lelystad komen de bloedmonsters met de reguliere bode (vier keer per dag) of taxi naar Harderwijk toe. De Atellica-analyzer verwerkt de testen 24/7. Bij Certe is de 24/7-afhandeling gecentraliseerd op het klinisch-chemisch laboratorium in een van de ziekenhuislocaties. Voor ziekenhuizen op meer dan 30 minuten afstand wordt een HIV-lateral-flowtest (p24/IgG) lokaal op de klinisch-chemische laboratoria uitgevoerd onder de scope van de MMB. De confirmatie volgt na het eerstvolgende transport in het

centrale laboratorium. Microvida combineert beide modellen. Op de hoofdlocatie (ETZ) worden prikaccidenten van 8.00-23.00 uur door de aanwezige microbiologisch analisten verwerkt, terwijl op de overige locaties tijdens kantooruren handmatige HIV-(p24/IgG) en HBsAg-lateral flow-assays worden uitgevoerd. De confirmatie volgt na het eerstvolgende transport naar het centrale laboratorium. Buiten kantooruren en na 23.00 uur in het ETZ, wordt materiaal per taxi naar Microvida Roosendaal vervoerd, waar een dienstdoende microbiologisch analist in huis komt om de lateral-flow-assays uit te voeren. Schaalvergroting geeft dus voordelen, maar zorgt in de citodiagnostiek voor uitdagingen, die in een centrum met track en weinig ziekenhuislocaties minder spelen.

Kwaliteit en apparatuurselectie en -beheer

De kwaliteitsborging is verschillend georganiseerd in de drie laboratoria. Bij St Jansdal en Certe heeft de klinische chemie de voornaamste rol in bewaking van de interne QC's en het apparaatbeheer voor de bulkapparaten. De microbiologie bepaalt aan welke externe QC's wordt deelgenomen en is verantwoordelijk voor de inzending en evaluatie van de resultaten. In Microvida is de microbiologie, vanzelfsprekend, zelf verantwoordelijk voor de bewaking van QC's en het apparaatbeheer.

In Microvida vallen apparatuur en assayselectie voor infectieziektenserologie volledig onder verantwoordelijkheid van de arts-microbioloog. Bij Certe en St Jansdal wordt voor de gedeelde apparaten door de twee disciplines samen een keuze gemaakt.

In alle drie laboratoriumorganisaties zijn de medische interpretatie en autorisatie de exclusieve taak en verantwoordelijkheid van de artsen-microbioloog.

Kansen en dilemma's bij multidisciplinaire automatisering van de serologie

Kansen

Niet ieder microbiologisch laboratorium heeft voldoende omvang om de investering in een track te kunnen rechtvaardigen. Samenwerking met de klinische chemie kan daarom een kans zijn en voordelen bieden van kortere doorlooptijden, 24/7-diagnostiek en betere traceerbaarheid. Daarnaast kan multidisciplinaire samenwerking zorgen voor synergie

in onderhoudskosten en personeel en kunnen de verschillende disciplines van elkaar leren en elkaar verrijken.

Een gezamenlijke laboratoriuminrichting is echter niet altijd noodzakelijk om deze voordelen te behalen. Het voorbeeld van Microvida illustreert dat bij voldoende omvang van de monsterstroom een monodisciplinaire inrichting de aanschaf van een track kan rechtvaardigen. Daarbij geeft de monodisciplinaire inrichting de arts-microbioloog maximale regie en flexibiliteit, zonder verlies aan efficiëntie of besparingen.

Aandachtspunten

1. Apparatuurkeuze en eigenaarschap

In multidisciplinaire laboratoria kan discussie ontstaan over wie bepaalt welk platform of welke track wordt aangeschaft. En als er diverse platformen beschikbaar zijn op het laboratorium kan discussie ontstaan op welk platform de infectieserologie wordt uitgevoerd. Complexiteit kan met name ontstaan wanneer hetzelfde apparaat door beide disciplines gebruikt moet worden (en de capaciteit onvoldoende is). Wie heeft dan het laatste woord, is dat degene die de grootste monsterstroom heeft?

