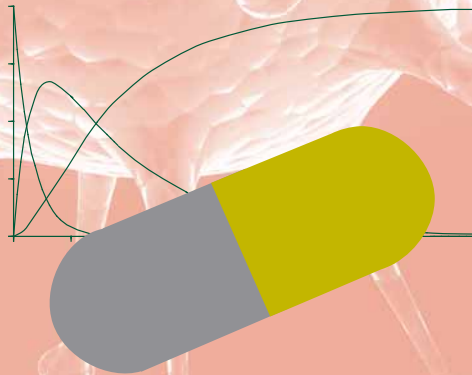


27^e Anselmus Colloquium

kleine gastjes, grote ziek(t)en

preventie en behandeling
van
virale infecties



stichting organisatie

Anselmus Colloquium



Anselmus Colloquium

Kleine gastjes, grote ziek(t)en
preventie en behandeling van virale infecties

Samenstellers

EML Jansen en C Oussoren

Anselmus

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 71: 715-718 (1934)

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

Zie ook: www.anselmuscoquium.org.

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EJ van Hoogdaem	PRA International
EML Jansen, MSc	Tiofarma BV
R Kalicharan, MSc	UMC Utrecht
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Hall Allergy bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

Kleine gastjes, grote ziek(t)en

Preventie en behandeling van virale infecties

Samenstellers: EML Jansen en C Oussoren

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2015)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-26-4

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder

Houten, september 2015

Layout en druk Gildeprint - Enschede

Omslagontwerp studio Care Graphics Utrecht

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

INLEIDING IN DE VIROLOGIE dr JL Murk	4
AANGRIJPINGS-PUNTEN VAN ANTIRETROVIRALE MIDDELEN EN HET ONTSTAAN VAN RESISTENTIE – FOCUS OP HIV EN HCV EJ Smolders, MSc, en dr R ter Heine	20
DE ONTWIKKELING VAN NIEUWE VACCINS: HOE MOEILIK KAN HET ZIJN? PC Soema, MSc	32
VACCINATIES: ONZEKERHEID OVER VEILIGHEID EN (KOSTEN) EFFECTIVITEIT? dr HC Rümke	52
TOEDIENINGSROUTES EN -VORMEN VAN ANTIVIRALE MIDDELEN prof. dr G Van den Mooter	74
GENEESMIDDELEN BIJ HIV EN HCV – PRAKTISCHE INFORMATIE VOOR DE APOTHEKER J Verdijk, MSc	94

DR JL MURK



Jean-Luc Murk studeerde geneeskunde aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) en verrichtte daar ook promotieonderzoek in de celbiologie. Daarna specialiseerde hij zich als arts-microbioloog in het VU medisch centrum en ontwikkelde hij van 2011 -2013 zijn aandachtsgebied virologie bij de afdeling virologie van het Erasmus medisch centrum in Rotterdam, onder leiding van prof. dr Albert Osterhaus. Sinds 2013 is hij werkzaam als arts-microbioloog/viroloog in het UMCU en vanaf augustus 2015 is hij daarnaast aangesteld als afdelingshoofd van de afdeling respiratoire en enterale virussen (REV) bij het RIVM. Jean-Luc doet onder andere onderzoek naar de biologie van polyomavirussen en zoekt naar mogelijkheden om polyomavirusinfecties te remmen.

JL Murk

Introductie

Virussen zijn wereldwijd de meest voorkomende veroorzakers van infectieziekten. Ze veroorzaken niet alleen infecties bij mensen, maar bij levende wezens in alle domeinen van het leven. Er zijn dus virussen die archaea en bacteriën (de prokaryoten) infecteren, eencelligen, schimmels, planten en dieren. Waarschijnlijk heeft iedere soort levende wezens zijn 'eigen' virussen, dat wil zeggen virussen die selectief die soort kunnen infecteren.

Virussen worden over het algemeen niet gerekend tot de levende wezens of micro-organismen, omdat ze de kenmerken missen die levende wezens onderscheiden van levenloze materie. Virussen hebben bijvoorbeeld geen eigen metabolisme en krijgen geen nakomelingen, als je een nakomeling definieert als een nieuw individu dat organische componenten bevat die ooit deel uitmaakten van de ouder. Een door een virus geïnfecteerde cel maakt nieuwe virusdeeltjes uit losse componenten, waarbij in principe geen enkele component van de nakomeling deel heeft uitgemaakt van het virus dat de infectie veroorzaakte.

Het lijkt erop dat virussen net zo lang bestaan als het leven op aarde. De relatie tussen virussen en hun gastheren is buitengewoon complex. Menselijk en dierlijk DNA bevat bijvoorbeeld talrijke sporen van virusinfecties in het verleden. Hoewel virussen op onvergelykbare wijze ziekte en dood hebben veroorzaakt, is de genetische code van levende wezens waarschijnlijk ook door virussen verrijkt en lijkt het te simplistisch om virussen alleen als destructieve invloed te bestempelen.

Hoewel virussen meer dan honderd jaar geleden zijn ontdekt, begint het tijdperk van ontdekking nu pas echt, omdat het voorheen technisch nog niet mogelijk was om alle virussen te ontdekken. Naar verwachting zullen de komende decennia ontelbaar veel nieuwe virussen worden ontdekt en zal duidelijk worden welke vormende rol virussen wellicht hebben gehad in de ontwikkeling van het leven op aarde.

Historie

Infectieziekten die door virussen worden veroorzaakt, zoals poliomyelitis of de pokken, zijn al sinds mensenheugenis bekend. Pas aan het eind van de 19^e eeuw kwamen wetenschappers de virussen op het spoor als ziekteverwekkers die zich onderscheidten van bacteriën. De Russische onderzoeker Dmitri Ivanofski en de

Nederlander Martinus Willem Beijerinck worden beschouwd als de ontdekkers van virussen. Zij ontdekten dat een ziekte van tabaksplanten veroorzaakt wordt door een pathogeen dat kleiner is dan bacteriën. Van bacteriële infecties was bekend dat het ziekmakende vermogen van besmette vloeistoffen verdwijnt als deze door een zeer fijn filter wordt geperst. Vloeistoffen met het tabaksmozaïekvirus bleven echter infectieus na filtratie. Beijerinck paste de term virus, afgeleid van het Latijnse woord voor gif, toe op deze 'filtreerbare agentia'. Het woord virus werd voorheen gebruikt als algemene term voor ziekteverwekkers. Beijerinck noemde zijn ziekteverwekker ook 'contagium vivum fluidum', omdat hij geloofde dat de vloeistof zelf ziekmakend was. In tegenstelling tot de huidige betekenis van het woord virus geloofde hij dus niet dat submicroscopische partikels ('virusdeeltjes') in de vloeistof de ziekte overdragen. Het zou meer dan 25 jaar duren voordat duidelijk werd dat infectieuze deeltjes verantwoordelijk zijn voor het ziekmakend vermogen van de filtreerbare agentia. Uiteindelijk was het de ontwikkeling van de elektronenmicroscopie (EM) door Ruska en Knoll (1931) die het mogelijk maakte om de virusdeeltjes zichtbaar te maken. Hierdoor werden in hoog tempo nieuwe virussen ontdekt. Het tabaksmozaïekvirus werd in 1939 voor het eerst in de EM gezien.

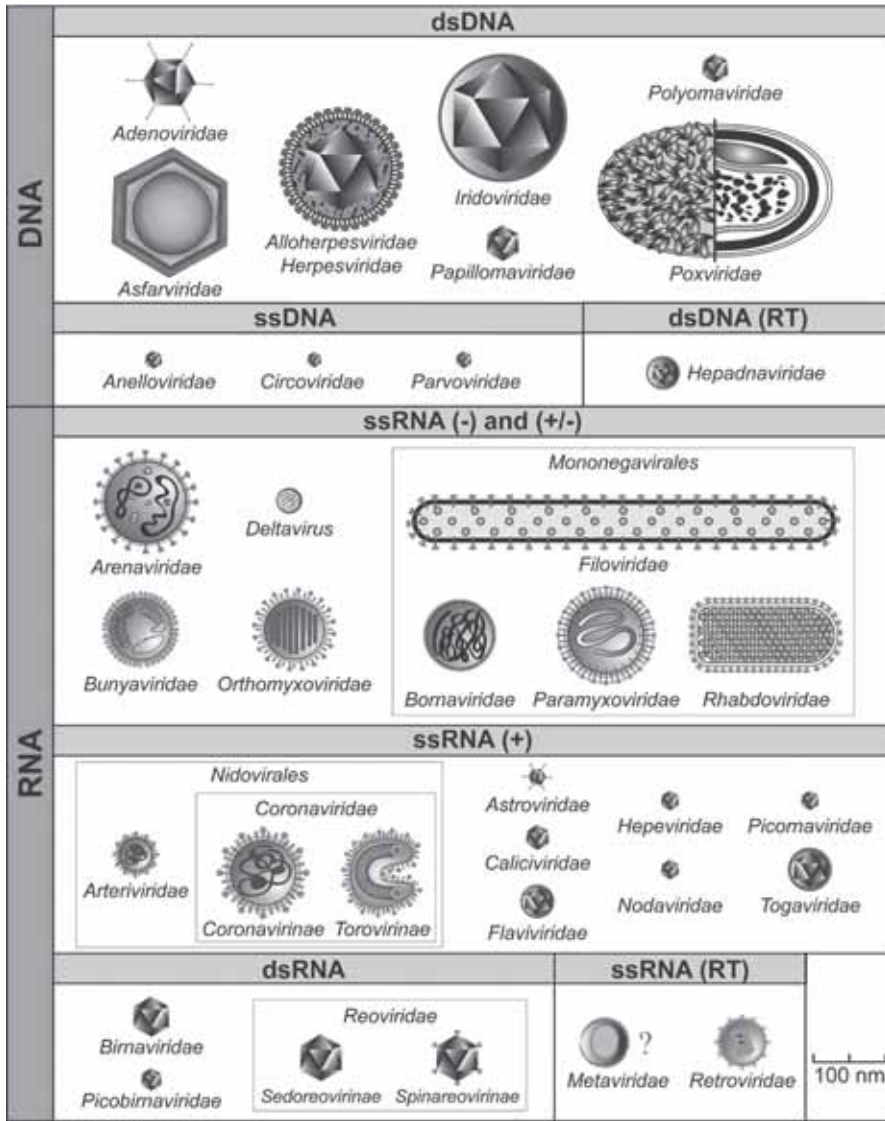
Louis Pasteur had in de 19^e eeuw het gebruik van proefdieren geïntroduceerd voor het bestuderen van infectieziekten. Proefdieren, in het bijzonder pasgeboren muizen, bleken uitermate geschikt om te onderzoeken of lichaamsmateriaal ziekmakende virussen bevat. Later ontdekte men dat sommige virussen zonder proefdier vermeerderd ('gekweekt') kunnen worden in bevruchtte kippeneieren en celculturen. Elektronenmicroscopie en virale kweek werden de belangrijkste manieren om virusinfecties te diagnosticeren. Helaas konden veel virusinfecties met deze technieken niet worden opgepikt vanwege de beperkte gevoeligheid. Voor virale detectie met de EM zijn ongeveer 100.000 partikels per milliliter nodig. Daarbij zijn de viruspartikels bij de meeste infecties alleen aantoonbaar in het acute stadium van de ziekte en presenteert de patiënt zich vaak te laat. Kweektechnieken zijn beperkt toepasbaar, omdat voor veel virussen niet bekend was en is hoe deze gekweekt kunnen worden.

In de tweede helft van de vorige eeuw ontdekte men dat virusinfecties konden worden opgespoord door virusspecifieke antistoffen te detecteren. Aanwezigheid van antistoffen duidt op een (doorgemaakte) infectie. De virale diagnostiek heeft een grote vlucht genomen met de ontwikkeling van moleculaire technieken, met name de polymerasekettingreactie (PCR, *polymerase chain reaction*) in de jaren 80. De PCR-reactie maakt het mogelijk om onafhankelijk van levende cellen het genetische materiaal van virussen te vermenigvuldigen om de aanwezigheid van het virus aan te tonen.

Dit maakte virusdetectie snel en buitengewoon gevoelig (één stukje viraal genoom is in principe voldoende). Om de PCR-reactie in gang te zetten moet echter (tenminste een deel van) de genetische code van het virus bekend zijn. De PCR-techniek is dus voornamelijk een methode om de aanwezigheid van bekende virussen op te sporen. Met de ontwikkeling van *next generation sequencing* (NGS) technieken is het nu ook mogelijk om genetisch materiaal met een volkomen onbekende sequentie te detecteren. Met NGS worden tegenwoordig aan de lopende band nieuwe virussen ontdekt, waarbij overigens aanvullend onderzoek met andere methoden noodzakelijk is om te achterhalen wat de klinische relevantie van de vindingen is.

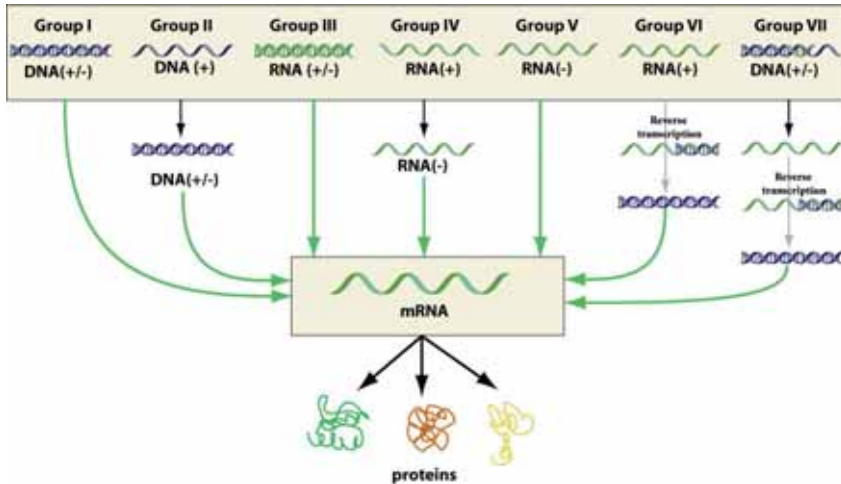
Opbouw en classificatie van virussen

Virussen komen voor in uiteenlopende vormen en zijn in hun opbouw veel eenvoudiger dan de cellen van levende wezens. Ze zijn bolvormig, filamenteus of hebben een complexere structuur. Sommige virussen worden omgeven door een lipide membraan, te vergelijken met een celmembraan, en worden virussen met envelop genoemd. De grootte van virussen varieert van ongeveer 20 nanometer tot meer dan een micrometer voor de grootste virussen (de mimivirussen). De meeste virussen hebben een diameter van minder dan 500 nanometer en zijn daarmee een stuk kleiner dan bacteriën, hoewel enkele soorten bacteriën ook kleiner dan 500 nm zijn. In figuur 1 zijn de belangrijkste virusfamilies te zien die vertebraten infecteren. Ieder virus bevat tenminste wat genetisch materiaal dat omgeven is door enkele eiwitten. Het genetisch materiaal van virussen kan uit één stuk continue code bestaan of verdeeld zijn over meerdere afzonderlijke segmenten, conceptueel te vergelijken met een of meerdere chromosomen. Het kan aanwezig zijn in de vorm van een lineaire streng met vrije uiteinden of als cirkel. Virussen hebben over het algemeen een genoom dat tussen de 3000 – 30.000 baseparen lang is, hoewel er ook virussen zijn met een groter genoom. Er bestaat een relatie tussen de lengte van het genoom en de grootte van het virus. Een viruspartikel moet groot genoeg zijn om het genetisch materiaal te kunnen verpakken, maar zal meestal niet veel overtollige ruimte bevatten. Het type genetisch materiaal dat het virus bevat en de wijze waarop messenger RNA (mRNA) wordt gevormd, is de basis voor de indeling virussen in klassen volgens het Baltimore classificatiesysteem.



Figuur 1. Overzicht van de morfologie van virusfamilies die vertebraten infecteren (weergave op relatieve schaal). De virussen zijn gegroepeerd op basis van de Baltimore klasse. Virussen met een envelop worden omgeven door een strakke lijn, virussen zonder envelop worden aan de buitenzijde begrensd door rechte vlakken.

Bron: *Virus Taxonomy, ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Part I Introduction*, pagina 20. Editors: Andrew M.Q. King, Michael J. Adams, Eric B. Carstens en Elliot J. Lefkowitz. 2012, Elsevier Academic Press. ISBN: 978-0-12-384684-6.



Figuur 2. Overzicht van de zeven Baltimore klassen waarin virussen worden onderverdeeld. Onder iedere klasse wordt vermeldt welk type genetisch materiaal de viruspartikels bevatten, daaronder volgen eventuele intermediairen die gevormd worden voordat mRNA wordt gegenereerd. Paarse streng = DNA, groene streng = RNA. + positieve streng. - negatieve streng.

Bron: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/254.html

In figuur 2 zijn de zeven Baltimore klassen (ook groepen genoemd) weergegeven. De virussen in figuur 1 zijn ook gegroepeerd op basis van Baltimore klassen. De Baltimoren klasse wordt gezien als het hoogste hiërarchische niveau van classificatie. Daarnaast worden virussen geordend op het niveau van orde, familie, subfamilie, genus en species. De 'International Committee on Taxonomy of Viruses' (ICTV) is verantwoordelijk voor classificatie en nomenclatuur van virussen tot op het niveau van de species.

Het genetisch materiaal van een virus kan DNA of RNA zijn; we spreken van DNA- en RNA-virussen. Viraal DNA kan net als menselijk DNA uit twee complementaire strengen bestaan (= *double stranded* DNA of dsDNA, Baltimore klasse I) of uit een enkelvoudige streng van nucleïnezuur (*single stranded* DNA of ssDNA, Baltimore klasse II). Hetzelfde geldt voor de RNA-virussen, die dsRNA (Baltimore klasse III) en ssRNA kunnen bevatten.

Bij de ssRNA-virussen is het belangrijk om onderscheid te maken tussen de virussen met een positieve en negatieve RNA-streng. Dit onderscheid wordt gebruikt om aan te geven of de RNA-sequentie in de viruspartikels overeenkomt met de mRNA-sequentie (positieve streng, Baltimore klasse IV) of dat de sequentie van de complementaire RNA-streng die nog moet worden gevormd, overeen komt met de mRNA-sequentie

(bij een negatieve RNA-streng, Baltimore klasse V). In principe kan een positieve RNA-streng meteen door ribosomen van de gastheer vertaald worden in eiwit. In de praktijk worden bij RNA-virussen met positieve streng eerst een groot aantal (complementaire) negatieve RNA-strengen gevormd als intermediair voor de vorming van mRNA. Bij negatieve RNA-strengen kan de complementaire streng direct dienst doen als mRNA. Bij sommige virussen wordt soms de positieve RNA-streng, anders de negatieve RNA-streng in het virusdeeltje verpakt. Deze virussen worden gerekend tot de virussen met negatieve RNA-streng.

De virussen waarbij het genoom van RNA naar DNA wordt vertaald met behulp van hun RNA-afhankelijke DNA-polymerase, ook wel reverse transcriptase (RT) genoemd, worden gegroepeerd in Baltimore klassen VI en VII. Retrovirussen zoals HIV (Baltimore klasse VI) bevatten RNA en maken met behulp van RT een DNA-streng. Dit dient als intermediair voor de vorming van mRNA en de RNA-ketens die in nieuwe viruspartikels worden verpakt. Het hepatitis B virus (Baltimore klasse VII) bevat circulair DNA en gebruikt een RNA-streng als intermediair voor de vorming van nieuwe DNA-strengen in viruspartikels.

De RNA-virussen vormen de grootste en meest diverse groep virussen die mensen infecteren. Over het algemeen muteren RNA-virussen sneller dan DNA-virussen. Bij RNA-virussen bestaat waarschijnlijk een relatie tussen de lengte van het genoom en de mutatiefrequentie (hoe korter het genoom, hoe hoger de mutatiefrequentie). De mutatiefrequentie wordt bepaald door het virale polymerase dat verantwoordelijk is voor replicatie van het virale genoom. De mutatiefrequentie van een viraal polymerase verschilt tussen virusfamilies en is vermoedelijk optimaal voor ieder virusspecies. Sommige virussen hebben een nauwkeurig polymerase nodig dat vrijwel geen mutaties toelaat om de al optimale code zo goed mogelijk te preservareren. Andere virussen zijn voor hun verspreiding juist afhankelijk van een onnauwkeurig polymerase, zodat replicatie leidt tot een grote diversiteit aan mutanten (verwante virussen). We spreken in dit geval van een virus quasi-species, omdat de genetische code van een dergelijk virusspecies geen vast gegeven is en de hele wolk van gemuteerde virussen noodzakelijk is voor effectieve verspreiding van het virus. De grote hoeveelheid verschillende mutanten maakt het voor het afweersysteem moeilijker om de virusinfectie te bestrijden en geeft virussen de kans om meer celtypen te infecteren, omdat de mutaties kunnen zorgen voor verandering van de receptorspecificiteit (de cellulaire receptor waaraan het virus bindt om de cel te infecteren).

Het genoom van virussen is over het algemeen extreem compact (zo kort mogelijk / geen onnodige sequenties) en codeert meestal voor slechts enkele eiwitten. Het komt vaak voor dat de codering zo efficiënt is dat dezelfde sequenties coderen voor meerdere virale eiwitten, dat wil zeggen dat genen elkaar overlappen. Virale genen coderen voor structurele en niet-structurele eiwitten. De structurele eiwitten vormen de structuur van het virus, bijvoorbeeld de virale capsid-eiwitten waaruit het kapsel van het virus bestaat of de eiwitten die de genetische code stabiliseren. Eiwitten van de gastheer, waarvoor het virus dus zelf niet codeert, kunnen overigens meedoen als structureel eiwit en essentieel zijn voor het virus. De niet-structurele eiwitten van virussen spelen vaak een rol in de virale replicatiecyclus of hebben een immuunmodulerende werking. Het virale polymerase en virale protease zijn voorbeelden van veel voorkomende niet-structurele eiwitten. Proteases zorgen voor de vorming van functionele virale eiwitten uit voorlopereiwitten.

De bovengenoemde eigenschappen van virussen leveren belangrijke praktische inzichten op. Hiermee kunnen we bijvoorbeeld verklaren dat virussen met envelop veel fragieler zijn dan virussen zonder, omdat een lipide membraan snel kapot gaat. Daardoor zijn virussen met envelop vanzelfsprekend zeer gevoelig voor detergentia (bijvoorbeeld zeep) of antiseptische middelen (alcohol of chlooroplossingen). Zeep en alcohol zijn over het algemeen minder, of helemaal niet effectief tegen virussen zonder envelop. Antiseptische chloorverbindingen inactiveren alle virussen, vermoedelijke vanwege het denaturerende effect op virale eiwitten. De aanwezigheid van een envelop geeft ook inzicht in de route die het virus volgt om een cel te infecteren en na vermenigvuldiging te verlaten. Een envelop maakt het voor het virus namelijk relatief eenvoudig om een cel te infecteren, omdat slechts een fusie van de virale envelop met een celmembraan van de gastheercel noodzakelijk is om de inhoud van het virus af te leveren. De aard van het genetisch materiaal van een virus heeft een grote voorspellende waarde voor de intracellulaire replicatiestrategie van het virus. In het viruspartikel van een virus met negatieve RNA-streng moet een polymerase-enzym verpakt zijn, omdat eiwittranslatie alleen kan plaatsvinden vanaf de complementaire streng en de gastheercel geen enzym heeft dat RNA-strengen kopieert. De retrovirussen hebben een RT-enzym nodig om vanuit de eigen RNA-keten de benodigde DNA-streng te vormen. Deze voorbeelden illustreren dat kennis van de classificatie van virussen nuttig is om te begrijpen wat logische aangrijpingspunten zijn voor (de ontwikkeling van) antivirale middelen. Het is ook essentieel voor de ontwikkeling van een diagnostische moleculaire test / PCR om te weten of RNA of DNA gedetecteerd moet worden.

Transmissieroutes van virussen

Virusinfecties kunnen op uiteenlopende manieren worden opgelopen en iedere virussoort heeft zijn eigen repertoire aan transmissieroutes. Sommige virusinfecties worden opgelopen wanneer het virus direct in contact komt met de huid, zoals het geval is bij de humaan papillomavirussen (HPV) die wratten veroorzaken. Een veel voorkomende ingang voor virussen is contact met slijmvliezen. Daarbij kan het gaan om ogen en luchtwegen (respiratoire virussen), slijmvliezen uit de tractus digestivus (gastro-enteritis virussen), of slijmvliezen van de genitalia en eventueel urinewegen (seksueel overdraagbare virusinfecties). De handen spelen vaak een belangrijke rol in het besmetten van de slijmvliezen. Sommige virussen, zoals het influenzavirus, mazelenvirus of het varicella zostervirus, worden zeer effectief overgebracht via de lucht. Het mazelenvirus kan meer dan een uur in de lucht blijven zweven en mensen besmetten nadat de zieke de ruimte heeft verlaten. Er bestaan ook virussen die uitsluitend worden overgedragen via bloed-bloed contact (bijvoorbeeld hepatitis C virus), waarbij niet alleen gedacht moet worden aan overdracht via bloedtransfusies, naalden of verwondingen in het kader van ruwe geslachtsgemeenschap, maar ook aan verticale transmissie tijdens de partus. Virussen kunnen voor transmissie afhankelijk zijn van een zogenaamde vector, zoals een mug of een teek (arthropod borne viruses of arbovirussen, bijvoorbeeld dengue virus). Soms bezit het virus het vermogen om de gastheer aan te zetten tot gedrag dat transmissie bevordert, zoals het geval is bij het rabiesvirus dat hondsdolheid veroorzaakt. Kennis van de transmissieroutes van virussen is nodig om adequate beschermende maatregelen te kunnen nemen als een virusinfectie wordt vermoed of aangetoond.

Pathogenese van virusinfecties

De wijze waarop virussen ziekte veroorzaken, is even divers als de variatie aan virussen. Sommige virussen veroorzaken alleen sterk gelokaliseerde infecties, zoals wratten (HPV). Veel virussen veroorzaken infecties die zich voornamelijk beperken tot één orgaansysteem (bijvoorbeeld infecties gelimiteerd tot de bovenste luchtwegen). Er bestaan ook virussen die systemische infecties veroorzaken (bijvoorbeeld infecties met humaan cytomegalovirus). Zie tabel 1 voor een kort overzicht van de bekendste virussen die mensen infecteren en de ziektebeelden die ze veroorzaken. Bij de meeste virusinfecties verblijft het virus tijdelijk in de gastheer - dat wil zeggen dat het virus aanwezig is totdat het immuunsysteem de virusinfectie heeft geklaard.

Er zijn ook virussen die zorgen voor een permanente infectie van de gastheer. Dat is het geval bij de meeste DNA-virussen en bij enkele RNA-virussen. Het levenslange dragerschap kan bestaan in de vorm van een latente of chronische infectie (virus zonder aantoonbare replicatie versus continue virusproductie). Latente virusinfecties kunnen opvlammen als gevolg van specifieke prikkels of onderdrukking van het immuunsysteem. De koortslip die ontstaat als gevolg van reactivatie van herpes simplexvirus is hier een voorbeeld van.

Virusinfecties kunnen aanleiding zijn voor het ontstaan van ziekte / ziekteverschijnselen door de directe schade die het virus aanricht, bijvoorbeeld ten gevolge van celdood van geïnfecteerde cellen. Sommige virussen leiden indirect tot ziekte, bijvoorbeeld wanneer een virusinfectie een bijdrage levert aan de maligne ontaarding van cellen. Op het moment dat de maligniteit aan het licht komt, hoeft het virus niet eens meer aanwezig te zijn (*'hit and run'*). Tot slot kunnen ziekteverschijnselen worden veroorzaakt door de immunologische reactie die in gang wordt gezet door de virusinfectie. In het laatste geval ontstaan de klachten pas op het moment dat het afweersysteem is begonnen om de virusinfectie aan te pakken / op te ruimen.

Deze hierboven genoemde pathogenetische verschillen zijn belangrijk, omdat daaruit is af te leiden welke behandelstrategie zinvol is. Wanneer een virale infectie alleen lokaal aanwezig is, kan wellicht worden volstaan met topicale therapie. Als virusreplicatie verantwoordelijk is voor het ontstaan van ziekte, kan de ziekte worden bestreden door de virusreplicatie te remmen. Als het virus voor maligne ontaarding heeft gezorgd, moet de maligniteit worden bestreden en heeft remming van het virus weinig tot geen toegevoegde waarde.

