

Nieuwe vogelgriep-vaccins in opkomst

TEKST EN BEELD TESSA LOUWERENS

Vogelgriepuitbraken zorgen niet alleen voor economische schade, ze vormen ook een bedreiging voor de volksgezondheid. Daarom is het belangrijk effectieve vaccins te ontwikkelen om snel te reageren op nieuwe uitbraken. Jeroen Kortekaas en Riks Maas, beiden werkzaam bij Wageningen Bioveterinary Research, vertellen over nieuwe vaccintechnologieën waar zij momenteel aan werken.

“Een universeel vaccin dat tegen alle influenzavirussen werkt is uiteindelijk de heilige graal”, zegt Jeroen Kortekaas, viroloog bij Wageningen Bioveterinary Research. Hij werkt samen met zijn collega's van Wageningen Bioveterinary Research aan nieuwe vaccintechnologieën. Om de zoveel tijd schrikt het onderwerp vogelgriep de pluimveesector op als er een besmetting wordt geconstateerd op een bedrijf. Meestal gaat dat om laagpathogene aviariaire influenza (LPAI) die wordt geïntroduceerd door wilde vogels. “De zeer ziekmakende hoogpathogene virussen zijn altijd van het H5- of H7-subtype”, vertelt Riks Maas, afdelingshoofd Virologie bij Wageningen Bioveterinary Research. “De reden dat ook de laagpathogene varianten van deze subtypes ons zorgen baren, is dat ze mogelijk kunnen muteren naar een hoogpathogene variant.” Volgens Maas is vogelgriep nergens ter wereld zo goed gecontroleerd als in Nederland. “Dat komt met name door de uitgebreide monitoring

en omdat er een goed ‘early warning’-systeem bestaat.” Momenteel wordt een pluimveebedrijf in Nederland geruimd op het moment dat circulatie van influenzavirussen van subtype H5 en H7 wordt vastgesteld. Dat geldt ook voor uitbraken die door laagpathogene varianten worden veroorzaakt. Dit doden van gezonde dieren leidt tot veel maatschappelijke discussie. De Raad voor Dieraangelegenheden presenteerde recent haar nieuwe ‘zienswijze ruimings- en vaccinatiebeleid bij uitbraken van dierziekten.’ De raad adviseert daarin onder andere te onderzoeken of het mogelijk is pluimveebedrijven niet meer te ruimen in geval van een uitbraak met laagpathogene AI. Een ander advies is dat er gewerkt moet worden aan vaccins.

HAKEN EN OGEN

Want hoewel vaccineren van pluimvee momenteel wel mogelijk is, zitten er nog veel haken en ogen aan. Er zijn geïnactiveerde vaccins ontwikkeld voor het H7- en het H5-subtype. Deze vaccins zijn echter beperkt inzetbaar. “Het nadeel van geïnactiveerde vaccins is dat ze niet geschikt zijn voor nood-vaccinatie in het geval van een uitbraak, waarbij in korte tijd grote hoeveelheden dieren gevaccineerd moeten worden”, zegt Kortekaas. “Bij gebruik van een geïnactiveerd vaccin moet elke kip individueel gevaccineerd worden, liefst twee keer. Dat is in korte tijd niet haalbaar.” Verder is een uitgebreide administratie nodig,



Jeroen Kortekaas (links) en Riks Maas.