Acceptatiecriteria voor materialen en bepalingen kunnen verschillen. Bij gezamenlijk gebruik van bloedbuizen moet expliciet afspraken worden gemaakt over de acceptatiecriteria om te zorgen dat de aanvrager niet met onnodig strenge afname-eisen wordt geconfronteerd. Wanneer voor de klinische chemie en infectieserologie aparte bloedbuizen worden afgenomen, speelt dit niet of minder, omdat acceptatiecriteria dan specifiek ingericht kunnen worden via de track.

Ook kunnen er verschillen bestaan in de vereiste voorbereiding of bewaarcondities. In Microvida heeft zich ooit een calamiteit voorgedaan, omdat de bewaarcondities bij een klinisch-chemische nabepaling op materiaal van de microbiologie niet aansloten bij de vereisten. Samengaan levert zowel de voordelen als nadelen op van uniformering. Omdat beslissingen over een proces invloed hebben op twee disciplines, is een nauwe samenwerking en goede onderlinge afstemming op ieder onderdeel noodzakelijk.

2. Vakgrenzen en verantwoordelijkheid

Automatisering maakt processen gedeeld, maar roept meteen de vraag op waar ieders verantwoordelijkheid

begint en eindigt. Wie is verantwoordelijk voor de aanpak van technische storingen bij gedeelde apparatuur? Wie is verantwoordelijk voor het logistieke proces en de pre-analyse? Wie houdt zich bezig met kwaliteitsbewaking? Uitbesteden aan bijvoorbeeld de klinische chemie kan een kans zijn op het vlak van professionalisering, maar kan ook leiden tot verlies van de eigen expertise. Binnen Certe worden dienstverleningsovereenkomsten (DVO's) opgesteld tussen beide vakgebieden. Daarin staan afspraken over wie voor welk stuk verantwoordelijk is, maar ook dan is het bij een incident niet altijd direct duidelijk wie verantwoordelijk is. Binnen de MMB-KCL geïntegreerde afdeling in het St Jansdal zijn geen DVO's opgesteld, maar staat wel in de procedures duidelijk vastgelegd wie waarvoor verantwoordelijk is. Deze afspraken moeten niet alleen vastgelegd worden, maar ook goed bekend zijn bij de medewerkers.

3. Scholing en competenties

Als analisten werken met multidisciplinaire analyzers en testen aan de track, is brede scholing in beide disciplines onmisbaar, om tijdig problemen te kunnen signaleren. Voor het verwerken en interpreteren van dubbelzinnige uitslagen is microbiologische kennis vereist. In zowel St Jansdal als bij Certe gebeurt dit door microbiologisch geschoolde analisten waarna de arts-microbioloog de uitslagen ter autorisatie krijgt.

Discussie en visie

De transitie naar multidisciplinaire laboratoria biedt kansen in efficiëntie en mogelijkheden voor automatisering, maar vraagt een zorgvuldige balans tussen technische integratie en inhoudelijke verantwoordelijkheid. In *tabel 2* staat beschreven hoe de werkzaamheden en verantwoordelijkheden in de drie besproken organisaties geregeld zijn. Naar onze mening voldoet een duurzame multidisciplinaire samenwerking minimaal aan vijf voorwaarden:

1. Duidelijke rolverdeling – Leg verantwoordelijkheden op detailniveau expliciet vast. Zorg dat de arts-microbioloog de totaliteit van het proces kan overzien, niet slechts het stuk autorisatie en interpretatie. Alleen dan kan de arts-microbioloog de medische verantwoordelijkheid voor het hele proces dragen.