Als klachten voornamelijk ontstaan door een 'overreactie' van het immuunsysteem, kunnen klachten bestreden worden met immuunmodulerende therapie. Als virusinfectie leidt tot levenslange infectie, kan het noodzakelijk zijn om levenslange behandeling te geven.

Immunologische controle van virusinfecties

Het immuunsysteem van vertebraten wordt klassiek onderverdeeld in het aangeboren en adaptieve immuunsysteem. Onder het aangeboren of niet-specifieke immuunsysteem verstaan we de generieke verdedigingsmechanismen waarmee infecties voorkomen, geïdentificeerd en bestreden worden. Hierbij horen bijvoorbeeld mechanismen die op basis van algemene patroonherkenning een infectieus agens registreren.

virusspecies	virusfamilie	Baltimore klasse	klinisch beeld / ziektecategorie	antivirale behandeling beschikbaar?
adenovirus	Adenoviridae	I	luchtweginfectie, gastroenteritis, ooginfectie, urineweginfectie	wellicht (brin)/cidofovir
BK polyomavirus, JC polyomavirus	Polyomaviridae	I	exclusief ziekte bij immunocompromitteerde patiënt	(val)ganciclovir, foscarnet, (brin)/cidofovir
cytomegalovirus (CMV)	Herpesviridae	I	mononucleosis infectiosa, congenitale infecties	niet zinvol, op indicatie (val)aciclovir
Epstein-Barr virus (EBV)	Herpesviridae	I	mononucleose (M. Pfeiffer)	(val)aciclovir, (val)ganciclovir, foscarnet, (brin)/cidofovir
herpes simplex virus type 1 / 2 (HSV)	Herpesviridae	I	koortslijs, herpes genitalis, centraal zenuwstelsel infecties	(val)aciclovir, (val)ganciclovir, foscarnet, (brin)/cidofovir
varicella-zoster virus (VZV)	Herpesviridae	I	waterpokken, gordelroos	(val)aciclovir, (val)ganciclovir, foscarnet, (brin)/cidofovir
human papillomavirus (HPV)	Papillomaviridae	I	wratten, baarmoederhalskanker, anuscarcinoom	nee
parvovirus B19	Parvoviridae	II	vijfde ziekte, gewrichtsklachten, hydrops foetalis	nee
rotavirus	Reoviridae	III	gastroenteritis	nee
astrovirus	Astroviridae	IV	gastroenteritis	nee
chikungunya virus	Togaviridae	IV	koorts en gewrichtsklachten	nee
coronavirus	Coronaviridae	IV	luchtweginfectie	nee
dengue virus	Flaviviridae	IV	koorts en gewrichtsklachten, hemorrhagische koorts	nee
enterovirus, rhinovirus	Picornaviridae	IV	luchtweginfecties, meningitis (enterovirus)	nee
hepatitis A virus (HAV)	Picornaviridae	IV	hepatitis	nee
hepatitis C virus (HCV)	Flaviviridae	IV	hepatitis, levercirrose, hepatocellulair carcinoom	DAA's (direct acting antivirals)
hepatitis E virus (HEV)	Hepeviridae	IV	hepatitis	ribavirine
norovirus	Caliciviridae	IV	gastroenteritis	nee
poliovirus	Picornaviridae	IV	slappe verlamming	nee
rubella virus	Togaviridae	IV	vlekjesziekte, congenitale infecties	nee
bofvirus, mazelenvirus	Paramyxoviridae	V	vlekjesziekten, luchtweginfecties, centraal zenuwstelsel infecties	nee
ebola virus	Filoviridae	V	hemorrhagische koorts	nee
hepatitis delta virus (HDV)	Orthomyxoviridae	V	hepatitis	nee
influenza A / B virus	Orthomyxoviridae	V	griep, luchtweginfecties	(amantadine: nu resistentie), oseltamivir, zanamivir
parainfluenzavirus, respiratoir syncytieel virus	Paramyxoviridae	V	luchtweginfecties	nee
rabies virus	Rhabdoviridae	V	hondsdoelheid (fatale centraal zenuwstelsel infectie)	nee
human immunodeficiency virus (HIV)	Retroviridae	VI	AIDS	cART (combined antiretroviral therapy)
T-lymphotropic virus (HTLV)	Retroviridae	VI	leukemie, tropische spastische paraparese	nee
hepatitis B virus (HBV)	Hepadnaviridae	VII	hepatitis, levercirrose, hepatocellulair carcinoom	lamivudine, entecavir, tenofovir

Tabel 1. *Overzicht van de bekendere virussen die mensen infecteren georganiseerd volgens de Baltimore classificering. De lijst van ziektebeelden is beperkt gehouden evenals de mogelijke antivirale opties. Brincidofovir is nog niet geregistreerd, maar wordt onderzocht in fase 3-studies. Voor HIV en HCV is het aantal beschikbare middelen te groot voor deze tabel. De mogelijkheid om ziekte te voorkomen door middel van vaccinatie is niet meegenomen in deze tabel.*

Onder het adaptieve of specifieke immuunsysteem verstaan we de verdedigingsmechanismen die op basis van zelflerend vermogen specifiek worden gericht tegen het infecterende agens. Het gaat hierbij in het bijzonder om de ontwikkeling van B- en T-lymfocyten die specifieke antigenen van het pathogeen herkennen. De adaptieve immunrespons is primair verantwoordelijk voor de ontwikkeling van een immunologisch geheugen en kan bescherming bieden tegen herinfecties. De werkzaamheid van vaccins is dus gebaseerd op de reactie van het adaptieve immuunsysteem. Uiteindelijk bestaat de immunrespons op virusinfecties uit een reactie van het aangeboren en adaptieve immuunsysteem. Beide onderdelen van het immuunsysteem kennen een humorale en cellulaire afweerreactie.

Het aangeboren immuunsysteem is de eerste component van het immuunsysteem die reageert op een (virus)infectie. De patroonherkenningsreceptoren (*pattern recognition receptors* of PRRs) zetten de immunreactie in gang. Het begrip PRR wordt gebruikt als verzamelnaam voor diverse eiwitfamilies die op basis van moleculaire patronen cellulaire stress / schade en pathogenen (bacteriëel, viraal, enz) herkennen.

Toll-Like Receptors (TLRs) zijn de best gekarakteriseerde PRRs. Van onder andere TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 en TLR9 is bekend dat ze (diverse) virussen herkennen. TLR3 bijvoorbeeld herkent dsRNA, een vorm van RNA die in een normale cel nooit wordt gevormd en dus altijd wijst op een infectie met een virus. Voorbeelden van andere pathogeen geassocieerde moleculaire structuren die worden herkend door PRRs en wijzen op een virale infectie zijn: ssRNA met een afwijkend uiteinde van de RNA-streng, ssDNA met een afwijkende sequentie / structuur en cytosolisch DNA. Net als bij dsRNA wijst aanwezigheid van cytosolisch DNA op een infectie, omdat DNA in een niet-delende humane cel niet buiten de celkern voorkomt. Cellulaire stress en celdood kunnen een indirecte aanwijzing zijn voor een (virus)infectie en worden geregistreerd door PRRs. Cellulaire stress ontstaat bijvoorbeeld als het endoplasmatisch reticulum overbelast raakt bij overmatige eiwitproductie als gevolg van een virale infectie. PRRs bevinden zich op specifieke locaties in de cel om een eventueel probleem of pathogeen zo effectief mogelijk te kunnen onderscheppen. De celtypen waarop een specifieke PRR tot expressie komt verschilt per PRR. TLRs zijn bijvoorbeeld voornamelijk te vinden in dendritische cellen en macrofagen. Andere PRRs komen bij meer celtypen voor, meestal beperkt tot cellen van het immuunsysteem maar soms ook bij overige celtypen.

Wanneer het aangeboren immuunsysteem aanwijzingen heeft voor een virale infectie wordt een signaleringscascade in gang gezet die leidt tot een antivirale reactie. Deze bestaat onder andere uit een interferon (IFN) respons, in belangrijke mate van type I IFN. De interferonen zijn families van cytokines die cellen in een 'antivirale staat'

brengen en signaleren naar het adaptieve immuunsysteem. De antivirale staat houdt in dat cellen worden gestimuleerd om antigeen te presenteren, dat extra eiwitten worden gevormd die vreemd RNA herkennen (PRRs) en afbreken, dat de eiwitsynthese wordt verminderd, de celdeling stopt en dat de cel gevoeliger wordt voor apoptosesignalen. Virus-geïnfecteerde dendritische cellen produceren als onderdeel van het aangeboren immuunsysteem de cytokines IL6, IL-1 β en TNF. Hierdoor ontstaat koorts en worden tal van antivirale verdedigingsmechanismen in gang gezet. NK-cellen kunnen als onderdeel van het aangeboren immuunsysteem virusgeïnfecteerde cellen herkennen en uitschakelen (bijvoorbeeld door apoptose te induceren).

Sommige antivirale middelen maken gebruik van de verdedigingsmechanismen van het aangeboren immuunsysteem. Diverse interferonen worden bijvoorbeeld gebruikt voor de behandeling van chronische infecties met hepatitis B virus of hepatitis C virus. Tegenwoordig wordt ook geëxperimenteerd met anti-sense therapie. Hierbij worden oligonucleotiden (korte stukjes genetisch materiaal) met een virus specifieke sequentie toegediend. Het doel is binding van de oligonucleotiden aan het genetisch materiaal van het virus, waardoor degradatie van het virale genoom in gang wordt gezet (als gevolg van herkenning van dsRNA) en de antivirale staat wordt geïnduceerd. Deze vorm van anti-sense therapie is ook bekend als therapie op basis van *small interfering* RNA (siRNA). Een voorbeeld hiervan is TKM-ebola, een middel dat op beperkte schaal en op experimentele basis is ingezet als behandeling van mensen geïnfecteerd met ebolavirus (met weinig succes overigens). Een andere vorm van anti-sense therapie is toediening van morfolino's met een virusspecifieke sequentie. Morfolino's zijn oligonucleotiden met de gebruikelijke nucleïnezuren, maar een alternatieve backbone (dus niet behorend tot de klasse DNA of RNA). Binding van morfolino's vermindert de bruikbaarheid van het genetische materiaal van het virus vanwege sterische hindering. De uitdaging bij deze nieuwe middelen is om een manier te vinden voor een goede distributie in het lichaam.

De adaptieve immunrespons kenmerkt zich door herkenning van virus-specifieke antigenen en is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van een pathogeen specifieke afweerreactie. De adaptieve immunrespons wordt gecoördineerd door dendritische cellen, zogenaamde professionele antigeen presenterende cellen, en bestaat uit de ontwikkeling van een humorale en cellulaire immunreactie. De humorale immunreactie heeft betrekking op de productie van specifieke antistoffen door B-lymfocyten / plasmacellen. De cellulaire afweer bestaat uit de ontwikkeling van specifieke T-lymfocyten die virusgeïnfecteerde cellen herkennen. Vaak zijn beide componenten essentieel om virusinfecties onder controle te krijgen, hoewel

de cellulaire immuniteit over het algemeen wordt gezien als de meest bepalende component bij de bestrijding van virusinfecties.

Antistoffen kunnen een belangrijke rol spelen in de bescherming tegen en bestrijding van virale infecties. IgM-antistoffen worden als eerste geproduceerd als een virus het lichaam binnendringt en zijn in staat om vrije viruspartikels in de bloedbaan te binden. IgG-antistoffen kunnen dat ook en worden in een iets later stadium geproduceerd. Ze hebben als voordeel dat ze kleiner zijn, beter doordringen in weefsels en sterker kunnen binden aan virale antigenen. IgA-antistoffen kunnen worden uitgescheiden over de slijmvliezen en helpen voorkomen dat een virus kans krijgt om aan een cel te binden. Antistoffen vervullen in feite drie belangrijke functies: 1) ze binden vrij virus waardoor dit kan worden opgeruimd; 2) ze kunnen soms voorkomen dat virus een cel infecteert, omdat de antistof de binding van het virus aan de cellulaire receptor voorkomt (men spreekt in dit geval van neutraliserende antistoffen); en 3) ze markeren een cel met virus op het oppervlak als een geïnfecteerde cel. Hierdoor kunnen NK-cellen deze cel herkennen en opruimen. Het antivirale effect van de antistofrespons verschilt per virusinfectie. Er zijn virussen die voornamelijk intracellulair door het lichaam reizen, waardoor zij grotendeels buiten het bereik van antistoffen blijven. Sommige virussen muteren zo snel, dat het lichaam meestal niet in staat is om antistoffen te produceren die alle varianten neutraliseren. In deze gevallen lijkt de bijdrage van antistoffen zeer beperkt. In andere gevallen kan de uitkomst van virusinfecties juist worden bepaald door de antistoffen. Hierdoor kan het zinvol zijn om immuunglobulines toe te dienen als vorm van behandeling of ter preventie van virale infecties. Toediening van antistofpreparaten kan bijvoorbeeld zinvol zijn bij recente expositie aan respiratoir syncytieel virus (RSV), varicella zoster virus, hepatitis B virus of rabies virus.

De cellulaire immuunrespons is verantwoordelijk voor het opruimen van virusgeïnfecteerde cellen. Wanneer deze verstoord raakt, bestaat het risico dat de infectie fulminant verloopt of dat de virale infectie persisteert / chronisch wordt. De groep patiënten met verstoorde cellulaire immuniteit wordt steeds groter als gevolg van de wijdverbreide toepassing van immuunmodulerende therapie. Hierbij valt te denken aan patiënten met auto-immuunziekten (waaronder multipale sclerose), (hematologische) maligniteiten en transplantatiepatiënten. Afhankelijk van de mate van immuunsuppressie kunnen deze patiënten bijvoorbeeld chronische infecties met norovirus of hepatitis E virus ontwikkelen (dit leidt respectievelijk tot invaliderende waterdunne diarree of leverschade met risico op cirrose). Deze patiënten zijn ook vatbaarder voor opvlammingen van latente of onderdrukte virusinfecties (zoals infecties met herpesvirussen en hepatitis B virus). In zeldzame gevallen krijgen ze een

progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), een levensbedreigende infectie van het brein met JC polyomavirus. De mate van immuunsuppressie is een belangrijke determinant voor het risico op opportunistische virale infecties. Morbiditeit en mortaliteit kan worden beperkt door overdosering van immuunmodulerende therapie te voorkomen, eventueel met behulp van monitoring van spiegels, en virusinfecties in een vroeg stadium op te sporen. Soms zijn antivirale middelen beschikbaar om de virale infectie te bestrijden of kan afbouwen van immuunsuppressieve medicatie uitkomst bieden. Op experimentele basis worden bij stamceltransplantatiepatiënten soms virusspecifieke donor T-cellen toegediend nadat ze in vitro vermeerderd zijn. Hiermee zijn goede resultaten beschreven bij de behandeling van onder andere cytomegalovirusinfecties. Toepassing van deze therapie op grote schaal is nog niet haalbaar.

Samenvatting

Virussen zijn de meest voorkomende veroorzakers van infectieziekten bij mensen. Hoewel de meeste virusinfecties een onschuldig verloop hebben, veroorzaken ze wereldwijd een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. In de westerse landen vormen in het bijzonder de mensen met immuunmodulerende medicatie een kwetsbare groep voor opportunistische virale infecties. De uitkomst van deze infecties hangt af van de snelheid waarmee de infectie na ontstaan wordt opgespoord, de beschikbaarheid van antivirale therapie en de mogelijkheden om de dosering van de immuunsuppressieve medicatie te verlagen. Het arsenaal aan antivirale middelen is helaas nog (te) beperkt, maar neemt gestaag toe. Tot op heden zijn geen effectieve breedspectrum antivirale middelen beschikbaar en moet voor iedere virussoort / familie afzonderlijk een antivirale strategie worden ontwikkeld.

Referenties

Bij het schrijven van dit hoofdstuk werd veelvuldig gebruik gemaakt van 'Fields Virology, sixth edition. Editors: David M. Knipe en Peter M. Howley. 2013, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. ISBN:978-1-4511-0563-6' en 'Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, seventh edition. Editors: Gerald L. Mandell, John E. Bennett en Raphael Dolin. 2010, Churchill Livingstone, Elsevier. ISBN: 978-0-4430-6839-3'.

1. voor een overzicht van de geschiedenis van de virology, zie Fields Virology, hoofdstuk 1 'Virology: From Contagium Fluidum to Virome'.
2. voor een overzicht van de taxonomie van virussen, zie Fields Virology, hoofdstuk 2 'Principles of Virology' en 'Part I Introduction' in Virus Taxonomy, ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Editors: Andrew M.Q. King, Michael J. Adams, Eric B. Carstens en Elliot J. Lefkowitz. 2012, Elsevier Academic Press. ISBN: 978-0-12-384684-6.
3. voor een uitgebreid overzicht van de pathogenese van virusinfecties zie Fields Virology, hoofdstuk 10 'Pathogenesis of viral infection'.
4. een overzicht van de immunologie van virus infecties is te vinden in Fields Virology, hoofdstuk 8 'Innate responses to viral infections' en hoofdstuk 9 'Adaptive Immune response to viral infections'.
5. achtergrondinformatie over de infecties in de immuungecompromitteerde patiënt is te vinden in Mandell, Douglas en Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, hoofdstukken 308 t/m 312.

EJ SMOLDERS, MSc EN DR R TER HEINE



Elise Smolders (1988) heeft Farmacie gestuurd aan de Rijksuniversiteit in Groningen. Na haar studie heeft ze stage gelopen bij de World Health Organization in Geneve en heeft ze vervolgens een jaar gewerkt als apotheker in het Amphia Ziekenhuis te Breda. Per 1 januari 2015 is Elise begonnen met een promotietraject onder leiding van prof. dr David Burger in het Radboudumc. Haar focus ligt op de behandeling van hepatitis C met de nieuwe direct-acting antivirals. Zij houdt zich voornamelijk bezig met farmacokinetische en farmacologische vraagstukken. Daarnaast is zij betrokken bij de behandeling van zowel de HIV- als HCV-patiënten in het Radboudumc.



Rob ter Heine (1979) rondde in 2005 zijn opleiding tot apotheker af aan de Universiteit van Utrecht. Aansluitend startte hij met zijn promotieonderzoek naar de klinische farmacologie van antiretrovirale middelen in het Slotervaartziekenhuis te Amsterdam en zijn opleiding tot klinisch farmacoloog in het Antoni van Leeuwenhoek. Na het behalen van de doctorsgraad begon hij aan zijn opleiding tot ziekenhuisapotheker in het Meander Medisch Centrum te Amersfoort, waar hij na zijn opleiding tot maart 2015 werkte als ziekenhuisapotheker-onderzoeker. Per maart 2015 is Rob ter Heine in dienst van het de apotheek van Radboudumc te Nijmegen als ziekenhuisapotheker en hoofd van de Clinical Trials Unit.

AANGRIJPINGS-PUNTEN VAN ANTIRETROVIRALE MIDDELEN EN HET ONTSTAAN VAN RESISTENTIE – FOCUS OP HIV EN HCV

EJ Smolders en R ter Heine

HIV en hepatitis C – pathofysiologie

HIV (humaan immunodeficiëntie virus) en het hepatitis C-virus (HCV) zijn RNA-virussen, waarbij het HIV een retrovirus is en het HCV een flavivirus. Het grote verschil in de levenscycli van HIV en HCV is dat het HIV zijn genoom inbouwt in het DNA van de gastheer, namelijk in CD4+-lymfocyten, en HCV niet.

Voor het binnendringen van de gastheer cel ('entry') gaan beide virussen een interactie aan met gastcelreceptoren en co-receptoren. Het HIV dringt vervolgens de cel binnen door middel van fusie met de gastheer cel (Tavassoli, 2011). Het HIV levert na infectie van de gastheer zijn RNA met een pakket aan enzymen af in de gastheer cel. Het virale RNA wordt vervolgens gekopieerd in het dubbelstrengs DNA door het meegeleverde 'reverse transcriptase' enzym, en het integrase-enzym transporteert het virale DNA naar de kern van de gastheer cel waar het in het gastheer-DNA wordt ingebouwd.

Het HCV dringt binnen door middel van endocytose en wordt in de gastheer cel gerepliceerd met de hulp van RNA-replicase.

In de replicatiecyclus van zowel HIV als HCV is er een rol voor virale proteases. Deze proteases spelen een sleutelrol bij de bouw van nieuwe virusdeeltjes vanuit virale 'precursor'-eiwitten gevormd in de gastheer cel. De middelen in het therapeutisch arsenaal voor de behandeling van HIV en HCV grijpen aan op de bovengenoemde mechanismen van infectie en replicatie.

Een onbehandelde HIV-infectie leidt tot het 'Acquired ImmunoDeficiency Syndrome' (AIDS) doordat de virale replicatie in afweercellen deze cellen doodt. Uiteindelijk sterft men aan de complicaties van infecties. Hepatitis C repliceert in levercellen en breekt daarmee deze cellen af: een onbehandelde chronische HCV-infectie kan leiden tot levercirrose en leverkanker.

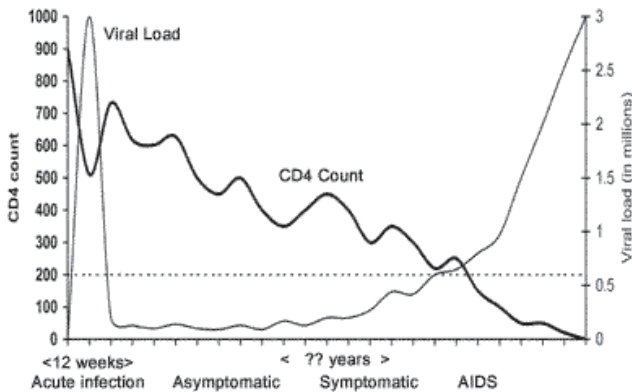
Besmettingsroute van HCV en HIV

HIV en HCV hebben dezelfde besmettingsroute, bijvoorbeeld bloed-bloedcontact. De belangrijkste besmettingsroute is intraveneus druggebruik en het delen van besmette naalden. Andere risicofactoren zijn onbeschermd sex, bloedtransfusies in het verleden (voor 1992), hemodialyse, en geboorte uit een virus-positieve (onbehandelde) moeder. HCV is echter infectieuzer dan HIV: afhankelijk van de transmissieroute is de kans op besmetting met HIV ongeveer 0.1-0.5% en de kans op besmetting met HCV ongeveer 1-5%.

Ziekteverloop van HCV en HIV

Ziekteverloop van een onbehandelde HIV-infectie

Zolang een HIV-infectie onbehandeld is, neemt het aantal CD4+-cellen in het bloed af. Dit kan jaren duren. In het begin heeft het eigen afweersysteem de virale replicatie nog enigszins onder controle, maar uiteindelijk verliest het lichaam de slag. De weerstand is dan zodanig verslechterd, dat men kan spreken van AIDS. Dit staat grafisch weergegeven in figuur 1 (Denelsbeck, 2007).



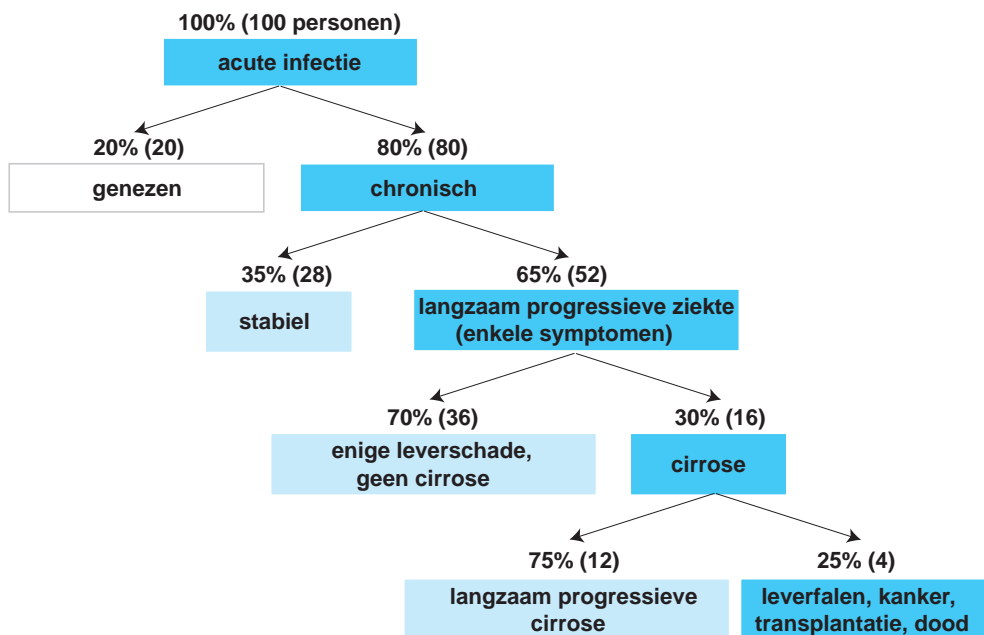
Figuur 1. Het verloop van een onbehandelde HIV-infectie, afgebeeld met de surrogaat-eindpunten 'viral load' (aantal HIV-deeltjes in het bloed) en het aantal CD4+-cellen (hoe meer cellen, hoe beter de afweer) in het bloed (Denelsbeck, 2007).

Klinisch (hard) eindpunt: uitkomst van een behandeling die weergeeft hoe een patiënt zich voelt, en hoe hij/zij functioneert en overleeft. Voorbeeld: sterfte na hartinfarct.

Surrogaat-eindpunt: uitkomst van een behandeling die mogelijk correleert met een klinisch eindpunt, maar die niet gegarandeerd voorspellend is voor het klinisch eindpunt. Voorbeeld: bloeddruk als voorspeller voor hartinfarct.

Ziekteverloop van onbehandelde HCV-mono-infectie

In Europa varieert de prevalentie van HCV-infectie tussen de 0.12% in België tot 3.2% in Roemenië, met een prevalentie van 0.6% in Nederland (Blachier *et al*, 2013). Een HCV-infectie kan leiden tot verschillende symptomen, zoals grafisch weergegeven in figuur 2.



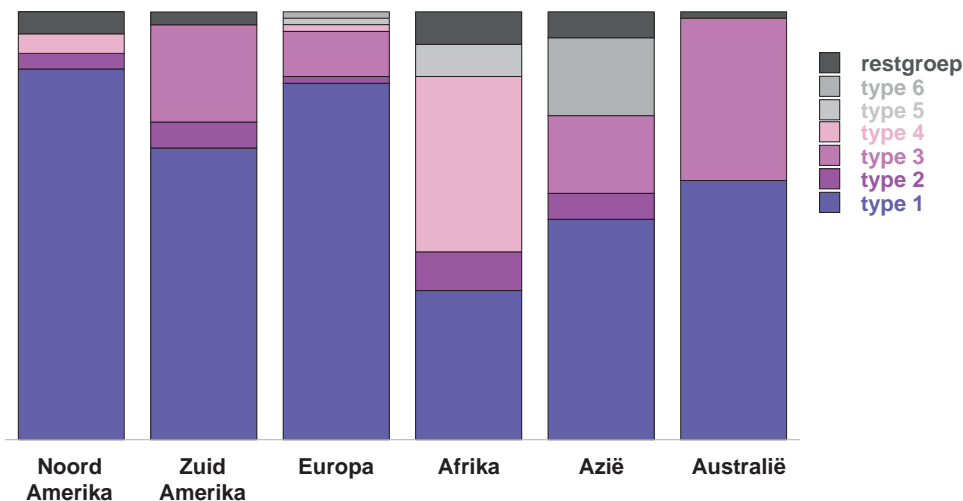
Figuur 2. Het verloop van een onbehandelde HCV-infectie (Highleyman, 2009).

Het ontstaan van cirrose kan 20-30 jaar duren na de initiële besmetting met HCV. Leverfalen ten gevolge van HCV-infectie is de meest voorkomende indicatie voor virus-gerelateerde levertransplantatie (Blachier *et al.* 2013).

