

Nieuwe vaccins

Annick Hens · Valerie Asselman · Ilse De Coster ·
Pierre Van Damme

Samenvatting

De wetenschappelijke kennis over vaccins evolueert in hoog tempo, de epidemiologie van infectieziekten verandert voortdurend en nieuwe vaccins verschijnen op de markt. Voor een aantal belangrijke tropenziekten schetst deze bijdrage de bestaande vaccins met hun beperkingen en geeft een beeld van de vaccins die in ontwikkeling zijn.

De cholera- en tyfusvaccins die momenteel op de markt zijn, zijn zeker voor verbetering vatbaar. Toenemende dreiging van andere infectieziekten, zoals ebola en de arbovirussen chikungunya en dengue, toont het belang om bij te blijven met de laatste ontwikkelingen van nieuwe vaccins.

De arbovirusinfecties

Bij reizigers die terugkomen met koorts uit de tropen, gewrichtsklachten en eventueel een rash behoren de arbovirusinfecties (acroniem voor *arthropod-bornevirus*) tot de differentiaaldiagnose. In het kader van toekomstige vaccins beperken we ons hier tot de volgende drie arbovirussen: dengue, chikungunya en het Ross-river-virus (RRV).

Dengue, een flavivirus, is de belangrijkste arbovirale aandoening wereldwijd en ook de meest gevaarlijke. Tot 5% van de patiënten ontwikkelt een hemorragische koorts. Ross-river-virus en chikungunya, beide alfavirussen, zijn minder gevaarlijk dan dengue, maar de gewrichtsklachten kunnen een jaar of langer aanwezig blijven [1].

Prof. P. Van Damme (✉) · Dr. A. Hens · Dr. V. Asselman · Dr. I. De Coster
Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties, Vaccin- en infectieziekten instituut,
Universiteit van Antwerpen, Antwerpen, België
e-mail: pierre.vandamme@uantwerpen.be

Bijblijven (2015) 31:535–553, DOI: 10.1007/s12414-015-0061-x

© Bohn Stafleu van Loghum 2015

Published online: 3 September 2015

Arbovirussen hebben een geleedpotige vector nodig voor transmissie: de *Aedes* muggen en voor RRV ook de *Culex* muggen. Door toegenomen internationaal verkeer en door de klimaatsveranderingen breidt het verspreidingsgebied van deze muggen zich sterk uit. Hoewel dengue aan het begin van de twintigste eeuw was verdwenen, is de incidentie gedurende de afgelopen 50 jaar wel 30 keer toegenomen. Volgens een recente schatting zijn er jaarlijks wereldwijd 390 miljoen infecties, waarvan er 96 miljoen klinische tekens vertonen [2]. In Nederland werden 181 geïmporteerde gevallen van chikungunya gediagnosticeerd van september tot november 2014; in België 33 van januari tot augustus 2014 [3].

Alle voorwaarden voor autochtone transmissie zowel voor het denguevirus als het chikungunyavirus zijn in Europa aanwezig: de vectoren, reizigers die besmet zijn, de veranderende klimaatcondities. Er duiken dus steeds meer casussen op met uitbraken van chikungunya (Italië 2007 en Frankrijk 2010) en dengue (Duitsland 2010, Frankrijk 2010, Kroatië 2010, Madeira 2012) [4].

RRV-infectie is de meest voorkomende arbovirusinfectie in Australië. Jaarlijks worden er tussen de 2.000 en 8.000 gevallen gerapporteerd met een jaarlijkse incidentie van twintig gevallen per 100.000 personen. In 1979–1980 trad er een epidemie op Fiji op, Samoa, de Cookeilanden en in Nieuw Caledonië, waarbij er meer dan 50.000 personen besmet werden [5]. Ook in Europa worden er regelmatig casussen gemeld bij reizigers [6, 7].

Naast de bestrijding van de vectoren, is er voor deze infectieziekten alleen een symptomatische behandeling voorhanden. Beschermende maatregelen tegen muggenbeten is het enige advies dat voorlopig kan gegeven worden. In de toekomst komt daar echter misschien verandering in, want het onderzoek naar werkzame vaccins is volop aan de gang.

Ross-river-virus kandidaat-vaccins

Het Ross-river-virus is wellicht het minst bekende virus, maar toch is er al een vaccin getest in een fase III-studie.

Infectie met RRV geeft levenslang immuniteit. Er zijn geen meldingen van klinische infecties bij individuen met vooraf bestaande RRV-specifieke IgG-antistoffen. Vaccinatie kan dus zeer geschikt zijn ter preventie van de ziekte in endemische gebieden, bij reizigers en in geval van een epidemie. Bovendien is de genetische diversiteit van het RRV gering. Effectieve vaccinatie veronderstelt immers dat de circulerende virussen overeenkomen met de stammen in het vaccin [5, 8].

Het betreft een ‘whole virus’ geïnactiveerd RRV-vaccin dat vanuit Vero-cellen (een vaak gebruikte cellijn afkomstig van apenniercellen) werd ontwikkeld. In een fase I/II-studie bij een RRV-naïeve populatie, in 2008 uitgevoerd in Oostenrijk, België en Nederland, onderzocht men verschillende doseringen en formuleringen van het vaccin. Vierhonderd gezonde deelnemers van 18 tot 40 jaar kregen drie intramusculaire injecties toegediend op dag 0, dag 21 en dag 180 met een dosis van 1,25 µg, 2,5 µg, 5 µg of 10 µg van het RRV-antigeen, al dan niet geadjuveerd met 0,2 % aluminiumhydroxide. Het vaccin was veilig en werd goed verdragen. De ge-

adjuveerde formuleringen waren meer immunogeen dan de niet-geadjuveerde (92,9 versus 40,9% seroconversie voor de 2,5 µg dosis) [9].

De 2,5 µg geadjuveerde dosis, die in voorgaande studie de optimale immuunrespons induceerde, werd gebruikt in de fase III-studie bij een blootgestelde populatie in Australië. Deze studie werd uitgevoerd in 2011–2012 bij 1866 deelnemers van 16 tot 59 jaar en bij 240 deelnemers van ≥ 60 jaar. Het vaccin was veilig en werd goed verdragen in beide leeftijdsgroepen. De meest voorkomende bijwerkingen waren lokale pijn en gevoeligheid, koorts, vermoeidheid en malaise. Niemand ontwikkelde ‘RRV like’ artritis. Na de derde vaccinatie bereikte 91,5% van de jongeren een beschermende antistof titer tegenover 76,0% van de ouderen [5].

Chikungunyavirus kandidaat-vaccins

Het chikungunyavirus heeft een beperkte antigeendiversiteit en infectie met één stam leidt tot bescherming tegen alle stammen. Er blijkt ook geen antistofgemedeerde verergering van de infectie te zijn, zoals bij een dengue-infectie [10, 11]. Bij dit fenomeen faciliteren de niet-neutraliserende antistoffen het binnendringen van het virus in de gastheer cel en verhogen daardoor de besmettelijkheid in plaats van deze te verminderen.

De afgelopen vijftien jaar zijn er slechts drie kandidaat-vaccins getest in klinische studies bij de mens: een levend verzwakt vaccin, een vaccin met ‘virus-like particles’ (VLP’s) en een recombinantvaccin met het mazelenvirus als vector [12].

De veiligheid en immunogeniciteit van het levend verzwakt vaccin (TSI-GSD-218, ontwikkeld door het United States Army Medical Research Institute for infectious diseases), afgeleid van een isolaat uit Zuidoost-Azië, werd in 2000 geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie bij 73 gezonde vrijwilligers van 18 tot 40 jaar. Het vaccin, subcutaan toegediend in één dosis, werd goed verdragen, hoewel 8% van de gevaccineerden transiënte artralgie vertoonde. Het vaccin was sterk immunogeen: seroconversie bij 98% van de gevaccineerden op dag 28 en bij 85% van de deelnemers werden er na twaalf maanden nog neutraliserende antistoffen vastgesteld [11].

