

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

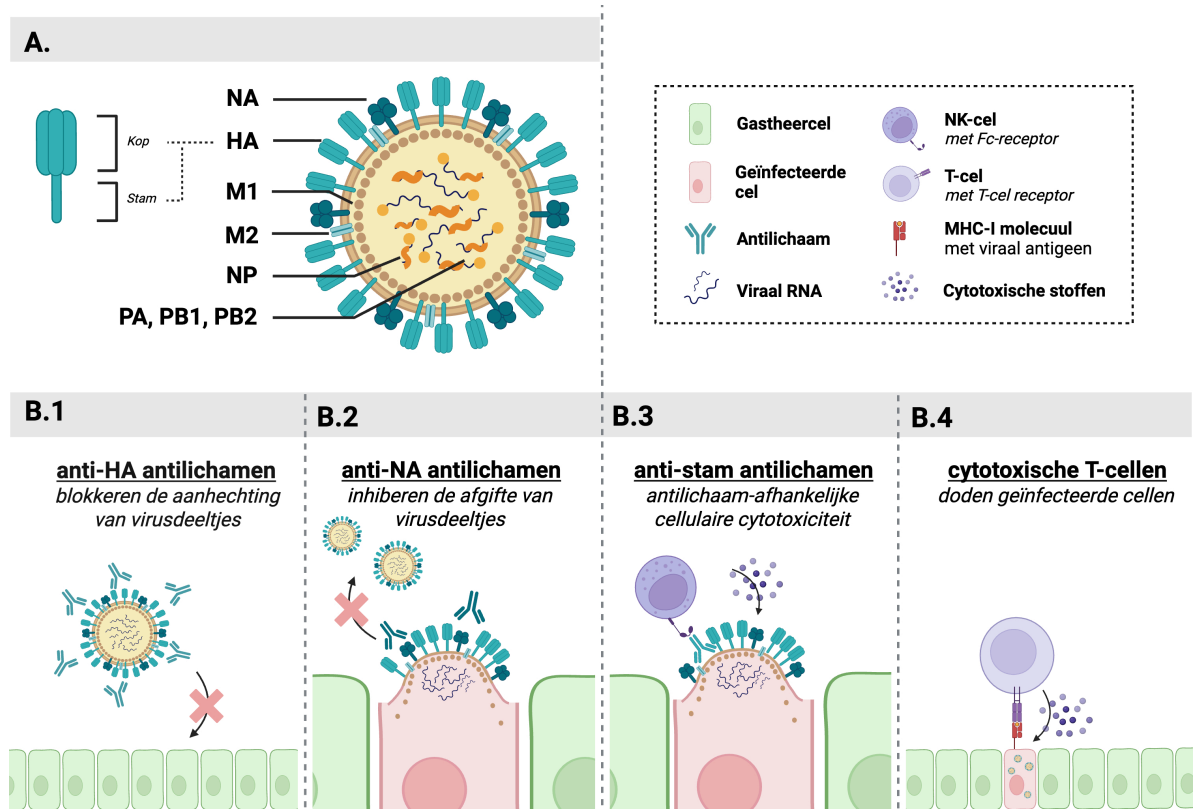
hemagglutinine (HA) en de neuraminidase (NA)-glycoproteïnen op het virusoppervlak (zie *figuur 1A*). Deze antilichamen neutraliseren of remmen de infectie door respectievelijk de hechting van het virus aan sialzuurreceptoren van de gastheer te blokkeren of de afgifte van nieuwe virusdeeltjes te verhinderen (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<sup>+</sup>-T-cellen, die vervolgens geactiveerd raken en geïnfecteerde cellen doden (zie *figuur 1B.4*). CD4<sup>+</sup>-T-cellen kunnen worden geactiveerd door antigeenpresenterende cellen die extracellulaire virale eiwitten hebben opgenomen en deze presenteren via MHC-klasse II. CD4<sup>+</sup>-T-cellen kunnen eveneens geïnfecteerde cellen doden, maar hun belangrijkste functie is het ondersteunen van de CD8<sup>+</sup>-T-cel- en B-celrespons. Hoewel is aangetoond dat LAIV zowel CD8<sup>+</sup>- als CD4<sup>+</sup>-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 geïnfecteerde gastheercellen. **B.3:** Anti-HA-stam-antilichamen stimuleren NK-cellen tot het opruimen van geïnfecteerde gastheercellen via antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. **B.4:** Cytotoxische T-cellen doden virusgeïnfecteerde 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*).

