

Elk jaar een nieuw griepvaccin. Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald?

A new influenza vaccine each year. How is the composition determined?

Dr. A. Meijer¹, J. Timmermans², dr. G. A. Donker³, dr. W. van der Hoek⁴, dr. G. F. Rimmelzwaan⁵

Dit artikel is eerder gepubliceerd als: Meijer A, Timmermans J, Donker GA, et al. Elk jaar een nieuw griepvaccin. Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald? Infect Bull 2016;27(10):293-9.

SAMENVATTING

Het productieproces van het griepvaccin voor de seizoensgriep duurt ruim een half jaar. Twee keer per jaar, in februari voor het noordelijk halfrond en in september voor het zuidelijk halfrond, wordt door de World Health Organization een onderbouwde aanbeveling gedaan voor de samenstelling van het griepvaccin voor het komende griepseizoen. Echter, door continue evolutie van de griepvirussen kan nooit met absolute zekerheid voorspeld worden welke griepvirussen met welke antigene eigenschappen de volgende griepepidemie zullen veroorzaken. Hierdoor kan de antigeniciteit van het vaccinavirus met het epidemische virus soms suboptimaal zijn, met verminderde bescherming door vaccinatie tot gevolg. Er is geen of nauwelijks bescherming door het

seizoensgriepvaccin tegen voor de mens compleet nieuwe (pandemische) influenzavirussen, meestal afkomstig van dieren. Daarom is continue en nauwkeurige surveillance van circulerende griepvirussen, de epidemiologie van de griep en de effectiviteit van de griepvaccinatie, tijdens de griepepidemie belangrijk, om tijdig informatie te leveren voor het nemen van maatregelen bij ernstige afwijkingen van het normale patroon. Eventuele maatregelen betreffen bijvoorbeeld voorzien van extra capaciteit bij de huisarts en op 'intensive care' in het ziekenhuis en behandeling van ernstig zieke patiënten met antivirale middelen. Daarnaast is die informatie van cruciaal belang voor het aanbevelen van de vaccinsamenstelling voor het volgende griepseizoen.

(TIJDSCHR INFECT 2017;12(1):3-10)

SUMMARY

The production process of influenza vaccines for seasonal influenza takes about six months. Twice each year, in February for the northern hemisphere and in September for the southern hemisphere, the World Health Organization provides recommendations for the composition of the influenza vaccine for the

coming influenza season. However, due to the continuous evolution of the viruses it is not possible to predict with absolute certainty which influenza viruses with which antigenic properties will cause the next influenza epidemic. Because of this, the antigenic properties of the vaccine strain occasionally may not

¹viroloog, hoofd Respiratoire Virussen Groep, Centrum voor Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven ²programmacoördinator Nationaal Programma Grieppreventie (Tot 1 september 2016), Centrum voor Bevolkingsonderzoek, CIb, RIVM, Bilthoven ³huisarts-epidemioloog, coördinator peilstations, NIVEL Zorgregistraties eerste lijn, NIVEL Nationaal instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, Utrecht ⁴arts-epidemioloog, hoofd Afdeling Respiratoire Infecties, Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, CIb, RIVM, Bilthoven ⁵immuno-viroloog, Afdeling Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentie richten aan: dr. A. Meijer, Centrum voor Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en het Milieu (RIVM), Postbus 1, 3720 BA, Bilthoven, tel.: 030 2743595, e-mailadres: adam.meijer@rivm.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: aanbevelingen, griepvaccin, productie, surveillance, tijdlijn.

Keywords: influenza, production, recommendations, surveillance, timeline, vaccine.

fully match the epidemic viruses. As a result, the vaccine effectiveness might be reduced. In addition, the seasonal influenza vaccine offers little or no protection against completely new (pandemic) influenza viruses, which often originate in animals. Therefore, continuous comprehensive surveillance of circulating influenza viruses, the epidemiology of influenza, and the vaccine effectiveness, during influenza epidemics

is crucial to provide timely information to take counter measures if unexpected patterns are observed. Counter measures include for example increasing capacity in primary health care and intensive care in hospitals, and treatment of severely ill patients with antiviral drugs. In addition, the information is also pivotal for recommending the composition of the vaccine to be used in the next influenza season.