Het tweede vaccin is een op ‘virus-like particles’ (VLP’s) gebaseerd vaccin, ontwikkeld door het vaccinonderzoekscentrum van het Instituut van Allergie en Infectieziekten van de Verenigde Staten. VLP’s zijn sterk immunogeen en zijn veilig. Ze bevatten de buitenste structurele proteïnen van het virus, die herkend worden door het immuunsysteem. Het bevat geen viraal genetisch materiaal. Ook het hu-maanpapillomavirusvaccin bestaat uit VLP’s. Het vaccin met de VLP’s tegen chikungunya (VRC-CHKVLP059-00-VP) werd getest in een open label fase I-studie met sequentiële dosisverhoging. Vijfentwintig deelnemers van 18 tot 50 jaar kregen drie intramusculaire injecties in week 0, 4 en 20 van 10 µg, 20 µg of 40 µg. Ook dit vaccin werd goed verdragen. Er waren geen meldingen van artralgie. De primaire vaccinatie was immunogeen en de booster leidde tot een 100% seroconversie met een significante verhoging van de neutraliserende antistoffen. Zes maanden na de

derde vaccinatie waren er in alle dosisgroepen nog neutraliserende antistoffen detecteerbaar [13, 14].

Het kandidaat-vaccin met het mazelenvirus als vector is een levend verzwakt recombinantvaccin van Themis Bioscience GmbH. Het mazelenvirus is een ideale vector, omdat men gemakkelijk vreemde sequenties kan toevoegen. Het ontstane recombinantvaccin is zeer stabiel [12]. We weten ook dat het levend afgezwakt mazelenvirus veilig is. Dit kandidaat-vaccin induceerde in een fase I-studie, in 2013–2014 uitgevoerd in Oostenrijk bij 42 gezonde volwassenen van 18 tot 45 jaar, functioneel neutraliserende antistoffen, zelfs bij vooraf bestaande immuniteit tegen de vector. De antistofrespons werd significant geboosterd, onafhankelijk van het tijdsinterval tussen de twee intramusculaire vaccinaties (28 of 90 dagen). Het vaccin had een aanvaardbaar veiligheidsprofiel, hoewel er bij één op de zes deelnemers bijwerkingen van meer ernstige aard werden vastgesteld, wat we kunnen vergelijken met de 5 à 10 % algemene bijwerkingen na het mazelenvaccin [15].

Denguevirus kandidaat-vaccins

De ontwikkeling van een denguevaccin kent vele uitdagingen ten gevolge van de complexe biologie en epidemiologie van het virus.

Het virus kent vier verschillende serotypen, die vergelijkbare symptomen veroorzaken. Men kan niet voorspellen welk serotype er voornamelijk gaat circuleren en vaak gaan er verschillende serotypen mee circuleren op een bepaalde locatie [2]. Binnen de vier serotypen zijn er ook multiële genetische variaties, bekend als genotypen, die geassocieerd kunnen zijn met meer of minder ernstige ziekte. Een mismatch tussen de stammen van een vaccin en de circulerende stammen kan de oorzaak zijn van minder effectiviteit, zoals bekend bij het influenzavaccin.

Infectie met een bepaald serotype levert levenslang immuniteit op tegen dat serotype. Er is ook een kortdurende bescherming (meestal drie maanden) tegen de andere serotypen. Bij blootstelling aan een ander serotype na een langere periode is er echter meer risico op ernstige ziekte (de hemorragische vorm of shock). Een mogelijke verklaring hiervoor is het eerder vermelde mechanisme van antistofgemedieerde verergering.

Men vreest dat die antistofgemedieerde verergering van de ziekte ook kan optreden bij minder efficiënte vaccinatie [16].

Een gevalideerd ziektemodel bij dieren ontbreekt, waardoor het moeilijk is het potentieel van een kandidaat-vaccin te testen in preklinische studies.

Er bestaat ook geen correlaat van protectie en bovendien tonen de testen waarmee de neutraliserende antistoffen worden opgespoord grote inter- en intra-onderzoeksvaariabiliteit [2].

Ondanks deze moeilijkheden zitten er heel wat kandidaat-vaccins in de ‘pipeline’. Verschillende technologieën worden toegepast met elk hun voor- en nadelen: levende verzwakte vaccins, gezuiverde geïnactiveerde vaccins, recombinante subunit vaccins, ‘virus-like particles’, virale vectoren, plasmidevaccins, chimerische vaccins [16].

Het chimerische vaccin, afgeleid van het gelekoortsvaccin is het verst in de ontwikkeling. Chimerische vaccins worden gemaakt door stukjes van een virus in te brengen in een ander virus. Het vaccin is gebaseerd op levend verzwakte recombinante virussen. De membraan- en enveloppegenen van het gelekoorts-17D-vaccin virusgenoom zijn vervangen door die van het denguevirus. De vier chimerische denguevirussen (één voor elk serotype) worden gecombineerd in een tetravalent vaccin [17]. Tetravalente vaccins zijn noodzakelijk, vanwege de onvoorspelbaarheid van de circulatie van de vier serotypen en de noodzaak van een efficiënte bescherming tegen de vier serotypen om antistofgedimeerde verergering te voorkomen.

Er werden tot nu toe twee fase III-studies uitgevoerd: een eerste in vijf Aziatische landen bij 10.275 kinderen van 2 tot 14 jaar; een tweede studie in vijf Latijns-Amerikaanse landen bij 20.869 kinderen van 9 tot 16 jaar. De deelnemers kregen het vaccin subcutaan toegediend in maand 0, maand 6 en maand 12 en werden actief gevolgd gedurende 25 maanden [18, 19]. Beide studies toonden consistente resultaten wat betreft veiligheid en doeltreffendheid.

Alle studies toonden aan dat het vaccin veilig is. In de 25 maanden follow-up werden geen casussen van ernstige dengueziekte gemeld. Er was dus geen aanwijzing voor antistofgedimeerde verergering van de ziekte [20].

De doeltreffendheid tegen de vier serotypen samen was 50,6% (Azië) en 60,8% (Latijns-Amerika). Dit is meer dan in de monocentrische fase IIb-studie uitgevoerd in Thailand, waar de algemene doeltreffendheid 30,3% bedroeg. De grotere doeltreffendheid in de fase III-studies zou verklaard kunnen worden door het minder prominent aanwezig zijn van serotype 2 in die periode en op die locaties. In alle studies was de doeltreffendheid immers het grootst voor serotype 4 en het minst voor serotype 2. De bescherming tegen serotype 2 was in Thailand slechts 9,2%, ondanks ongeveer even hoge neutraliserende antistoftiters. Mogelijk beschermde de virusstam van serotype 2 van het vaccin niet tegen de circulerende, genetisch verschillende serotypen 2 in Azië, of zijn neutraliserende antistoffen geen goede indicatoren van bescherming. Er is immers nog onvoldoende kennis over de immunologische reacties bij een dengue-infectie. In de fase III-studie in Latijns-Amerika was de bescherming tegen serotype 2 wel statistisch significant (42,3%), maar in Azië niet (35%).

Beide studies toonden dat de doeltreffendheid groter was bij vooraf bestaande immuniteit: 83,7 vs. 43,2% (Latijns-Amerika) en 74,3 vs. 35,5% (Azië). Dit kan de grotere doeltreffendheid bij de oudere kinderen verklaren, die gezien werd in de studie in Azië (33% bij 2–5 j vs. 74% bij 12–14 j). Hierdoor is het vaccin wellicht ook minder geschikt voor reizigers en landen met lage endemiciteit [20, 21].

De geobserveerde vermindering in ernst van ziekte (88,5% reductie van hemorragische dengue in Azië en 90% in Latijns-Amerika), en de vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen (67,2% in Azië en 80,3% in Latijns-Amerika) zijn echter bemoedigend. Daardoor kan er, ondanks een matige doeltreffendheid, toch een groot effect zijn voor de volksgezondheid [20].

