

Artikelen

Elk jaar een nieuw griepvaccin

Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald?

A. Meijer, J. Timmermans, G.A. Donker, W. van der Hoek, G.F. Rimmelzwaan

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 griepepidemie. Het griepvaccin werkt alleen tegen infectie met griepvirus, en helpt de griepepidemie 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 griepepidemie 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 griepepidemie 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 griepepidemie 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 2 typen griepvirus, 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 griepepidemie veroorzaakt door meestal minstens 1 van de A-subtypen en 1 van de B-lijnen. (3) Welke dat zullen zijn is nauwelijks te voorspellen en daarom worden er 3 virussen opgenomen in het trivalente griepvaccin (A(H1N1)pdm09, A(H3N2) en 1 van de B-lijnen) en 4 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 21e 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 (3), 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. 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 1 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 1 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)

Metten 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 hemagglutineringsreactie (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 hemagglutinatie. Antistoffen tegen het hemagglutinine kunnen deze klontering remmen. Door de hoeveelheid frettenantistoffen te bepalen die nodig is om hemagglutinatie van een gestandaardiseerde hoeveelheid virus volledig te voorkomen – de hemagglutineringsremmingstiter – voor zowel het vaccinvirus als het circulerende virus, wordt een indicatie van de antigene gelijkheid van beide virussen verkregen. Is het verschil in hemagglutineringsremmingstiter tussen vaccinvirus en circulerend virus groter dan 4-voudig, 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 (European Medicines Agency) 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 het Milieu (RIVM) in Bilthoven en het Erasmus Medisch Centrum (ErasmusMC) 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 griepvaccinsamenstelling. 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 kippeneieren 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 geïmplementeerd 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 6 genoomsegmenten van een standaard virus (A/Puerto Rico/8/34) dat snel en in grote hoeveelheden in eieren vermeerdert. Vaak moet een WHO CC een mogelijk vaccinivirus opnieuw uit klinisch materiaal in ei isoleren, omdat de meeste NICs celkweek gebruiken voor virusisolatie 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 7 tot 8 maanden. Het tijdspad van de voorbereidende stappen en de stappen in het productieproces van het griepvaccin, staat met gedetailleerde toelichting weergegeven in Figuur 1 en Tabel 1.

Ondanks alle zorg die wordt besteed aan de selectie van vaccinvirussen kan de match van 1 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 seizoensepidemie dominant gaan circuleren en of de antigene eigenschappen van die griepvirussen nog steeds hetzelfde zullen zijn. Tijdens de seizoensepidemie 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 wereldhalfrond, 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 opgetre-

den, waardoor de match suboptimaal is geworden en er geen tijd meer was om nieuw vaccinvirus te maken.

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 griepepidemie. 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.

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 Fujianvariant van het A(H3N2)-griepvirus in 2003/2004. Toen was een passend vaccinvirus 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

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 Laboratorium diagnose, 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-vaccinavirussen												
Stap 6 Productie high-growth reassortant A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) virussen												
Stap 7 Antigene en genetische karakterisering van de (reassortant) vaccinavirussen												
Stap 8 Evaluatie van groei-eigenschappen van de vaccinavirussen												
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												

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). *In stap 1 tot en met 5 geven de donker- en lichtgrijze balken de periodes weer waarin de voorbereidende monitoringsactiviteiten en de selectie van kandidaat-vaccinavirussen zich concentreren. *In stap 6 tot en met 11 geven de zwarte en lichtgrijze balken de periodes weer in het productieproces van het vaccin zelf. *In de tijdlijn is zowel het proces voor het noordelijk halfmond (donkere balken; vaccinaviruselectie in februari) als het zuidelijk halfmond (lichte balken; vaccinaviruselectie in september) weergegeven. *Details van de stappen staan in Tabel 1.

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 frettensera 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 huidige 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 frettensera, 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.		
Stap 8	Evaluatie van groei-eigenschappen van de vaccinvirussen	3 weken/virus
Wordt parallel uitgevoerd door verschillende vaccinfabrikanten. Het kan gebeuren dat een (reassortant) vaccinvirus 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) vaccinvirus.		
Stap 9	Ontwikkeling van standaardisatie reagentia voor geïnactiveerde vaccins	6 weken
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 trials uitgevoerd worden om de immunogeniciteit en veiligheid van het vaccin te bevestigen. (5)		
Stap 10	Productie, kwaliteit controle, verpakken en distributie van vaccins	3 – 5 maanden
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.		
Stap 11	Lokale distributie en vaccinatie	1 – 2 maanden
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).		

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 griepvaccinatie van 2009, die werd veroorzaakt door A(H1N1)pdm09 griepvirus afkomstig uit varkens en waarvan het epicentrum Mexico was. (16)

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.

Auteurs

A. Meijer¹, J. Timmermans¹, G. A. Donker², W. van der Hoek¹, G. F. Rimmelzwaan³

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
2. NIVEL, Nationaal instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, Utrecht
3. Afdeling Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentie

adam.meijer@rivm.nl

Literatuur

1. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*. 2003; 21: 1776-1779.
2. Stöhr K, Bucher D, Colgate T, Wood J. Influenza virus surveillance, vaccine strain selection, and manufacture. *Methods Mol Biol*. 2012; 865: 147-162.
3. Meijer A, Rimmelzwaan GF, Dijkstra F, Donker GA. Actuele ontwikkelingen betreffende influenza; griepspotters in actie. *Tijdschr Infect* 2009; 4: 176-184.
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 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/VWP/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 :3907-3912.
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: 1541-1549.
8. Delabre RM, Salez N, Lemaitre M, Leruez-Ville M, de Lamballerie X, Carrat F. Antibody persistence and serological protection among seasonal 2007 influenza A(H1N1) infected subjects: Results from the FLUREC cohort study. *Vaccine*. 2015; 33: 7015-7021.
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 multi-center 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 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: 6852-6858.
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 influenzaseizoen 2003/2004. RIVM rapport 217617007/2006. Beschikbaar van: <http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/7232/1/217617007.pdf>. Geraadpleegd: 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 3 augustus 2016.

16. Koopmans MP, Meijer A, van der Lubben MI, et al. Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). I. – Overzicht van de relevant virologische aspecten. Ned Tijdschr Geneeskd. 2009; 153: A770.