Subtypes en genotypes van HCV en HIV

Van HIV zijn twee subtypes, namelijk HIV-1 en HIV-2, en beide subtypes kunnen weer in verschillende groepen worden ingedeeld. Men vermoedt dat deze virussen uit verschillende soorten primaten afkomstig zijn. HIV-2 komt met name voor in West-Afrika, heeft een langzamer verloop dan HIV-1, en niet alle geneesmiddelklassen zijn werkzaam tegen HIV-2. HIV-2 is resistent tegen twee belangrijke klassen van geneesmiddelen die bij HIV-1 worden gebruikt, namelijk de fusieremmers en de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

Het hepatitis C virus is zeer heterogeen. Er zijn 6 genotypes geïdentificeerd (figuur 3). Deze genotypes zijn vervolgens weer onder te verdelen in verschillende subtypes. Genotypering is belangrijk, aangezien op basis van het genotype de behandeling wordt gekozen.



Figuur 3. De geografische verdeling van HCV-genotypes (naar Gravitz, 2011).

De wereldwijde verspreiding van de genotypen van HCV is verschillend. In Nederland hebben we voornamelijk te maken met genotype 1a- en 1b-patiënten. Door migratie vanuit Afrika (voornamelijk Egypte) neemt de incidentie van genotype 4 toe in Europa.

Behandeling van HIV- en HCV-infecties

Middelen en aangrijpingspunten HIV-remmers

Er zijn 5 klassen HIV-remmers:

1. 'entry'-remmers (generieke naam eindigt op -viroc);
2. fusieremmers;
3. reverse-transcriptaseremmers:
 - a. nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmers;
 - b. non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers;
4. integraseremmers (generieke naam eindigt op -tegravir);
5. proteaseremmers (generieke naam eindigt op -navir).

Deze middelen kunnen voor drie doeleinden worden toegepast: behandeling (levenslang), post-expositieprofylaxe (meestal 4 weken) en pre-expositieprofylaxe ('zonodig'). Volgens de huidige standaarden worden altijd 3 middelen tegelijkertijd gebruikt, behalve bij pre-expositieprofylaxe waarbij twee middelen (tenofoviridisoproxilfumaraat en emtricitabine) worden toegepast (Richtlijn HIV, 2015). Het doel van de behandeling is het levenslang onderdrukken van virale replicatie. De huidige levensverwachting van goed behandelde HIV-patiënten nadert die van gezonde mensen (van Sighem *et al*, 2010). Genezing van HIV is nog niet mogelijk:

doordat het HIV-virus zich ook inbouwt in het DNA van latent rustende cellen zal er altijd HIV in het lichaam aanwezig blijven. Het doel van de behandeling is erop gestoeld de morbiditeit en de mortaliteit ten gevolge van HIV-infectie te verminderen. Als surrogaat-eindpunten voor de effectiviteit van de therapie worden de virale load (aantal HIV-deeltjes) en het aantal CD4+-cellen (hoe meer cellen, hoe beter de afweer) in het bloed gemeten (zie ook figuur 1).

De keuze voor de in te zetten middelen wordt op individuele basis gemaakt. De ideale behandeling is bewezen het meest effectief, omvat de inname van een klein aantal tabletten of capsules ('pill-burden'), bij voorkeur een combinatiepreparaat in één tablet eenmaaldaags, heeft weinig bijwerkingen en er is geen resistentie aantoonbaar bij het virus dat de patiënt bij zich draagt. Een ideale situatie bestaat niet, waardoor er veel verschillende combinaties mogelijk zijn. Bij de behandeling van HIV bestaat in het algemeen de ruggengraat van de behandeling uit 2 nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmers in combinatie met een integraseremmer, proteaseremmer of non-nucleoside reverse transcriptaseremmer.

Middelen en aangrijpingspunten anti-HCV-middelen

Tot 2011 bestond de behandeling van HCV uit peginterferon alfa (2a en 2b).

Peginterferon werd gecombineerd met ribavirine. Dit was niet HCV-virus-specifieke therapie; interferonen hebben een, algemeen antivirale werking, en hebben immuunmodulerende en anti-inflammatoire activiteit tegen HCV. Ribavirine is een guanosine-analoog met brede activiteit tegen verschillende RNA- en DNA-virussen. De respons op de behandeling met peginterferon en ribavirine was laag: 45% van de patiënten met genotype 1 en ongeveer 80% van de patiënten met genotype 2 of 3 werd genezen, gedefinieerd als langdurige klaring van het virus (Zeuzem *et al*, 2004; Esmat *et al*, 2014). Echter, deze combinatie werd slecht verdragen, mede door de psychische bijwerkingen van peginterferon en de anemie die wordt veroorzaakt door ribavirine.

In 2011 werden de eerste 'direct-acting antivirals' (DAA's) geregistreerd in Nederland voor de behandeling van chronische infectie met HCV-genotype 1. Deze geneesmiddelen grijpen aan op de positieve RNA-streng van HCV en daarmee zijn deze geneesmiddelen virusspecifiek (Scheel en Rice, 2013). De proteaseremmers telaprevir en boceprevir waren als eerst beschikbaar en werden toegevoegd aan peginterferon + ribavirine. De genezingspercentages namen toe tot 52%-75%, maar de bijwerkingen bleven ernstig (Kwo *et al*, 2010; Jacobson *et al*, 2011; Gordon *et al*, 2015).

De ontwikkeling van de DAA's heeft niet stil gestaan en op dit moment zijn onderstaande geneesmiddelen geregistreerd in Europa of de Verenigde Staten. Op

moment van schrijven (juli 2015) zijn boceprevir, simeprevir, daclatasvir en sofosbuvir in Nederland beschikbaar voor de behandeling van een chronische HCV-infectie. Telaprevir is inmiddels niet meer beschikbaar in Nederland.

- ‘Nonstructural protein’ (NS)3/4A proteaseremmers (-previr)
 - telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir
- NS5A-remmers (-asvir)
 - daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir
- NS5B polymeraseremmers (-buvir)
 - sofosbuvir, dasabuvir

De beschikbaarheid van de nieuwe geneesmiddelen heeft geleid tot een verschuiving in de behandeling van HCV. De tegenwoordige behandeling vindt plaats door een NS5B-polymeraseremmer (sofosbuvir of dasabuvir) te combineren met een proteaseremmer of een NS5A-remmer. Deze verschillende combinaties laten in klinische studies hoge ‘response rates’ zien, boven de 90%. Om de respons bij patiënten met gecompenseerde of gedecompenseerde cirrose te verbeteren, wordt geadviseerd om ribavirine toe te voegen, of de behandelduur te verlengen van 12 naar 24 weken (EASL 2015). Wanneer deze geneesmiddelen worden gebruikt, kunnen patiënten het virus klaren en zijn ze genezen van de HCV-infectie. Dit in tegenstelling tot HIV-infectie waarvan genezing nog niet mogelijk is.

Het genotype van het virus waarmee de patiënt is besmet, bepaalt welke geneesmiddelcombinatie wordt gebruikt. In tabel 1 is samengevat welk DAA bij welk genotype kan worden gebruikt.

Gecompenseerde levercirrose: Beginnende levercirrose; levercellen sterven langzaam af en worden vervangen door littekenweefsel. De vorming van littekenweefsel wordt fibrose genoemd. De patiënt heeft nauwelijks of geen symptomen.

Gedecompenseerde levercirrose: Gevorderde levercirrose; de lever is onvoldoende in staat om het aangetaste deel te compenseren en kan zijn functie niet goed meer uitvoeren. De patiënt ontwikkelt verschillende symptomen en complicaties die levensbedreigend kunnen zijn, zoals oedeem, ascites, geelzucht en encephalopathie gevolgd door coma.

product	genotype	aangrijpingspunt
Exviera® dasabuvir	1a & 1b	NS5B
Viekirax® ombitasvir paritaprevir ritonavir	1a & 1b, 4	NS5A
Harvoni® sofosbuvir ledipasvir	1, 3, 4	NS5B NS5A
Daklinza® daclatasvir	1,2, 3, 4	NS5A
Olysio® simeprevir	1, 4	NS3/4A
Sovaldi® sofosbuvir	1, 2, 3, 4	NS5B

Tabel 1. Overzicht van 'direct acting antivirals' (DAAs), het HCV-genotype waartegen werking is aangetoond, en het HCV-aangrijpingspunt in het werkingsmechanisme van het DAA.

De verwachting is dat na de zomer van 2015 de combinatiepreparaten Harvoni® (sofosbuvir/ledipasvir) en Viekirax® + Exviera® (paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, + dasabuvir) beschikbaar zijn in Nederland. Verdere innovaties zijn nog in preklinische en klinische ontwikkeling. Patiënten met een co-infectie van HIV en HCV worden op dezelfde manier behandeld als patiënten met een HCV-mono-infectie. Meer onderzoek is nodig om het juiste behandelregime vast te stellen voor patiënten met cirrose of een terugkerende infectie.

Een acute HCV-infectie wordt in Nederland behandeld met peginterferon en ribavirine. De DAA's zijn niet geregistreerd voor de behandeling van een acute HCV-infectie, maar worden wel in studieverband toegepast (Richtsnouer behandeling hepatitis C-infectie 2015; EASL 2015). Er bestaat (nog) geen behandelingschema voor pre- of post-expositieprofylaxe zoals bij HIV.

Ontwikkeling van geneesmiddelresistentie bij HIV en HCV

RNA-virussen, zoals HIV en HCV, hebben een hoge mutatiegraad. Door afwezigheid van controlemechanismen en de hoge snelheid van virusrepletie, ontstaan er snel fouten in het genetisch materiaal van het virus (Svarovskaia *et al*, 2003). Indien virusrepletie volledig wordt onderdrukt, resulterend in ondetecteerbare virale load, zal niet snel een mutatie ontstaan. Echter, als er bijvoorbeeld door slechte therapietrouw soms lage geneesmiddelspiegels zijn, kan weer repletie en selectie optreden van

resistente stammen. Dit kan leiden tot falen van therapie en kruisresistentie voor middelen uit dezelfde klasse (Wainberg *et al*, 2011).

De invloed van resistentie en resistentietesten op HIV-behandeling

Genotypische resistentietesten, dit wil zeggen het meten van mutaties in het genetisch materiaal van HIV, wordt nu standaard uitgevoerd bij aanvang van therapie en bij optreden van virologisch falen. Na een genetische test wordt de combinatie van gevonden mutaties ingevoerd in een database en kan de fenotypische resistentie worden voorspeld om te kunnen inschatten welke middelen nog zullen werken. De hiervoor meest gebruikte database is de 'Stanford HIV drug resistance database', openbaar toegankelijk via <http://hivdb.stanford.edu>. Men moet zich ervan bewust zijn dat resistentie niet altijd gedetecteerd kan worden. Er moet voldoende HIV in het bloed aanwezig zijn (>500-1000 kopieën per milliliter) om een adequate uitslag te krijgen, en alleen de meest voorkomende varianten kunnen worden gedetecteerd. Met andere woorden, als er resistentie wordt gevonden, is deze aanwezig, als deze niet is gevonden wil dat niet zeggen dat er geen resistentie aanwezig is.

Resistentie op HCV-behandeling en resistentietesten

Resistentie tegen de geneesmiddelen van eerste keuze speelt ook bij HCV een rol. Het virus kan resistent worden door gebruik van geneesmiddelen. Ook heeft HCV een hoge replicatiesnelheid. Hierdoor ontstaan er '*natural baseline polymorphisms*'. Deze mutaties hebben voornamelijk invloed op de werkzaamheid van NS5A-remmers. Er zijn aanwijzingen dat deze baseline-mutaties kunnen zorgen voor falen van therapie. Wanneer daclatasvir in combinatie met sofosbuvir wordt gegeven, is de respons hoog. Sofosbuvir geeft namelijk, in tegenstelling tot de NS5A-remmers, aanzienlijk minder snel vorming van resistentie.

De HCV-proteaseremmers hebben ook een lage barrière voor resistentie. Er bestaat kruisresistentie tussen de NS5A-remmers, maar niet alle mutaties veroorzaakt door daclatasvir, veroorzaken ongevoeligheid van het HCV voor ledipasvir en ombitasvir. Mogelijk veranderen de inzichten over resistentietesten in te toekomst en kunnen nieuwe inzichten hulp bieden bij het kiezen van het meest actieve regime na falen (Lontok *et al*, 2015; Poveda *et al*. 2014; Schneider en Sarrazin, 2014).

Conclusie

De behandeling van de virale infecties met HIV en HCV is de afgelopen tientallen jaren revolutionair veranderd. HIV was oorspronkelijk een dodelijke ziekte, nu benadert de levensverwachting van goed behandelde HIV-patiënten die van gezonde mensen. Genezing van HIV is niet mogelijk, en de huidige mogelijkheden zijn nog beperkt tot het sterk verminderen van morbiditeit en de mortaliteit.

De behandeling van HCV heeft grote sprongen vooruit gemaakt met de introductie van de DAA's. De oorspronkelijke behandeling bestaande uit een combinatie van een interferon met ribavirine had beperkte werkzaamheid en werd slecht verdragen. De behandelingen met 'cocktails' van NS5B-remmers sofosbuvir of dasabuvir met een proteaseremmer of een NS5A-remmer resulteren in 'response rates' boven de 90%. Nieuwe ontwikkelingen voor moeilijker te behandelen patiënten met HCV volgen mogelijk.

Resistentie tegen antivirale therapie is bij HIV een bekend probleem, waar actief rekening mee wordt gehouden. De behandeling van HCV is relatief nieuw en steeds meer wordt bekend over het probleem van resistentie. Mogelijk kan de ervaring vanuit de HIV-behandeling handvatten bieden aan de behandelaren van HCV hoe om te gaan met resistentie van het HCV tegen de beschikbare therapeutische regimes.

Referenties

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The Burden of Liver Disease in Europe - A review of available epidemiological data, 2013. www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/54ae845caec619f_file.pdf, bezocht juli 2015.

Denelsbeck J. The Course of HIV Disease, 2007. www.thebody.com/content/art39393.html, bezocht juli 2015.

Esmat G, El Kassas M, Hassany M, Gamil M, El Raziky M. Optimizing treatment for HCV genotype 4: PEG-IFN alfa 2a vs. PEG-IFN alfa 2b; the debate continues. *Liver Int* 2014; 34 : 24-8.

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.

Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, Maliakkal B, Alam I, Stewart TG, Vainorius M, Peter J, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR; HCV-TARGET study group. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol* 2015; 62: 286-93.

Gravitz L. Hepatitis. Introduction: A smouldering public-health crisis. *Nature* 2011; 474: S2–S4.

Highleyman L. Hepatitis C: The Changing Picture, 2009. www.thebody.com/content/art53550.html, bezocht juli 2015.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK.; SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705-16.

Lontok E, Harrington P, Howe A, Kieffer T, Lennerstrand J, Lenz O, McPhee F, Mo H, Parkin N, Pilot-Matias T, Miller V. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary. *Hepatology* 2015 Jun 10 doi: 10.1002/hep.27934.

Nederlandse Vereniging van HIV behandelaren. Richtlijn HIV. www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/Hoofdpagina, bezocht juli 2015.

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB), Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA). Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie, juli 2015. www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/images/7/74/HCV_richtsnoer_Final_2015-07-01.pdf, bezocht juli 2015.

Poveda E, Wyles DL, Mena A, Pedreira JD, Castro-Iglesias A, Cachay E. Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. *Antiviral Res* 2014; 108: 181-91.

Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013; 19: 837-49.

Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014; 105: 64-71.

Svarovskaia ES, Cheslock SR, Zhang WH, Hu WS, Pathak VK. Retroviral mutation rates and reverse transcriptase fidelity. *Front Biosci* 2003; 8: 117-34.

Tavassoli A. Targeting the protein-protein interactions of the HIV lifecycle. *Chem Soc Rev* 2011; 40: 1337-46.

van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F.; ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010; 24: 1527-35.

Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. *N Engl J Med* 2011; 365: 637-46.

Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9.

PC SOEMA, MSc



Peter Soema (1987) volgde de studie biofarmaceutische wetenschappen aan de Universiteit Leiden, en studeerde in 2011 af. Tijdens zijn studie richtte hij zich op de ontwikkeling van vaccinformuleringen voor intranasaal gebruik. Daaropvolgend startte hij zijn promotieonderzoek bij Intravacc, waar hij onderzoek doet naar nieuwe griepvaccins die cellulaire immuunresponsen opwekken (promotie 20 oktober aanstaande).

Na zijn promotie blijft hij bij Intravacc, waar hij tegenwoordig als projectleider Vaccine Delivery Technology het onderzoek begeleidt naar alternatieve toedieningsvormen voor vaccins.

DE ONTWIKKELING VAN NIEUWE VACCINS: HOE MOEILIJK KAN HET ZIJN?

PC Soema

Voor welke virussen zijn er vaccins in ontwikkeling? Wat voor vaccins hebben we nodig om polio te eradiceren? Wat is de status van een HIV-vaccin? Is er een vooruitzicht op één universeel griepvaccin? Welke alternatieve toedieningsvormen voor vaccins zijn er in ontwikkeling en wat is het belang daarvan?

Deze vragen zullen behandeld worden in deze presentatie over de ontwikkeling van nieuwe vaccins.

Introductie

Vaccins zijn de meest effectieve manier om infectieziekten te voorkomen. Sinds Jenner in 1796 het eerste vaccin toediende, zijn er vele vaccins ontwikkeld tegen virale en bacteriële infectieziekten, en die vaccins zijn zeer succesvol gebleken. Eén van de grootste successen van vaccinatie is de wereldwijde eradicatie van het pokkenvirus in 1979. Onder leiding van de WHO wordt er tevens gewerkt aan de laatste fase voor de eradicatie van polio, welke momenteel alleen nog voorkomt in Afghanistan, Pakistan en Nigeria. Naast eradicatie van virussen, zijn vaccins ook verantwoordelijk voor een drastische vermindering van ziekte en sterfte door infectieziekten. De invoering van vaccinatieprogramma's voorkomt naar schatting zes miljoen doden per jaar wereldwijd, en heeft het aantal infectiegevallen van de meeste ziekten met 99% verlaagd.

Hoewel vaccinatie een groot succes is, gaat de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen infectieziekten steeds trager. Hoge ontwikkelingskosten en een relatief laag slagingspercentage maken het ontwikkelen van nieuwe vaccins risicovol, en niet iedereen is bereid om die te nemen. Dit geldt zeker voor vaccins die voornamelijk in ontwikkelingslanden worden gebruikt. Daar moeten vaccins vooral goedkoop zijn. In de westerse wereld is er de afgelopen decennia juist steeds meer aandacht voor veiligheid. Bijwerkingen na vaccinatie worden bijna niet getolereerd door onze samenleving. Al deze factoren beïnvloeden het ontwikkelingsproces van nieuwe vaccins. Er is echter één achterliggend probleem wat niet vaak wordt benoemd: het ontwikkelen van vaccins wordt gewoonweg steeds ingewikkelder.

Momenteel zijn er ongeveer 150 vaccins tegen infectieziekten in ontwikkeling. Grofweg de helft daarvan is gericht tegen virale infectieziekten. Tevens is er ook een onderscheid tussen nieuwe vaccins tegen virussen waarvoor nog geen vaccins beschikbaar zijn, en verbeterde vaccins (zie tabel 1).

nieuwe vaccins	verbeterde vaccins
herpes simplex virus (HSV)	influenza
humana immunodeficiëntievirus (HIV)	hepatitis B
cytomegalovirus (CMV)	pokken
dengue	bof, mazelen en rodehond (BMR)
ebola	rabiës
hepatitis C	rotavirus
respiratoir syncytial virus (RSV)	waterpokken
West Nile virus	
enterovirus A (mond-en-klauwzeer)	
norovirus	

Tabel 1. Virale vaccins in ontwikkeling.

Bijna al deze nieuwe vaccins zijn ontwikkeld met nieuwe technieken die de afgelopen decennia zijn ontwikkeld. In dit hoofdstuk worden de verschillende strategieën toegelicht, die gebruikt worden om nieuwe vaccins te maken. Tevens zullen de problemen omtrent de ontwikkeling van vaccins voor polio, influenza en HIV nader besproken worden. Als laatste zullen enkele alternatieve toedieningsvormen voor vaccins worden getoond.

Ontwikkeling van vaccins: toen en nu

In 1796 vaccineerde Edward Jenner de zoon van zijn tuinman met koeienpokken: het eerste vaccin was geboren. Het koepokvirus is een natuurlijk voorkomende zwakkere vorm van het humane pokkenvirus. Vaccinatie met een levend humaan pokkenvirus is een stuk gevaarlijker. Louis Pasteur en Émile Roux ontdekten aan het einde van de negentiende eeuw dat geattenuerde (verzwakte) en geïnactiveerde virussen (waaronder het rabiesvirus) als vaccin goed beschermden. De meeste vaccins die vandaag de dag worden gebruikt, zijn levend geattenuerd of geïnactiveerd. Deze vaccins zijn relatief simpel te ontwikkelen. Virussen kunnen worden geattenuerd door het virus meerdere keren op cellijnen te passeren, terwijl inactivatie wordt bereikt door chemische behandeling van het virus.

Het ontwikkelen van vaccins werd dus een lange tijd pragmatisch aangepakt: men nam een virus, attenuerde of inactiverde het virus en een nieuw vaccin was geboren. Helaas werkt deze aanpak niet voor alle virussen. Het werkt bijvoorbeeld niet bij virussen die frequent muteren, zoals het HIV en het griepvirus. Verder zijn geattenuerde of geïnactiveerde virussen in sommige gevallen nog steeds dermate

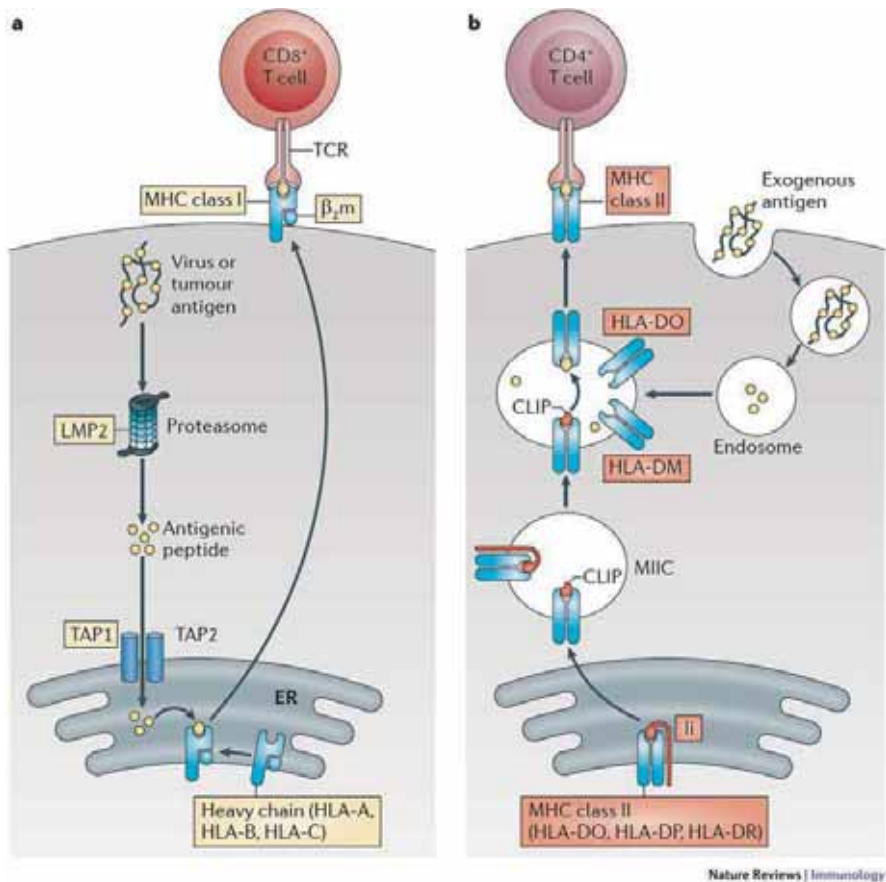
reactoogeen dat er te veel bijwerkingen optreden na vaccinatie. Er zijn dus andere strategieën nodig om tot een effectief en veilig vaccin te komen voor sommige virale pathogenen.

Antigenen en immuunresponsen

Nagenoeg het belangrijkste onderdeel van een vaccin is het antigeen. Dit is het gedeelte van een pathoogeen dat wordt herkend door het immuunsysteem, en waartegen immuunresponsen kunnen worden gericht. De keuze van het antigeen is direct gelieerd aan de gewenste immuunrespons. Als men neutraliserende antilichamen wil opwekken tegen een viraal envelopeiwit, dan moet het antigeen ten minste een gedeelte van het envelopeiwit bevatten. Antigenen kunnen dus in vele soorten en maten worden gebruikt. Dit gaat van hele intacte virussen (levend geattenuëerd of geïnactiveerd) tot recombinante eiwitten of korte peptiden. De keuze van het antigeen bepaalt ook de immunogeniciteit van het vaccin: hele virusdeeltjes worden makkelijk herkend door het immuunsysteem, terwijl oplosbare eiwitten en peptiden minder snel worden herkend. Antigeen-presenterende cellen (APCs) spelen hier een centrale rol. Deze cellen herkennen en verwerken antigenen, en presenteren de resultaten uiteindelijk aan B- of T-cellen via zogenaamde major histocompatibility complex (MHC) I- en II-moleculen (zie figuur 1).

Er zijn enkele redenen waarom vaccins met hele virale deeltjes zo effectief zijn. Ze bevatten alle virale onderdelen, waartegen het lichaam verschillende immuunresponsen, zoals antilichamen en cytotoxische T-cellen, kan opwekken. De belangrijkste eigenschap van deze vaccins is echter de aanwezigheid van zogenaamde *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Deze PAMPs zijn delen van het virus (zoals viraal RNA) die herkend worden door receptoren van antigeen-presenterende cellen (APCs). Het aanzetten van deze receptoren leidt tot een cascade van reacties in APCs, die vervolgens extra cytokines uitscheiden, wat leidt tot een sterkere immuunrespons.

Kleinere antigenen (subunit vaccins), zoals oplosbare eiwitten en peptiden, hebben deze voordelen niet. Ze veroorzaken over het algemeen minder bijwerkingen tijdens de vaccinatie, maar zijn dus minder immunogeen dan geattenuëerde of geïnactiveerde virussen. Deze antigenen hebben dan ook extra hulpstoffen (adjuvantia) nodig om goede immuunresponsen te induceren.



Nature Reviews | Immunology

Figuur 1. De verwerking van antigenen in antigeenpresenterende cellen (APC).

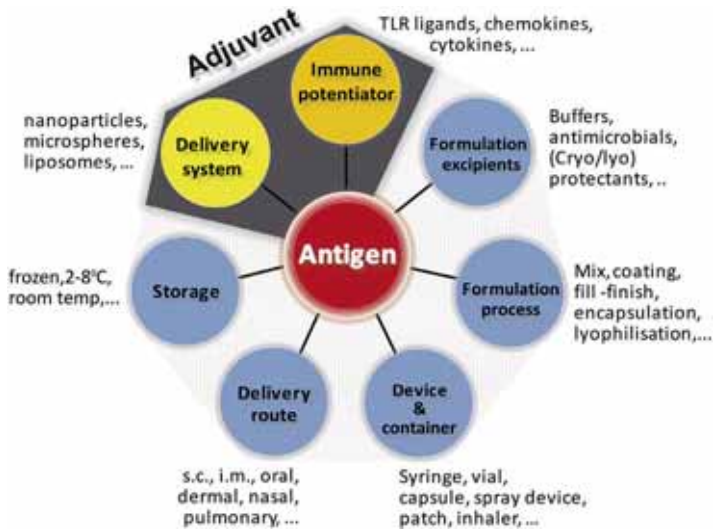
a: antigenen van pathogenen die cellen kunnen binnendringen (zoals virussen) worden geknipt door proteasomen, waarna de resulterende peptiden in het endoplasmatisch reticulum (ER) op MHC-I-moleculen worden geladen. Deze worden vervolgens getransporteerd naar het celmembraan, waarna ze kunnen worden herkend door naïeve CD8+ T-cellen;

b: antigenen kunnen ook worden geïnternaliseerd door de APC, waarna het antigeen wordt afgebroken in de endosomale route. Vervolgens worden de peptiden geladen op MHC-II-moleculen, die kunnen worden herkend door CD4+ T-cellen.