Cholera

Vibrio cholerae is een gramnegatieve bacterie die cholera kan veroorzaken, een ziekte gekenmerkt door overvloedige waterige diarree, die in korte tijd dehydratatie en de dood tot gevolg kan hebben. Sinds 1817 zijn er zeven choleraepidemieën geweest, waarvan de huidige pandemie begon in 1961. Cholera komt endemisch voor in ontwikkelingslanden van Zuid- en Zuidoost-Azië, Afrika en sinds kort de Caraïben. Jonge kinderen (<2jr) in endemische gebieden worden het meest getroffen door cholera [22]. Globaal veroorzaakt de cholerabacterie jaarlijks 1,4–4,3 miljoen ziektegevallen en 28.000–142.000 sterftegevallen [23].

Van de meer dan 200 *Vibrio cholerae* serogroepen zijn hoofdzakelijk serogroep O1 en in mindere mate O139 in staat om epidemische cholera te veroorzaken. Serogroep O139 komt alleen in Zuidoost-Azië voor en is momenteel verantwoordelijk voor 2–9% van de gevallen in Bangladesh. Er bestaat geen kruisimmunitet tussen de O1- en O139-serogroepen. Serogroep O1 kan worden opgesplitst in twee biotypen: El Tor en het klassieke biotype. Het klassieke biotype werd verantwoordelijk geacht voor de eerste zes epidemieën en El Tor ligt aan de basis van de huidige epidemie. Zowel serogroep O1 als O139 secerneert een choleratoxine, opgebouwd uit subunit A en B. Dit toxine is een belangrijke virulentiefactor van *V. cholerae* [22].

Een ideaal choleravaccin is momenteel nog niet ontwikkeld. Idealiter zou dit vaccin a) als eenmalige gift moeten worden gegeven zonder water of buffer, b) niet in een koude keten hoeven te worden bewaard, c) ook aan kinderen jonger dan 2 jaar moeten kunnen worden toegediend en d) een langdurige bescherming moeten geven [24].

Er zijn momenteel drie orale choleravaccins, alle afhankelijk van bewaring in een koude keten, goedgekeurd voor gebruik door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Er lopen verschillende studies om bestaande vaccins te verbeteren en nieuwe vaccins te ontwikkelen.

Beschikbare vaccins

In België is een oraal choleravaccin beschikbaar met de naam *Dukoral*[®] (Crucell, Zwitserland) (ongeveer 39 euro voor twee doses). *Dukoral*[®] werd in 1991 goedgekeurd voor gebruik en is in 65 landen wereldwijd voorradig. Dit vaccin bevat gedode *Vibrio cholerae* serogroep O1-bacteriën en een recombinant choleratoxine subunit B. Het biedt geen bescherming tegen *V. cholerae* serogroep O139 of andere *Vibrio*-species. Er is een geringe kruisbescherming tegen diarree verwekt door enterotoxigene *Escherichia coli*, maar voor deze indicatie werd het vaccin niet geregistreerd in Europa. Het dient te worden toegediend met een bicarbonaatbuffer. De standaard primaire vaccinatie voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar bestaat uit twee doses ten minste één week (maar bij voorkeur drie weken) voor vertrek. De dosis moeten worden toegediend met een interval van minstens één week, maar niet meer dan zes weken. Kinderen van 2 tot 6 jaar moeten drie doses toegediend krijgen. Het vaccin wordt niet toegediend onder de leeftijd van 2 jaar. Het vaccin is

veilig gebleken en geeft een gedeeltelijke en tijdelijke bescherming van ongeveer 80 % gedurende minstens zes maanden; bij personen vanaf 6 jaar is er nog enkele jaren 60 % bescherming. Voor continue bescherming tegen cholera wordt een enkelvoudige boosterdosering na twee jaar voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar en na zes maanden voor kinderen van 2 tot 6 jaar aanbevolen [25].

Shanchol[®] (Shantha Biotechnics-Sanofi Pasteur, India), goedgekeurd in 2009 en *mORCVAX*[®] (VaBiotech, Vietnam) zijn twee gelijksoortige orale vaccins bestaande uit gedode *Vibrio cholerae* serogroep O1- en O139-bacteriën. Zij bevatten niet het choleratoxine subunit B en bieden dan ook geen bescherming tegen enterotoxigene *Escherichia coli*. *mORCVAX*[®] is beschikbaar in Vietnam en *Shanchol*[®] voornamelijk in India. Beide vaccins dienen in twee doses te worden gegeven met een interval van twee weken voor personen ≥ 1 jaar. Voor langere bescherming wordt een booster na twee jaar aangeraden.

CVD 103-HgR (*Orochol*[®] of *Mutacol*[®]), het enige orale, levend verzwakte *V. cholerae* O1-vaccin met eenmalige toediening wordt sinds 2004 niet meer geproduceerd door Crucell [26].

Vaccins in ontwikkeling

Er is een aantal levend verzwakte orale vaccins tegen *O1-cholera* in ontwikkeling, voornamelijk met het doel met een eenmalige dosis langer bescherming te kunnen bieden.

Het verst in de ontwikkeling is PaxVax Corporation, Verenigde Staten, met PXVX0200, een eenmalig te doseren, oraal cholera kandidaat-vaccin. Dit vaccin gebruikt dezelfde verzwakte vaccinstam (CVD103-HgR) die vroeger beschikbaar was onder de naam *Orochol*[®]. Een placebogecontroleerde fase III-studie bij gezonde volwassenen, waarbij deelnemers blootstelling (via een challenge dosis) aan een wild type cholerabacterie ondergingen na vaccinatie met placebo of onderzoeksvaccin, toonde veelbelovende resultaten. Een bescherming van 90 % werd gezien in de groep die na tien dagen de challenge dosis ontving en een bescherming van 80 % in de groep die na 90 dagen de challenge kreeg. Momenteel wordt verder onderzoek gedaan onder 3000 deelnemers naar immunogeniciteit, veiligheid en consistentie van lot tot lot van dit kandidaat-vaccin [27].

De vier hierna vermelde kandidaat-vaccins zijn alleen nog maar getest in fase I- of II-studies. Het zijn alle vier orale kandidaat-vaccins, gebaseerd op levend verzwakte *V. cholerae* stammen, die veilig en immunogeen blijken te zijn bij kleine groepen vrijwilligers.

Een eerste kandidaat-vaccin, *V. cholerae* 638, werd ontwikkeld door onderzoekers aan het Finlay Instituut op Cuba. Dit is een levend verzwakt *V. cholerae* O1 El Tor Ogawastam-vaccin. Een gerandomiseerde placebogecontroleerde fase I/II-studie bij volwassenen op Cuba (2010), waarbij deelnemers een challenge met El Tor *V. cholerae* kregen toegediend één maand post vaccinatie, toonde bevredigende immunogeniciteit. Fase I- en II-studies bij kinderen in cholera-endemische gebieden zullen worden uitgevoerd, alvorens fase III-studies aan te vangen [24, 28].

Peru-15 (Celldex Therapeutics, VS) is een levend verzwakt *V. cholerae* O1 El Tor Inabastam-vaccin. Dit kandidaat-vaccin bleek een adequate bescherming te bieden tegen matige tot ernstige choleradiarree bij >400 volwassen deelnemers in Noord-Amerika en Bangladesh in een fase I-studie. Het betreft een eenmalige orale toediening in doses van 10^7 tot 10^9 kolonievormende eenheden (KVE). Het werd goed verdragen [29].

Naar aanleiding hiervan is Peru-15 pCTB ontwikkeld. Het is een levend verzwakt oraal kandidaat-vaccin tegen enterotoxigene *Escherichia coli* en *Vibrio cholerae*. Het vaccin werd gemaakt door insertie van een plasmide dat genen draagt voor de non-toxische B subunit van het choleratoxine, in de Peru-15-moederstam. Dit resulteert in 30 keer hogere expressie van choleratoxine B. Een fase I-studie, in 2008–2009 uitgevoerd in Cincinnati, Ohio evalueerde de veiligheid en immunogeniciteit van oplopende doses van dit Peru-15 pCTB-vaccin bij 62 gezonde volwassenen. In vier cohorten van vijftien personen werden deelnemers at random toegewezen in een verhouding van 3 : 1 om het vaccin (vier oplopende doses) of placebo te ontvangen. Het vaccin werd goed verdragen, ondanks matige diarree bij een aantal deelnemers. Een eenmalige dosis van 10^{10} KVE bleek niet alleen veilig te zijn, maar ook het meest immunogeen. Doses van 10^7 , 10^8 , 10^9 en 10^{10} KVE resulteerden respectievelijk in een seroconversie van 67%, 50%, 80% en 83% [30].