om te garanderen dat de vaccinatie beperkt blijft tot de aangewezen doelgroep, goed wordt uitgevoerd en het gewenste effect heeft. Daarnaast beschermen deze vaccins meestal maar tegen één bepaald subtype van het virus. “De huidige vaccins richten zich namelijk op het stimuleren van een antilichaamrespons tegen het hemagglutinine (HA)-eiwit van het virus”, vertelt Kortekaas. “Het nadeel is dat virussen telkens veranderen en het is moeilijk te voorspellen welk vogelgriepvirus zal gaan uitbreken. Als het virus in het vaccin afwijkt van het uitbraakvirus, bestaat bovendien de kans dat het vaccin niet optimaal werkt. Dan worden enkel de klinische symptomen verminderd en niet de virusvermeerdering in de dieren, waardoor het virus ongemerkt in de populatie kan blijven spreiden en het lastig wordt een uitbraak tijdig te detecteren.” Daar komt nog bij dat de beschikbaarheid van een vaccin niet per se een oplossing biedt, omdat het vaccineren lang duurt en het virus sneller kan spreiden dan dat de dieren immuniteit opbouwen. Dit duurt namelijk zo’n één à twee weken. Noodvaccinatie zal volgens Kortekaas dan ook niet altijd effectief zijn als het virus al in Nederland is. “Het zou zinvoller zijn de kippen in pluimvee-dichte gebieden in Nederland alvast te vaccineren als we zien dat er een uitbraak in een ander Europees land is.” Er is volgens Maas nog een andere belangrijke reden waarom pluimveehouders terughoudend zijn met vaccinatie. “Ze zijn bang dat ze de producten van hun gevaccineerde dieren niet meer kunnen exporteren.” Want hoewel producten van gevaccineerde dieren niet gelabeld hoeven te worden, vragen afnemers in Europese landen, waaronder ook Duitsland, de garantie dat de producten niet afkomstig zijn van gevaccineerde dieren. De reden is dat ze bang zijn dat, ondanks vaccinatie, toch onopgemerkt virussen aanwezig zijn in geïmporteerde dieren of de producten.

Hoewel de vaccins wel beschikbaar zijn, wordt er in Nederland en de rest van Europa om bovengenoemde redenen maar zeer beperkt gebruik van gemaakt. Terwijl vogelgriep wel een belangrijke dreiging vormt. Niet alleen vanwege de economische gevolgen van een uitbraak, maar ook vanwege de risico’s voor de volksgezondheid. Want de meeste dodelijke besmettingen met vogelgriep bij mensen worden in de praktijk veroorzaakt door contact met besmette vogels.

NIEUWE VACCINS ONTWIKKELEN

Dit zoönotische risico zorgt ervoor dat er meer druk ligt op het ontwikkelen van effectieve vaccins. Kortekaas: “Een belangrijke voorwaarde voor een vogelgriepvaccin is dat het geschikt is voor massa-applicatie, dus bijvoorbeeld in spray-vorm of via drinkwater. Dat betekent dat je in principe een levend vaccin nodig hebt.” Levend-verzwakte vogelgriepvirussen worden niet gebruikt voor vaccinatie, uit angst dat deze bij een co-infectie met een veldstam via uitwisseling van genen kunnen veranderen in een virulente stam. Kortekaas: “Eén van de mogelijkheden om dit probleem te omzeilen, is het gebruik van geïnactiveerde influenzavaccins in poedervorm. Onder experimentele omstandigheden is het mogelijk kippen daarmee te vaccineren door ze dit poeder te laten inademen. In de praktijk is dit echter lastig te realiseren in stallen met duizenden kippen.” Een andere oplossing is een levend vectorvaccin te maken. Hierbij wordt een ander type verzwakt virus gebruikt, waarin het gen is ingebouwd dat codeert voor het hemagglutinine (HA)-eiwit van het influenzavirus. Wanneer het vectorvirus de cellen van de vogels infecteert, worden deze eiwitten geproduceerd en die wekken een immuunrespons op tegen het vogelgriepvirus. “Het vectorvirus is verder niet in staat om te spreiden en is daarom helemaal veilig”, vertelt Kortekaas. Een veelbelovende vector is een vaccinstam van het Newcastle disease virus (NDV). Kortekaas: “Er bestaan al vaccins gebaseerd op levend-verzwakt NDV, die geschikt zijn voor massa-applicatie. Als die aangepast worden, krijg je een vaccin dat niet alleen beschermt tegen Newcastle disease, maar ook tegen vogelgriep.” Het probleem is echter dat pluimvee momenteel verplicht wordt gevaccineerd met levend verzwakt NDV, waardoor de NDV-gebaseerde vectorvaccins niet goed aanslaan omdat er dan een immuunrespons optreedt tegen de vector. Naast deze vectorvaccins, is het ook mogelijk synthetische vaccins te produceren. Daarbij worden bijvoorbeeld bepaalde lipiden gebruikt om de genetische code van het HA-eiwit te verpakken. Dan komt er geen levend virus meer aan te pas. “Het voordeel is dat deze vaccins heel veilig zijn en dat je ze snel kunt maken en opschalen”, zegt Kortekaas. “Daar staat tegenover dat de productie erg duur is en dat ze op dit moment nog niet geschikt zijn voor massa-applicatie.” De synthetische vaccins hebben momenteel wel potentie voor humane toepassing, zo wordt gewerkt aan synthe-



Jeroen Kortekaas (links) en Rijs Maas.

tische vaccins tegen bijvoorbeeld Zikavirus en Ebola, maar veterinaire toepassing laat voorlopig nog op zich wachten. De platform-technologie (met gebruik van vectoren) is echter volgens Kortekaas zeer veelbelovend. “Een belangrijk voordeel is dat je hiermee heel snel kunt reageren op uitbraken. Het is een soort ‘plug-and-play’, waarbij je gemakkelijk verschillende hemagglutininegenen van het influenzavirus kunt verwisselen, zodat het vaccin aansluit op het virus wat op dat moment circuleert. Het is bovendien optimaal veilig.”

TECHNOLOGIE LOOPT VOOR OP WETGEVING

Het grootste probleem is dat de regelgeving op het moment mijlen achterloopt op de technologische ontwikkelingen. Maas: “Technologisch zijn we al zo ver dat we heel snel nieuwe effectieve vaccins kunnen maken. Maar het probleem is dat de meest veelbelovende technieken in Europa onder de GMO-wetgeving vallen.” Dat betekent dat ze aan extra strenge regels moeten voldoen. Zo moet iedere lidstaat het gebruik eerst goedkeuren. Het registreren van een GMO-vaccin duurt vaak meerdere jaren, vertelt Kortekaas. “En dat is veel te lang, want een uitbraak kan zich al in een paar maanden door heel Europa verspreiden. Zo lopen we altijd achter de feiten aan.” Bovendien moet voor iedere aanpassing, bijvoorbeeld het inbouwen van een ander hemagglutinine-gen, opnieuw het hele proces worden doorlopen. Kortekaas: “In de Verenigde Staten is dat bijvoorbeeld anders, als daar een uitbraak is van een nieuwe stam dan is binnen een paar weken een nieuw vaccin klaar voor toepassing in het veld. In Europa duurt dat vele maanden tot meer dan een jaar.” Maas is het hiermee eens. “De regelgeving moet worden aangepast, zodat we snel kunnen inspelen op

nieuwe virussen. Want we willen de technologie wel tot onze beschikking hebben, zeker op het moment dat een virus ook zoönotische potentie heeft. Om te kunnen innoveren moet de regelgeving meebewegen met de wetenschappelijke ontwikkelingen.” Dit doel sluit aan bij het vijfjarige Zoonotic Anticipation and Preparedness Initiative (ZAPI), waar Wageningen Bioveterinary Research aan deelneemt. Dit consortium wil ervoor zorgen dat sneller kan worden gereageerd op nieuwe uitbraken. Platformtechnologie kan daar aan bijdragen. Humaan is de regelgeving volgens Kortekaas al verder dan veterinaire. “Maar als het goed is, wordt platformtechnologie binnenkort ook in de veterinaire regelgeving opgenomen. Ook in het kader van ‘One Health’ is dat een belangrijke ontwikkeling, want op technologisch gebied loopt de veterinaire innovatie op het gebied van vaccinatie op dit moment voorop. En deze kennis kan mogelijk ook weer leiden tot de ontwikkeling van nieuwe humane vaccins.

	VOORDEEL	NADEEL
Geïnactiveerd vaccin	Bestaand en veilig	Individuele toediening
Levend verzwakt vaccin	Massa applicatie	Veiligheid
Vector vaccin	Massa applicatie	Werkzaamheid te optimaliseren
Synthetisch vaccin	Snelle productie en aanpassing mogelijk	Kosten