(naar Kobayashi et al, 2012)

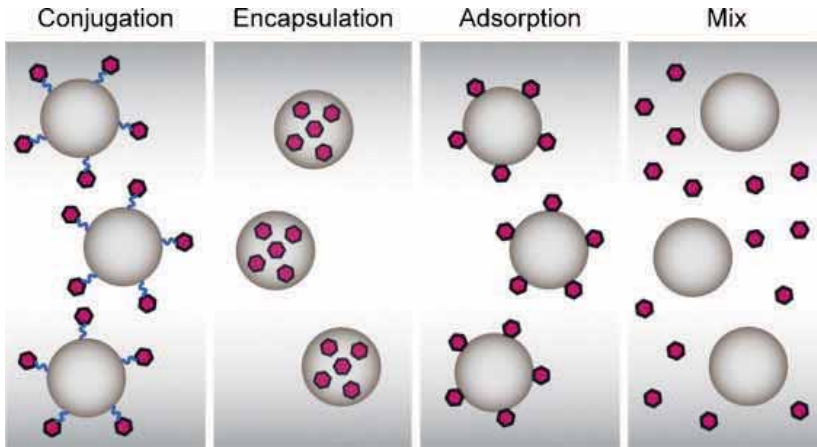
Adjuvantia

Om subunit-vaccins toch immunogeen te maken, zijn er adjuvantia nodig. Dit zijn toedieningssystemen of immunostimulatoren die ofwel het antigeen efficiënt naar APCs brengen ofwel de APCs activeren (zie figuur 2).

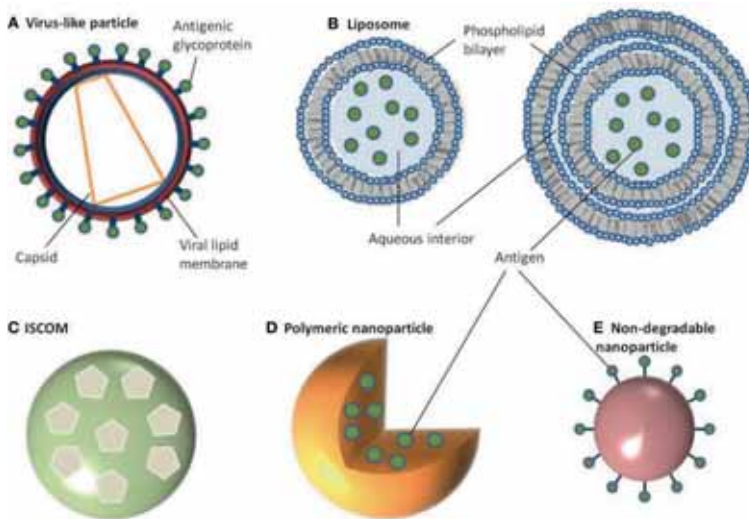


Figuur 2. De belangrijke aspecten in de ontwikkeling van een nieuw vaccin (naar Amorij et al, 2012). Het antigeen, wat eigenlijk de actieve stof is, staat hierin centraal. Alle andere factoren staan in dienst van de werking van het antigeen.

De bekendste groep adjuvantia zijn de aluminiumzouten aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat. Deze zouten zitten in diverse vaccins die momenteel worden gebruikt, en het zijn ook de oudste adjuvantia. Gek genoeg weet men nog steeds niet hoe het exacte werkingsmechanisme is van deze adjuvantia. De andere klasse van adjuvantia die momenteel is goedgekeurd voor humaan gebruik zijn de olie-in-water emulsies zoals MF59 en AS03, die beide in seizoensale griepvaccins worden gebruikt. Naast deze adjuvantia, zijn er vele andere immunostimulatoren momenteel in ontwikkeling voor gebruik in vaccins. Deze zijn meestal gebaseerd op bestaande PAMPs van bacteriële en virale bestanddelen, zoals lipopolysaccharide, flagelline, viraal RNA, etcetera. Naast het stimuleren van de immuunrespons, kunnen deze adjuvantia ook de immuunrespons enigszins sturen tussen humorale en cellulaire respons, wat zeer belangrijk kan zijn om een maximale effectiviteit te bereiken. Naast immunostimulatoren wordt er ook veel onderzoek gedaan naar afgiftesystemen. Dit zijn formuleringen die de herkenning en opname van antigenen door APCs bevorderen. Antigenen kunnen op verschillende manieren geformuleerd worden met deze afgiftesystemen, zoals simpelweg mixen, adsorptie, conjugatie of encapsulering (zie figuur 3).



Figuur 3. Formuleringsmethoden voor antigenen en afgiftesystemen. Antigenen kunnen chemisch worden gekoppeld aan de deeltjes (conjugatie), geëncapsuleerd, aan het deeltje geadsorbeerd of simpelweg gemengd met het deeltje (naar Zhao et al, 2014).



Figuur 4. De meest gebruikte afgiftesystemen voor vaccins.

- a: op virussen gelijkende deeltjes bestaan uit het virale membraan, maar zijn niet in staat om te delen;
- b: liposomen bestaan uit (meerdere) lipide bilagen die antigenen kunnen encapsuleren;
- c: immune stimulating complexes (ISCOMs) bestaan uit een mengsel van fosfolipiden, cholesterol en saponines;
- d: polymere nanoparticles kunnen uit diverse natuurlijke of synthetische polymeren bestaan;
- e: niet-degradeerbare deeltjes zijn meestal gemaakt van plastic.

(naar Gregory et al, 2013)

Afleveringssysteem kunnen worden gezien als deeltjes, en hebben een grootte van enkele honderden nanometers tot enkele micrometers. Deze grootte is vergelijkbaar met de grootte van virussen en bacteriën. De meest voorkomende afgiftesystemen zijn *virus-like particles* (VLPs), liposomen, *immune stimulating complexes* (ISCOMs) en biodegradeerbare nanoparticles (zie figuur 4). Vele van deze afgiftesystemen zijn ook op maat te maken. Zo kunnen adjuvantia worden toegevoegd, speciale targeting-moleculen worden gekoppeld en de elektrostatische lading worden veranderd voor verbeterde interactie met het antigeen. Momenteel worden er talloze combinaties van afgiftesystemen en immunostimulators getest samen met antigenen van verschillende infectieziekten. Het is te verwachten dat de meeste vaccins in de toekomst deze nieuwe adjuvantia bevatten.

Vaccins voor de eradicatie van polio

Zoals al eerder genoemd, zijn we momenteel in een ver gevorderd stadium in de wereldwijde eradicatie van polio. Er zijn drie wild-typen poliovirussen (WPV): type 1, 2 en 3, waarvan type 1 en 3 momenteel nog circuleren. Tegen polio zijn historisch twee verschillende vaccins: oraal poliovirus vaccin (OPV), wat levend-geattenuerd poliovirussen van de Sabin-stam bevat, en geïnactiveerd poliovaccin (IPV), wat geïnactiveerde poliovirussen van de Salk-stam bevat. Er worden dus momenteel twee verschillende poliovirusstammen gebruikt (Sabin en Salk) in poliovaccins.

OPV is verreweg het meest gebruikte poliovaccin wereldwijd door de lage kosten, makkelijke toediening en hoge immunogeniciteit. Er kleven echter ook enkele grote nadelen aan het gebruik van OPV. Vaccinatie met OPV kan in sommige gevallen leiden tot vaccin-geassocieerde paralytische poliomyelitis (VAPP). Naast deze ernstige bijwerking, kan het Sabin-poliovirus in OPV ook verspreiden in een actief, besmettelijk vaccin-afgeleide poliovirus (VDPV). Het VDPV kan verspreiden via de feces van de gevaccineerde, wat mensen in de omgeving weer kan besmetten.

Salk-IPV wordt momenteel veelal gebruikt in ontwikkelde landen (zie figuur 5).

Geïnactiveerde poliovaccins hebben geen risico op VAPP of VDPV, en zijn dus een stuk veiliger. Om de eradicatie van polio te realiseren door middel van vaccinatie, wil men langzaam OPV geheel vervangen door IPV. Naast Salk-IPV, wat in de westerse wereld wordt gebruikt, wordt er ook geïnvesteerd in de ontwikkeling van Sabin-IPV, welke productietechnisch makkelijker en goedkoper te produceren moet zijn.



Figuur 5. Verspreiding van IPV- en OPV-vaccins over de wereld (naar Sutter et al, 2014).

Er zijn er dus enkele eigenschappen aan te geven waaraan een nieuw poliovaccin aan moet voldoen:

- Sabin-IPV;
- lage kostprijs;
- hoge productiecapaciteit;
- gereduceerde antigeendosis.

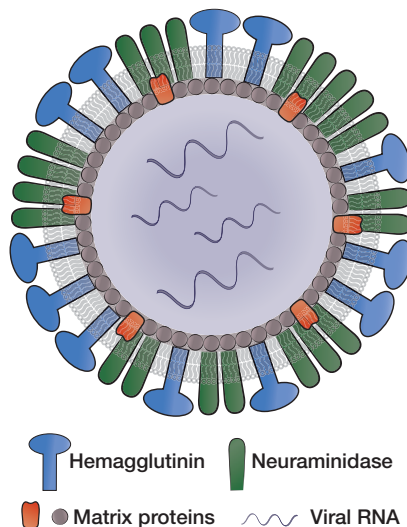
De lage kostprijs voor een nieuw Sabin-IPV is zeer belangrijk. Veel landen kunnen momenteel de hoge prijs van Salk-IPV niet opbrengen. Verbeteringen in het productieproces van de vaccins, zoals de optimalisatie van de virusgroei op cellijnen en efficiëntere opzuiveringsprocessen, kunnen er voor zorgen dat de productiekosten van Sabin-IPV naar een acceptabel niveau gaan (Thomassen en Bakker, 2015). Deze verbeteringen kunnen natuurlijk ook de productiecapaciteit verhogen. Tevens zijn er enkele initiatieven waarbij vaccinproducenten uit ontwikkelingslanden worden geholpen met het opzetten van de poliovaccinproductie om de wereldwijde beschikbaarheid van Sabin-IPV te vergroten. Om de dosis van het antigeen te reduceren, kunnen adjuvantia worden gebruikt. Verschillende adjuvantia, zoals aluminiumzouten en olie-in-water emulsies, zijn al preklinisch getest met Sabin-IPV-vaccins. De eerste klinische trials met aluminiumhydroxide-geadjuveerd Sabin-IPV zijn ook al uitgevoerd, en laten een 50% dosisreductie zien (Resik *et al*, 2014). Al deze ontwikkelingen moeten er voor zorgen dat er voldoende Sabin-IPV-vaccins beschikbaar zijn om tijdens en na de eradicatie van polio de bevolking te beschermen.

De ontwikkeling van een universeel griepvaccin

Waarom moet er elk jaar een nieuw griepvaccin ontwikkeld worden, en waarom werkt dat vaccin soms helemaal niet? Deze vragen worden vaak gehoord vanuit de bevolking, die wellicht terecht bedenkingen hebben over de effectiviteit van het seizoensale griepvaccin.

Om deze vragen te kunnen beantwoorden, moeten we eerst kijken waarom de griepvaccins soms niet werken. Figuur 6 geeft een schematische weergave van een influenzavirus.

De membraaneiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) vormen samen de virusenvelop. Er bestaat een groot aantal variaties van deze eiwitten, 18 voor HA en 11 voor NA. De combinatie van HA- en NA-typen classificeert ook de virusstam, bijvoorbeeld H1N1 of H3N2. Deze membraaneiwitten zijn de eerste antigenen van het virus die door het immuunsysteem herkend worden. Beschermende antilichamen die door vaccinatie of infectie worden opgewekt, richten zich bijna altijd tegen deze twee eiwitten, tegen HA in het bijzonder. Echter, de antilichamen zijn altijd specifiek voor één type HA of NA. Antilichamen tegen een H1N1-virus kunnen niet reageren met een H3N2-virus, omdat de HA en NA van deze twee virussen structureel verschillen. Het seizoensale griepvaccin moet dus altijd de juiste virusstammen bevatten om effectief te zijn. Als de virusstam in het vaccin verschilt van de circulerende virusstam, zal het vaccin niet effectief zijn.

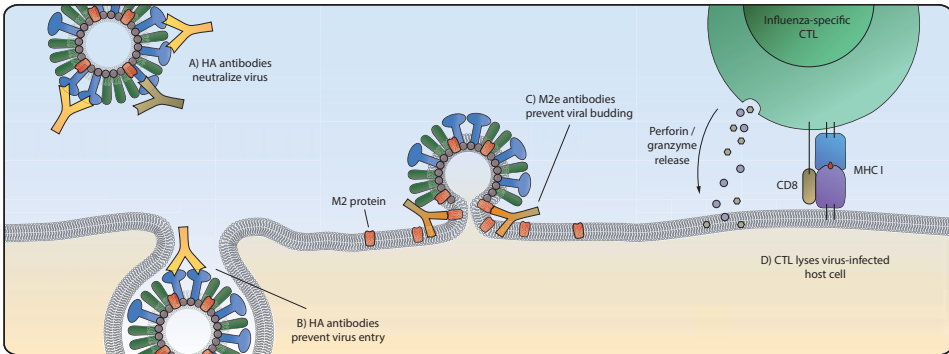


Figuur 6. Schematische weergave van een influenzavirus (Soema et al, 2015).

Het ontwikkelen van griepvaccins wordt nog extra gehinderd door enkele eigenschappen van het influenzavirus. Het influenzavirus is zeer mutageen en kan de structuur van de membraaneiwitten veranderen door willekeurige puntmutaties in het genoom, wat *antigene drift* wordt genoemd. Hierdoor kunnen bestaande antilichamen niet meer binden aan het virus. Een tweede manier waarop influenzavirussen het immuunsysteem kunnen ontlopen, is door recombinitie met een andere virusstam, zogenaamd *antigene shift*. Zo'n *antigene shift* vond plaats in 2009 met de Mexicaanse griep, die ontstond na recombinitie tussen een humane griep, vogelgriep en varkensgriep. Dit resulteerde uiteindelijk in een grieppandemie waartegen op dat moment geen vaccin effectief was. Om het risico van pandemieën in te perken en de effectiviteit van het seizoensale griepvaccin te verhogen, moeten er dus nieuwe vaccins worden ontwikkeld die niet afhankelijk zijn van antilichamen gericht op HA en NA. Dit zijn de zogenaamde universele griepvaccins.

Er wordt momenteel veel onderzoek verricht naar de identificatie van alternatieve immuunresponsen die in staat zijn om influenzavirussen te neutraliseren, ongeacht de virusstam. In figuur 7 worden enkele van deze immuunresponsen getoond. HA-stam-specifieke antilichamen kunnen binden aan het stam-gedeelte van het HA-eiwit, welke niet frequent muteert (in tegenstelling tot het hoofdgedeelte van HA, wat antigen drifts en shifts kan ondergaan). Deze HA-stam-specifieke antilichamen zijn dus kruis-reactief. Zij kunnen aan verschillende virusstammen binden. Monoklonale antilichamen tegen de HA-stam zijn momenteel in ontwikkeling als passieve (therapeutische) vaccinatie. Ook wordt er gewerkt aan vaccins die in staat zijn deze specifieke antilichamen op te wekken. Deze bestaan vaak uit een geknipt HA-eiwit waarvan alleen de stam over is.

Een tweede klasse antilichamen die een potentiële target is voor een universeel griepvaccin, zijn de M2-specifieke antilichamen. Het matrixeiwit 2 (M2) is een structureel viruseiwit dat als iontransporter fungeert. Tevens is dit eiwit belangrijk voor het virus tijdens het passeren van het membraan van de geïnfecteerde cel. Dit eiwit is genetisch stabiel en muteert niet. Het eiwit is structureel gelijk in bijna alle influenza-virusstammen. Dit maakt het eiwit een goed doel voor een universeel vaccin. M2-eiwitten of delen daarvan (zoals het M2-ectodomein, het deel van het M2-eiwit wat door het virusmembraan naar buiten steekt) worden als antigeen gebruikt in de ontwikkeling van nieuwe vaccins. Doordat dit eiwit een lage immunogeniciteit heeft, worden combinaties met verscheidene adjuvantia momenteel klinisch getest.



Figuur 7. Immuunresponsen tegen influenzavirus.

- a: HA-stam-specifieke antilichamen neutraliseren het virus;
 - b: HA-specifieke antilichamen blokkeren de binding van het virus aan de gastheercellen;
 - c: M2e-specifieke antilichamen voorkomen de vorming van nieuwe virusdeeltjes;
 - d: cytotoxische T-cellen herkennen en liseren geïnfecteerde gastheercellen.
- (naar Soema et al, 2015)

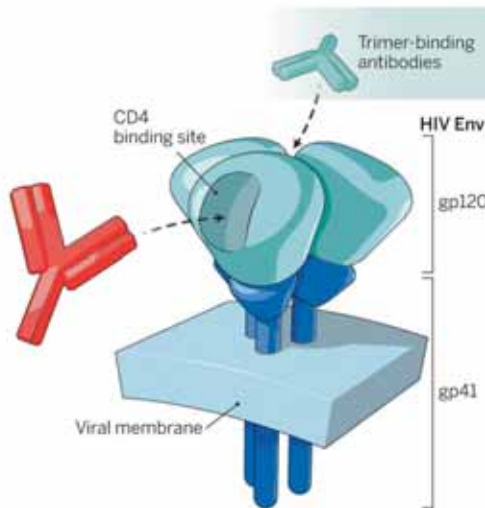
Terwijl antilichamen opgewekt tegen het virale antigeen, het laatste neutraliseren en zo onwerkzaam maken, is er een groep die heel anders werkt, de cytotoxische T-cellen (figuur 7d). Dit zijn cellen die geïnfecteerde gastheercellen kunnen herkennen, om ze vervolgens te liseren, waardoor het virus zich niet meer kan reproduceren. Het opwekken van deze T-cellen is echter lastig. De antigenen moeten worden verwerkt door APCs, om vervolgens gepresenteerd te worden op major histocompatibility complex (MHC)-I-moleculen. Dit gehele proces verloopt echter niet zomaar. Het antigeen moet de APC binnenkomen alsof het een virus is, in het cytoplasma. Gewoonlijk worden circulerende antigenen opgenomen door APCs door middel van endocytose, waarna het antigeen op MHC-II-moleculen wordt gepresenteerd. En er is ook nog een ander probleem: de beste antigenen om T-cellen op te wekken zijn geen eiwitten, maar kleine peptiden. Deze zijn vaak slecht oplosbaar, waardoor formuleringsproblemen kunnen ontstaan. Tevens zijn ze ook nagenoeg niet-immunogeen, waarvoor een oplossing moet worden gevonden. Er moeten dus speciale vaccinformuleringen worden ontwikkeld met nieuwe antigenen die via de correcte route worden verwerkt door de APC. En dat is een lastige opgave. Enkele concepten, gebaseerd op polypeptiden in combinatie met adjuvantia, bevinden zich momenteel in fase-2 klinische studies (Atsmon et al, 2012). Andere concepten gebruiken afgiftesystemen die eigenschappen van het influenzavirus hebben, zoals virosomen, om antigenen in de APCs te krijgen (Soema et al, 2015). Er is goede hoop dat in het komende decennium enkele van deze vaccins de markt halen.

De status van een HIV-vaccin

Er wordt al decennia gewerkt aan een HIV-vaccin, maar tot nu toe zonder succes. Twee eigenschappen van het virus maken het zo moeilijk om een effectief vaccin te maken. Ten eerste infecteert HIV CD4+ T-cellen. CD4+ T-cellen spelen een essentiële rol in het immuunsysteem. Zij ondersteunen de B-cellen tijdens de aanmaak van antilichamen. Als het aantal CD4+ T-cellen significant afneemt ten gevolge van HIV, is de patiënt vatbaar voor secundaire infecties. Het is dus belangrijk dat een HIV-vaccin immunoresponsen opwekt die HIV neutraliseren voordat het CD4+ T-cellen kan infecteren en zich kan vermenigvuldigen. Alleen antilichamen kunnen zo snel een pathogeen neutraliseren. Cellulaire responsen hebben meerdere dagen nodig om op gang te komen.

Hierin zit ook gelijk het tweede probleem: HIV heeft een zeer hoge mutatiesnelheid, waardoor de eiwitten waarop antilichamen binden, constant veranderen. Er zijn dus kruis-reactieve neutraliserende antilichamen nodig die aan de virale eiwitten kunnen binden, ongeacht mutaties.

Het gedeelte van het virus waar vaccinologen zich momenteel op richten, is de Env-trimeer, bestaande uit drie gp160-glycoproteïnes (figuur 8).



Figuur 8. Structuur van HIV-1-Env, het envelopeiwit van HIV. Het eiwit bestaat uit een trimeer van gp160-eiwitten, die weer zijn onderverdeeld in twee delen: de stam, die bestaat uit het gp41-eiwit, en het gp120-eiwit dat buiten het virus uitsteekt. Potentieel neutraliserende antilichamen binden of op het gp120-trimeer, of op de CD4-bindingsplaats op gp120 (Mascola, 2015).

Een recente klinische studie met het RV144-vaccin, dat bestaat uit een gp120-eiwit, liet een bescherming van 31% zien. Dit is een kleine stap in de goede richting (Mascola, 2015). Momenteel wordt ook gewerkt aan de stabilisering van Env in zijn geheel. De trimeer vormt zich gewoonlijk alleen in de context van een viraal membraan. De inclusie van het gehele Env in een vaccin zou kruis-reactieve antilichamen kunnen opwekken.

Een andere aanpak is ook mogelijk. De bindingsplek op Env waarmee CD4+ T-cellen worden gebonden, kan ook worden geblokkeerd door antilichamen. Preklinische studies zijn momenteel gaande om zulke antilichamen in proefdieren te induceren. Of deze antilichamen ook daadwerkelijk beschermend zijn, moet nog blijken. We moeten dan ook concluderen dat men nu pas rationeel HIV-vaccins aan het ontwikkelen is, en dat de komende jaren duidelijk moet worden of een HIV-vaccin daadwerkelijk mogelijk is.

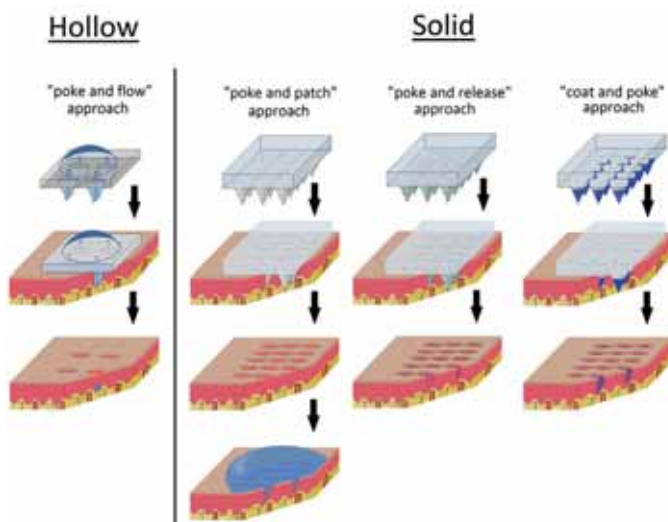
Alternatieve toedieningsvormen

Op een paar uitzonderingen na, worden de meeste vaccins toegediend via intramusculaire (i.m.) injectie. Hieraan kleven echter enkele nadelen (tabel 2), zoals de behoefte aan getraind personeel, de kans op prikaccidenten en naaldafval. Deze nadelen zijn vooral problematisch in ontwikkelingslanden. Tevens wordt de vraag naar vervanging van de naald in de westerse wereld steeds groter om de acceptatie van vaccinatie te verhogen. Naast deze nadelen, is er nog een reden om alternatieve toedieningsvormen te ontwikkelen: er kunnen lokale immuunresponsen worden opgewekt, die wellicht sneller en efficiënter virale infecties kunnen voorkomen. Vooral immuunresponsen in de mucosa, zoals neus en longen, kunnen effectief zijn, aangezien veel virussen via deze routes de mens infecteren. Door deze ingevingen wordt momenteel veel onderzoek verricht naar alternatieve toedieningsvormen voor vaccins. De alternatieve toedieningsvormen zijn grofweg in twee categorieën te verdelen: de dermale en de mucosale routes. Momenteel is er al één dermaal vaccin op de markt: Intanza[®], een seizoenaal griepvaccin wat met een klein naaldje intradermaal (i.d.) wordt toegediend. De grootste groep intradermale toedieningsvormen die momenteel in ontwikkeling is, is gebaseerd op micronaalden. Dit zijn zeer kleine naaldjes die via een pleister of applicator het vaccin in de huid brengen. Deze micronaalden komen in verschillende vormen voor, zoals in figuren 9 en 10 is te zien.

intramusculaire injectie	alternatieve toedieningsvormen
lage kostprijs	voordelen
vloeibare vaccins zijn eenvoudig te formuleren	geen gebruik van (zichtbare) naalden
	gemakkelijk toe te dienen
	opwekken van lokale immunoresponsen (mucosa in neus, longen etc.)
	vaccins in vaste vorm die minder temperatuurgevoelig zijn
angst voor naalden	nadelen
getraind personeel nodig	wellicht hoge kostprijs
kans op prikaccidenten	ingewikkelde formulering van vaste vaccins
scherp afval	behalen van de juiste dosering is lastig
vloeibare vaccins zijn temperatuurgevoelig, en moeten constant worden gekoeld	

Table 2. Voor- en nadelen van de 'klassieke' intramusculaire injecties en alternatieve vaccinvormen.

Deze naalden kunnen hol zijn en een vloeibaar vaccin inspuiten, of kunnen gecoat zijn met vaccin of de naaldjes zijn oplosbaar. Veel verschillende universiteiten en bedrijven zijn momenteel bezig met het ontwikkelen van micronaalden, en het is dus waarschijnlijk dat er in de toekomst enkele vaccins via deze wijze worden toegediend. Naast micronaalden zijn er ook andere systemen die het vaccin transdermaal kunnen toedienen. Zo worden bijvoorbeeld de jetinjectoren momenteel gebruikt voor vaccintoediening, naast onder andere voor insulinetoediening. Of bionaaldjes: dat zijn kleine implantaten die met een hoge druk onder de huid worden geschoten, en vervolgens oplossen (Hirschberg *et al*, 2010). Al deze technologieën worden momenteel getest in combinatie met vaccins.



Figuur 9. Verschillende concepten met micronaalden.

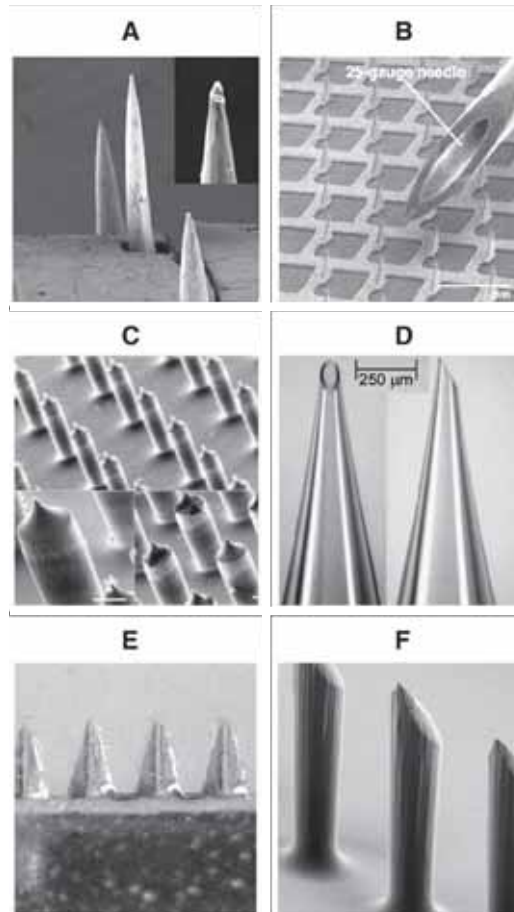
'Poke and flow': holle micronaalden kunnen worden gebruikt om direct vloeibaar vaccin toe te dienen;

'Poke and patch': micronaalden om gaatjes in de huid te prikken, om vervolgens een dermale patch met vaccin aan te brengen;

'Poke and release': oplosbare micronaalden bevatten het vaccin in de naaldmatrix, en lossen op in de huid na toediening;

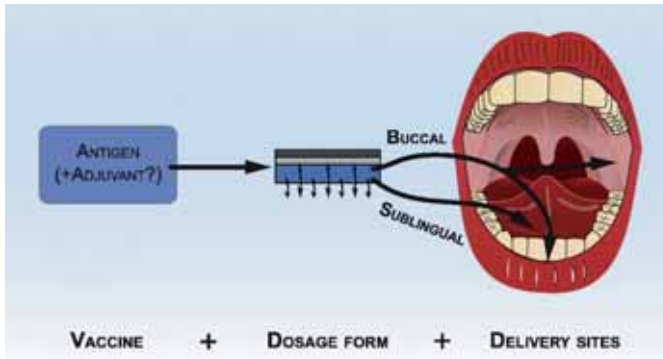
'Coat and poke': micronaalden zijn gecoat met vaccin, wat achterblijft in de huid na penetratie.