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase I/II-studie werd uitgevoerd in Dhaka (Bangladesh) bij 240 kinderen tussen 9 maanden en 5 jaar. Doses van 2×10^7 KVE en 2×10^8 KVE van Peru-15 werden gebruikt en resulteerden beide in een significante toename van antibacteriële antistoffen. In tegenstelling tot eerdere studies met volwassenen, was de anticholeratoxine IgG-respons echter suboptimaal en wordt gepostuleerd dat een hogere dosis vaccin nodig zou kunnen zijn bij kinderen woonachtig in endemische gebieden [24, 28].

Een levend oraal kandidaat-vaccin VA 1.4 werd in 2012 getest in een fase I/II-studie bij 87 volwassenen in het cholera-endemische Kolkata, India. VA 1.4 werd ontwikkeld uit een non-toxicogene stam van *V. cholerae* O1 El Tor, waaraan het ctxB-gen werd toegevoegd dat codeert voor de choleratoxine subunit B. Een eenmalige dosis van $1,9 \times 10^9$ KVE lijkt veilig en immunogeen te zijn met een seroconversie van 66%. De anti-choleratoxine respons was echter suboptimaal. Verder onderzoek is nodig om te zien of een tweede dosis noodzakelijk is [31].

Slechts twee levend verzwakte kandidaat-vaccins tegen *O139 cholera* werden op mensen getest. Bengal 15 en CVD112 zijn getest in fase I-studies met positieve resultaten [24, 32].

De WHO adviseert het gebruik van orale choleravaccins in endemische gebieden waar standaard hygiënische maatregelen, zoals veilig drinkwater en adequate sanitaire voorzieningen, moeilijk te implementeren zijn. Slechts één land, Vietnam, waar sinds 1997 meer dan 10 miljoen doses werden gebruikt, heeft dit op een goede manier kunnen regelen door het organiseren van jaarlijkse massavaccinatiecampagnes in de routine gezondheidszorg. Het vaccin wordt nog steeds te weinig gebruikt, in de wetenschap dat er 1,4 miljard mensen in cholera-endemische gebieden verblijven. Een tekort aan WHO-goedgekeurde choleravaccins vormt samen met

onvollledige bescherming na vaccinatie een obstakel om aan de behoeften van endemische en epidemische gebieden tegemoet te komen. In 2009 besliste de WHO dat reactieve vaccinatiecampagnes als antwoord op een epidemie dienden plaats te vinden en hiervoor werd in 2012 een oraal choleravaccin ‘stockpile’ of reserve opgebouwd. Deze reserve is een stap op weg naar tijdige en geografisch meer volledige bescherming [33].

In de reisgeneeskunde is de plaats van het vaccin zeer beperkt, omdat de doorsnee reiziger zeer weinig risico loopt op cholera (1/300.000–500.000 reizigers/maand verblijf in endemisch gebied). Voor de reiziger naar een mogelijk risicogebied blijft de toepassing van preventieve maatregelen tegen reizigersdiarree, met de optie tot snelle zelfbehandeling bij hinderlijke tot ernstige diarree, veel belangrijker. Vaccinatie wordt in principe alleen voorgesteld voor zeer specifieke omstandigheden, zoals voor hulpverleners in vluchtelingenkampen tijdens cholera-epidemieën. Het wordt door een aantal Afrikaanse landen ten onrechte verplicht bij binnenkomst. Als men dit verwacht, zet men een stempel in het vaccinatieboekje met vermelding: *Choleravaccin not indicated* [22, 25].

De momenteel beschikbare vaccins zijn dode vaccins. Hoewel deze vaccins hebben aangetoond in staat te zijn adequate bescherming te geven, voldoen zij niet volledig aan alle wensen van de WHO. Huidig wetenschappelijk onderzoek richt zich voornamelijk op levend verzwakte vaccins. Veelbelovende kandidaat-vaccins zijn momenteel in ontwikkeling en zullen het gevecht tegen cholera hopelijk voortzetten [24].

Buiktyfus

Buiktyfus wordt veroorzaakt door de gramnegatieve bacterie *Salmonella enterica* serovar *typhi* (*S. typhi*). *Salmonella enterica* serovar *paratyphi* (*S. paratyphi*) A, B (en de meer zeldzame vorm C) veroorzaken paratyfus, die klinisch niet te onderscheiden is van buiktyfus. *S. typhi* en *S. paratyphi* zijn zeer invasieve pathogenen die snel en efficiënt de mucosa van de darm kunnen penetreren en zo het reticulo-endotheliaal systeem bereiken, waar ze na acht tot veertien dagen incubatietijd een systemische ziekte kunnen veroorzaken [34].

In ontwikkelingslanden vormen infecties met *S. typhi* en *S. paratyphi* een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. Verspreiding van de ziekte gebeurt door faeco-orale transmissie en wordt in de hand gewerkt door een tekort aan zuiver drinkwater en sanitaire voorzieningen. Een gebrek aan goede diagnostische middelen en toenemende multidrugresistentie bemoeilijken een tijdige behandeling. Men schat het aantal buiktyfusinfecties jaarlijks wereldwijd op 26,9 miljoen met een mortaliteit van ongeveer 1 %. Paratyfus wordt geschat op 5,4 miljoen infecties per jaar, maar de prevalentie lijkt toe te nemen volgens recente rapporten. In bepaalde Aziatische landen is de helft van de buiktyfusgevallen eigenlijk aan paratyfus te wijten [35].

Door goede hygiënische voorzieningen en de controle op de bereiding van levensmiddelen is buiktyfus in de geïndustrialiseerde landen zeldzaam geworden; we

zien de ziekte voornamelijk bij reizigers naar endemische gebieden. De frequentie op reis in de (sub)tropen wordt geschat op gemiddeld 1/30.000 reizigers, hoewel voor het Indische subcontinent, Indonesië, Noord-Afrika en Senegal dit cijfer gemiddeld tienmaal hoger ligt (1/3000). Ook in een aantal Latijns-Amerikaanse landen is het risico groter (Chili, Peru, Mexico). Personen die onder primitieve omstandigheden reizen, lopen uiteraard veel meer risico. In België wordt vaccinatie aanbevolen voor avontuurlijke reizen en voor reizen langer dan drie weken naar tropen of subtropen. Mensen met a- of hypochloorhydrie lopen meer risico op buiktyfus en ook na het doormaken van de ziekte is men wellicht niet levenslang immuun. Ook hier wordt een vaccinatie na drie jaar aanbevolen [36].

Huidige vaccins

Om bescherming te kunnen bieden tegen *Salmonella* moeten antistoffen gericht zijn tegen structuren op het uitwendig oppervlak van de bacterie. Het Vi-antigeen dat een polysacharide kapsel vormt rond *S. typhi*, het O-antigeen bestaande uit lipopolysachariden en het H-antigeen op de flagella (flagelline) van *Salmonella* zijn alle zeer immunogeen. O- en H-antigenen zijn echter antigenisch verschillend en verschillen onderling van de serovars, terwijl flagelline niet continu tot expressie gebracht wordt tijdens infectie. *Salmonella* bacteriën zijn facultatief intracellulaire pathogenen en zijn dus in staat zowel extracellulair als intracellulair in monocyt en macrofagen te overleven. Dit vormt een uitdaging voor de vaccinontwikkeling, aangezien humorale immuniteit noodzakelijk is om de extracellulaire bacteriën op te ruimen, terwijl cellulaire immuniteit, gemedieerd door CD4+ en CD8+ T-cellen, nodig is om bacteriën te elimineren in de monocyt en macrofagen [37].