2. Beschrijving van spelregels met betrekking tot investeringen en keuze van assay en apparatuur –

De inhoudelijke expertise van de medisch professionals mag niet ten koste gaan van logistieke afwegingen. Borg dat de arts-microbioloog zijn regie behoudt in de keuze welke serologietesten aangeboden worden. Investeringen voor de éne discipline mogen niet ten koste gaan van investeringen in de andere discipline. Het verdient aanbeveling om de spelregels vast te leggen en met een heldere systematiek te werken voor de grootte van het investeringsbudget. Een andere mogelijkheid is om het management van MMB en KCL samen te brengen, waardoor keuzes worden afgestemd en de kwaliteit voor beide disciplines blijft gewaarborgd. Voor deze werkwijze is gekozen in het St Jansdal.

3. Structurele interdisciplinaire scholing – Organiseer opleiding en bijscholing zodat analisten en specialisten elkaars processen begrijpen en knelpunten tijdig kunnen signaleren en overleggen. Het is noodzakelijk om voldoende analisten te hebben met specifieke serologische expertise.

4. De patiënt centraal – Samenwerking moet geen doel op zichzelf zijn, maar een middel om de dienstverlening te verbeteren en kosteneffectiever te maken. Soms kan scheiding van processen ook voordelen hebben, bijvoorbeeld wanneer gezamenlijke procedures onnodige eisen stellen aan acceptatiecriteria, materiaalsoorten of bewaarcondities. Nieuwe ontwikkelingen maken het noodzakelijk om periodiek te evalueren of de gekozen inrichting en oplossingen het beste zijn.

5. Behoud van eigen expertise – Voorkom dat samenwerking en taakverdeling leiden tot verlies van eigen expertise en betrokkenheid bij het laboratoriumproces. De eigen medische verantwoordelijkheid en kwaliteitsbewaking van de geleverde patiëntenzorg vereisen nu eenmaal dat de arts-microbioloog in kan staan voor het hele proces.

Conclusie

Door de toenemende centralisatie van microbiologische laboratoria en het ontstaan van multidisciplinaire laboratoria heeft de automatisering in de infectieziektenserologie een grote vlucht genomen.

Tabel 2. Verantwoordelijkheden per processtap infectieziektenserologie.

Proces	Verantwoordelijk St Jansdal	Verantwoordelijk Certe	Verantwoordelijk Microvida
Bloedafname	KCL	KCL	KCL
Ontvangst materiaal	KCL en MMB	KCL en MMB	MMB
Bloedbuizen plaatsen op track	KCL	KCL	MMB
Archiveren spijsersa	MMB	MMB	MMB
Verzenden materiaal voor extern onderzoek	KCL	KCL en MMB	MMB
Uitvoeren test gekoppelde systemen	KCL	KCL Fecesmonster: MMB	MMB
Uitvoeren test niet-gekoppelde systemen	KCL (Immulite) en MMB (VirClia)	MMB	MMB
Aanvragen vervolgtest	GLIMS/MMB	GLIMS/MMB	GLIMS/MMB
Interpretatie uitslag	GLIMS/MMB/AM	GLIMS/MMB/AM	GLIMS/AM
Technische validatie uitslag	MMB	MMB	MMB
Medische autorisatie uitslag	AM	AM/GLIMS automatisch	AM/GLIMS automatisch
Uitvoering externe kwaliteitscontrole (rondzending)	KCL	MMB	AM
Insturen uitslag rondzending, verwerking uitslag, acties	MMB en AM	MMB en AM en regieteam	MMB
Kwaliteitsbewaking	KCL: automatische QC Atellica en niet automatische QC Immulite. Beoordeling QC door KCL. Escalatie naar AM bij afwijkingen. Trendanalyse door AM.	KCL: QC (deels geautomatiseerd). MMB doet QC bij niet aan de track gekoppelde analyzers.	MMB. Automatische QC en trendanalyses, escalatie naar AM bij afwijkingen.
Uitvoeren kalibratie gekoppelde systemen	KCL	KCL	MMB
Onderhoud apparatuur gekoppelde systemen	KCL	KCL	MMB
Melding storingen apparatuur	KCL aan AM	KCL aan MMB en indien nodig naar AM	MMB, indien nodig naar AM
Afhandeling storingen apparatuur gekoppelde systemen	KCL (ook voor Immulite)	KCL	MMB
Acties n.a.v. storingen apparatuur en afwijkingen	AM	MMB	MMB
Nalopen rest-lijst openstaande bepalingen	KCL	MMB	MMB
Bestellen van reagentia	KCL	MMB	MMB

De automatisering levert grote voordelen op in doorlooptijden, kwaliteitsbewaking, traceerbaarheid en efficiëntie, maar brengt ook het risico met zich mee dat de arts-microbioloog meer op afstand komt te staan van het laboratoriumproces. Om de kwaliteit en

medische verantwoordelijkheid te borgen is het noodzakelijk dat de arts-microbioloog nauw betrokken blijft bij het totale proces en dat procedures, afspraken en verantwoordelijkheden goed vastgelegd worden.

PROMOTIES

11 maart 2026 - L.G. Bogers

specifying B cells that contribute to multiple sclerosis along their way into the central nervous system

Promotor: dr. J.J.F.M. Smolders
Copromotor: dr. M.M. van Luijn
Erasmus MC Rotterdam,
afd. Immunologie

19 maart 2026 - E.G.M. Tondeur

Unravelling the molecular mechanisms of direct and cross presentation on MHC class I molecules

Promotor: prof. dr. P.D. Katsikis
Copromotor: dr. C. Schliehe
Erasmus MC Rotterdam,
afd. Immunologie

14 april 2026 - M.J. Jongkees

Colliding pandemics: HIV and COVID-19. Insights in SARS-CoV-2 vaccination responses in people with HIV

Promotoren: prof. dr. B.J.A. Rijnders
en prof. dr. K. Brinkman
Copromotoren: dr. C. Rokx
en dr. A.H.E. Roukens
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten

22 mei 2026 - S.M.L. Cox

Urinary tract infections in general practice: extraordinarily simple or simply extraordinary?

Promotoren: prof. dr. J.W.L. Cals
en prof. dr. P.H.M. Savelkoul
Copromotor: dr. E.G.P.M. de Bont
Maastricht UMC+,
afd. Huisartsengeneeskunde en
afd. Medische Microbiologie,
Infectieziekten en Infectiepreventie

28 mei 2026 - H. Zhu

Mycoplasmataceae-associated infection and inflammation in the respiratory tract in children

Promotor: prof. dr. A.M.C. van Rossum
Copromotor: dr. W.W.J. Unger
Erasmus MC Rotterdam,
afd. Lab Kindergeneeskunde

15 juni 2026 - J. Chan

Chronicles of the travelling gut: How travel influences long-term microbiota-associated health and antimicrobial resistance dynamics

Promotor: prof. dr. J. Penders
Copromotor: dr. N. van Best
Maastricht UMC+, afd. Medische
Microbiologie, Infectieziekten en
Infectiepreventie

22 juni 2026 - T.J.C. Schenk

Identifying Functional and Phenotypic Diversity in CD8+ T-Cell Subsets with Aging

Promotor: prof. dr. D. van Baarle
Copromotoren: dr. T. Guichelaar
en dr. Y. van Sleen
UMC Groningen, afd. Virologie

3 juli 2026 - D.A.T. Hanssen

Illuminating the adaptive immune response to SARS-CoV-2 in various populations

Promotoren: prof. dr. P.H.M. Savelkoul
en prof. dr. C.J.P.A. Hoebe
Copromotor: dr. I.H.M. van Loo
Maastricht UMC+, afd. Medische
Microbiologie, Infectieziekten en
Infectiepreventie

AFSCHIEDSREDE

5 juni 2026 - Prof. dr. P.H.M. Savelkoul

Hoogleraar Medische Microbiologie aan
Maastricht UMC+

Titel rede: "Over grenzen"
Maastricht UMC+, afd. Medische
Microbiologie, Infectieziekten en
Infectiepreventie



Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen

In de aflevering over het hantavirus vertelt viroloog Marjolein Knoester over bijzonderheden van de huidige variant.

Dit blad is uitgegeven door
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
juni 2026
www.nvmm.nl