(van der Maaden *et al*, 2012)



Figuur 10. Verschillende typen micronealden in electronmicroscopische vergroting (Van der Maaden et al, 2012).

Naast de dermale route zijn er ook verschillende mucosale toedieningsroutes die in aanmerking komen voor vaccintoediening. Intranasale toediening wordt reeds toegepast met Flumist[®], een levend geattenuëerd seizoensgriepvaccin dat via een neusspray wordt toegediend. Pulmonaire vaccinatie is ook een mogelijkheid, met behulp van poederinhalatoren of vernevelaars. Het vaccin moet echter wel worden geformuleerd tot een poeder of een zeer stabiel vloeibaar vaccin, wat een aanzienlijke opgave is (Tonnis *et al*, 2013). Andere mucosale routes zijn de buccale en sublinguale routes (figuur 11). Hiervoor worden momenteel gelformuleringen ontwikkeld, die sublinguaal of buccaal kunnen worden geplaatst en vervolgens samen met het vaccin oplossen.



Figuur 11. Applicatie van sublinguale en buccale vaccins (Kraan et al, 2014).

Conclusie

Er zijn momenteel veel nieuwe ontwikkelingen in het veld van de vaccinologie. De complexiteit van sommige virussen maakt het een uitdaging om vaccins te ontwikkelen. Echter, nieuwe inzichten in het immuunsysteem, formuleringsmethoden en afgiftesystemen helpen allemaal om rationeel complexe vaccins te ontwikkelen. Het is dan ook te verwachten dat we in de toekomst de vruchten gaan plukken van deze ontwikkelingen, en zeer effectieve vaccins voor virale infectieziekten beschikbaar komen.

Referenties

- Amorij JP, Kersten GF, Saluja V, Tonnis WF, Hinrichs WL, Slutter B, Bal SM, Bouwstra JA, Huckriede A en Jiskoot W. Towards tailored vaccine delivery: needs, challenges and perspectives. *J Control Rel* 2012; 161: 363-376.
- Atsmon J, Kate-Ilovitz E, Shaikevich D, Singer Y, Volokhov I, Haim KY en Ben-Yedidia T. Safety and immunogenicity of multimeric-001--a novel universal influenza vaccine. *J Clin Immunol* 2012; 32: 595-603.
- Gregory AE, Titball R en Williamson D. Vaccine delivery using nanoparticles. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 13.
- Hirschberg HJ, van de Wijdeven GG, Kraan H, Amorij JP en Kersten GF. Bioneedles as alternative delivery system for hepatitis B vaccine. *J Control Rel* 2012; 147: 211-217.
- Kobayashi KS en van den Elsen PJ. NLRC5: a key regulator of MHC class I-dependent immune responses. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 813-820.

Mascola JR. HIV. The modern era of HIV-1 vaccine development. *Science* 2015; 349: 139-140.

Resik S, Tejada A, Fonseca M, Alemani N, Diaz M, Martinez Y, Garcia G, Okayasu H, Burton A, Bakker WA, Verdijk P en Sutter RW. Reactogenicity and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine produced from Sabin strains: a phase I Trial in healthy adults in Cuba. *Vaccine* 2014; 32: 5399-5404.

Soema PC, Kompier R, Amorij JP en Kersten GF. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm* 2015; 94: 251-263.

Soema PC, Rosendahl Huber SK, Willems GJ, Jiskoot W Kersten GF, en Amorij JP. Influenza T-cell epitope-loaded virosomes adjuvanted with CpG as a potential influenza vaccine. *Pharm Res* 2015; 32: 1505-1515.

Sutter RW, Platt L, Mach O, Jafari H en Aylward RB. The new polio eradication end game: rationale and supporting evidence. *J Infect Dis* 2014; 210 Suppl 1: S434-438.

Thomassen YE en Bakker WA. sIPV process development for costs reduction. *Vaccine* 2015; 33: 4307-12.

Tonnis WF, Lexmond AH, Frijlink HW, de Boer AH en Hinrichs WL. Devices and formulations for pulmonary vaccination. *Expert Opin Drug Del* 2013; 10: 1383-1397.

van der Maaden K, Jiskoot W en Bouwstra J. Microneedle technologies for (trans) dermal drug and vaccine delivery. *J Control Rel* 2012; 161: 645-655.

Zhao L, Seth A, Wibowo N, Zhao CX, Mitter N, Yu C en Middelberg APJ. Nanoparticle vaccines. *Vaccine* 2014; 32: 327-337.



Hans C Rümke (1951) studeerde geneeskunde in Groningen. Na zijn artsexamen in 1976 deed hij klinisch-immunologisch onderzoek bij het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst te Amsterdam, op welk onderzoek hij in 1985 te Leiden promoveerde. Van 1981 tot 1986 specialiseerde hij zich tot kinderarts in Leiden.

Van 1986 tot 2000 werkte hij bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu te Bilthoven als klinisch vaccinoloog. Hij was verantwoordelijk voor medische zaken op gebied van veiligheid en werkzaamheid van de vaccins die door het RIVM voor het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) werden geproduceerd. Hij was intensief betrokken bij het RVP en de ontwikkeling van nieuwe vaccins hiervoor.

Van 2000 tot 2010 was hij directeur en medeoprichter van Vaxinostics BV, het Universitair Vaccin Centrum Rotterdam. Hij was hier verantwoordelijk voor klinische trials op gebied van vaccinaties en infectieziekten, in opdracht van overheid en farmaceutische bedrijven. Onder zijn leiding werden fase 2- en fase 3-trials uitgevoerd met nieuwe vaccins tegen kinkhoest, pneumokokken, meningokokken C, HPV, BMR-waterpokken en diverse influenzavaccins.

Sinds 2011 is hij hoofdbeoordelaar vaccinbijwerkingen van het Bijwerkingencentrum Lareb te 's-Hertogenbosch. Hij is tevens lid van de Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad.

VACCINATIES: ONZEKERHEID OVER VEILIGHEID EN (KOSTEN)EFFECTIVITEIT?

HC Rümke

Infectieziekten zijn belangrijke oorzaken van ziekte en sterfte. Een belangrijke manier om infectieziekten te voorkomen, is vaccineren. Bij vaccinatie maakt men gebruik van het natuurlijke, biologische mechanisme van actieve immunisatie. Na contact met een micro-organisme (bacterie, virus of parasiet) komt het immuunsysteem in actie om de indringer aan te pakken. Een vaccin biedt bescherming tegen een infectieziekte die veroorzaakt wordt door een micro-organisme. Het vaccin is gemaakt uit (delen van) dit micro-organisme. Antigenen hiervan stimuleren het afweersysteem waardoor beschermende immuniteit ontstaat. Deze kan worden gemeten met immunologische testen (antilichamen) maar uiteindelijk gaat het om bescherming tegen ziekte en/of de complicaties hiervan.

Tegen welke ziekten kan worden gevaccineerd?

Van oudsher worden vaccins gegeven ter voorkoming van besmettelijke ziekten. Tegenwoordig worden vaccins ook ontwikkeld voor andere terreinen, zoals oncologie, allergologie, verslaving. In deze bijdrage gaat het alleen over vaccins tegen besmettelijke ziekten.

In Nederland worden de meeste vaccinaties als onderdeel van een overheidsprogramma aangeboden: het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en

het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG). Kenmerken van deze programma's zijn: centrale beleidsadvisering door de Gezondheidsraad aan de minister, centrale aansturing door het RIVM (Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu) bij de uitvoering en centrale inkoop en distributie van vaccins voor deze programma's, ook door het RIVM. Het RVP en het NPG worden vanuit overheidsmiddelen gefinancierd en aangeboden aan de burger.

Buiten de programmatische vaccinaties zijn de belangrijkste indicatiegebieden en doelgroepen: reizigers, preventie van beroepsgebonden ziekten, personen/patiënten

Gebruikte afkortingen

AE	<i>adverse event</i>
AEFI	<i>adverse event following immunization</i>
AR	<i>adverse reaction</i>
BCG	bacillus Calmette-Guérin
BMR	bof/mazelen/rodehond
DKTP	difterie/kinkhoest/tetanus/polio
DTP	difterie/tetanus/polio
HepB	hepatitis B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
HAV	hepatitis A virus
HBV	hepatitis B virus
HPV	humana papillomavirus
MenC	meningokokken
NPG	nationaal programma grieppreventie
Pneu	pneumokokken
RV	rotavirus
RVP	rijksvaccinatieprogramma
VZV	varicella zoster virus

onder bijzondere aandoeningen of omstandigheden. Deze worden hier niet verder besproken.

Het Rijksvaccinatieprogramma

Het Rijksvaccinatieprogramma richt zich vooral op kinderen. Zij worden geïmmuniseerd tegen: difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib), hepatitis B (HBV), pneumokokken (10 serotypen), meningokokken groep C, bof, mazelen, rode hond. Alleen meisjes krijgen de vaccinatie tegen infecties met humaan-papillomavirus (HPV, 2 serotypen) om baarmoederhalskanker te voorkomen. De ziekten zijn beschreven in tabel 1 (zie ook Rümke en Visser, 2004a; in dit artikel zijn van de meeste RVP-ziekten ook foto's opgenomen).

Kinderen van wie de moeder bij screening in de zwangerschap hepatitis B-virus-draagster bleek, worden direct na de geboorte passief en actief geïmmuniseerd, en krijgen daarna de gebruikelijke RVP-vaccinaties. Het huidige vaccinatieschema van het RVP is weergegeven in figuur 1.

De uitvoeringsrichtlijnen van het Rijksvaccinatieprogramma worden jaarlijks bijgewerkt en zijn te vinden op de website van het RIVM (www.rivm.nl). Deelname aan het RVP is niet verplicht. Wel wordt erop aangedrongen de vaccinaties aan kinderen te laten geven, zowel voor het individueel als het collectief belang. Bij een hoge vaccinatiegraad ontstaat groepsimmunitet waardoor ook ongevacineerden minder blootstaan aan circulerende bacteriën of virussen.

		fase 1					fase 2	fase 3	fase 4
	0 *	6-9 weken	3 maanden	4 maanden	11 maanden	14 maanden	4 jaar	9 jaar	12 jaar meisjes
injectie 1	HBV HB-VaxPro	DKTP Hib HBV Infanrix Hexa	DKTP Hib HBV Infanrix Hexa	DKTP Hib HBV Infanrix Hexa	DKTP Hib HBV Infanrix Hexa	BMR M-M-RVaxPro	DKTP Infanrix-IPV	DTP DTP NVI	HPV 2 doses Cervarix
injectie 2	Hepatitis B immuno- globuline	Pneu Synflorix		Pneu Synflorix	Pneu Synflorix	MenC NeisVac-C		BMR M-M-RVaxPro	

Figuur 1. Schema van het Rijksvaccinatieprogramma 2015. Onder de injecties staan in de blokjes de merknaam van het huidige preparaat; dit kan in de loop van de tijd veranderen door het inkoopbeleid van het RIVM, dat weer wordt gestuurd door Europese aanbesteding.

* Hepatitis-B-immunisatie alleen voor babies van HBV-draagsters.

(bron: www.rivm.nl)

ziekte en verwekker	verschijnselen en complicaties	waarom in RVP? impact
difterie Corynebacterium diphtheriae	keelontsteking, met obstructie door membranen, halsdoedeem; huidinfectie complicaties: stikgevaar door zwelling en membranen (echte kroep), toxische cardiopathie, neuritis en uitval hersenzenuwen, acute niertubulonecrose sterfte: 1:10 van alle patiënten	bij afname bevolkingsimmunititeit (anti-toxine) kan de bacterie meer verspreiden en weer tot problemen leiden. laatste patiënten in NL ca 1965 nb: juni 2015: overlijden van bewust ongevaccineerd kind in Spanje
tetanus Clostridium tetani.	anaerobe wondinfectie met toxische verschijnselen die leiden tot kaakkleem, pijnlijke spierkrampen, krampe ademhalingsspieren / laryngospasme, opisthotonus complicaties: sterfte: 15-55 per 100 patiënten (ondanks IC-zorg) neonatale tetanus via navelinfecties komt in NL niet voor	continue blootstelling vanuit aarde en ander gecontamineerd materiaal in NL in 60-er jaren sterke daling aantal patiënten, daarna 0-5 patiënten per jaar; met name onder niet of onvoldoende gevacineerden cq ouder deel van de bevolking
kinkhoest Bordetella pertussis.	luchtweginfectie die in bovenste luchtwegen begint, en kan overgaan in een weken tot maanden durende, voor kinderen zeer uitputtende aanvallen van gierend hoesten ('kinken') met taai slijm en braken; de hoest is soms niet typisch gierend; bij jonge zuigelingen en volwassenen wordt kinkhoest daarom vaak niet herkend	ter voorkoming van ernstig verloopende infecties en complicaties bij de meest kwetsbaren: zuigelingen in de eerste levensmaanden. de door vaccinatie opgewekte immunititeit is adequaat voor een bescherming tegen ernstige vormen en complicaties van kinkhoest, maar lichte infecties en besmettingen zijn altijd mogelijk.
poliomyelitis (kinderverlamming) Poliovirus, typen 1, 2 en 3	complicaties: cerebrale hypoxie met convulsies (bij ca 1:100 zuigelingen), effecten van drukverhoging tijdens hoestbuien (navelbreuk, liesbreuk, petechiae en oogwit- bloedingen), tongriembloeding en -ulceratie; hersenbeschadiging door posthypoxische encefalopathie (bij ca 1:500 zuigelingen) en bronchiëctasieën stille apneu-aanvallen bij zeer jonge kinderen (mogelijke doodsoorzaak bij wiegendood) sterfte bij ca 1:1000 zuigelingen met kinkhoest	momenteel overweegt de Gezondheidsraad of aanvullende vaccinaties gewenst zijn, bijvoorbeeld van zwangere (om hun nog ongevacineerde pasgeborenen passief te immuniseren).
poliomyelitis (kinderverlamming) Poliovirus, typen 1, 2 en 3	soms alleen diarree of griepachtige verschijnselen zonder ernstige ziekte complicaties: spierverslavingen bij ongeveer 1% van de geïnfecteerden. per 1000 infecties: 900 asymptomatisch of niet ernstig verloop, 50-100 aseptische meningitis, 10 paralyse (inclusief bulbaïrparalyse); beademing, invaliditeit door spastische parese en postpoliosyndroom sterfte: 1 per 1000 infecties	het WHO eradicatieprogramma is succesvol, maar duurt lang, zolang polio niet is uitgeroeid is blootstelling mogelijk uit de laatste landen waar het virus nog voorkomt. type 2 is inmiddels uitgeroeid, wat aangeeft dat eradicatie ook voor typen 1 en 3 haalbaar is.

ziekte en verwekker	verschijnselen en complicaties	waarom in RVP? impact
mazelen Mazelenvirus	hoest, loopneus, conjunctivitis, koorts en typisch exantheem complicaties: - per 10.000 patiënten: 1000 met complicaties: luchtwegen (otitis media, pneumonie), diarree, 1-5 met encefalitis en hersenbeschadiging sterfte: 1-5 per 10.000 patiënten	voorkomen van de complicaties van mazelen zeer hoog beschermingsniveau bij gevaccineerden. Regelmatig epidemie bij ongevaccineerden. nb: februari 2015: overlijden van bewust ongevaccineerd kind (18 maanden) in Berlijn.
Bof Bofvirus	ontsteking van de (oor)speekselklier, meestal dubbelzijdig complicaties: aseptische meningitis of encefalitis: 1:400-1:6000 (sterfte voor encefalitis is 1.4%); orchitis of oöforitis (meestal unilateraal; na de puberteit zelden leidend tot steriliteit), pancreatitis, neuritis, artritis, mastitis, nefritis, thyroïditis en pericarditis; doofheid (unilateraal) 1:15.000 gevallen sterfte bij encefalitis: 1-2 per 100 patiënten	voorkomen van complicaties van bof, met name meningitis (niet de preventie van onvruchtbaarheid zoals vaak wordt gedacht) effectiviteit >95%, al zijn er de afgelopen jaren onder adolescenten en studenten vele gevallen van bof opgetreden, sommige met complicaties. mogelijk is er sprake van waning immunity.
rodehond Rubellavirus	meestal onschuldige vlekjesziekte met koorts, lymfadenopathie, exantheem complicaties: artralgie, artritis, perifere neuritis, trombocytopenie, encefalitis congenitaal rubella syndroom: foetale infectie geeft ernstige aanlegstoornissen met hersenbeschadiging (met ernstige verstandelijke handicap), aangeboren hartafwijkingen, blindheid en doofheid	preventie van congenitaal rubellasyndroom zeer hoog beschermingsniveau bij gevaccineerden. regelmatig epidemie bij ongevaccineerden.
Hib-ziekten Haemophilus influenzae type b	tot ca 1983 vooral bij kinderen < 5 jaar: meningitis, sepsis, pneumonie, epiglottitis, cellulitis, otitis media, artritis, osteomyelitis complicaties: na meningitis sterfte 2%, complicaties: bij 9% ernstige handicap (doofheid, epilepsie, geestelijke achterstand)	preventie Hib-meningitis en andere invasieve Hib-infecties, zeer effectieve reductie van de invasieve infecties die door deze gekapselde Hib bacterie worden veroorzaakt. echter: jaarlijks enkele gevallen van vaccinfalen, maar de meeste patiënten zijn ouder en niet gevaccineerd.
meningokokken C Neisseria meningitidis, groep C	meningokokken kunnen zeer snel septische shock en/of hersenvliesontsteking veroorzaken. complicaties meningitis: sterfte: 2-10%, blijvende restverschijnselen: doofheid, epilepsie, verlammingen, retardatie, hydrocefalus; complicaties septische shock: sterfte: 25-50%, blijvende restverschijnselen: vasculitis, artritis, perifere necrose, amputatie	preventie van sterfte en complicaties van invasieve meningokokken C-ziekte. nu recentelijk een meningokokken B-vaccin beschikbaar is, zal de Gezondheidsraad beoordelen of het RVP hiermee kan worden uitgebreid. sinds invoering werden nog enkele patiënten gemeld, allen ongevaccineerd.

ziekte en verwekker	verschijnselen en complicaties	waarom in RVP? impact
<p>pneumokokken Streptococcus pneumoniae, diverse op kapselpolysachariden berustende serotypen</p>	<p>bij jonge kinderen: invasieve infecties: meningitis, sepsis, (lobaire) pneumonie, artritis, en enkele andere minder vaak voorkomende infecties. niet invasieve infecties: oa bronchopneumonie, acute otitis media (naar schatting wordt ongeveer een kwart van alle acute otitiden door pneumokokken veroorzaakt) complicaties: pneumokokken meningitis heeft van alle bacteriële meningitiden de hoogste letaliteit, ca 10%. ruim een derde van de patiënten met meningitis heeft langdurige cerebrale restverschijnselen. bij ouderen: vooral longontsteking</p>	<p>bescherming tegen invasieve pneumokokken-infecties, mede door vermindering van dragerschap. bescherming tegen acute middenoor-ontsteking is een ondergeschikt doel in het RVP, maar geeft wel een gunstiger kosten-effectiviteit. effectiviteit >95% tegen serotypen die onderdeel van het PCV zijn, niet alleen onder gevaccineerden maar ook bij ouderen (duidt op indirecte bescherming door groepsimmunitet). Echter ook lichte toename infecties door andere serotypen waartegen niet wordt gevaccineerd (replacement). Tot nu is niet gebleken dat de 'vervangende' serotypen vaker en ernstiger ziekte geven. Ook is er daling van het voorkomen van acute middenoorontsteking waarvan een groot deel door PCV-serotypen wordt veroorzaakt.</p>
<p>hepatitis B hepatitis B virus</p>	<p>acute of chronische hepatitis. HBV-infectie bij zuigelingen leidt bij >90% tot chronisch dragerschap. complicaties: levercirrose, hepatocellulair carcinoom</p>	<p>zo vroeg mogelijke bescherming is het meest effectief. De kans op non-respons neemt toe met de leeftijd. De bij zuigelingen opgewekte immunitet persisteert decennia lang, ook in de periode dat er door seksuele HBV-overdracht de meeste besmettingen te verwachten zijn. de impact op de HBV-incidentie wordt pas over tientallen jaren verwacht.</p>
<p>baarmoederhalskanker humaan papilloma virus (HPV). De serotypen 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 zijn oncogeen en geassocieerd met carcinomen van cervix, anus, vagina, penis, en orofarynx. Serotypen 6 en 11 veroorzaken genitale wratten.</p>	<p>meestal voorbijgaande besmetting baarmoederhals complicaties: besmetting gaat soms over in persistente infectie die uiteindelijk kan leiden tot cervicale intra-epitheliale neoplasie die uiteindelijk kan leiden tot baarmoederhalskanker. In alle kankercellen van alle vrouwen met cervix carcinoom wordt DNA van HPV aangetroffen. De oorzakelijke rol staat onomstotelijk vast.</p>	<p>jaarlijks zijn er momenteel ruim 600 nieuwe patiënten met baarmoederhalskanker, waarvan er uiteindelijk ruim 200 per jaar overlijden. Met een vaccin tegen typen 16 en 18 kunnen infecties bij ca 70% worden voorkomen. Met nieuwe vaccins wordt de dekkingsgraad tot >90% uitgebreid. ruim 95% bescherming tegen irreversibel voorstadium van baarmoederhalskanker die door vaccintypen wordt veroorzaakt. De impact op de incidentie van baarmoederhalskanker wordt pas over tientallen jaren verwacht.</p>

Tabel 1. Ziekten waartegen in het Rijksvaccinatieprogramma wordt gevaccineerd.

In Nederland is de vaccinatiegraad hoog: >95%. Daardoor zijn de meeste ziekten waartegen in het RVP wordt gevaccineerd onder controle (tabel 2) (zie ook Rümke en Visser, 2004a; RIVM, 2014). Helaas is deze controle niet volledig en steken de doelziken toch af en toe de kop op. Het gaat om kleine aantallen besmettingen, als er wordt vergeleken met de incidentie van de doelziken voordat ertegen werd gevaccineerd. Momenteel wordt onderzocht of de strategie voor kinkhoest kan worden verbeterd. De immunologische mogelijkheden van het kinkhoestvaccin zelf zijn beperkt, maar door uitbreiding van het schema met boostervaccinaties en doelgroepen (jonge ouders en anderen die veel met pasgeborenen in contact komen) kan de transmissie van bacteriën naar de meest kwetsbaren (zeer jonge zuigelingen) mogelijk worden beperkt. Kinkhoestvaccinatie van zwangeren geeft effectieve bescherming van jonge zuigelingen, terwijl er geen aanwijzingen zijn dat dit schadelijk is voor de zwangere en het ongeboren kind.

De Gezondheidsraad heeft een aantal criteria opgesteld waaraan RVP-vaccinaties moeten voldoen (Gezondheidsraad, 2007). De weging van de ernst van de ziekte en te voorkomen ziektelast zijn hiervan de belangrijkste. Als een ziekte als zeer ernstig wordt gezien en de preventie daardoor een hoge urgentie krijgt, wordt een ongunstiger kosten-effectiviteit minder bezwaarlijk. De kosteneffectiviteit is overigens meestal hypothetisch omdat de vaccinprijzen dan nog niet bekend zijn. Pas na een positief besluit wordt ingekocht via Europese aanbesteding. Achteraf kan men pas de werkelijke kosteneffectiviteit berekenen.

Nationaal Programma Grieppreventie

Doel van het Nationaal Programma Grieppreventie (www.snpng.nl) is het voorkómen van influenzavirus gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. De Gezondheidsraad heeft hiervoor risicogroepen aangewezen. De Gezondheidsraad adviseert kinderen en zwangeren te vaccineren indien zij behoren tot deze risicogroepen. De 'grieprikken' zijn bedoeld om influenza te voorkomen en niet griep. De term 'griep' is verwarrend en betekent beslist niet hetzelfde als influenza. Met griep wordt een meestal onschuldige maar soms vervelende infectie met verkoudheid van vooral de bovenste luchtwegen aangeduid. Deze gaat soms met lichte verhoging gepaard, maar is zelden ernstig (in de wandeling een 'griepje' of in het Engels *common cold*) en duurt slechts een paar dagen. Dergelijke episodes worden meestal door een rhinovirus veroorzaakt.

ziekte	in RVP sinds	NL pre-vacc 1950 of later	NL post-vacc 2013	afname %
difterie	1952	2985	0	100
tetanus	1952	26	0	100
kinkhoest (sterfte)	1952	150.000 * (144)	3419 (0) **	90-95
poliomyelitis	1957	77	0	100
mazelen (sterfte)	1976	200.000 * (192)	2640 ***	99
bof (meningitis)	1987	190.000 * (400)	205 ****	99
rodehond	1974	180.000 *	57 +	99
congenitale rubella syndroom	1974	60	0 ++	100
H. influenzae type b	1993	300	29 +++	95
meningokokken groep C	2002	60>300	6 ++++	100
pneumokokken IPD #	2006	2004-2006	2012-2014	
- VT alle leeftijden		7,4	<1	86
- VT <2 jaar		25,1	<1	96
- VT 65+		30	3	90
- NVT alle leeftijden		5	10	-100
- NVT <2 jaar		9	5	44
- NVT 65+		23	38	-65
hepatitis B	2011	1500-2000	1254 ##	te vroeg ###
baarmoederhalskanker / HPV	2009	600 (200)	(215)	te vroeg ###

Tabel 2. RVP-ziekten vóór (kolom 3) en na (kolom 4) invoering van vaccinatie (bron: www.rivm.nl).

Noten bij tabel (meeste recente gegevens uit RIVM, 2014):

() getallen tussen haakjes: aantal overlijdensgevallen (mortaliteit)

* de incidentie van kinkhoest, mazelen, bof en rodehond berust op schattingen;

afhankelijk van de besmettelijkheid kregen de meeste of alle kinderen vroeg of laat de ziekte

** kinkhoest: verloopt met epidemische golven: in 2012 waren er 13847 meldingen, 226 ziekenhuisopnames en 2 sterfgevallen

*** mazelenepidemie bible belt 2013-2014

**** bofepidemie studenten 2009-2012, afnemend in 2013

+ rubella-epidemie bible belt bevindelijk gereformeerde school 2013

++ Congenitale Rubella Syndroom: laatste geregistreerde gevallen (oa De Mol, 2006)

+++ Hib: 6 patiënten in 2013 hadden mogelijk vaccinfalen (patiënten in gevaccineerde leeftijdscohorten)

++++ MenC: allen niet-gevaccineerd

pneumo IPD: invasieve pneumokokken ziekte, VT vaccine type serotypen, NVT non-vaccine type serotypen, incidenties per 100.000

HepB allen volwassenen

effect wordt pas over decennia verwacht

Infecties met influenzavirus verlopen ernstiger en gaan gepaard met ernstiger en langduriger algemeen ziek zijn, met spierpijn en malaiseklachten, hoge koorts en hoesten, vooral door infectie van de lagere luchtwegen. Bij influenza komen verschijnselen van de bovenste luchtwegen weinig voor. De kans op complicaties is groter bij de risicogroepen. In het influenzaseizoen worden bij epidemiologische analyses relatief meer ziekenhuisopnamen en oversterfte gezien. Het beschermend effect van de vaccinaties is niet volledig en kan bovendien tegenvallen wanneer er andere varianten van het influenzavirus heersen dan die in het vaccin zijn opgenomen (*mismatch*).