Momenteel zijn wereldwijd slechts twee vaccins beschikbaar: een levend verzwakt vaccin Ty21a (Vivotif, Crucell) en een Vi capsulair polysacharide vaccin ViCPS (beschikbaar in België en Nederland als Typhim Vi, Sanofi Pasteur of Typhix, GSK). Beide vaccins werken via een compleet verschillend mechanisme en zijn reeds jaren op de markt. Ze zijn echter alleen actief tegen *S. typhi*, hoewel voor Ty21a een beperkte kruisbescherming tegen *S. paratyphi B* aangetoond werd [37].

Ty21a

Het vaccin Ty21a is momenteel alleen op de markt als maagsapresistente capsules en mag toegediend worden aan volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar. Multiële toediening is vereist, namelijk één capsule om de 48 uur met drie innames in totaal, nuchter – 1 uur voor de maaltijd – te nemen met een koude of lauwe vloeistof. Het vaccin moet in de koelkast bewaard worden. Het niet-respecteren van de richtlijnen vermindert de doeltreffendheid. Over het algemeen wordt het vaccin goed verdragen, maar het kan niet toegediend worden aan zwangeren of bij immunodpressie, koorts of acute gastro-intestinale infecties. Het mag ook niet gelijktijdig met antibiotica of antimalariamiddelen toegediend worden [36].

Hoewel afgeleid van een Vi-dragende *S. typhi* stam, draagt Ty21a zelf geen Vi-antigeen; de mucosale IgA en celgemedieerde immuunrespons zijn gericht tegen

het O- en H-antigeen [34, 37]. De bescherming begint twee weken na inname van de laatste capsule en duurt minstens drie jaar. Het vaccin geeft gemiddeld 67% bescherming, maar er is een vrij grote variatie van de gerapporteerde cijfers (43–91 %), wat de exacte beschermingsgraad bij reizigers erg onzeker maakt [36].

Vi capsulair polysacharide vaccin (Vi-CPS)

Dit subunit vaccin, gebaseerd op gezuiverd Vi-polysacharide, wordt intramusculair toegediend. Het is niet immunogeen bij zeer jonge kinderen en mag alleen toegepast worden vanaf de leeftijd van 2 jaar [37]. Zolang lipopolysacharidecontaminatie minimaal blijft en het Vi-polysacharide dus goed gezuiverd is, wordt het Vi-vaccin goed verdragen. De driejaars doeltreffendheid tegen buiktyfus bedraagt 55 % en hiervoor is slechts één dosis nodig [34]. Voor intramusculaire toediening is echter getraind medisch personeel nodig en deze toedieningsvorm wordt door sommige doelgroepen minder goed aanvaard. Net als andere T-cel-onafhankelijke polysacharide vaccins genereert het geen immunologisch geheugen en worden de antistoffen niet gestimuleerd door herhaalde vaccinatie [37]. Bovendien is dit vaccin niet in staat bescherming te bieden tegen *S. typhi* stammen die geen Vi-polysacharide bevatten of hun Vi-antigeen verliezen [38]. Een herhaling om de drie jaar is aanbevolen [36].

Vaccins in ontwikkeling

Nieuwe parenterale vaccins

Conjugatie van het Vi-polysacharide met een dragereiwit biedt meerdere voordelen ten opzichte van zuivere polysacharide vaccins. Zo kunnen *Salmonella* geconjugeerde vaccins wel een T-cel afhankelijk antwoord induceren, met een immunologisch geheugen dat gestimuleerd kan worden en zijn ze in staat bescherming te geven aan kinderen jonger dan 2 jaar [35]. Deze aanpak is reeds succesvol gebleken bij andere omkapselde bacteriën zoals *Haemophilus influenzae* B, meningokokken en pneumokokken [37].

Vi-repa (National Institute for Health, VS)

Conjugatie met een niet-toxisch, recombinanteiwit (*Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A, rEPA) werd voor het eerst beschreven in 1987. Het kon sterke IgG Vi-antistoftiters opwekken die minstens 26 weken aantoonbaar waren bij vrijwilligers. Daaropvolgende klinische studies met dit vaccin in endemisch Vietnam toonden immunogeniciteit aan bij kinderen vanaf 2 jaar en stimulering van een antistofrespons na revaccinatie. In een fase III-studie naar doeltreffendheid bij 11.000 kinderen – twee doses met zes weken tussentijd – bleek het vaccin veilig en immunogeen. De beschermende doeltreffendheid bedroeg 91,5 % bij kinderen van 2–5 jaar gedurende 27 maanden follow-up. Ook een studie in Vietnam bij zuigelingen, bij wie Vi-rEPA werd toegevoegd aan het nationaal aanbevolen vaccinatieschema, toonde goede tolerantie, immunogeniciteit en compatibiliteit met de aanbevolen vaccins [35, 39, 40].

Vi-CRM₁₉₇ (Novartis Vaccines for Global Health, Italië)

Dit vaccin bevat gezuiverd Vi-polysacharide, afgeleid van *Citrobacter* en geconjugeerd met mutant difterietoxine CRM₁₉₇, als dragereiwit. Het werd getest in fase I- en fase II-studies naar de optimale dosis bij volwassenen in Europa, waarbij een dosis van 5 µg werd geselecteerd voor verdere ontwikkeling. Hierna volgden fase II-studies bij volwassenen, kinderen en zuigelingen in India, Pakistan en de Filipijnen. Concomitante toediening met het nationaal aanbevolen pentavalent vaccin en oraal poliovaccin bij zuigelingen bij 6, 10 en 14 weken werd onderzocht, evenals met het mazelenvaccin bij 9 maanden. Het vaccin werd goed verdragen en was bij volwassenen en kinderen meer immunogeen dan het Vi-CPS-vaccin, maar kon geen antistoffen stimuleren na revaccinatie [37, 41, 42].

Enkele *Salmonella*-geconjugeerde vaccins hebben reeds een beperkte licentie: in India zijn momenteel twee *Salmonella* geconjugeerde vaccins geregistreerd: Pedatyph, een Vi-TT- (Vi-tetanustoxoïd) vaccin van Biomed en Typbar-TCV van Bharat Biotech. In China heeft Lhanzou Institute of Biological Products in samenwerking met het NIH (National Institute of Health) van de Verenigde Staten een licentie voor een Vi-rEPA-vaccin [37].

Nieuwe orale vaccins

Levend verzwakte orale vaccins hebben meerdere mogelijke voordelen: opwekken van goede T-cel respons, orale toediening en inductie van mucosale immuniteit. De grote uitdaging in de ontwikkeling van deze vaccins is het bereiken van een optimale verzwakking zonder in te boeten aan immunogeniciteit. Daarnaast is het belangrijk levende vaccins te ontwikkelen waarvan minder doses nodig zijn. Drie levend verzwakte vaccins zijn in ontwikkeling en reeds uitgetest in fase II-studies [37].

M01ZH09 (Emergent Biosolutions, VS)

Gebaseerd op de Ty21a-stam bevat dit levend vaccin twee geninactivaties, die onafhankelijk van elkaar verzwakkend werken. De mutatie van het aroC-gen voorkomt synthese van aromatische aminozuren, die nodig zijn voor bacteriële groei. De tweede mutatie bevindt zich in het ssaV-gen, waardoor *S. typhi* niet meer in staat zijn om te overleven in macrofagen. Klinische studies in de Verenigde Staten, Engeland en Vietnam werden goed verdragen met milde, zelflimiterende, gastro-intestinale klachten als meest gerapporteerde bijwerking (in de studie in de Verenigde Staten: 58 versus 51 % voor placebo). Doses tot $1,7 \times 10^{10}$ KVE (kolonievormende eenheden) werden onderzocht. Studies naar immunogeniciteit lieten zowel IgA- als IgG-stijging zien voor het lipopolysacharide (LPS) van het vaccin [35, 43]. Een studie in endemisch Vietnam toonde immunogeniciteit en aanvaardbaarheid aan bij kinderen van 5–14 jaar voor een dosis van 5×10^9 KVE [35, 44]. Milde gastro-intestinale klachten (12 %) en hoofdpijn (9 %) waren de meest vermelde bijwerkingen, vergeleken met telkens 1 % in de placebogroep [44].