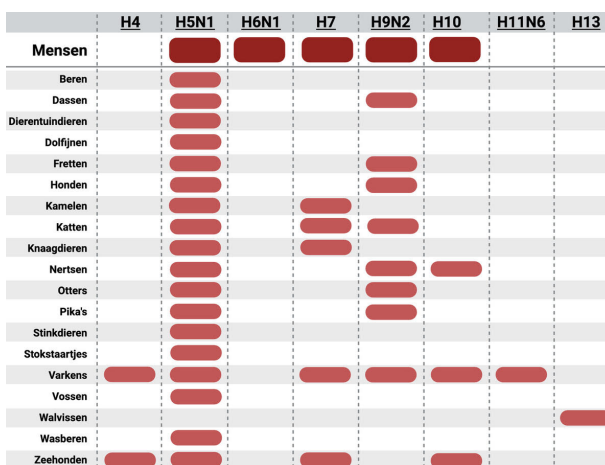
Door het gesegmenteerde karakter van het influenzavirusgenoom kunnen genfragmenten tijdens co-infectie van een gastheercel met twee verschillende virussubtypen uitgewisseld worden. Deze antigene shift treedt typisch op in zogeheten mengvaten, zoals varkens, die vatbaar zijn voor zowel humane als aviaire 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.

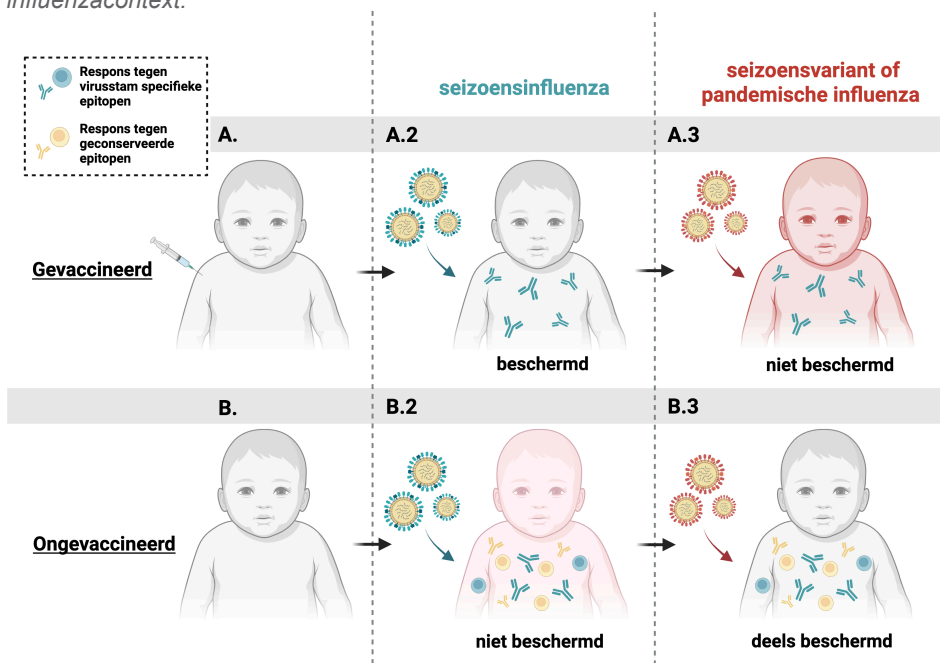
Paradoxaal genoeg is dit een gevolg van een succesvolle vaccingeïnduceerde antilichaamrespons, die een infectie met een seizoensinfluenzavirus neutraliseert (zie *figuur 3A.2*) en daardoor de replicatie ervan in gastheercellen voorkomt. Replicatie van het influenzavirus in de longen van een naïeve gastheer 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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-T-cellen met een milder ziekteverloop [31]. CD8<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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
<b>Geconserveerde interne influenza-eiwitten (NP, M1, M2, en PB1)</b>	Peptide	Synthetische peptiden worden gepresenteerd op MHC-I en induceren een CD8 <sup>+</sup> -T-celrespons.	<b>FLU-v:</b> 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 <sup>+</sup> -T-celresponsen, en in mindere mate CD8 <sup>+</sup> -T-celresponsen.	<b>M001:</b> recombinant eiwit met HA en NP epitopen. Induceert een toename in effector-cytokine producerende CD4 <sup>+</sup> -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 <sup>+</sup> - en CD8 <sup>+</sup> -T-cellen.	<b>VTP-100:</b> '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 <sup>+</sup> - en CD8 <sup>+</sup> -T-celresponsen.	<b>mRNA-flu:</b> mRNA codeert voor NP, M1, en PB1 antigenen. Induceert breed reactieve CD8 <sup>+</sup> -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 <sup>+</sup> -T-cellen en antistamantilichamen.	<u>G1 mHA</u> : 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 <sup>+</sup> - en CD8 <sup>+</sup> -T-celresponsen en antistamantilichamen.	<u>HAdV5-HNH</u> : 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.	<u>H1ssF</u> : 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 <sup>+</sup> - en CD8 <sup>+</sup> - T-cellen.	<u>mHA</u> : 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]. <u>cHA-based mRNA-LNP</u> : 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.	<u>Chimere HA-constructen</u> : 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 influenzavoorkomen 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](http://www.nvmm.nl).*