Griepvaccinaties worden ieder najaar door de huisartsen gegeven. Het RIVM verzorgt de inkoop en distributie centraal. Deelname aan het programma is niet verplicht. Met een vaccinatiegraad van ruim 75% van de doelgroep had dit preventieprogramma een zeer hoog bereik vergeleken met andere landen in Europa. De vaccinatiegraad is de afgelopen jaren echter lager na twijfel aan nut en noodzaak van deze vaccinatie, met name bij personen van 60 tot 65 jaar.

Overige vaccinaties

Vaccinaties voor reizigers en bepaalde beroepsgroepen zijn: DTP (difterie, tetanus, polio), buiktyfus, gele koorts, BCG (Bacillus Calmette-Guérin, tuberculose), mazelen/BMR (bof, mazelen, rodehond) bij kinderen, hepatitis A, soms ook hepatitis B en rabiës. Ook is er een vaccin tegen *tick borne encephalitis* virus (ook wel FSME genoemd: *Frühsommermeningoenzephalitis*).

Vaccins

Vaccins kunnen bestaan uit wel- of niet-replicerend materiaal: ze worden *levende* vaccins en *dode* vaccins genoemd. Dit onderscheid is belangrijk. Dode en levende vaccins hebben een verschillend werkingsmechanisme, maar ook hun patroon van bijwerkingen is anders. Verder is men terughoudend om een levend vaccin te geven aan zwangeren of patiënten met een minder goed werkend afweersysteem. De meeste vaccins behoren tot de dode vaccins.

Dode vaccins bevatten geïnactiveerde micro-organismen of delen hiervan, of toxoïde stoffen (ontgifte gifstoffen of toxines die door bacteriën worden gemaakt). Deze 'antigenen' wekken een immuunrespons op. Het inactiveren kan op verschillende manieren gebeuren: chemisch (bijvoorbeeld met formaldehyde), thermisch (door verhitting) of door zuivering (door gebruik van subunits van het micro-organisme).

Ook kunnen bestanddelen synthetisch of met recombinant technieken worden bereid. Levend verzwakte vaccins bestaan uit levende micro-organismen waarvan het ziekmakend vermogen (virulentie) geringer is dan dat van de natuurlijke verwekker. Dit worden bereikt door het verzwakken van de natuurlijke ziekteverwekker, door gebruik van een minder virulente, verwante variant van de ziekteverwekker of door genetische manipulatie.

Hulpstoffen

De samenstelling van een vaccin is van belang, omdat die invloed heeft op de werkzaamheid, veiligheid en houdbaarheid van het product. Naast de werkzame stof kunnen vaccins hulpstoffen bevatten zoals adjuvantia, conserveermiddelen, stabilisatoren of buffers. Ook kunnen vaccins nog residuen van stoffen bevatten die gebruikt zijn tijdens het productieproces.

Bijwerkingen

Ieder geneesmiddel, dus ook een vaccin, kan bijwerkingen veroorzaken. Na vaccinatie kunnen naast het gewenste effect, het opwekken van een adequate immuunrespons, ook ongewenste verschijnselen of *adverse events* (AE) optreden. Een AE noemen wij iedere ongewenste medisch gebeurtenis die optreedt na gebruik of toediening van een geneesmiddel of een vaccin, ongeacht de oorzaak. Niet elke AE is een *adverse reaction* (AR) ofwel een echte bijwerking.

De Wereldgezondheidsorganisatie WHO gebruikt de term *adverse events following immunization* (AEFI), ofwel ongewenste verschijnselen of gebeurtenissen die na een vaccinatie kunnen optreden. Hieronder vallen zowel AE die zijn toe te schrijven aan het vaccin of de vaccinatie (echte bijwerkingen; AR), maar ook coïncidentele gebeurtenissen (AE) die toevallig na vaccinatie plaatsvinden.

Het Bijwerkingencentrum Lareb registreert en beoordeelt meldingen van vermoede bijwerkingen. Ontstekingsreacties rond de injectieplaats en koorts (soms met algemene nevenklachten van onwelbevinden, zoals huilen, malaise, hoofdpijn) worden het vaakste gemeld. Sommige klachten zijn afhankelijk van de leeftijd. Recent is een overzicht hierover gepubliceerd (Rümke, Hilgersom en Kant, 2015).

Acceptatie en zorgethema's

In Nederland zijn vaccinaties niet verplicht. De overheid biedt RVP- en influenzavaccinaties aan. Dit wordt door sommigen als opdringend of verplichtend

ervaren, maar iedereen heeft het recht om van vaccinaties af te zien. Bij vaccinaties waar de consument zelf om vraagt, zoals bij reizigers, is acceptatie vrijwel nooit een probleem.

Bij de vaccinatieprogramma's die de overheid aanbiedt (vooral het RVP), is de acceptatie van vaccinaties sterk afhankelijk van de kennis die er leeft over de te voorkómen ziekten. Als deze door effectieve vaccinatie minder vaak vóórkomen, worden zij mogelijk niet meer als bedreigend ervaren en als een exotische of ouderwetse ziekte beschouwd: de valkuil van het succes. Ten aanzien van veiligheid lijkt men tegenwoordig minder bereid om bijwerkingen te accepteren, zelfs als deze onschuldig en voorbijgaand zijn. Zorgen over bijwerkingen kunnen (terecht of niet) zwaarder wegen dan het belang van preventie. De ziekteverwekkers zijn echter niet verdwenen, en komen terug als de bevolkingsimmunitet afneemt. Daarom moeten zorgprofessionals voldoende kennis over de doelziekten hebben, met name het klinisch beeld en de complicaties, en de redenen waarom deze ziekten dienen te worden voorkomen en in het RVP zijn opgenomen.

In Nederland is de vaccinatiegraad al jaren lang zeer hoog: >95%. De vaccinatieweigeraars zijn al jarenlang te vinden onder leden van de bevindelijk gereformeerde kerkgenootschappen, maar ook onder overtuigde homeopaten en antroposofen (Rümke en Visser, 2004b; RIVM jaarlijkse rapportages vaccinatiegraad). Recent onderzoek in Nederland (RIVM, 2014) onder jonge ouders laat zien dat ongeveer 80% hun kind zonder reserve laat vaccineren en dat ongeveer 15% dit doet na (soms lang) twijfelen. Vroeger waren er minder twijfelaars. Veel ouders blijken nu onzeker te zijn over de noodzaak en het nut van vaccinaties, zeker als zij via internet en sociale media horen welke bijwerkingen er allemaal zouden kunnen optreden. Vaak gaat dit niet over vaststaande, echte bijwerkingen, maar vaak ook over vermeende bijwerkingen. Op het internet is over vaccinaties veel zinnige informatie te vinden, maar nog meer ongenueanceerde en onjuiste informatie of meningen. Dr Twitter blinkt uit in one-liners van onduidelijke herkomst. Voor veel mensen, ook met hogere opleiding, is het vaak moeilijk om overtuigend geponeerde en emotioneel geladen onzin te relativiseren. De anti-vaccinatiebeweging onderkent niet dat er verschil is tussen ná de vaccinatie en dóór de vaccinatie. De Nederlands Vereniging Kritisch Prikken (www.nvkp.nl) is tegenwoordig voorzichtiger in het formuleren van anti-vaccinatie standpunten, en plaatst nu meer 'kanttekeningen' bij informatie die vanuit de overheid over vaccinaties wordt gegeven, en bij de productinformatie van de fabrikanten. Hoewel de NVKP vaccinaties niet afraadt, kan men zich wel voorstellen dat ouders hun kind niet laten vaccineren na lezing van vaak overtrokken of onjuiste informatie.

Daarnaast wordt twijfel geuit aan de onafhankelijkheid van de overheid die vaccinaties aanbiedt. De overheid en industrie werken immers samen om geld te besparen of te verdienen. Over noodzaak en nut wordt vaak aangenomen dat de farmaceutische industrie de vaccinaties sterk pusht en adviseurs betaalt om een positief beleid te bepleiten. De gunstige effecten worden overdreven, en de ongunstige effecten gaan in de doofpot. Wie kan je nog vertrouwen? Onder worden vijf velden aangegeven waarover misvattingen heersen, soms ook met onterechte vrees voor bijwerkingen.

Misvatting 1: vaccinaties zijn de oorzaak van veel ziekten. Een aantal vermeende bijwerkingen wordt onder besproken:

- postvaccinaal syndroom (zie ook www.tinussmits.nl): hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen na en door de vaccinatie. Iedere AEFI is een bijwerking. Dit kan worden bewezen als de klacht of ziekte verdwijnt na behandeling van homeopathisch gepotentieerd vaccin. Zowel voor deze theorie als voor de behandeling ontbreekt wetenschappelijke onderbouwing;
- ontwikkelingsstoornissen en autisme: de verdenking dat BMR-vaccin (tegen bof, mazelen en rodehond) autisme zou veroorzaken, werd door Engelse onderzoekers gepubliceerd in een gezaghebbend tijdschrift (Wakefield *et al*, 1998). De Engelse kranten brachten het nieuws groot, wat daar grote impact had op de BMR-vaccinaties: de vaccinatiegraad daalde tot <80%, waarna rodehond, bof en mazelen vaak voorkwamen (inclusief complicaties en sterfte). Nadat in 2004 al 10 van de 12 auteurs zich van het artikel hadden gedistantieerd, werd de gehele publicatie uiteindelijk in 2010 door The Lancet ingetrokken toen bleek dat de hypothese op fraude berustte. Wakefield mag inmiddels de geneeskunde niet meer uitoefenen in het Verenigd Koninkrijk en Canada. Vanaf 1998 zijn in veel landen grote epidemiologische studies gedaan naar het verband tussen vaccinaties en autisme, maar de verdenking kon niet worden bevestigd. Tegenstanders menen nu dat niet BMR-vaccin maar kwik in vaccins de oorzaak is van autisme en ontwikkelingsstoornissen, maar ook daarvoor is geen enkel bewijs;
- hersenbeschadiging: rond 1974 werd, eveneens in Engeland, gesteld dat kinkhoestvaccin zou leiden tot encefalopathie. In die tijd werd nog het klassieke, uit hele bacteriën bereide vaccin gebruikt. Dit vaccin was sterk reactoegen (de huidige acellulaire vaccins worden veel beter verdragen). In een groot onderzoek bleek inderdaad een licht verhoogde kans op acute, voorbijgaande encefalopathie, maar er was geen verhoogd risico op blijvende hersenbeschadiging. Ook zijn er geen aanwijzingen dat (kinkhoest-)vaccinaties epilepsie veroorzaken. Wel kunnen er na vaccinaties koortsstuipen optreden bij hiervoor gevoelige kinderen. Koortsstuipen komen voor bij 2-5% van kinderen van 6 maanden tot en met 6 jaar oud;

- immuunafwijkingen: in theorie kan de immuunreactie op een vaccinatie ook leiden tot een verkeerde immuunrespons, bijvoorbeeld auto-immuunreacties. Sommigen menen dat adjuvantia zoals aluminiumzouten de kans hierop verhogen. In deze theorie past het verhoogd optreden van idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) tussen 2 en 6 weken na BMR-vaccinatie (BMR bevat overigens geen adjuvans). Andere mogelijke voorbeelden van een auto-immuunreactie na vaccinatie zijn Guillain-Barré Syndroom (GBS) en narcolepsie. De associatie met GBS betreft vooral de influenzavaccinatie. Na de oorspronkelijke observatie van een mogelijk licht verhoogd risico zijn er tal van onderzoeken geweest die de associatie niet hebben bevestigd. De associatie met narcolepsie betreft de vaccinatie tegen pandemische influenza in 2009. Mogelijk is er kruisreactie tussen een onderdeel van het influenza A/H1N1-virus met hypocretine, een hersenhormoon dat slapen en waken reguleert. Na sommige vaccins werd een verhoogd risico gevonden, na andere vaccins niet. Bovendien bleek ook dat narcolepsie vaker optrad na een infectie met influenza A/H1N1-virus. Voor een verhoogd optreden van andere autoimmuunziekten (reuma, vasculitis, MS) of allergische aandoeningen zijn geen aanwijzingen gevonden, ondanks intensieve farmacovigilantie.

Misvatting 2: zuigelingen beginnen te vroeg met vaccinaties omdat hun immuunsysteem nog onrijp is. Zij kunnen het grote aantal antigenen niet aan (*immune overload*), hun immuunsysteem raakt uit balans wat leidt tot immunologische ontsporing, waardoor er grotere kans is op latere ontwikkeling van allergische en auto-immuunaandoeningen (zie ook boven). Kinderen zouden daarom later met vaccinaties moeten starten, en met minder antigenen tegelijk. Ook bij pasgeborenen is de capaciteit van het immuunsysteem ruim toereikend om op vele antigenen tegelijk te reageren. Deze vrees is dus niet gefundeerd. De theorie is gebaseerd op de nare emotie dat een gaaf, klein hulpeloos wezen met lichaamsonvriendelijke stoffen via naalden wordt bestookt, en ouders moeten hun kind tegen dit soort rottigheid beschermen, toch?

Misvatting 3: vaccins bevatten schadelijke stoffen. Verdachte stoffen zijn 'de bekende gifstoffen' zoals kwik en aluminium.

Kwik: in Nederland bevat alleen tetanusvaccin het kwikzout thiomersal als conserveermiddel. Vaccins van het RVP en NPG bevatten geen thiomersal. Als deze echter wel thiomersal zouden bevatten, zou de kwikbelasting bij de toegestane hoeveelheden die worden gebruikt (ook bij herhaalde toediening) onschadelijk zijn (niet direct toxisch, geen stapeling).

Aluminium is de bouwsteen van adjuvantia zoals aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat. Adjuvantia versterken de immuunrespons aanzienlijk waardoor men minder hoge doses antigeen minder vaak hoeft te geven. De mogelijke immunologische neveneffecten van deze adjuvantia zijn boven aangegeven. Voor directe toxiciteit en stapeling van aluminiumzouten zijn bij de concentraties in vaccins, ook wanneer meermalen gegeven, geen aanwijzingen.

Onder de tegenstanders die publiceren over de enorme gevaren van vaccins en hun bestanddelen zijn enkele vaste namen: vader Mark en zoon David Geier zijn vooral gericht tegen kwik en thiomersal (zie ook Wikipedia). Lucija Tomljenovic en Christopher A Shaw zijn vooral gericht tegen het gebruik van aluminium. Ook Gary S Goldman laat zich niet onbetuigd. Zij hebben vele op elkaar lijkende en vooringenomen publicaties in laagdrempelige tijdschriften (zie PubMed).

Misvatting 4: zonder vaccins ben je ook beschermd, als je maar gezond leeft.

In het vanaf de eerste bladzijde ongenueanceerde boek 'Vaccin vrij!' stelt de autodidact en zelfbenoemde expert Door Frankema dat je de vaccinaties niet nodig hebt, als je maar gezond leeft en eet (Frankema, 2013). Het boek is vol plaatjes van blijde en gezond ogende kinderen. De voorbeelden van 'vaccinatieschade' bestaan uit enkele patiënten die na, maar niet bewezen door, vaccinatie ziek zijn geworden, in enkele gevallen ook ernstig. Vaccins bevatten zelfs stoffen met E-nummers! Dat geeft natuurlijk een slecht gevoel. Ook de website www.vaccinvrij.nl heeft deze uitstraling. Bij bronnen wordt alleen naar niet-officiële websites en anti-vaccinatie websites verwezen (hoezo kritisch?), met leken theorieën en wantrouwen naar experts. En passant wordt de kinkhoestbacterie Bordetella pertussis nog even een virus genoemd! Argeloze ouders worden zo met misinformatie aan het twijfelen gebracht, en 'als het niet goed voelt, moet je niet vaccineren'. Frankema stimuleert niet-solidair gedrag: ze vergeet dat ongevaccineerden door groepsimmunititeit worden beschermd. Het is voor haar theorie dan ook nodig dat velen zich wel laten vaccineren om de 'profiteurs' van haar aanbevelingen te beschermen ('free riders'). In landen waar RVP-ziekten nog voorkomen, ziet men dit soort theorieën dan ook als waanzin. Opvallend is dat asielzoekers hun kinderen zo snel mogelijk na binnenkomst willen laten vaccineren. Begin 2015 zijn er in Europa twee kinderen onnodig overleden aan ziekten die door vaccinatie te voorkomen geweest zouden zijn, maar waarbij de ouders bewust van vaccinatie hadden afgezien. In februari 2015 overleed een kind van 18 maanden in Berlijn aan mazelen. In juni 2015 overleed een kind in Barcelona aan difterie. De discussie over verplichtstellen van vaccinatie laait dan weer op.

Misvatting 5: misinterpretatie van postvaccinale verschijnselen.

Ontstekingsverschijnselen op de injectieplaats (roodheid, zwelling, warmte en pijn) worden vaak gezien als een mogelijke allergie. Ook medische professionals adviseren aan ouders soms met klem om dit bij een volgende vaccinatie te melden, zodat eventueel hiervan kan worden afgezien. Goed bedoeld, en je weet het maar nooit! Ook soms lichte huiduitslag of urticaria (zelfs als het dagen na de vaccinatie optreedt) wordt vaak allergie genoemd, en dan volgt dezelfde handelwijze. Echter, huiduitslag hoeft niet op allergie te berusten, en het verband met vaccinatie staat niet vast. Bij een acute IgE-gemedieerde allergische reactie op een vaccin verwacht je directe verschijnselen op de injectieplaats, met daarbij gegeneraliseerde klachten zoals zwelling rond mond en/of ogen, belemmerde ademwegen (glottisoedeem, bronchospasme) en/of shockverschijnselen. In het zeldzame geval dat dergelijke reacties kort na een vaccinatie optreden, is voorzichtigheid bij een volgende vaccinatie wel geboden. Ook worden ontstekingsverschijnselen op de injectieplaats wel beschouwd als infectie in plaats van ontsteking, en behandeld met antibiotica. In de meeste gevallen lijkt dit onnodig.

Nieuwe RVP-vaccins

Sinds enkele jaren zijn er vaccins die wel (Europees) zijn geregistreerd, maar waarbij over toepassing en vergoeding geen beleid is vastgesteld. Het gaat hier om vaccinaties tegen rotavirus, waterpokken en gordelroos (allemaal geregistreerd in 2006), pneumokokkenvaccinaties voor senioren, en vaccinaties tegen meningokokken B-infecties. Of deze vaccinaties in het RVP kunnen/moeten worden opgenomen, is nog steeds onduidelijk, evenals de opname in het basispakket van de zorgverzekering. De Gezondheidsraad constateerde dat er zo gezondheidswinst blijft liggen (Gezondheidsraad 2013). In tabel 3 wordt een aantal kandidaat RVP-ziekten kort beschreven. De Gezondheidsraad en het Zorginstituut Nederland hopen hierover in gezamenlijk overleg te adviseren in de op te richten Beoordelingskamer Vaccins. Dit is een lastige advisering omdat de beide instellingen hiervoor verschillende criteria en uitgangspunten hanteren. Mocht dat tot een positief advies leiden, dan blijft het toch onwaarschijnlijk dat met de huidige politiek van bezuiniging een opname in RVP of basispakket wordt gefinancierd. Inmiddels worden deze vaccins volop in andere landen gebruikt. Wegens geringe vraag zijn de nieuwe vaccins lastig verkrijgbaar, ook voor degenen die deze vaccins zelf willen betalen.

Momenteel heerst bij velen het idee dat er aan het RVP niets hoeft te worden toegevoegd. Bij uitbreiding zou de verminderende en niet meer vanzelfsprekende acceptatie verder onder druk komen. De afgelopen jaren is de intensiteit van het RVP wel iets verminderd. Het bleek namelijk dat 3 in plaats van 4 vaccinaties tegen pneumokokken eigenlijk voldoende waren. De 2^e pneuvaccinatie bij kinderen van 3 maanden is in november 2013 vervallen. Ook bleek dat meisjes maar 2 in plaats van 3 HPV-vaccinaties nodig hadden. Dit is in 2014 ingevoerd. Wellicht geeft dit dan weer ruimte voor een invoering van een nieuwe vaccinatie, zoals tegen rotavirus of waterpokken.

Vaccinatieprogramma voor senioren?

Onlangs is meer aandacht gevraagd voor vaccinaties voor ouderen en wordt gepleit voor een RVP voor senioren. Naast de influenzavaccinaties komen dan vaccinaties tegen gordelroos, kinkhoest en pneumokokkeninfecties in beeld.

Gordelroos wordt veroorzaakt door hetzelfde virus dat waterpokken geeft: varicella zoster virus (VZV). VZV blijft na het doormaken van de waterpokken latent in het lichaam aanwezig. Gordelroos ontstaat wanneer het immuunsysteem de controle over VZV verliest. Het gordelroosvaccin voorkomt reactivaties van VZV door de bestaande immuniteit hiertegen te restimuleren. Bij personen tussen 50-70 jaar oud is de bescherming van een éénmalige vaccinatie tussen 60 en 70 procent, bij ouderen minder. Binnenkort wordt een tweede gordelroosvaccin op de markt verwacht.

Kinkhoest is niet alleen een kinderziekte. Het kan op alle leeftijden optreden. De immuniteit die door vaccinaties wordt opgewekt ebt langzaam weg. Dit geldt ook voor de immuniteit die door de infectie en ziekte zelf wordt opgewekt. Kinkhoest kan men dus meermalen krijgen. Kinkhoest bij ouderen uit zich vaak niet met de typische hoestaanvallen met kinken en gieren, maar wel met uitputtende, vaak nachtelijke hoest, vaak in aanvallen, die maandenlang kan duren. Grootouders kunnen door hun kleinkinderen besmet worden. Na revaccinaties tegen kinkhoest hebben senioren een goede stijging van de antilichaamniveaus, maar het is niet bewezen of dit ook meer bescherming geeft.

Pneumokokkeninfecties, met name acuut en ernstig verlopende longontsteking, komen bij senioren met toenemende leeftijd vaker voor. De pneumonie kan fataal verlopen en wordt soms '*the old man's friend*' genoemd.

ziekte en verwekker	verschijnselen en complicaties	waarom in RVP?
rota rotavirus (RV)	acute gastro-enteritis met koorts, braken en diarree, waarbij vooral bij zuigelingen gevaar voor uitdroging. De meeste kinderen met rota acute gastro-enteritis kunnen thuis worden behandeld. RV is zeer besmettelijk. Op leeftijd 4 jaar heeft ieder kind in NL tenminste 1 RV-infectie doorgemaakt. Naar schatting is 1/3 van de ernstige infectie nosocomiaal. Virusdiagnostiek wordt weinig gedaan: in 2013 1487 diagnoses lab-bevestigd.	jaarlijks 3000-5000 ziekenhuisopnames voor rehydratiebehandeling (met name in vroeg voorjaar). Sterfte: 0-5 kinderen per jaar; ook zonder onderliggende risico-aandoeningen. Kinderen <1 jaar worden het zwaarst door complicaties getroffen.
waterpokken varicella zoster virus (VZV)	waterpokken verloopt meestal onschuldig. complicaties: 200-300 ziekenhuisopnames voor behandeling secundaire bacteriële huidinfecties, neurologische complicaties. Volwassenen hebben hogere kans op varicella pneumonie (ernstige ziekte met 25-30% sterfte; in NL zeldzaam). Na infectie trekt het VZV zich terug in zenuwknopen; reactivatie door verminderde immuuncontrole leidt dan tot gordelroos.	huisartsbezoeken: 200-300 per 100.000 populatie per jaar ziekenhuisopnames 1,4-2,8 per 100.000 populatie per jaar sterfte 0-5 per jaar
gordelroos varicella zoster virus (VZV)	gordelroos wordt al vanaf de kinderleeftijd gezien, maar is een ziekte die vooral bij ouderen voorkomt, (hangt samen met afname van de immuuncapaciteit door veroudering). Het is een opvlaming van infectie met VZV in zenuwknopen die aan de huid tot uiting komt: pijnlijke blaasjes in het verzorgingsgebied van de betrokken zenuwen. Vooral bij ouderen kan dit langdurige en sterk hinderende klachten geven onder andere door de intense stekende pijn (postherpetische neuralgie), met grote impact op de kwaliteit van leven.	huisartsbezoeken 300-500 per 100.000 populatie per jaar ziekenhuisopnames 1,9-5,0 per 100.000 populatie per jaar sterfte 14-25 per jaar
meningokokken B en andere serogroepen Neisseria meningitidis	meningokokken kunnen zeer snel septische shock en/of hersenvliesontsteking veroorzaken. Complicaties meningitis: sterfte: 2-10% van de patiënten, blijvende restverschijnselen: doofheid, epilepsie, verlammingen, retardatie, hydrocefalus. Complicaties septische shock: sterfte: 25-50% van de patiënten, blijvende restverschijnselen: vasculitis, artritis, perifere necrose, amputatie.	2013: 88 MenB-patiënten (waarvan 53 tussen 0-19 jaar oud), 22 nonB- nonC-patiënten

<p>pneumokokken vaccinatie sentoren Streptococcus pneumoniae</p>	<p>bij ouderen veroorzaken pneumokokken meestal luchtweginfecties, met name de acuut verlopende pneumonie. Deze kan snel fataal verlopen ('the old man's friend'). De diversiteit aan veroorzakende serotypen is veel groter dan bij kinderen. niettemin heeft de vaccinatie van kinderen (tegen 7, later tegen 10 serotypen) door groepsimmuniteit ook een daling van het aantal pneumokokkeninfecties bij ouderen bewerkstelligd.</p> <p>In Nederland werd de effectiviteit van een nieuw 13-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin (PCV13) bij 65+-ers grootschalig (85.000 deelnemers) onderzocht (dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd)(Bonten et al, 2015). PCV13 bleek over een follow-up periode van gemiddeld bijna 4 jaar effectief te zijn in het voorkomen van community acquired pneumonia veroorzaakt door vaccinn typen: 45% bescherming tegen niet-bacteriële en niet-invasieve infecties, en 75% bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties. Het vaccin gaf voorbijgaande ontstekingsreacties op de injectieplaats, maar bleek verder veilig.</p>	<p>ziekenhuisopnames bij 50+-ers (in 2010-2011-2012: 2200-2370-2001 per jaar; sterfte in 2010-2011-2012: 43-27-44. de incidentie bij 65+ is 3-4x hoger dan bij 50-65. De vraag is of PCV13-vaccinatie bij senioren nog veel toevoegt aan de daling die al door vaccinatie van zuigelingen is veroorzaakt.</p>
<p>hepatitis A hepatitis A virus (HAV)</p>	<p>HAV veroorzaakt acute ontsteking van levercellen. Bij kinderen verlopen de infecties mild, maar bij volwassenen acuut en heftig. de morbiditeit kan langdurig zijn, maar ook leiden tot destructie van levercellen waarvoor levertransplantatie nodig is. Onder de bevolking is verwaarloosbare immuniteit tegen HAV. Reizigers naar landen waar HAV voorkomt wordt actieve immunisatie aangeraden. Besmette niet-immune reizigers kunnen HAV importeren en verspreiden waardoor ongevacineerden risico lopen.</p>	<p>110 patiënten (0.6 per 100.000 populatie per jaar), overwegend volwassenen, ca 25% ziekenhuisopnames, >50% reis gerelateerd, levertransplantaties: 1-2 per jaar.</p>

Tabel 3. Andere ziekten waartegen vaccinatie mogelijk is (kandidaat RVP-ziekten?).

In een groot, in Nederland uitgevoerd, onderzoek werd aangetoond dat een éénmalige vaccinatie van 60-65-jarigen met het 13-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin ongeveer 45 procent bescherming geeft tegen *community acquired pneumonia* (alle vormen van longontsteking die men buiten het ziekenhuis kan oplopen, met alle mogelijke verwekkers). De specifieke bescherming tegen invasieve infecties door pneumokokken die worden veroorzaakt door een serotype dat in het vaccin is opgenomen, is hoger: ongeveer 75% (Bonten *et al*, 2015). Sinds de invoering van pneumokokkenvaccinaties bij zuigelingen blijkt echter ook het aantal pneumokokkeninfecties bij ouderen lager (zie ook tabel 2). Door de vaccinatie van zuigelingen is de circulatie verminderd van serotypen pneumokokken die in de vaccinatie zijn opgenomen, en hierdoor is de infectiedruk op ouderen (grootouders) afgenomen.

De Gezondheidsraad zal zich buigen over een advies over deze vaccinaties voor ouderen.

Bespreking en vooruitblik

Het RVP is een succesvol en veilig programma, dat – zoals tabel 2 laat zien - de afgelopen decennia een indrukwekkende morbiditeit en mortaliteit heeft voorkomen. De balans tussen werkzaamheid en inzicht in de noodzaak van het programma enerzijds en de acceptatie anderzijds, lijkt in de richting van verminderde acceptatie te gaan door een zwaardere weging van mogelijke en vermeende bijwerkingen. Daarom is goede voorlichting nodig. Ouders van jonge kinderen moeten weten waarom er vaccinaties tegen de RVP-ziekten zijn en wat zij aan bijwerkingen kunnen verwachten. In ieder geval moeten zowel ouders als zorgverleners weten dat er bekende directe klachten kunnen optreden, zoals voorbijgaande ontstekingsreacties op de injectieplaats en soms ook systemische reactogeniciteit waar een kind best last van kan hebben. Er zijn tot dusver echter geen aanwijzingen voor langdurige restverschijnselen, of opbouw van allergie. De voorlichting dient aan te sluiten bij de levensstijl en communicatie van jonge ouders, maar is ook voor grootouders en zorgverleners hard nodig. Het RIVM heeft onlangs naast de site voor professionals (www.rivm.nl/Onderwerpen/R/Rijksvaccinatieprogramma) een publiekswaarschuwing voor ouders (www.rijksvaccinatieprogramma.nl) geopend. De belangrijkste misvattingen over vaccinaties worden hier weerlegd, maar het is ondoenlijk om alle vaak wisselende verdenkingen en argumenten afdoende te weerleggen. Het belangrijkste is om goed uit te leggen waarom vaccinaties nodig zijn: ze zijn te beschouwen als een verzekeringspremie, die weliswaar soms bijwerkingen geeft, maar die veel ziekte en leed voorkomt.

De vaccinatiestructuur in Nederland is in beweging. De overheid betaalt programmatische vaccinaties. Individuele vaccinaties worden betaald door de consument zelf (soms vanuit een aanvullende verzekering). Het basispakket van de zorgverzekering voorziet momenteel nauwelijks in vaccinaties, waardoor sommige nuttige vaccins niet worden gebruikt en potentiële gezondheidswinst blijft liggen. Door huisartsen worden deze vaccins nauwelijks voorgeschreven omdat beleid en vergoeding ontbreken. De Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland werken samen om een nieuwe structuur van beoordeling en advies op gebied van vaccinaties vorm te geven. Mogelijk worden vaccins waarover nu geen beleid is vastgesteld, dan meer gebruikt, mogelijk in een vaccinatieprogramma voor ouderen.

Referenties

Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-25.

Frankema D. Vaccin vrij! Ouders, artsen en wetenschappers over vaccins en vaccinvrij opgroeien. Uitg Lemniscaat, Rotterdam, 2013. ISBN 9-789047-706052.

Gezondheidsraad. BMR-vaccinatie en autisme: geen aanwijzingen voor een verband. Signalement Gezondheidsraad 2007/04, Den Haag.

Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag, Gezondheidsraad; 2007: 2007/02.

Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. Den Haag, Gezondheidsraad; 2013: 2013/21.

Mol AC de, Vrancken S, Eggink AJ, Verduyn Lunel FM en Warris A. De eerste pasgeborene met congenitaal rubellasyndroom tijdens de rubella-epidemie in Nederland in 2004/'05. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006; 150: 741-6.

RIVM. The National Immunisation Programme in The Netherlands. Surveillance and developments in 2013-2014. Bilthoven 2014, RIVM Report 151103001/2014.

Rümke HC, Hilgersom WJA en Kant AC. Vaccinatiebijwerkingen: reactie op injectieplaats meest gemeld. *Pharm Weekblad* 2015; 150: 12-15.

Rümke HC en Visser HKA. Vaccinaties op de kinderleeftijd anno 2004. I. Effectiviteit en acceptatie van het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004a; 148: 356-363.

Rümke HC en Visser HKA. Vaccinaties op de kinderleeftijd anno 2004. II. Echte en vermeende bijwerkingen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004b; 148: 364-71.

Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE en Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998; 351: 637-41. Retraction of an interpretation (partial retraction) in: Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Valentine A, Davies SE en Walker-Smith JA. *Lancet*. 2004; 6; 363: 750, and Full Retraction in: *Lancet*. 2010; 6; 375: 445.

PROF. DR G VAN DEN MOOTER



Guy Van den Mooter (1964) promoveerde in 1994 aan de Katholieke Universiteit Leuven, Farmaceutische Technologie. Na een functie als onderzoeker bij Janssen Research Foundation te Beerse (België), kreeg hij een positie als postdoc in het laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie bij de universiteit van Leuven. In 1999 werd hij assistent-professor en sinds 2009 is hij hoogleraar bij de faculteit

Farmaceutische Wetenschappen, vakgroep *Drug Delivery and Disposition*. De focus van zijn onderzoek ligt bij formulering, procesontwikkeling en fysische chemie van geneesmiddel-polymeer *solid dispersions*, nanokristallen en mesoporeuze silica als geneesmiddeltoedieningsysteem. Het belangrijkste doel van zijn onderzoek is het in kaart brengen van de relatie tussen formulering en het toegepaste productieproces enerzijds, en de geneesmiddelaafgifte en -stabiliteit anderzijds. In zijn onderzoek gebruikt hij productietechnieken zoals sproeidrogen, *hot melt extrusion*, wervelbedcoating en *cryo grinding* en karakterisatietechnieken zoals *differential scanning calorimetry*, Röntgen poeder diffractie, infrarood spectroscopie, laser diffractie, *dynamic light scattering*, *nuclear magnetic resonance* en geneesmiddelaafgiftemetingen.

Hij heeft meer dan 200 wetenschappelijke artikelen gepubliceerd in *peer-reviewed* tijdschriften (H-index = 38) en in 2007 was hij de co-oprichter van Formac Pharmaceuticals, een *spin-off* van de KU Leuven.

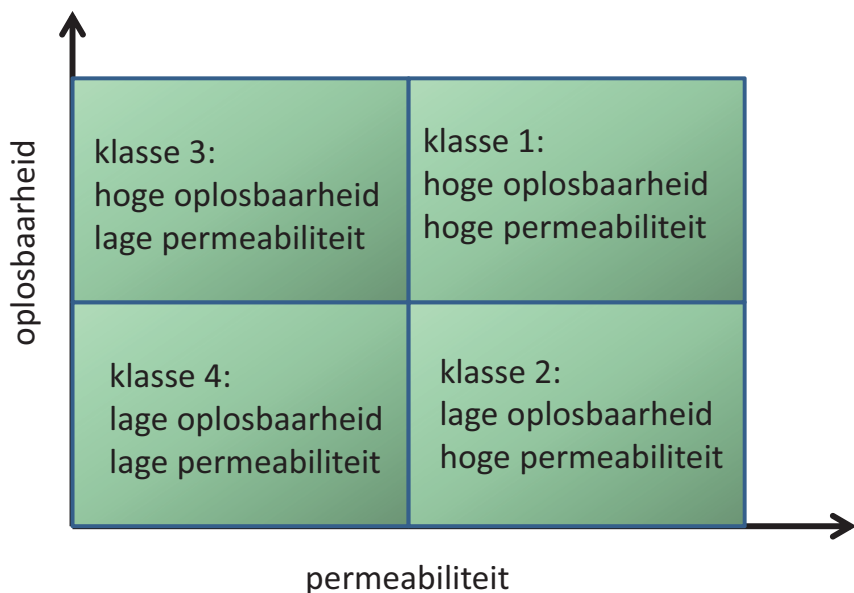
Hij doceert farmaceutische technologie, preformulering en fysische chemie aan bachelor- en masterstudenten en hij is coördinator van het masterprogramma 'Industriële farmacie'.

Hij is lid van de Belgische Farmacopee-commissie en redactielid van verscheidene wetenschappelijke tijdschriften.

G Van den Mooter

Inleiding

De toediening van antivirale middelen aan de viraal geïnfecteerde patiënt gebeurt voornamelijk via de orale (*per os*) en parenterale (intraveneuze of subcutane) route. Hoewel de orale toediening nog steeds de meest aanvaarde toedieningswijze is, zijn er toch een aantal mogelijke obstakels die efficiënte therapie bemoeilijken. Het slikken van een pil of het drinken van een siroop leidt met andere woorden niet steeds tot het gewenste therapeutische effect. Een farmacologisch actief product (FAP) moet immers in de opgeloste vorm aanwezig zijn in het gastro-intestinale traject (GIT), moet vervolgens door de darmmucosa heen permeëren en kan slechts na passage van de lever uiteindelijk in de systemische circulatie terechtkomen. De mate waarin een FAP in de lever wordt gemetaboliseerd na opname uit de darm (het zogenaamde *first pass effect*) is een eigenschap van de stof waar weinig kan worden aan verholpen. De absorptie van stoffen met een beperkte absorptie vanuit de darm kan theoretisch worden verhoogd door toediening van absorptieverhogers of door blokkering van actieve effluxsystemen. Omwille van mogelijks schadelijke neveneffecten worden deze strategieën weinig gebruikt. Men kan de absorptie wel verhogen door het FAP chemisch te modificeren tot een *prodrug* die bijvoorbeeld via een celmembraan-transportstelsel kan worden opgenomen. Deze strategie wordt later besproken. Verschillende formuleringsstrategieën zijn ten slotte beschikbaar om de oplosbaarheid en/of oplosbaarheid te verhogen. In dit domein is er de afgelopen 20 jaar enorm veel wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd omdat het aantal stoffen met lage oplosbaarheid/oplosbaarheid sedert het begin van de jaren 1990 sterk is toegenomen. In 1995 publiceerde prof. Amidon het *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), waarin FAP worden geklasseerd in vier klassen volgens hun oplosbaarheid en permeabiliteit in het GIT: klasse 1 (hoge oplosbaarheid en hoge permeabiliteit); klasse 2 (lage oplosbaarheid en hoge permeabiliteit); klasse 3 (hoge oplosbaarheid en lage permeabiliteit) en klasse 4 (lage oplosbaarheid en lage permeabiliteit) (Amidon *et al*, 1995; Amidon *et al*, 2014) (figuur 1). De begrippen oplosbaarheid en permeabiliteit worden gedefinieerd in relatie tot de dosissterkte van het desbetreffende FAP. Hoge oplosbaarheid betekent in deze context dat de hoogste dosissterkte van een bepaald FAP in staat is op te lossen in 250 ml water met een pH tussen 1 en 7.5. Hoge permeabiliteit betekent dat de hoogste dosissterkte voor ten minste 90% wordt opgenomen.



Figuur 1. Het Biopharmaceutics Classification System (BCS) (Amidon et al, 1995; Amidon et al, 2014).

Ten gevolge van het veelvuldig voorkomen van oplosbaarheidsgelimiteerde biologische beschikbaarheid zijn er de laatste twee decennia verschillende strategieën ontwikkeld om hieraan te verhelpen. Indien het FAP een ioniseerbare groep draagt, is het voor de hand liggend dat zoutvorming wordt overwogen. Een andere strategie bestaat uit het gebruik van een beter oplosbare *prodrug* die na toediening wordt omgezet tot de actieve verbinding. Als voorbeeld kunnen we het gebruik van het fosfaatester van prednisolon vermelden. Naast deze chemische aanpassingen aan het FAP is het merendeel van de strategieën gebaseerd op het gebruik van complexe formuleringen waarvan de zelfemulgerende systemen (onder andere de SMEDDS (*self-microemulsifying drug delivery systems*) en SNEDDS (*self-nanoemulsifying drug delivery systems*)), de vaste dispersies, de nanokristallijne vormen, cyclodextrinecomplexen, cokristallen en *cosolvency* systemen de belangrijkste zijn (Singh et al, 2011).

Naast de klassieke aanpak waar men de bestaande virale infectie wenst te bestrijden, is er de laatste jaren interesse om anti-HIV-producten profylactisch (*pre-exposure prophylaxis* of *PrEP*) toe te dienen aan risicogroepen zoals prostituees of gebruikers van intraveneuze drugs (Karris et al, 2014; Woodson en Holt, 2015). Naast orale en parenterale toediening wordt in dit verband intensief onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van microbiciden voor vaginale en rectale toediening.

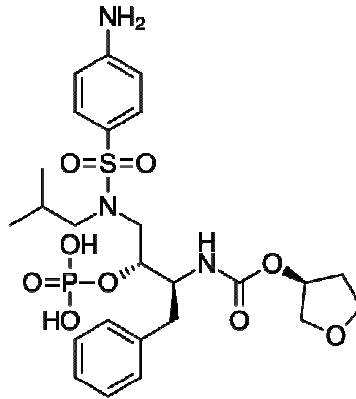
Strategieën om de orale biologische beschikbaarheid te beïnvloeden

Het gebruik van prodrugs

Een *prodrug* kan worden gedefinieerd als een stof die in het lichaam een transformatie moet ondergaan alvorens het zijn farmacologisch effect kan uitoefenen. Een *prodrug* is opgebouwd uit een niet-toxisch, inactief deel (*promoeity*) dat via een covalente binding aan het FAP is gebonden. Via een geschikte enzymatische of chemische reactie kan de *promoeity* worden verwijderd van het FAP en kan deze laatste zijn therapeutisch effect uitoefenen. Zo zijn esterasen veelvuldig aanwezig in het lichaam en kunnen ze worden gebruikt in de hydrolyse van esterfunctionele groepen in een *prodrug* van een FAP met hydroxyl- of carboxylfunctionele groepen. De introductie van een welbepaalde *promoeity* geeft de gewenste farmaceutische eigenschappen aan de *prodrug*. Niet enkel de oplosbaarheid van het FAP kan zo worden gewijzigd, ook andere eigenschappen als stabiliteit en zelfs organoleptische eigenschappen kunnen worden aangepast. Bovendien zullen de modificaties aan het FAP eveneens de farmacokinetische eigenschappen van het FAP wijzigen doordat de absorptie, distributie, metabolisme en/of de excretie worden beïnvloed.

Het gebruik van *prodrugs* om bepaalde eigenschappen van het FAP te verbeteren, bijvoorbeeld de oplosbaarheid, kan uiteraard slechts worden overwogen indien het FAP een functionele groep draagt die efficiënt kan worden gederivatiseerd met de *promoeity*. Vandaag is het aantal functionele groepen dat succesvol kan worden gederivatiseerd tot biologisch labiele stoffen vrij hoog. Voorbeelden van covalente bindingen die relatief makkelijk biologisch of chemisch te verwijderen zijn van het FAP zijn ester-, amide-, ketaal-, thioester- of acetaalbindingen. Een ander belangrijk punt is dat de snelheid waarmee het FAP wordt gevormd uit de *prodrug* voldoende hoog moet zijn en relevant voor de therapeutische toepassing. De omzetting van de *prodrug* naar het FAP kan plaatsvinden voordat absorptie vanuit het GIT plaatsvindt, zoals bij hydrolyse van een ester- of peptidebinding door intestinale enzymen, gedurende de absorptie bijvoorbeeld door de huid heen, na de absorptie in het plasma door bijvoorbeeld fosfomonoesterasen, of zelfs op de plaats van de farmacologische activiteit zoals *prodrug* conversie door β -glucuronidase ter hoogte van een tumor.

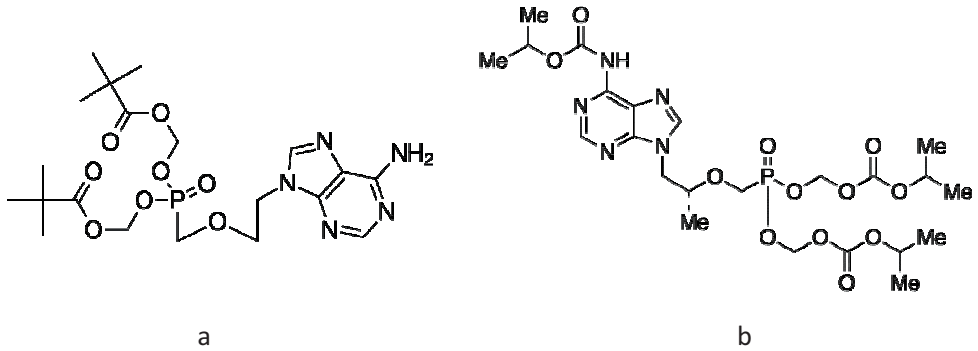
Bij de commercieel beschikbare antivirale producten vinden we verschillende interessante voorbeelden van het gebruik van *prodrugs* zoals fosamprenavir, adefovir dipivoxil, disoproxyl tenofovir, valaciclovir en valganciclovir. Fosamprenavir (Telzir[®], Lexiva[®]) is een fosfaat-*prodrug* van de proteaseremmer amprenavir, onder vorming van een calciumzout (figuur 2).



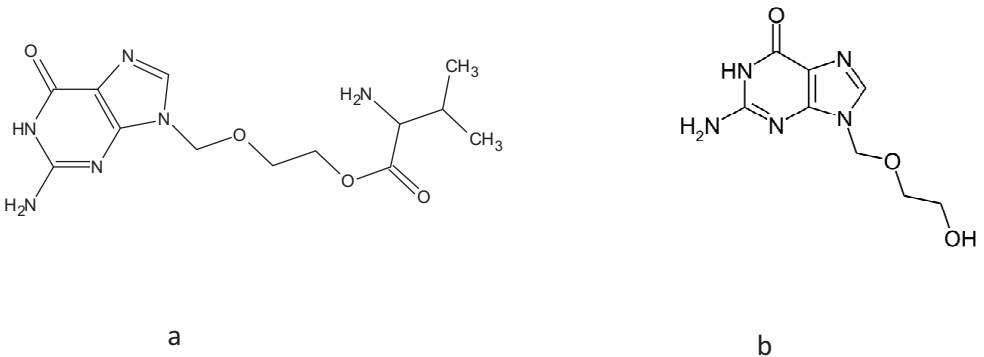
Figuur 2. De structuurformule van fosamprenavir.

Fosamprenavir is beschikbaar als filmomhulde tabletten en orale suspensie. In beide gevallen komt fosamprenavir onmiddellijk vrij uit de doseervorm. De *prodrug* wordt in dit geval gebruikt om de wateroplosbaarheid te verbeteren. Oorspronkelijk werd fosamprenavir toegediend als een orale oplossing, maar door de hoge dosis en de beperkte oplosbaarheid was de hoeveelheid van de hulpstof propyleenglycol die moest worden toegediend om een oplossing te verkrijgen zodanig hoog, dat er potentieel toxische effecten zouden kunnen ontstaan, zeker bij toediening aan kinderen. Fosamprenavir wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig omgezet tot het actieve amprenavir en anorganisch fosfaat voordat het de systemische circulatie bereikt (Ouyang, 2007). De omzetting lijkt primair in het darmepitheel te gebeuren onder invloed van alkalische fosfatase. Na toediening van een enkele dosis fosamprenavir worden maximale serumconcentraties aan amprenavir bereikt ongeveer twee uur na toediening. De AUC-waarden van fosamprenavir bedragen in het algemeen minder dan 1% van die waargenomen voor amprenavir. De absolute biologische beschikbaarheid van fosamprenavir bij de mens is niet vastgesteld. Door toediening van ritonavir met fosamprenavir wordt de plasma-AUC van amprenavir tot ongeveer het tweevoudige verhoogd.

De *nucleoside reverse transcriptase* remmers (NRTI), adefovirdipivoxil (Hepsera[®]) en tenofovirdisoproxyl (Viread[®]) (figuur 3) zijn op de markt als orale tabletten voor onmiddellijke vrijstelling en in geval van tenofovir disoproxyl ook als granules. Beide stoffen zijn *prodrugs* die ontwikkeld werden omwille van onvoldoende permeabiliteit (via passieve diffusie) en bijgevolg lage biologische beschikbaarheid na orale toediening van de actieve bestanddelen. De reden is dat deze stoffen oorspronkelijk een vrije fosfonaatgroep bevatten die werd ingevoerd om de eerste stap in de activatie,



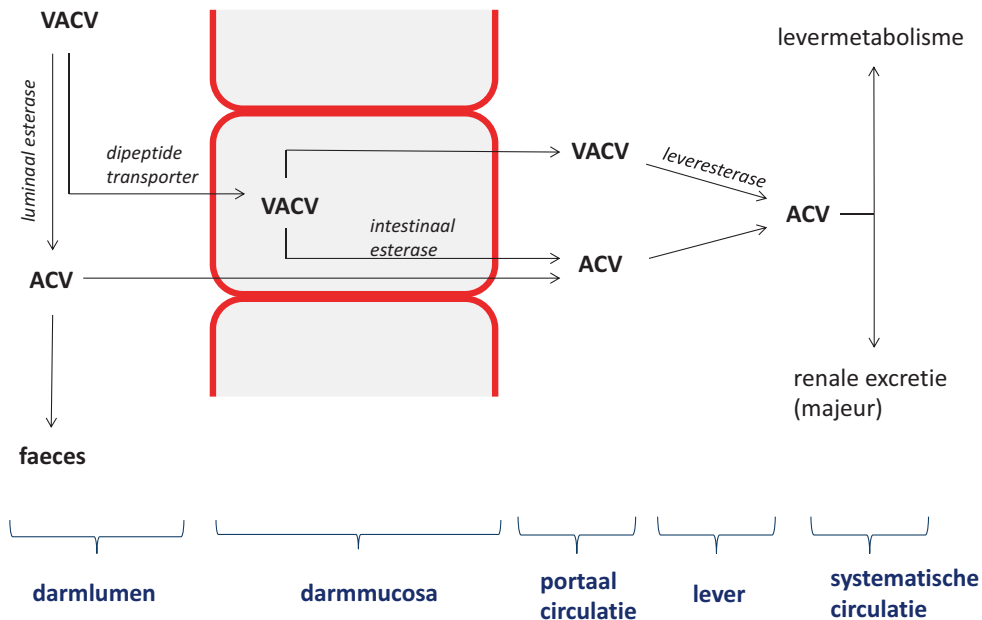
Figuur 3. De structuurformules van adefovirdipivoxil (a) en tenofovir disoproxil (b).



Figuur 4. De structuurformule van valaciclovir (a) en aciclovir (b). Te zien is dat L-valine veresterd is aan het aciclovirmolecuul.

namelijk een fosforylatie door het virale thymidinekinase, niet meer te moeten ondergaan, wat voordelig is met betrekking tot resistentie (De Clercq, 1982). Deze fosfonaatgroep is bij fysiologische pH echter negatief geladen, waardoor de permeabiliteit doorheen de gastrointestinale mucosa beperkt is. Door deze fosfonaatgroep te veresteren, werd dit probleem verholpen met als gevolg een adequate biologische beschikbaarheid na orale toediening. Wanneer deze *prodrugs* worden opgenomen, wordt na esterhydrolyse het monofosfonaat gevormd, dat verder intracellulair wordt gefosforyleerd.

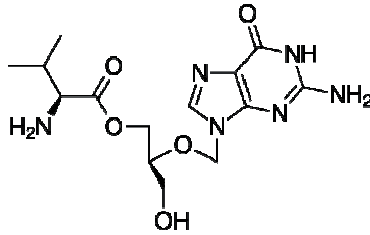
Valaciclovir (Valtrex[®] en Zelitrex[®]) (figuur 4a) is een L-valine-*prodrug* van de acyclische nucleoside-analoog aciclovir (figuur 4b) die werd ontwikkeld om de lage permeabiliteit van aciclovir te verbeteren. Het is beschikbaar als hydrochloride in orale tabletten voor onmiddellijke vrijstelling. De *prodrug* wordt actief opgenomen via de di-tripeptidecarrier en na opname in de lever gehydrolyseerd tot valine en aciclovir.



Figuur 5. De dispositie van valaciclovir (VACV). Valaciclovir (VACV) wordt in het darm-lumen gedeeltelijk omgezet tot aciclovir (ACV), dat verder via de faeces worden geëlimineerd, maar het kan ook worden opgenomen via de di-tripeptidetransporter. In de cel wordt een deel van het VACV omgezet tot ACV door het intestinaal esterase; het niet-omgezette deel verlaat de cel, maar wordt dan in de lever in ACV omgezet. ACV wordt vervolgens voor het merendeel via renale excretie geëlimineerd (naar MacDougall en Guglielmo, 2004).

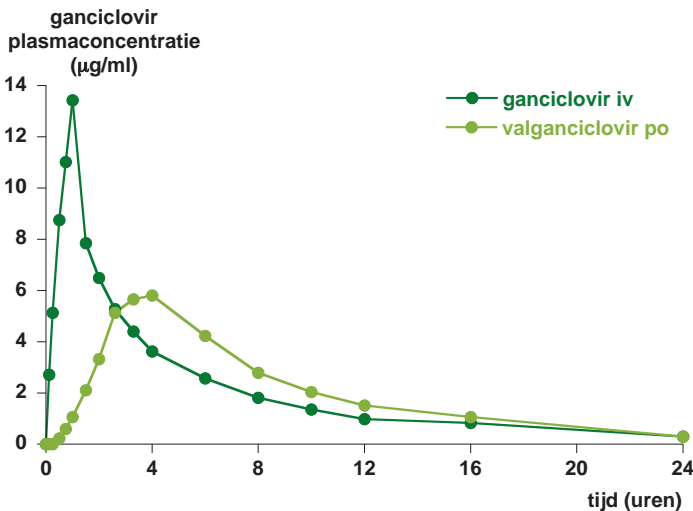
Dat wordt vervolgens verder getrifosforyleerd waardoor het virale DNA-polymerase wordt geïnhibeerd en geïnactiveerd (MacDougall en Guglielmo, 2004) (figuur 5). De orale biologische beschikbaarheid van valaciclovir is $\approx 55\%$, terwijl deze voor aciclovir zich beperkt tot 10-20%.

Valganciclovir (Valcyte®) (figuur 6) is eveneens een L-valylester (*prodrug*) van ganciclovir. Het is beschikbaar als hydrochloride in orale tabletten voor onmiddellijke afgifte. Na orale toediening wordt valganciclovir door esterasen in de darm en lever snel en volledig gemetaboliseerd tot ganciclovir. Ganciclovir is een synthetisch analogoog van 2' - deoxyguanosine en remt de replicatie van herpesvirussen *in vitro* en *in vivo*. Gevoelige humane virussen zijn het cytomegalovirus (HCMV), het herpes simplex virus-1 en -2 (HSV-1 en HSV-2), het humaan herpesvirus-6, -7 en -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), het Epstein-Barr virus (EBV), het varicella zoster virus (VZV) en het hepatitis B virus (Matthews en Boehme, 1988).



Figuur 6. De structuurformule van valganciclovir.

Winston en medewerkers bestudeerden de farmacokinetiek van valganciclovir in allogene stamcel getransplanteerde patiënten. In figuur 7 worden de plasmaprofielen afgebeeld die werden bereikt na orale toediening van 900 mg valganciclovir of 5 mg/kg intraveneus toegediende ganciclovir. De systemische exposure van de *prodrug* was slechts enkele procenten van deze van ganciclovir (C_{max} 0.22 µg/ml), duidend op de efficiënte transformatie van de *prodrug* na orale toediening (Winston *et al*, 2006). In een studie bij HIV- en CMV-seropositieve vrijwilligers toonden Brown en medewerkers aan dat een eenmalige dagelijkse orale toediening van valganciclovir plasmaconcentraties aan ganciclovir kan genereren die groter zijn dan na intraveneuze toediening van ganciclovir, wat ook weer aantoont dat valganciclovir efficiënt wordt omgezet tot het actieve product (Brown *et al*, 1999).



Figuur 7. De gemiddelde plasmaconcentratie van ganciclovir na toediening van 900 mg valganciclovir p.o. en 5 mg/kg ganciclovir i.v. aan patiënten getransplanteerd met allogene stamcellen. De resulterende AUC van ganciclovir na orale toediening van valganciclovir is vergelijkbaar met deze na intraveneuze toediening van ganciclovir (naar Winston *et al*, 2006).