CVD 909 (Center For Vaccine Development, University of Maryland, VS)

De vaccinstam CVD 909 is de laatste vernieuwing in een ontwikkelingsproces na de CVD 908- en CVD 908-htrA-stam. CVD 908 draagt een mutatie in twee genen, *aroC* en *aroD*, waardoor biosynthese van aromatische metabolieten onmogelijk wordt. Hoewel immunogeen, vertoonden de helft van de vrijwilligers die de lagere dosis van 5×10^7 KVE innamen en alle vrijwilligers met een dosis 5×10^8 KVE niet-klinische, zelflimiterende vaccinbacteriëmie. Om dit te voorkomen werd CVD 908-htrA ontwikkeld met een mutatie in het *htrA*-gen. In klinische studies bleek 908-htrA zeer immunogeen in het stimuleren van serum IgG O- en H-antistoffen, mucosale IgA secernerende cellen en celgemedieerde immuunrespons. Maar net als bij Ty21a werden geen anti-Vi-antistoffen gegenereerd. Vi-expressie in vivo is sterk gereguleerd en verdwijnt wanneer de bacterie zich intracellulair bevindt. Door het Vi-antigeen constitutief tot expressie te brengen, zou de immunogeniciteit kunnen verhogen en dit resulteerde ten slotte in CVD 909. Dit was gedeeltelijk succesvol, waarbij de meerderheid van de vrijwilligers die de hoogste dosis van het vaccin kregen, een antistof-secernerende celrespons op het Vi-antigeen gaven, maar slechts 2 op de 32 vrijwilligers IgG-antistoffen tegen Vi in serum ontwikkelden. Meer recent werd in een studie aangetoond dat CVD 909 geïnduceerde anti-Vi-antistoffen gestimuleerd kunnen worden door een latere toediening van een Vi-polysacharide vaccin. Hierdoor werd een memory B-celrespons op het orale vaccin bewezen.

Het vaccin werd goed verdragen met als belangrijkste bijwerking milde tot matige diarree bij een minderheid van de deelnemers met de hoogste dosis (10^9 KVE) [35, 45].

Ty800 (Avant Immunotherapeutics, VS)

Ty800 vertoont een mutatie in de *phoP/phoQ* regulator regio van de oorspronkelijke Ty2-stam. Doseringen met 10^7 tot 10^{10} KVE in een kleine fase I-studie met elf vrijwilligers waren immunogeen en werden goed verdragen, maar bij de hoogste dosis ontwikkelde één op drie deelnemers diarree. Ty800 genereerde krachtige IgA- en anti-O-serum antistofantwoorden. In een fase II-studie met 183 vrijwilligers, werd een enkele dosis van 10^8 KVE of 10^9 KVE vergeleken met placebo. Hier bleek het vaccin goed te worden verdragen en werd een viervoudige stijging van serum anti-LPS-antistoffen aangetoond bij 66% van de deelnemers met de lage dosis en bij 80% die de hoge dosis van het vaccin kregen [34].

Vaccins tegen paratyfus

Behalve de beperkte kruisbescherming van Ty21a tegen *S. paratyphi* B bestaat er momenteel geen vaccin tegen paratyfus. Verschillende vaccins zijn in ontwikkeling, maar dit verloopt trager dan voor *S. typhi*. Zowel glycoconjugaat vaccins met het O-specifiek antigeen van *S. paratyphi* A, als orale *S. paratyphi* A-vaccins worden onderzocht om in bivalente combinaties te gebruiken en zo tegen beide vormen van tyfus bescherming te bieden [37].

Ebola

Een aantal begrippen

Ebola of ebola hemorragische koorts is een virusziekte die alleen bij mensen voorkomt en die wordt veroorzaakt door het ebolavirus. Het betreft een filovirus en is onder te verdelen naar een aantal subtypen: Zaïre (veroorzaker van de uitbraak in West-Afrika), Sudan, Côte d'Ivoire, Reston en Taï Forest ebolavirus. Andere virus-sen die hemorragische koorts kunnen veroorzaken zijn het marburgvirus en het las-savirus. De ziekte is zeldzaam en komt voor in de vorm van regionale uitbraken in Midden-Afrika. De naam ebola komt van de gelijknamige rivier in Congo (destijds Zaïre), waar in 1976 een uitbraak plaatsvond en waar de ziektekiem voor het eerst door Peter Piot geïsoleerd en aangetoond werd in Yambuku, gelegen op 95 km van deze rivier. De aandoening kent een hoog sterftecijfer (30–90% case fatality rate: deel van de geïnfecteerden dat sterft aan de gevolgen van de ziekte), en is het hoogst bij de subtypen Zaïre en Sudan.

Begin 2014 werd er een uitbraak gerapporteerd in West-Afrika, in het regenwoudgebied van Guinee, die zich verspreidde naar Sierra Leone en Liberia. Volgens de laatste cijfers van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) werden tot op heden (2 mei 2015) tijdens de huidige ebola-epidemie in het westen van Afrika 26.312 mensen besmet. Het virus werd 10.899 mensen fataal [46].

Toen midden juli 2014 een Amerikaan ziek werd door ebola, schrok de wereld wakker. Het dodelijke virus had ondertussen al duizend doden geëist in West-Afrika, maar velen hebben het gevoel dat het pas op de westerse politieke agenda kwam toen het de oceaan overstak, en dat het vaccinonderzoek toen pas begon.

Ontwikkeling van een ebolavaccin

In werkelijkheid startte het vaccinonderzoek reeds in 2000: oppervlakteglycoproteïnen (GP's) bleken voor toegang te zorgen van het virus in de gastheercellen, zodat deze (GP's) het doelwit werden van de kandidaat-vaccins [47]. Challenge-studies bij muizen toonden een duidelijk beschermend effect van deze eerstegeneratie vaccins [47].

De volgende stap was het uitvoeren van soortgelijke vaccinstudies bij apen, om dan over te gaan naar de 'first use in humans' studies. Zo startte het National Institute of Health (NIH, VS) reeds in 2002 met hun eerste fase I-studie met een kandidaat-ebolavaccin, een DNA-vaccin bestaande uit materiaal van drie subtypen van het ebolavirus. Het concept 'prime-boost' werd toen reeds gelanceerd, met de bedoeling een ander vaccin te gebruiken als tweede dosis, zodat men breder zou kunnen beschermen tegen bijkomende ebolasubtypen [47].

Anderen ontwikkelden GP-gebaseerde 'virus-like particles' (VLP's) als vaccin: deze bleken in staat te zijn zowel cellulaire als humorale immuniteit op te wekken [47].

De verdere vaccinontwikkeling verloopt traag, beperkte middelen worden vrijgemaakt en het gezondheidsprobleem wordt als niet bijzonder groot beschouwd. Bovendien zijn speciale faciliteiten nodig om aan ebola-onderzoek te doen, met name biosafety niveau 4-infrastructuur. Vanaf 2006 komt het ebolavaccinonderzoek in een stroomversnelling. Omdat ebola als een bioterroristisch wapen zou kunnen worden ingezet, komen in de Verenigde Staten massaal middelen vrij vanuit landsverdediging, de zogeheten ‘bio-defense funds’, die verder onderzoek in een versneld tempo mogelijk maken. Verschillende technieken worden gebruikt om kandidaat-vaccins te ontwikkelen: van DNA-vaccins, plasmidevaccins tot recombinante adenovirus vectorconstructies [48, 49]. Van een aantal van deze kandidaat-vaccins, die een 100% werkzaamheid lieten zien in primatenstudies, werden recent de fase I-studieresultaten, ‘first use in humans’ gepubliceerd [50].