INLEIDING

Wat in de volksmond griep genoemd wordt is een syndroom van luchtwegklachten, die in de epidemiologie aangeduid wordt als influenza-achtig ziektebeeld (IAZ). IAZ wordt veroorzaakt door infectie met influenzavirus, oftewel griepvirus, maar ook door andere soorten virussen. In de piek van de epidemie van IAZ in de winterperiode wordt IAZ meestal voor meer dan 70% veroorzaakt door een infectie met griepvirus, vandaar dat we spreken van een griep-epidemie. Het griepvaccin werkt alleen tegen infectie met griepvirus, en helpt de griep-epidemie en de gevolgen daarvan, zoals ziekenhuisopname en oversterfte, te beperken. In het vervolg van dit artikel bedoelen we met griep de ziekte die veroorzaakt wordt door infectie met het griepvirus, en met virus bedoelen we griepvirus.

Tijdens elke griep-epidemie is het weer spannend of het griepvaccin afdoende bescherming biedt tegen de virussen die deze epidemie veroorzaken. De reden waarom dit spannend is ligt in het feit dat voorspeld moet worden welke virussen in de komende winterperiode de griep-epidemie kunnen gaan veroorzaken en dat er geschikte virussen gevonden moeten worden die als vaccinvirus kunnen dienen. Nadat de aanbevelingen voor de vaccinvirussen zijn gedaan duurt het nog ruim een half jaar voordat de vaccins in de koelkast van de huisarts en van zorginstellingen liggen.^{1,2} Tijdens de lopende griep-epidemie wordt nauwlettend in de gaten gehouden welke virussen de epidemie veroorzaken, of de virussen in het vaccin voldoende gelijkenis (antigene match) hebben met de epidemische virussen, wat de vaccineffectiviteit is en hoe de epidemie zich ontwikkelt.² Deze informatie is nodig om tijdig te kunnen reageren met aanvullende maatregelen, als er afwijkingen zijn van het normale patroon. Daarbij kan gedacht worden aan extra capaciteit bij huisartsen en in het ziekenhuis (onder andere op intensive care), en behandeling van ernstig zieken met antivirale middelen. De informatie is ook nodig om te zorgen voor gegevens

voor het proces van selecteren en bepalen van de vaccinvirussen voor de volgende epidemie. Hoe dit gehele proces in zijn werk gaat, wordt beschreven in dit artikel.

GRIEPVACCIN WORDT ELK JAAR OPNIEUW GEPRODUCEERD

Griep bij mensen wordt veroorzaakt door twee typen griep-virus, A en B. Het type A kent 18 hemagglutinine (H)- en 11 neuraminidase (N)subtypen die in allerlei combinaties bij vooral watervogels voorkomen. Sinds de pandemie in 2009 veroorzaken binnen type A de subtypen H1N1pdm09 en H3N2 griep bij mensen en binnen type B de evolutionaire lijnen B/Victoria/2/87 en B/Yamagata/16/88. Dit is wereldwijd zo, maar op het zuidelijk halfrond is dat in het midden van het kalenderjaar en op het noordelijk halfrond het einde van het ene jaar doorlopend in het begin van het daaropvolgende jaar; voor beide halfronden de winterperiode. In de tropen treedt griepactiviteit op als die ook op het noordelijk of het zuidelijk halfrond plaats vindt, dus eigenlijk het gehele jaar door. Elke winterperiode wordt de griep-epidemie veroorzaakt door meestal minstens één van de A-subtypen en één van de B-lijnen.³ Welke dat zullen zijn is nauwelijks te voorspellen en daarom worden er drie virussen opgenomen in het trivalente griepvaccin (A(H1N1)pdm09, A(H3N2) en één van de B-lijnen) en vier in het quadrivalente griepvaccin (beide A subtypen en beide B-lijnen).

Er bestaat geen kruisbescherming tussen A(H1N1)pdm09 en A(H3N2). Tot in het eerste decennium van de 21^e eeuw was er voldoende kruisbescherming tussen beide B-lijnen. Gradueel nam dat af totdat een aantal jaren geleden kruisbescherming onvoldoende was geworden en het belangrijker werd om de juiste B-lijn in het trivalente vaccin op te nemen. Omdat regelmatig een andere B-lijn, dan die is opgenomen in het trivalente vaccin, epidemisch gaat circuleren, heeft de World Health Organization (WHO) in samenspraak met de vaccinfabrikanten besloten dat er een quadrivalent vaccin op

de markt gebracht moest worden waarin beide B-lijnen zijn opgenomen.³ Sinds een aantal jaren zijn die vaccins op de markt, maar worden nog niet breed gebruikt in de wereld. Waar ze geregistreerd zijn en in nationale programma's aangeraden worden, is dat vooral voor jonge kinderen, omdat influenza B vaker kinderen treft dan volwassenen en de kans groot is dat jonge kinderen nog nooit eerder in hun leven in aanraking zijn geweest met een influenza B-virus. In Nederland heeft de Gezondheidsraad (GR) in haar advies aangegeven geen reden te zien om gezonde kinderen toe te voegen aan de doelgroepen voor griepvaccinatie.⁴ In Nederland is trivalent vaccin opgenomen in het Nationaal Programma Grieppreventie.

Elk jaar wordt door de WHO in februari en september, voor respectievelijk het noordelijk en het zuidelijk halfrond, de vaccinsamenstelling opnieuw bekeken.^{1,2} Dit is nodig omdat griepvirus de eigenschap heeft om relatief snel aan bestaande immuniteit te ontsnappen, ook wel antigene drift genoemd. Immuniteit door antistoffen die opgewekt wordt door infectie of vaccinatie is vooral gericht tegen het hemagglutinine van type A- en B-virussen. Hoewel T-cellen een rol spelen in immuniteit tegen infectie met griepvirus, wordt de T-celrespons nog niet gebruikt om het resultaat van vaccinatie te meten, ook niet in de vernieuwde richtlijn van de European Medicines Agency (EMA).⁵

Vaccinatie biedt circa een half tot één jaar bescherming, natuurlijke infectie langer.⁶⁻⁸ Omdat griepvirus slordig is in het kopiëren van haar eigen erfelijk materiaal, kunnen er relatief gemakkelijk virusvarianten ontstaan die in zekere mate aan de immuniteit ontsnappen en zich verspreiden. Van een vaccinmismatch spreken we als voor één of meer van de virussen in het vaccin, de opgewekte immuniteit onvoldoende is om optimale bescherming te bieden tegen de circulerende virussen. Door wetenschappelijk gebaseerde voorspelling van de virussen die de volgende epidemie zouden kunnen veroorzaken wordt getracht vaccinmismatch te voorkomen, maar dit blijkt soms lastig te zijn.⁹

METEN VAN GRIEPVACCINMATCH

Een eerste maat voor vaccinmatch is hoe goed het hemagglutinine van de griepvaccinvirussen en van de circulerende griepvirussen, wat antigene eigenschappen betreft, op elkaar lijken. Dit wordt gemeten met de hemagglutinatieremmingstiter (HAR) door antistoffen die in fretten zijn opgewekt tegen de vaccinvirussen, te laten reageren in de aanwezigheid van rode bloedcellen met deze vaccinvirussen en met de griepvirussen die

bij patiënten zijn gevonden. Griepvirussen hebben namelijk de eigenschap om rode bloedcellen te laten klonteren door binding van het hemagglutinine van het griepvirus aan de rode bloedcellen; dit heet hemagglutinatatie. Antistoffen tegen het hemagglutinine kunnen deze klontering remmen. Door de hoeveelheid fretten-antistoffen te bepalen die nodig is om hemagglutinatatie van een gestandaardiseerde hoeveelheid virus volledig te voorkomen – de hemagglutinatieremmingstiter – voor zowel het vaccinvirus als het circulerende virus, wordt een indicatie van de antigene gelijkheid van beide virussen verkregen. Is het verschil in hemagglutinatieremmingstiter tussen vaccinvirus en circulerend virus groter dan viervoudig, dan spreken we van een antigene mismatch.

Een tweede maat voor vaccinmatch is de reactiviteit van sera van mensen die gevaccineerd zijn, met de circulerende virussen. Dit wordt ook gemeten met de HAR. Een derde maat voor vaccinmatch is de vaccineffectiviteit, die gemeten wordt als het percentage reductie in griepvirusinfecties in gevaccineerde patiënten in vergelijking met ongevaccineerde patiënten. Deze maat is alleen betrouwbaar bij grote aantallen laboratoriumdiagnoses bij gevaccineerde en niet gevaccineerde patiënten. Daarom worden hiervoor gegevens uit meerdere landen in Europa gecombineerd.¹⁰ In 2015 zijn de Europese criteria voor evaluatie van griepvaccins gewijzigd. In plaats van toetsing op basis van serologische drempelwaarden, eist het EMA nu dat klinische werkzaamheid van het vaccin, dus vaccineffectiviteit wordt aangetoond.⁵

SELECTIE VAN GRIEPVIRUSSEN VOOR OPNAME IN HET GRIEPVACCIN

Om te weten welke griepvirussen wereldwijd rondgaan en epidemieën veroorzaken en aan de hand daarvan aanbevelingen te kunnen doen voor de vaccinsamenstelling, heeft de WHO in 1947 een wereldwijd netwerk van Collaborating Centres for influenza (WHO CCs) en National Influenza Centres (NICs) in het leven geroepen; dit netwerk heet nu het Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). De NICs voeren in hun land het hele jaar door de griepsurveillance uit en verzamelen virussen en belangrijke patiëntinformatie die ze naar de WHO CCs doorsturen. In Nederland vormen het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in Bilthoven en het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC) in Rotterdam het Nederlandse NIC dat, in samenwerking met het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL) in Utrecht en met diagnostische laboratoria in

Nederland, de griep in Nederland monitort.³

De WHO CCs maken een uitgebreide karakterisering van de griepvirussen en combineren die data wereldwijd om in februari (voor het noordelijk halfrond) en september (voor het zuidelijk halfrond) de discussie te voeren over de aanbevelingen voor de griepvaccin-samenstelling. Hiervoor doen zij ook proefvaccinaties in mensen om te zien of de door het griepvaccin opgewekte antistoffen voldoende goed met de circulerende griepvirussen reageren. De meeste griepvaccins zijn geregistreerd met vaccinvirussen die in bebroede kippen-eieren zijn gekweekt, en mogen daarom ook alleen gemaakt worden met virussen die in eieren uit klinisch materiaal zijn geïsoleerd en vermeerderd. Dit stamt uit de tijd dat er nog geen celkweek bestond, en wordt nog steeds gepraktiseerd omdat bij kweek in eieren op eenvoudige wijze een grote hoeveelheid virus geproduceerd kan worden. Voor B-type vaccinvirussen worden virussen gebruikt die uit klinisch materiaal in eieren zijn geïsoleerd en van zichzelf snel en in grote hoeveelheden in eieren vermeerderen. De reassortant A-type vaccinvirussen worden in eieren gemaakt door een proces van hersorteren van de HA- en NA-genoomsegmenten van kandidaat-vaccinivirus met de overige zes genoomsegmenten van een standaard virus (A/Puerto Rico/8/34) dat snel en in grote hoeveelheden in eieren vermeerdert. Vaak moet een WHO CCs een mogelijk vaccinivirus opnieuw uit klinisch materiaal in ei isoleren, omdat de meeste NICs celkweek gebruiken voor virus-isolatie en de WHO CCs deze virussen niet mogen gebruiken voor het maken van kandidaat-vaccinvirussen. Omdat de moleculen waaraan het virus bindt op cellen bij vogels verschillen van die bij mensen, kan door kweek in eieren het menselijke virus veranderingen ondergaan, waardoor het antigeen niet meer optimaal aansluit bij circulerende virussen. Hoewel de verandering van antigene eigenschappen veroorzaakt door kweek in eieren kan worden voorkomen door het vermeerderen van vaccinivirus in celkweek, zijn er slechts enkele vaccins op de markt die geregistreerd zijn met virussen die in cellen zijn geïsoleerd en vermeerderd, in plaats van in eieren. De reden daarvoor is dat de productie van de gewenste hoeveelheid virus in cellen voor vaccinproducenten dusdanig complex blijkt te zijn, dat verschillende producenten zelfs al gestopt zijn hierin verder te investeren.

De vaccinvirussen worden door de WHO CCs in samenwerking met National Regulatory Laboratories in Australië, de Verenigde Staten en Groot-Brittannië en enkele contractlaboratoria voor hoog-gespecialiseerd

werk, gemaakt en uitgebreid geëvalueerd. Samen met de griepvaccinproducenten wordt er elk jaar voor gezorgd dat er voldoende griepvaccin van de juiste samenstelling beschikbaar is voor de start van de griepvaccinatie campagnes.

STAPPEN DIE DOORLOPEN WORDEN IN HET PRODUCTIEPROCES VAN HET GRIEPVACCIN

De benodigde tijd vanaf het moment dat bekend is welke virussen er in het griepvaccin moeten komen tot het moment waarop het vaccin in de koelkast bij de huisarts en zorginstellingen ligt, is zeven tot acht maanden. Het tijdpad van de voorbereidende stappen en de stappen in het productieproces van het griepvaccin, staat met gedetailleerde toelichting weergegeven in *Figuur 1* en *Tabel 1*, pagina 8 en 9.

Ondanks alle zorg die wordt besteed aan de selectie van vaccinvirussen kan de match van één of meer van de vaccincomponenten met de griepvirussen die de epidemie veroorzaken, suboptimaal zijn. Daar zijn een viertal redenen voor te noemen:

1. Ruim een half jaar van tevoren kan nooit helemaal met zekerheid voorspeld worden welke virustypen, A-subtypen en B-lijnen in de komende seizoens-epidemie dominant gaan circuleren en of de antigene eigenschappen van die griepvirussen nog steeds hetzelfde zullen zijn. Tijdens de seizoens-epidemie op het andere wereldhalfrond en tijdens de min of meer continue circulatie van griepvirussen in de tropen kunnen er antigene veranderingen in griepvirussen ontstaan (antigene drift), waardoor de match vanaf het begin van de epidemie op het andere halfrond suboptimaal is.
2. Tijdens de epidemie op het eigen halfrond, of in eigen land, kunnen er ook antigene veranderingen in het griepvirus optreden waardoor de vaccinmatch gedurende het seizoen suboptimaal kan worden. Het is dan afhankelijk van de timing van de start van de epidemie in Nederland ten opzichte van wanneer en waar die antigene verandering is opgetreden, hoe groot dit effect is voor Nederland.
3. Soms is het niet gelukt om het meest optimale vaccinivirus te verkrijgen, omdat daarvan geen uit ei geïsoleerd virus beschikbaar was, of omdat door kweek in eieren er antigene veranderingen in een vaccinivirus zijn opgetreden, waardoor de match suboptimaal is geworden en er geen tijd meer was om nieuw vaccinivirus te maken.

FIGUUR 1. Tijdlijn van de stappen die gemaakt worden van monitoring van griep totdat het griepvaccin voor het komende seizoen gereed is voor toediening; afgeleid van ¹¹.

Stap in proces	jan	feb	mrt	apr	mei	jun	jul	aug	sep	okt	nov	dec
Stap 1 verzamelen van klinische monsters en informatie over ziekte en epidemiologie												
Stap 2a laboratoriumdiagnose, virusisolatie en initiële analyse van gegevens en nationale en internationale rapportage												
Stap 2b virusisolatie in bebroede kippeneieren												
Stap 3 productie van frettersera voor antigene karakterisering												
Stap 4a gedegen antigene en genetische analyse virussen												
Stap 4b serologische studies met vaccinatie van vrijwilligers												
Stap 5 bespreking en selectie van kandidaat-vaccin virussen												
Stap 6 productie high-growth reassortant A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) virussen												
Stap 7 antigene en genetische karakterisering van de (reassortant) vaccin virussen												
Stap 8 evaluatie van groei-eigenschappen van de vaccin virussen												
Stap 9 ontwikkeling van standaardisatie reagentia voor geïnactiveerde vaccins												
Stap 10 productie, kwaliteit controle, verpakken en distributie van vaccins												
Stap 11 lokale distributie en vaccinatie												

*In stap 1 tot en met 5 geven de groene balken de periodes weer waarin de voorbereidende monitoringsactiviteiten en de selectie van kandidaat-vaccin virussen zich concentreren.
 *In stap 6 tot en met 11 geven de oranje balken de periodes weer in het productieproces van het vaccin zelf.
 *In de tijdlijn is zowel het proces voor het noordelijk halfrond (donkere balken; vaccin virusselectie in februari) als het zuidelijk halfrond (lichte balken; vaccin virusselectie in september) weergegeven.
 *Details van de stappen staan in *Tabel 1* op pagina 8 en 9.

4. Bij een trivalent griepvaccin kan het gebeuren, dat er een andere lijn van het B-type influenzavirus dan de lijn die in het griepvaccin is opgenomen, dominant wordt tijdens de epidemie. Recent was dat in Nederland het geval tijdens de 2015/2016 griep epidemie.

Toen circuleerde vooral griepvirus B van de Victoria-lijn in de bevolking, maar in het trivalente griepvaccin was alleen het griepvirus B van de Yamagata-lijn opgenomen. Bij quadrivalent griepvaccin treedt dit probleem niet op.

TABEL 1. Details van de stappen die gemaakt worden van monitoring van griep totdat het griepvaccin voor het komende seizoen gereed is voor toediening; afgeleid van 11. Ook aangegeven is de benodigde tijd in de periode die voor de stap is weergegeven in *Figuur 1*.

Stap 1	Verzamelen van klinische monsters en informatie over ziekte en epidemiologie	Uren - dagen/monster
Wordt uitgevoerd in nationale surveillancesystemen, lokale laboratoria en het NIC door artsen, epidemiologen en virologen.		
Stap 2a	Laboratorium diagnose, virusisolatie en initiële analyse van gegevens en nationale en internationale rapportage	Uren - 3 weken/monster
Wordt uitgevoerd in lokale laboratoria en het NIC door virologen en epidemiologen. Virusisolaten zijn nodig om de antigene karakterisering te doen. Insturen van virussen naar WHO CC gebeurt minstens tweemaal per jaar, op tijd voor de februari en september WHO-vaccinsamenstellingsaanbevelingsvergaderingen.		
Stap 2b	Virusisolatie in bebroede kippeneieren	1 - 3 weken/virus
Wordt uitgevoerd door sommige NICs, door WHO CCs en National Regulatory Laboratories in Australië. Virussen geïsoleerd in bebroede kippeneieren zijn een voorwaarde voor vaccinvirussen, omdat de huidige vaccins daarmee gecertificeerd zijn.		
Stap 3	Productie van frettersera voor antigene karakterisering	3 - 5 weken/serum
Wordt uitgevoerd door sommige NICs en door WHO CCs met virussen die als referentie kunnen dienen voor de huidig circulerende virussen en kandidaat-vaccinvirussen.		
Stap 4a	Gedegen antigene en genetische analyse virussen	1 - 3 weken/virus
Wordt uitgevoerd door sommige NICs en door WHO CCs. De antigene karakteriseringsdata van de WHO-CCs, gegenereerd met de in stap 3 gemaakte frettersera, worden gebruikt voor vergelijking van wereldwijd ingestuurde virussen.		
Stap 4b	Serologische studies met vaccinatie van vrijwilligers	3 - 16 weken
Wordt uitgevoerd door WHO CCs en Regulatory Laboratories. Wordt gebruikt om te bepalen of bestaande vaccinvirussen nog voldoende immuniteit opwekken tegen de huidige circulerende virussen.		
Stap 5	Bespreking en selectie van kandidaat-vaccinvirussen	1 - 3 weken
Wordt uitgevoerd door WHO CCs en Regulatory Laboratories. Voordat de definitieve selectie wordt gemaakt tijdens de aanbevelingsvergaderingen in februari en september worden meerdere telefoonconferenties belegd om de resultaten van studies en gegevens die de NICs hebben gerapporteerd te bespreken. Direct na de aanbevelingsvergadering wordt een publieke vergadering gehouden waar alle belanghebbenden over de geselecteerde virussen worden geïnformeerd. Direct daarna worden de aanbevelingen met de onderliggende argumenten op de website van de WHO gepubliceerd.		
Stap 6	Productie high-growth reassortant A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) virussen	3 - 4 weken/virus
Wordt uitgevoerd door enkele contractlaboratoria en een Regulatory Laboratory in Groot-Brittannië. Voor de influenza A-virussen wordt het A/Puerto Rico/8/34-virus (PR8) gebruikt (wat zeer goed vermenigvuldigd in eieren) om het hemagglutinine en neuraminidase van het ei-gekweekte vaccinvirus in te plaatsen zodat in kortere tijd veel meer vaccinvirus geproduceerd kan worden dan met het wildtype vaccinvirus. Voor type B influenzavirussen bestaat dit niet en worden de wildtype ei-gekweekte vaccinvirussen gebruikt voor de vaccinproductie. De vaccinvirussen worden gratis ter beschikking gesteld aan de vaccinfabrikanten. Omdat de fabrikanten winst maken met de verkoop van vaccins die gemaakt zijn met de beschikbaar gestelde virussen, dragen zij in het zogenaamde Pandemic Influenza Preparedness Framework een bepaald bedrag af aan de WHO, wat onder andere gebruikt wordt om het netwerk van NICs te versterken.		
Stap 7	Antigene en genetische karakterisering van de (reassortant) vaccinvirussen	4 weken/virus
Wordt uitgevoerd door WHO CCs. Door het proces van maken van de (reassortant) vaccinvirussen kunnen eigenschappen veranderd zijn ten opzichte van de originele vaccinvirussen. Om dit uit te sluiten worden de (reassortant) vaccinvirussen uitgebreid geanalyseerd.		

TABEL 1 vervolg.

Stap 8	Evaluatie van groei-eigenschappen van de vaccinvirussen	3 weken/virus
<p>Wordt parallel uitgevoerd door verschillende vaccinfabrikanten. Het kan gebeuren dat een (reassortant) vaccivirus te veel veranderd is of toch slechte groei-eigenschappen heeft. Dan moet het proces vanaf stap 5 of 6 herhaald worden met een nieuw te maken (reassortant) vaccivirus.</p>		
Stap 9	Ontwikkeling van standaardisatie reagentia voor geïnactiveerde vaccins	6 weken
<p>Wordt uitgevoerd door de vaccinproducenten, WHO CC in Tokio en Regulatory Laboratories. Deze reagentia dienen gebruikt te worden door de vaccinproducenten om het geproduceerde vaccin te testen op de juiste hoeveelheid antigeen (potency). In sommige regio's, waaronder Europa, moeten er ook nog klinische studies uitgevoerd worden om de immunogeniciteit en veiligheid van het vaccin te bevestigen.⁵</p>		
Stap 10	Productie, kwaliteitscontrole, verpakken en distributie van vaccins	3 - 5 maanden
<p>Wordt uitgevoerd door de vaccinproducenten. Zes maanden voordat de vaccinproductie kan beginnen moeten eileveranciers zich al gaan voorbereiden om voldoende bebroede kippeneieren te kunnen aanleveren voor de vaccinproductie. Voor 1 vaccin zijn 3 tot 4 eieren nodig, 1 per virus. Voor de wereldwijd benodigde circa 250 miljoen doses vaccin zijn dus 750 miljoen tot een miljard bebroede eieren nodig. En dat 2 keer per jaar. Elke stap in het productieproces wordt afgerond met een kwaliteitscontrole.</p>		
Stap 11	Lokale distributie en vaccinatie	1 - 2 maanden
<p>In Nederland wordt de aanschaf, tijdelijke opslag en verdere distributie van vaccins verzorgd door het RIVM Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's in samenwerking met het Nationaal Programma Grieppreventie. In september/oktober wordt de bestelling op het RIVM afgeleverd, en tussen half oktober en november worden de vaccins uitgeleverd aan huisartsen en zorginstellingen, zodat de vaccinatiecampagne half oktober kan starten, op tijd voor de start van het influenzaseizoen.¹²</p>		

Is de mismatch door antigene drift groot, dan zijn, als de epidemie al in gang is, antivirale middelen de enige optie voor profylaxe en behandeling van ernstig zieke patiënten en patiënten met een hoog risico op complicaties bij griepvirusinfecties waar vaccinatie faalt. Een voorbeeld hiervan is het opduiken van de zogenoemde Fujian variant van het A(H3N2)-griepvirus in 2003/2004. Toen was een passend vaccivirus niet voorhanden en werd de nationale voorraad antiviraal middel Tamiflu aangesproken, voor behandeling van grieppatiënten en postexpositieprofylaxe in verpleeg- en verzorgingshuizen.^{13,14} Het beleid in Nederland voor brede toepassing van antivirale middelen is echter terughoudend.¹⁵ Een echt grote antigene mismatch treedt op als er een voor mensen compleet nieuw griepvirus onder mensen gaat circuleren, meestal door overdracht uit dieren. Vanwege de grote verandering heet dat dan een antigene shift in plaats van antigene drift. Als dit gebeurt en het nieuwe griepvirus zich efficiënt van mens-naar-mens verspreidt, kan dit tot een uitbraak, een epidemie of in zeldzame gevallen een pandemie leiden. Hiervoor moet dan een compleet nieuw vaccin

gemaakt worden. Het meest recente voorbeeld hiervan is de griepandemie van 2009, die werd veroorzaakt door A(H1N1)pdm09 griepvirus afkomstig uit varkens en waarvan het epicentrum Mexico was.¹⁶

DANKBETUIGING

Wij bedanken de International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) voor verkrijgen van inzicht in de stappen, en de timing van die stappen, van het productieproces van het griepvaccin.

REFERENTIES

1. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21:1776-9.
2. Stöhr K, Bucher D, Colgate T, et al. Influenza virus surveillance, vaccine strain selection, and manufacture. *Methods Mol Biol* 2012;865:147-62.
3. Meijer A, Rimmelzwaan GF, Dijkstra F, et al. Actuele ontwikkelingen betreffende influenza; griepspotters in actie. *Tijdschr Infect* 2009;4:176-84.
4. Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen seizoensgriep. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/21. Beschikbaar van: <https://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkterrein/preventie/briefadvies-vaccinatie-tegen-seizoensgriep>. Geraadpleegd op 14 september 2016.

5. European Medicines Agency (2016). Guideline on influenza vaccines: non-clinical and clinical module. EMA, Committee for medicinal products for human use, report EMA/CHMP/WVP/457259/2014, London, UK.
6. Radin JM, Hawksworth AW, Myers CA, Ricketts MN, Hansen EA, Brice GT. Influenza vaccine effectiveness: Maintained protection throughout the duration of influenza seasons 2010-2011 through 2013-2014. *Vaccine* 2016; 34:3907-12.
7. Mohn KG, Bredholt G, Brokstad KA, et al. Longevity of B-cell and T-cell responses after live attenuated influenza vaccination in children. *J Infect Dis* 2015;211:1541-9.
8. Delabre RM, Salez N, Lemaitre M, et al. Antibody persistence and serological protection among seasonal 2007 influenza A(H1N1) infected subjects: Results from the FLUREC cohort study. *Vaccine* 2015;33:7015-21.
9. Neher RA, Bedford T, Daniels RS, Russell CA, Shraiman BI. Prediction, dynamics, and visualization of antigenic phenotypes of seasonal influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E1701-1709.
10. Kissling E, Nunes B, Robertson C, et al. I-MOVE multicenter case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill* 2016;21:pii=30201.
11. A description of the process of seasonal and H5N1 influenza vaccine virus selection and development. World Health Organisation, draft 19 November 2007. Beschikbaar van: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_vaccine-virus_selection/en/ Geraadpleegd op 3 augustus 2016.
12. Donker G, Gravestijn J. De beste tijd voor griepvaccinatie. *Huisarts & Wetenschap*. 2007;50:41.
13. Makizumi K, Kimachi K, Fukada K, et al. Timely production of A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003-2004 epidemic strain may have been possible using Madin-Darby canine kidney cells. *Vaccine* 2008;26:6852-8.
14. Van Gageldonk-Lafeber AB, Van der Sande MAB, Van Vliet JA, et al. Surveillance van het verloop van influenza-uitbraken en oseltamivir gebruik in verpleeg- en verzorgingshuizen in Nederland. Rapportage over influenzaseizoenen 2003/2004. RIVM rapport 217617007/2006. Beschikbaar van: <http://rivm.open-repository.com/rivm/bitstream/10029/7232/1/217617007.pdf>. Geraadpleegd op 14 september 2016.
15. LCI-richtlijn Influenza. Rijksinstituut voor de volksgezondheid en het milieu, 5 mei 2011. Beschikbaar van: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Influenza#Behandeling. Geraadpleegd op 3 augustus 2016.
16. Koopmans MP, Meijer A, Van der Lubben ML, et al. Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). I. – Overzicht van de relevant virologische aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A770.

↓ TOP 10 DOWNLOADS TVI 2016 ↓

Aantal	Editie	Pagina	Titel	Auteurs
713	3	81-91	Zika, een intrigerende epidemie	Voordouw AG, Van Grootveld R, Van der Hoeven A, Van Hemert MJ, Feltkamp MCW
214	5	169-74	<i>Capnocytophaga canimorsus</i> -bacteriëmie met perifere necrose	Severijns T, Van Westreenen JC
146	3	73-80	Hepatitis C-resistentie heeft zelden invloed op de behandeling met antivirale middelen	Boland GJ, Lieveveld FI, Newsum AM, Arends JE, Wensing AM, Schinkel J
130	2	57-60	De eerste praktijk ervaringen met klinische beslisregels in het Antimicrobial Stewardship-programma	Jaspers CA, Nagtegaal JE, Pot JL, Buijtels, PC
104	2	41-3	Na de Reis: geen leerboek maar een sfeerboek	Bouricius, F
86	1	19-22	Uveïtis anterior als presentatie van een <i>Streptococcus pneumoniae</i> -bacteriëmie, leidend tot een endophthalmitis	Meeuwes FO, Boering M, Heeg JE
85	2	61-4	Leverabces als uiting van abdominale tuberculose	Van der Voorn MM, Arend SM, Goswami PR, Koster T
80	3	96-101	Intestinale tuberculose die zich presenteert als de ziekte van Crohn	Pijls PA, Ammerlaan HS, Nederend J, Huysentruyt CJ, Gilissen LP, Friederich PF
75	2	45-51	Geneesmiddeleninteracties met direct werkzame antivirale middelen tegen hepatitis C-virusinfectie	Burger DM, Smolders EJ, Grintjes KJ, Dofferhoff AS, De Kanter CT, Drenth JP
74	4	130-6	Importdermatosen bij reizigers uit de tropen	Grijzen ML, Zeegelaar JE, Hogewoning AA, De Vries HJ