Het experimentele ebolavaccin rVS.V-ZEBOV-GP werd aanvankelijk ontwikkeld door Public Health Agency Canada en NewLink Genetics, en wordt nu verder in een consortium met Merck Vaccine onderzocht. Het vaccin bevat ebola GP’s van het Kikwit (Zaïre) subtype, ingebracht in een verzwakte versie van het vesiculaire stomatitisvirus (VS.V, Indiana-stam). Het gaat dus om een levend verzwakt vaccin [50–52]. De fase I-studies werden uitgevoerd in Zwitserland, Duitsland, Kenya en Gabon, en lieten ‘beloftevolle’ resultaten zien [51]: uit het onderzoek blijkt dat alle 150 gezonde testpersonen antilichamen aanmaken, nadat ze gevaccineerd waren met rVS.V-ZEBOV-GP. Hogere antilichaamtiteren werden waargenomen bij deelnemers die een hogere vaccindosis kregen. Dit werd bevestigd in de fase I-studies in de Verenigde Staten [51]. Het vaccin wordt ook redelijk goed verdragen: koorts trad op bij 35% van de gevaccineerden, en vooral bij de deelnemers in Genève werden bij 20% van de gevaccineerden klachten als vasculitis en artritis genoteerd, die na ongeveer zeven dagen verdwenen.

Een tweede kandidaat-vaccin werd ontwikkeld door het NIH en GlaxoSmith-Kline. Het vaccin bestaat uit een chimpansee adeno 3-virus als vector, dat codeert voor de GP’s van de Zaïre en/of Sudan subtypen, afhankelijk of men een mono- dan wel bivalent vaccin wenst te ontwikkelen. Het bivalent vaccin werd in fase I getest in de Verenigde Staten en in het Verenigd Koninkrijk: de resultaten uit de Verenigde Staten ($N=20$) tonen een aanvaardbaar bijwerkingenprofiel en ook hier een hogere immuunrespons bij hoger gedoseerde vaccins (100% respons tegen 90% bij een lager gedoseerd vaccin) [53].

Een derde ‘construct’ werd ontwikkeld door een consortium van Bavarian Nordic en Janssen Pharmaceutical Companies. Hier wordt het concept van prime-boost gehanteerd, waarbij de priming kan gebeuren met een ‘modified vaccinia Ankara multivalent’ vaccin (met epitopen van de Zaïre, Sudan en Thai Forest subtypen, en met GP’s van het marburgvirus) en de boosting met een humaan adeno 26-virusvector, of omgekeerd. Dit vaccin zou een bredere bescherming kunnen bieden, en door het ‘boost concept’ een langere immuniteit kunnen garanderen. De fase I-onderzoeken lopen momenteel in het Verenigd Koninkrijk.

Een vierde vaccin werd ontwikkeld door Beijing Institute of Biotechnology (China) en Tianjin CanSino Biotechnology (China) [54]. Het gaat om een adeno 5-virusvector, die de GP’s van het Zaïre 2014 ebolavirus tot expressie brengt. Tach-

tig deelnemers werden ingeënt, 40 met een lage dosis en 40 met een hogere dosis van dit vaccin; beide doses waren immunogeen en veilig, met een betere immuunrespons voor het hoger gedoseerde vaccin. Opvallend in deze studie was het interfererend effect van de vooraf bestaande immuniteit tegen adeno 5-virus op de immuunrespons [54]. Aangezien 80 % van de Afrikaanse bevolking neutraliserende antistoffen heeft tegen adeno 5-virus, is dit vaccin voor verbetering vatbaar: het gebruik van hogere doses antigeen zou dit kunnen oplossen [55]. Andere vaccinproducenten hebben er daarom voor gekozen niet-humane adenovirus-constructen te gebruiken of humane adenovirussen waartegen weinig of geen vooraf bestaande immuniteit is, zoals adeno 26 of 35.

Ondertussen worden deze vaccins gebruikt in fase II- en III-onderzoek, waarbij de fase II-studies uitgevoerd worden in niet-endemische Afrikaanse landen en fase III-onderzoek in de getroffen West-Afrikaanse landen om de werkzaamheid van de vaccins te toetsen. Er blijft nog een aantal belangrijke uitdagingen voor de toekomst: door het afnemend aantal nieuwe ebola-infecties in West-Afrika wordt het uitvoeren van een effectiviteitsstudie niet evident. In welke mate zijn de huidige kandidaat-vaccins in staat om een langetermijn immuniteit op te wekken, of zal men systematisch moeten kiezen voor een herhalingsvaccinatie of prime-boost concept? Bovendien is er een aantal belangrijke lessen te trekken uit deze epidemie, niet in de laatste plaats hoe men vanuit internationale instanties, NGO's en plaatselijke overheden het best op zo'n epidemie kan reageren [56].

Ondanks verschillende veelbelovende onderzoeksinitiatieven naar nieuwe vaccins voor de eerder besproken arbovirosen, buiktyfus, cholera en ebola, worden deze kandidaat-vaccins nog niet op korte termijn op de markt verwacht. Ook al behoort Europa niet tot het endemisch gebied voor arbovirusziekten, toch geven de recente uitbraken aan dat verder onderzoek naar effectieve vaccins belangrijk is. Meer onderzoek is nodig om de verkregen resultaten wat betreft veiligheid en immunogeniciteit te bevestigen en ook om de duur van de bescherming te bepalen. Gezien de bemoedigende resultaten van deze klinische studies, mogen we optimistisch zijn dat we, op een dag, naast de huidige beschermende maatregelen tegen de muggen, een vaccin aan onze reizigers en mogelijk de lokale bevolkingsgroepen kunnen aanbieden.

Zowel het huidige orale choleravaccin als het tyfusvaccin biedt slechts gedeeltelijke en tijdelijke bescherming en is op verschillende punten voor verbetering vatbaar. Voor onze reizigers is het choleravaccin alleen in zeldzame gevallen relevant, terwijl vaccinatie tegen buiktyfus aangeraden wordt voor avontuurlijke reizen naar tropische bestemmingen. Ondanks vele jaren intensief onderzoek naar nieuwe kandidaat-vaccins, lijkt er op korte termijn geen doorbraak te verwachten. Voor beide ziekten blijven goede hygiënische voorzieningen en de controle op de bereiding van levensmiddelen zeer belangrijk als preventie.

Bij de ontwikkeling van ebolavaccins blijven vele vragen. Gaan deze vaccins alleen gebruikt worden in geval van een epidemie, of eventueel ook als onderdeel van een universeel vaccinatieprogramma in de getroffen gebieden? Maken deze vaccins kans om ooit als reizigersvaccin het licht te zien? De toekomst zal het uitwijzen.

Literatuur

1. Cleton N, Koopmans M, Reuskens C. Medisch belangrijke arbovirusinfecties voor internationale reizigers. *Tijdschr Infectieziekten* 2013;8(6):185–96.
2. Lin L, Thomas S. Current dengue vaccine status. *Curr Trop Med Rep*. 2014;1:6–12.
3. Nieuwsflash Zorg en Gezondheid 17 april 2015; www.zorg-en-gezondheid.be/Nieuws/Geraadpleegd op 17 april 2015.
4. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:274–84.
5. Wressnigg N, Van der Velden M, Portsmouth D, Draxler W, O’rourke M, Richmond P, et al. An inactivated ross river virus vaccine is well tolerated and immunogenic in an adult population in a randomized phase 3 trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(3):267–73.
6. Visser L, Groen J. Gewrichtspijn en exantheem uit Australië, veroorzaakt door Ross-river-virus. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003;147(6):254–7.
7. Schleenvoigt B, Baier M, Hagel S, Forstner C, Kötsche R, Pletz M. Ross river virus infection in a Thuringian traveler returning from south-east Australia. *Infection* 2015;43(2):229–30.
8. Jones A, Lowry K, Aaskov J, Holmes E, Kitchen A. Molecular evolutionary dynamics of ross river virus and implications for vaccine efficacy. *J Gen Virol*. 2010;91:182–8.
9. Aichinger G, Ehrlich H, Aaskov J, Fritsch S, Thomasser C, Draxler W, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated whole virus vero cell-derived ross river virus vaccine: a randomized trial. *Vaccine* 2011;29:9376–84.
10. Weaver S, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1231–9.
11. Edelman R, Tacket C, Wasserman S, Bodison S, Perry J, Mangiafico J. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62(6):681–5.
12. Rudd P, Mahalingam S. Fighting back against chikungunya. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):488–9.
13. Chang L, Dowd K, Mendoza F, Sounders J, Sitar S, Plummer S, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2014;384:2046–52.
14. Powers A. Chikungunya virus control: is a vaccine on the horizon? *Lancet* 2014;384:2008–9.
15. Ramsauer K, Schwameis M, Firbas C, Müllner M, Putnak R, Thomas S, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):519–27.
16. Wilder-smith A, Macary P. Dengue: challenges for policy makers and vaccine developers. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16:404–11.
17. Thiry G, Hombach J, Constenia D, Carvalho A, Durbin A. New chapter unfolding in the fight against dengue with an unwritten ending. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:597–8.
18. Capeding M, Tran N, Hadinegoro S, Ismail H, Chotpitayasunondh TC, Chua M. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1358–65.
19. Villar L, Dayan G, Arredondo-Garcia J, Rivera D, Cunha R, Deseda C. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372:113–23.
20. Wilder-Smith A. Dengue vaccines: dawning at last? *Lancet* 2014;384:1327–9.
21. Thomas S. Preventing dengue – is the possibility now a reality? *N Engl J Med*. 2015;372:172–3.
22. Cholera vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Record* 2010;85:117–28.
23. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet* 2012;379:2466–76.
24. Pastor M, Pedraz JL, Esquisabel A. The state-of-the-art of approved and under-development cholera vaccines. *Vaccine* 2013;31:4069–78.

25. www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/medasso2014/medasso2014_NL_06.pdf. Geraadpleegd op 3 maart 2015.
26. www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINAL-draft_13_oct_v2.pdf. Geraadpleegd op 23 maart 2015.
27. Riedmann EM. The latest on PaxVax[®] and Gotovax AB's cholera vaccine candidates. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2142.
28. O'Ryan M, Vidal R, Del Canto F, Salazar JC, Montero D. Vaccines for viral and bacterial pathogens causing acute gastroenteritis: part I: overview, vaccines for enteric viruses and *Vibrio cholerae*. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(3):584–600. (epub).
29. Cohen MB, Giannella RA, Bean J, Taylor DN, Parker S, Hoepfer A, et al. Randomized, controlled human challenge study of the safety, immunogenicity, and protective efficacy of a single dose of Peru-15, a live attenuated oral cholera vaccine. *Infect Immun*. 2002;70:1965–70.
30. Chen WH, Garza J, Choquette M, Hawkins J, Hoepfer A, Bernstein DI, et al. Safety and immunogenicity of escalating dosages of a single oral administration of Peru-15 pCTB, a candidate live, attenuated vaccine against enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(1):129–35.
31. Kanungo S, Sen B, Ramamurthy T, Sur D, Manna B, Pazhani GP, et al. Safety and immunogenicity of a live oral recombinant cholera vaccine VA1.4: a randomized, placebo controlled trial in healthy adults in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS One* 2014;9(7):e99381.
32. Clemens JD, Shin S, Sah BK, Sack DA. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, redactie. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
33. Martin S, Lopez AL, Bellos A, Deen J, Ali M, Alberti K, et al. Post-licensure deployment of oral cholera vaccines: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2014;92(12):881–93.
34. Levine M. Typhoid fever vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, redactie. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
35. Waddington C, Darton T, Pollard A. The challenge of enteric fever. *J Infect*. 2014;68:38–50.
36. www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/medasso2014/medasso2014_NL_07.pdf. Geraadpleegd op 6 april 2015.
37. MacLennan C, Martin L, Micoli F. Vaccines against invasive *Salmonella* disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1478–93.
38. Marathe SA, Lahiri A, Negi VD, Chakravorthy D. Typhoid fever and vaccine development: a partially answered question. *Indian J Med Res*. 2012;135(2):161–9.
39. Thiem DT, Lin FY, Canh DG, Anh DD, Chu C, Hunt S, et al. The Vi conjugate vaccine is safe, elicits protective levels of IgG anti-Vi, and is compatible with routine infant vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(5):730–5.
40. Lin FY, Ho VA, Khiem HB, Trach DD, Bay PV, Thanh TC, et al. The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1263–9.
41. Van Damme P, Kafeja F, Anemona A, Basile V, Hilbert AK, De Coster I, et al. Safety, immunogenicity and dose ranging of a new Vi- CRM 197 conjugate vaccine against typhoid fever: randomized clinical testing in healthy adults. *PLoS One* 2011;6(9):e25398.
42. Bhutta ZA, Capeding MR, Bavdekar A, Marchetti E, Ariff S, Soofi SB, et al. Immunogenicity and safety of the Vi-CRM 197 conjugate vaccine against typhoid fever in adults, children, and infants in south and southeast Asia: results from 2 randomised, observer-blind, age de-escalation, phase-2 trials. *Lancet* 2014;14(2):119–29.
43. Lyon CE, Sadigh KS, Carmolli MP, Harro C, Sheldon E, Lindow JC, et al. In a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, the single oral dose typhoid vaccine, M01ZH09, is safe and immunogenic at doses up to 1.7×10^{10} colony-forming units. *Vaccine* 2010;28:3602–8.
44. Tinh Hien T, Thi Dung N, Thanh Truong N, Van Thanh N, Nguyen Bich Chan T, Van Minh Hoang N, et al. A randomized trial evaluating the safety and immunogenicity of the novel single oral dose typhoid vaccine M01ZH09 in healthy Vietnamese children. *PLoS One* 2010;5(7):e11778.

45. Tacket CO, Levine M. CVD908, CVD908-htrA, and CVD 909 live oral typhoid vaccines: a logical progression. *CID*. 2007;45(Suppl 1):20–3.
46. <http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-reports>. Geraadpleegd op 2 mei 2015.
47. Vastag B. Ebola vaccines tested in humans, monkeys. *JAMA*. 2004;291(5):549.
48. Ledgerwood JE, Costner P, Desai N, Holman L, Enama ME, Yamshchikov G, et al. A replication defective recombinant Ad5 vaccine expressing Ebola virus GP is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine* 2001;29:304–13.
49. Martin J, Sullivan NJ, Enama ME, Gordon IJ, Roederer M, Koup RA, et al. A DNA Vaccine for ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(11):1267–77.
50. Kanapathipillai R, Henao Restrepo AM, Fast P, Wood D, Dye C, Kieny MP, Moorthy V. Ebola vaccine – an urgent international priority. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2249–51.
51. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe – preliminary report. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa502924.
52. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Muñoz P, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine – preliminary report. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa414216.
53. Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, Novik L, Enama ME, Berkowitz NM, et al. Chimpanzee Adenovirus vector Ebola vaccine – preliminary report. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1410863.
54. Zhu FC, Hou LH, Li JX, Wu SP, Liu P, Zhang GR, et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2272–9. ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60553-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60553-0))
55. Marzi A, Falzarano D. An updated Ebola vaccine: immunogenic, but will it protect? *Lancet* 2015;385(9984):2229–30. ([http://dx.doi/10.1016/S0140-6736\(15\)60613-4](http://dx.doi/10.1016/S0140-6736(15)60613-4)).
56. Gates B. The next epidemic – lessons from Ebola. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1381–4.

Dr. A. Hens, onderzoeksarts, Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties, Vaccin- en Infectieziekten Instituut, Universiteit Antwerpen

Dr. V. Asselman, onderzoeksarts, Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties, Vaccin- en Infectieziekten Instituut, Universiteit Antwerpen

Dr. I. De Coster, onderzoeksarts, Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties, Vaccin- en Infectieziekten Instituut, Universiteit Antwerpen

Prof. P. Van Damme, arts-vaccinoloog, directeur Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties, voorzitter Vaccin- en Infectieziekten Instituut, gewoon hoogleraar Faculteit Geneeskunde & Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen