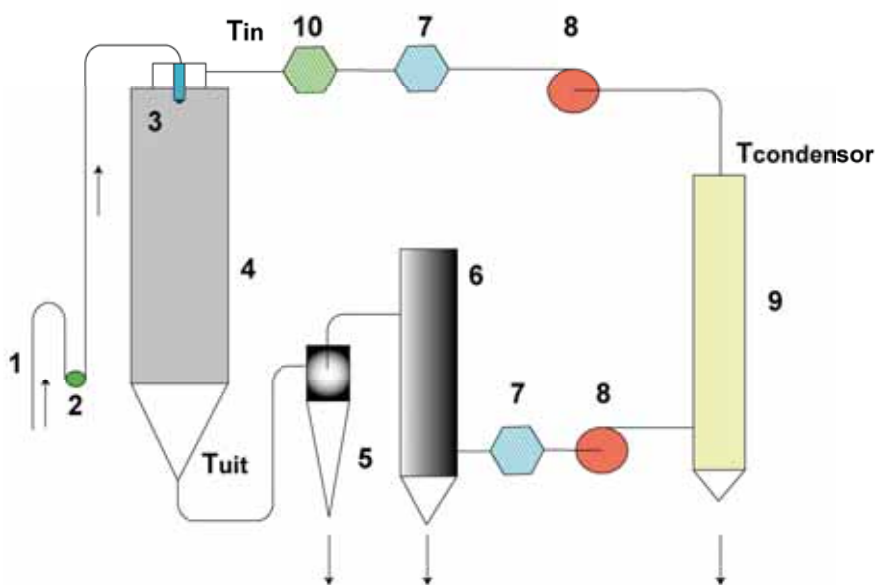
Het gebruik van vaste dispersies

Een vaste dispersie kan worden gedefinieerd als een dispersie van een FAP in een fysiologisch inerte, vaste carrier of matrix, veelal een hydrofiel polymeer. Deze definitie is echter zeer breed en verschillende systemen kunnen op basis van hun fysische structuur worden onderscheiden. Als belangrijkste kunnen we hier vermelden de eutectische systemen, de vaste oplossingen of mengkristallen, en de glasoplossingen (Chiou en Riegelmann, 1971). Deze laatste, waarbij het FAP moleculair verdeeld is in een amorf polymeer, zijn tegenwoordig de belangrijkste vertegenwoordigers uit de groep van de vaste dispersies (Van den Mooter, 2012). De amorse toestand en de moleculaire verdeling van het FAP zullen leiden tot een verhoging van zowel de schijnbare oplosbaarheid als de oplosnelheid. De vaak hoge kristalroosterenergie die bij slecht-wateroplosbare stoffen mede aan de basis ligt van hun lage oplosbaarheid (men noemt deze stoffen daarom vaak *brick dust* componenten) is in deze systemen immers niet aanwezig. Men mag echter niet vergeten dat amorfe systemen thermodynamisch onstabiel zijn en ze zullen in functie van de tijd en bewaarcondities (temperatuur en vochtigheid) structurele relaxatie ondergaan en mogelijk zelfs nucleatie en kristalgroei, waardoor het voordeel op vlak van oplosbaarheid tenietgaat. Bovendien speelt ook de oplosbaarheid of mengbaarheid van het FAP in de amorse carrier een grote rol bij de stabiliteit. In geval van oververzadigde systemen zal amorf-amorfe fasescheiding of nucleatie en kristalgroei van het FAP immers makkelijker optreden. Deze stabiliteitsproblemen zijn mede verantwoordelijk voor het feit dat ondanks het vele onderzoek dat werd uitgevoerd er nog relatief weinig producten op de markt zijn op basis van vaste dispersies.

Een belangrijke stap tijdens de ontwikkeling van vaste dispersies is de keuze van de juiste carrier. Een hoge glastransitietemperatuur, mogelijkheid tot het vormen van intermoleculaire interacties met het FAP en tot instellen van supersaturatie van het FAP in gastrointestinale vocht nadat het uit de carrier is vrijgesteld en ten slotte de capaciteit om als vast solvent te fungeren, zijn criteria die kunnen worden gebruikt voor selectie van de carrier (Janssens en Van den Mooter, 2009).

In de klasse van de antivirale producten zullen we vier FAPs bespreken als voorbeeld van stoffen die als een glasoplossing zijn geformuleerd, namelijk etravirine, telaprevir, ritonavir en lopinavir. De niet-nucleoside *reverse transcriptase* remmer (NNRTI) etravirine (Intelence®) en de proteaseremmer telaprevir (Incivo®) zijn beiden beschikbaar als tabletten voor orale inname. Het zijn slecht oplosbare stoffen die tot een glasoplossing zijn verwerkt via de techniek van sproeidrogen. Bij Intelence® wordt hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) gebruikt als carrier, bij Incivo® is dat

het acetaat-succinaatderivaat van HPMC (HPMC-AS). Dit laatste is een polymeer dat door van de aanwezigheid van vrije carboxylzuurfuncties een pH-afhankelijk oplosbaarheidsgedrag vertoont. Tijdens het sproeidroogproces worden het FAP en de carrier samen opgelost in een organisch oplosmiddel. Deze oplossing wordt tot zeer kleine druppels verneveld ('geatomiseerd') via een spuitkop (*nozzle*) en vervolgens in een droogkamer via een verwarmd gas, meestal lucht of stikstof, zeer snel gedroogd en omgevormd tot vaste partikels die ten slotte van de gasstroom worden afgescheiden via een cycloon en filtersysteem. In figuur 8 wordt een schematische voorstelling gegeven van een sproeidroogstelsel. Het snelle drogen van de oplossing wordt vergemakkelijkt door het zeer grote gas-vloeistof contactoppervlak dat tijdens de druppelvorming ontstaat. Dit is cruciaal voor het verkrijgen van een amorfe structuur. Immers door het zeer snel drogen van de oplossing krijgen de FAP-moleculen niet de tijd om zich te ordenen in een rooster; dit fenomeen wordt '*kinetic trapping*' genoemd.



Figuur 8. Schematisch overzicht van een sproeidrooginstallatie. De FAP-carrieroplossing (1) wordt naar de atomisator/spuitkop (3) gebracht via een pompsysteem (2) en in de droogkamer (4) verneveld. Na contact met het verwarmde drogende gas (10) worden de zeer kleine druppeltjes in vaste deeltjes omgezet. Deze worden vervolgens gescheiden van het gas in de cycloon (5) en/of in zakfilters (6). Zowel het inkomende als uitgaande gas wordt gefilterd (7). Bij gebruik van organische oplosmiddelen wordt nog een condensor (9) in de opstelling geplaatst om de oplosmiddelen terug te winnen. (8) stelt ventilatoren voor. T_{in} , T_{out} en $T_{condensor}$ zijn de temperaturen van respectievelijk de ingaande lucht, uitgaande lucht en de lucht in de condensor.

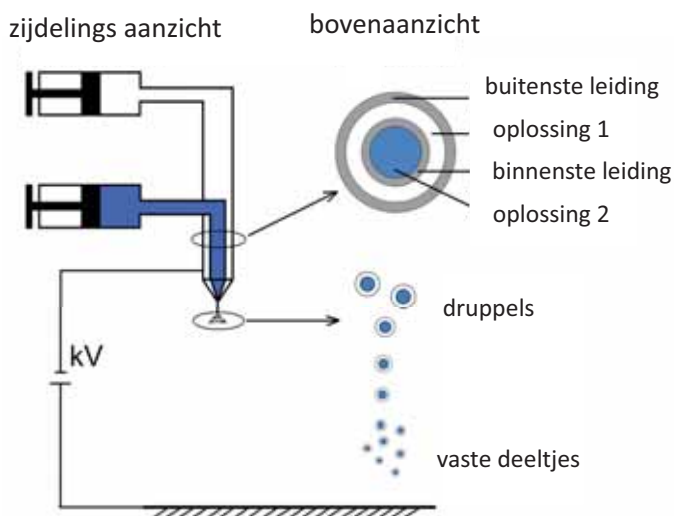
Bovendien zal dit er ook toe bijdragen dat de hoeveelheid aan FAP die opgelost is in de carrier in de vaste toestand overzadigd kan zijn. De poeders die na sproeidrogen worden verkregen, hebben meestal een lage dichtheid en vaak niet-ideale vloeieigenschappen. Adequaat vloeigedrag van poeders is nochtans essentieel indien men deze als tabletten wenst te formuleren. In geval van bijvoorbeeld Intelence® heeft men dit opgevangen door na de sproeidroogstap in aanwezigheid van microkristallijne cellulose, een compactiestap in te bouwen via rollercompactie. Hoewel sproeidrogen een relatief eenvoudig en goed opschaalbaar proces is, zou het feit dat men steeds meer stoffen ontwikkelt die niet alleen slecht oplosbaar zijn in waterig milieu, maar ook in organische oplosmiddelen, kunnen leiden tot verminderde mogelijkheden om sproeidrogen in de toekomst te blijven gebruiken.

De ontwikkeling van Intelence® is een mooi voorbeeld van hoe een aanzienlijke verbetering in het comfort van de patiënt werd verkregen door de ontwikkeling van een glasoplossing van etravirine in een HPMC-matrix. Tijdens de klinische ontwikkeling werden verschillende formuleringsconcepten getest om etravirine als een glasoplossing te verkrijgen. In eerste instantie werd het concept van pellet coating gebruikt, dat bij de succesvolle ontwikkeling van het antimycoticum intraconazol (Sporanox®) werd toegepast. Met deze doseervorm dienden de HIV-patiënten echter tweemaal per dag 18 tabletten met 900 mg etravirine te slikken! Een grote verbetering werd bereikt door het concept van *granulolayering* toe te passen, maar zelfs dan dienden de patiënten nog steeds tweemaal per dag 4 tabletten met 800 mg etravirine in te nemen. Door sproeidrogen toe te passen, slaagde men om naar tabletten van 100 mg en zelfs 200 mg te gaan. De significant verlaagde dosering werd mogelijk gemaakt door de enorme toename in biologische beschikbaarheid na toediening van tabletten van gesproeidroogde etravirine (Verreck, 2015).

De proteaseremmers ritonavir (Norvir®) en lopinavir (Kaletra®, een combinatiepreparaat met eveneens ritonavir) zijn commercieel beschikbaar als orale tablet, orale oplossing en zachte gelatinecapsules. De tabletten zijn gebaseerd op glasoplossingen en zullen in deze paragraaf worden besproken. In tegenstelling tot Incivo® en Intelence® worden de glasoplossingen in dit geval via *hot melt* extrusie bereid. Dit is een proces waarbij een fysisch mengsel van FAP en carrier tijdens het transport vanuit de toevoerzone in de extruder naar de matrijsopening worden verhit, gekneet en gemengd zonder dat er oplosmiddelen worden gebruikt. Wanneer het extrudaat de extruder verlaat, wordt het gekoeld en kan het tot een poeder worden gemalen dat vervolgens tot bijvoorbeeld een tablet kan worden geformuleerd. Het is eveneens mogelijk dat het extrudaat onmiddellijk in de vorm van een tablet of

pellets wordt gevormd nadat het de matrijsopening verlaat. Om *hot melt* extrusie te kunnen toepassen, moeten de materialen uiteraard bestand zijn tegen de temperatuur waarbij het materiaal wordt verwerkt. Dit is meestal boven de smeltemperatuur of glastransitietemperatuur van het FAP of carrier, respectievelijk. In geval van Norvir® en Kaletra® wordt poly(vinyl-co-vinylacetaat 64) gebruikt als polymeercarrier, sorbitanmonolauraat (polysorbaat 20) wordt gebruikt als weekmaker.

Zeer recent werd de combinatie lopinavir-ritonavir eveneens bereid via electrospinning (Sakuma *et al*, 2015). Dit is een oplosmiddel-gebaseerde technologie die zich vandaag nog in een experimenteel stadium bevindt. Net zoals bij sproeidrogen wordt ook hier een oplossing van FAP en carrier omgezet tot zeer fijne druppels die vervolgens worden gedroogd zodat vaste deeltjes ontstaan. Het grote verschil is dat druppelvorming in dit geval het gevolg is van het gebruik van een elektrisch veld, dat er geen drogend gas wordt gebruikt en dat het proces bij kamertemperatuur wordt uitgevoerd (figuur 9).



Figuur 9. Schematische voorstelling van een co-axiale electrospinningopstelling. Oplossing 1 en 2 worden gelijktijdig naar buiten gesproeid, door een elektrisch veld heen. Hierdoor ontstaan zeer fijne druppels, die vervolgens drogen, waardoor poederdeeltjes ontstaan.

Het gebruik van vloeibare formuleringen

Een voor de hand liggende strategie om slecht-wateroplosbare stoffen te formuleren als een vloeibaar preparaat is door gebruik te maken van (mengsels van) organische oplosmiddelen waarin het FAP oplosbaar is. Deze strategie is bekend als *cosolvency*

(Jouyban, 2008). Deze oplosmiddelen kunnen al dan niet mengbaar zijn met water. De wateroplosbare oplosmiddelen die in commerciële preparaten terug te vinden zijn onder andere polyethyleenglycol 400 (PEG 400), ethanol, propyleenglycol en glycerol. Naast de oplosmiddelen treft men ook wateroplosbare niet-ionogene oppervlakte-actieve stoffen of *surfactants* aan waardoor solubilisatie van de slecht-oplosbare FAP wordt vergemakkelijkt. Deze stoffen kunnen immers naast een cosolventeffect ook micellen vormen waarin het FAP kan worden opgenomen. Surfactants die voor deze doeleinden in farmaceutische preparaten worden gebruikt zijn onder andere polyoxyl 35 ricinusolie (Cremophor EL®), polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie (Cremophor RH 40®), polysorbaat 20 en 80, en het van vitame E afgeleide surfactant D- α -tocopheryl polyethyleenglycol 1000 succinaat (TPGS), en verschillende types van gepolyglycolyzeerde glyceriden. Ten slotte vinden we ook een aantal niet wateroplosbare stoffen terug zoals onder andere pinda-olie, maisolie, soya-olie, sesamolie, mono-, di-, en triglyceriden, en zelfs vitamine E (Strickley, 2004). Zoals reeds vermeld is Kaletra® beschikbaar als orale oplossing en zachte gelatinecapsules naast de tabletten. In de orale oplossing wordt een vrij klassiek cosolventstelsel gebruikt om beide FAPs op te lossen: ethanol (42.2%), glycerine, propyleenglycol en Cremophor RH 40. In de zachte capsules vinden we als hulpstoffen oliezuur, Cremophor EL en propyleenglycol. Hoewel we de kwantitatieve samenstelling niet kennen, doet de samenstelling het vermoeden rijzen dat deze watervrije formule een pre-emulsieconcentraat is dat leidt tot emulsievorming in het GIT. Het proces van (zelf)emulsificatie van een emulsiepreconcentraat in het gastrointestinale vocht is zeer complex en tot vandaag onvoldoende begrepen. Verschillende lipidestructuren worden gevormd zoals vet- en emulsiedruppels, vloeibaar kristallijne structuren, en gemengde micellen waarin het slecht-wateroplosbare FAP kan worden verdeeld. Aldus ontstaat een reservoir van gesolubiliseerd FAP en daardoor een noodzakelijke concentratiegradiënt voor absorptie door de mucosa. Geadviseerd wordt om Kaletra®-capsules in te nemen met voedsel om de biologische beschikbaarheid van lopinavir te maximaliseren, en de capsules te bewaren bij lage temperatuur. Om de bewaarcondities te vereenvoudigen en om het aantal capsules dat dagelijks moet worden ingenomen te verminderen, werd de *melt* extrusie tablet ontwikkeld. In een studie door Enders Klein en medewerkers (Enders Klein *et al*, 2007) werd aangetoond dat de inname van twee tabletten Kaletra® (200 mg lopinavir, 50 mg ritonavir per tablet) bioequivalent was met drie capsules (133.3 mg lopinavir en 33.3 mg ritonavir per capsule). De tabletten leidden tot een meer consistente en minder variabele spiegels, waarschijnlijk door het minder uitgesproken voedsel-effect bij de tabletten.

Ook Norvir® is naast een orale tablet beschikbaar in zachte gelatinecapsules waarbij ethanol, oliezuur en Cremophor EL als hulpstoffen worden gebruikt. In dit geval rijst eveneens het vermoeden dat dit een pre-emulsieconcentraat is dat in het gastrointestinale vocht tot emulsificatie leidt en verbeterde opname van het FAP. In 1998 vertoonden verschillende batches van Norvir® verlaagde *in vitro* dissolutiewaarden. Dit was te wijten aan de vorming van een tot dan onbekende, maar meer stabiele polymorfe vorm van ritonavir, waardoor het product uit de markt diende te worden gehaald. Het product werd geherformuleerd en in juni 1999 door FDA opnieuw goedgekeurd (Bauer *et al*, 2001).

De proteaseremmer tipranavir (Aptivus®) is commercieel beschikbaar als zachte gelatinecapsule waarbij een mengsel van de cosolventen ethanol en propyleenglycol wordt gebruikt in combinatie met een wateroplosbaar surfactant polyethyleenglycol-glycerol ricinoleaat en het wateronoplosbare surfactantmengsel van mono- en diglyceriden van octaan- en decaanzuur. In de Aptivus®-drank worden naast hetzelfde surfactantmengsel van mono- en diglyceriden van octaan- en decaanzuur nog propyleenglycol, polyethyleenglycol en TPGS gebruikt als oplosbaarheidsverhogende stoffen.

Tot slot kunnen we nog vermelden dat saquinavir (proteaseremmer) tot 2006 commercieel beschikbaar was als een emulsiepreconcentraat waarbij vitamine E, mono- en diglyceriden en PVP werden gebruikt als hulpstoffen. Tegenwoordig is het beschikbaar als het mesylaatzout in een harde gelatinecapsule (Invirase®).

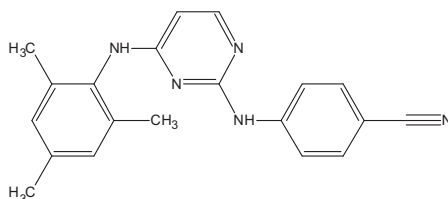
Pre exposure prophylaxis (PrEP) tegen HIV-infecties

Hoewel het aantal infecties met het HIV type 1-virus met een derde is verminderd gedurende de laatste 10 jaren, blijft dit nog steeds een globaal en ernstig gezondheidsprobleem aangezien er elk jaar nog ongeveer 2.3 miljoen nieuwe infecties bijkomen (D'Cruz en Uckun, 2014). De belangrijkste natuurlijke weg van HIV-transmissie gebeurt voornamelijk via infecties van de vaginale en rectale mucosa. Bij *pre-exposure prophylaxis* (PrEP) worden personen die risico lopen geïnfecteerd te worden met het HIV-virus, preventief behandeld met anti-HIV-producten zodat de kans op infectie drastisch wordt verminderd wanneer ze in aanraking komen met het virus. De toediening gebeurt meestal vaginaal of rectaal, doch ook parenterale applicatie wordt overwogen. Zes verschillende klassen van antiretrovirale geneesmiddelen worden momenteel onderzocht op hun geschiktheid als microbicide: nucleoside *reverse transcriptase* remmers (NRTI), niet-nucleoside *reverse transcriptase* remmers

(NNRTI), proteaseremmers (PI), CCR5 co-receptorantagonisten, fusie-inhibitoren en integraseremmers. Daarnaast wordt ook heel wat aandacht besteed aan de verschillende toedieningsvormen om deze stoffen zo efficiënt mogelijk te gebruiken, door bijvoorbeeld de verblijftijd van het product op een bepaalde plaats (bijvoorbeeld vagina of rectum) te verlengen.

De doseervormen die werden ontwikkeld voor vaginale toediening zijn zeer uiteenlopend: gellen, crèmes, films, schuimen, suspensies, suppositoria, vaginale ringen en tabletten. Voor rectale toediening zijn dit voornamelijk suppositoria, gellen en clysmas (D'Cruz en Uckun, 2014; Nunes *et al*, 2014).

Het succes van een vaginaal microbicide hangt in grote mate af van de spreiding, bioadhesie, retentie, biologische beschikbaarheid en mogelijkheid tot irritatie. Sedert de start van de ontwikkeling van microbiciden als PrEP werden heel wat preklinische en klinische testen uitgevoerd. Vandaag zijn er twee producten in fase 3 van het klinische onderzoek, tenofovir disoproxyl fumarate (TDF) en dapivirine (figuur 10).



Figuur 10. De structuurformule van dapivirine.

Tenofovir en TDF werden geformuleerd in vaginale gellen met polyacrylzuur en hydroxyethylcellulose (HEC). Dit laatste polymeer is aanwezig in de medicatie, die wordt gebruikt in het fase 3-onderzoek. Deze gel kan via een applicator worden gebruikt voor en na geslachtsgemeenschap en wordt momenteel beschouwd als een universele gel waarin verschillende FAP's kunnen worden geformuleerd. Uit een studie waarin meer dan 900 vrouwen deelnamen, bleek dat een reductie van 54 procent werd verkregen wanneer de gel consistent werd gebruikt. Vandaag loopt een grote studie op 9 verschillende plaatsen in Zuid-Afrika om de effectiviteit van de HEC-gel verder te testen.

Naast de applicatie van een vaginale gel wordt de vaginale ring algemeen aanvaard als toedieningsvorm van microbiciden. De uitstekende biocompatibiliteit van silicone elastomeren, en vooral van polydimethylsiloxaan, heeft geleid tot hun wijdverspreid gebruik in allerlei *drug delivery* toepassingen (Malcolm *et al*, 2010). Dapivirine werd succesvol geformuleerd in een silicone elastomeermatrix als vaginale ring die

wordt geproduceerd via de *injection molding* technologie (Fetherston *et al*, 2013). De ontwikkeling van dit product verloopt voorspoedig, en meer dan 5000 vrouwen nemen momenteel deel aan fase 3-klinische studies (D’Cruz en Uckun, 2014). Zeer recent zijn resultaten gepubliceerd over de ontwikkeling van een polyetheruretaan intravaginale ring voor de gecombineerde toediening en gecontroleerde vrijstelling van een HIV-1 maturatieremmer (SAMT-10) en de HIV-1 *reverse transcriptase* remmer IQP-0528 (Ugaonkar *et al*, 2015). *In vitro cell assays* toonden een synergistisch effect aan van de antivirale producten en bovendien werd geen toxiciteit vastgesteld in een organotypisch humaan vaginaal ectocervicaal weefselmodel. Momenteel worden preklinische testen uitgevoerd.

De vrijstelling van FAP uit een vaginale ring of een vaginale gel is geheel verschillend. Bij een vaginale gel is het voornamelijk het verdunnen van de hydrofiele gel met vaginale vloeistof waardoor het FAP naar de vaginale wand wordt getransporteerd. De vrijstelling uit een vaginale ring is complexer en kan worden beschreven via een sequentie van opeenvolgende stappen: het oplossen van het FAP in de matrix, diffusie van de opgeloste stof door de matrix en tenslotte verdeling van het FAP van de polymeermatrix naar de vaginale vloeistoffen/weefsels. FAP dat aan het oppervlak van de matrix zit, zal eerst oplossen. Als gevolg van het vrijstellingsproces zal er een depletiezone ontstaan die toeneemt naarmate meer FAP wordt vrijgesteld. Dit resulteert dat de hoeveelheid FAP die wordt afgegeven licht vermindert naarmate de tijd vordert en de kinetiek van dit vrijstellingsmechanisme wordt ‘*root time kinetics*’ genoemd, omdat een lineair verband resulteert wanneer de hoeveelheid die wordt vrijgesteld, wordt weergegeven als functie van de vierkantswortel van de tijd. Tot slot dient nog te worden vermeld dat ook subcutane en intramusculaire applicaties worden onderzocht. Door deeltjesgrootteverkleining van het FAP tot afmetingen beneden enkele μm kan de oplosbaarheid van zeer slecht oplosbare stoffen zodanig worden aangepast dat het product wordt afgegeven gedurende weken of zelfs maanden, zodat gedurende de hele tijd constante plasmaspiegels kunnen worden gegenereerd van het anti-HIV-product. Twee producten die momenteel in klinisch onderzoek worden getest zijn de NNRTI rilpivirine (fase IIB) en de integraseremmer cabotegravir (fase II).

Conclusie

Omwille van niet-ideale fysicochemische (oplosbaarheid en oplossnelheid) en biofarmaceutische (permeabiliteit door de mucosale membranen van het GIT) eigenschappen van een groot aantal anti-HIV-producten dienen er complexe formuleringen te worden ontwikkeld, zoals vaste dispersies of (lipide-achtige) *cosolvency* systemen of moeten zelfs aanpassingen aan de moleculaire structuur van het FAP worden doorgevoerd waardoor het FAP als een *prodrug* wordt toegediend. Zonder deze (bio)farmaceutische ingrepen zouden deze FAP's voor de patiënt nooit beschikbaar zijn.

Naast therapeutische toepassingen worden anti-HIV-producten heden ten dage onderzocht voor toepassing in de preventie van HIV-infecties, de zogenaamde PrEP. Hoewel de vooruitzichten hoopgevend zijn dient er toch voorzichtig mee worden omgesprongen wegens mogelijks gevaar op resistentieontwikkeling.

Referenties

- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VJ, Crison JR.** A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12: 413-420.
- Amidon GI, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR.** A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *The AAPS Journal* 2014; 16: 894-498.
- Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, Morris J.** Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 2001; 18: 859-866.
- Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I.** Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 167-176.
- Chiou WL, Riegelman S.** Pharmaceutical applications of solid dispersions systems. *J Pharm Sci* 1971; 60: 1281-1302.
- D'Cruz OJ, Uckun FM.** Vaginal microbicides and their delivery platforms. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 723-740.
- De Clercq E.** Selective antih herpes agents. *Trends Pharmacol Sci* 1982; 3: 492-495.
- Enders Klein C, Chiu YL, Awni W, Zhu T, Heuser RS, Doan T, Breitenbach J, Morris JB, Brun SC, Hanna GJ.** The tablet formulation of lopinavir/ritonavir provides similar bioavailability to the soft-gelatin capsule formulation with less pharmacokinetic variability and diminished food effect. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 401-410.

Fetherston SM, Boyd P, McCoy CF, McBride MC, Edwards KL, Ampofo S, Malcolm KR. A silicone elastomer vaginal ring for HIV prevention containing two microbicides with different mechanisms of action. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48: 406-415.

Janssens S, Van den Mooter G. Physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1571-1586.

Jouyban A. Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water cosolvent mixtures. *J Pharm Pharm Sci* 2008; 11: 32-58.

Karis MY, Beekman SE, Mehta SR, Anderson CM, Christy M, Polgreen PM. Are we prepared for PrEP? Provider opinions on the real-world use of PrEP in the US and Canada. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 704-712

MacDougall C, Guglielmo BJ. Pharmacokinetics of valaciclovir. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 899-901.

Malcolm KR, Edwards KL, Kiser P, Romano J, Smith TJ. Advances in microbicide vaginal rings. *Antiviral Res* 2010; 88S: S30-S39.

Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis* 1988; 10: S490-S494.

Nunes R, Sarmiento B, das Neves J. Formulation and delivery of anti-HIV rectal microbicides: advances and challenges. *J Contr Rel* 2014; 194: 278-294.

Ouyang H. Case study: Fosamprenavir: A prodrug of amprenavir. In *Prodrugs*, Stella V, Borchardt R, Hageman M, Oliyai R, Maag H, Tiley J, Eds., Springer, 2007, Vol V, pp 1241-1249.

Sakuma S, Matsumoto S, Ishizuka N, Mohri K, Fukushima M, Ohba C, Kawakami K. Enhanced boosting of oral absorption of lopinavir through electrospray coencapsulation with ritonavir. *J Pharm Sci* 2015; 104: 2977-85.

Singh A, Worku Z, Van den Mooter G. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8: 1361-1378.

Strickley G. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res.* 2004; 21: 201-230.

Ugaonkar SR, Clark JT, English LB, Johnson TJ, Buckheit KW, Bahde RJ, Appella DH, Buckheit Jr RW, Kiser PF. An intravaginal ring for the simultaneous delivery of an HIV-1 maturation inhibitor and reverse transcriptase inhibitor for prophylaxis of HIV transmission. *J Pharm Sci* 2015; epub ahead of print.

Van den Mooter G. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discov Today Technol* 2012; 9: e79-e85.

Verreck G. *Preformulatiecursus APV, Brussel 6-7 mei 2015.*

Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, Emmanouilides C, Shaw LM, Lange WR, **Ratanatharathorn V**. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12: 635-640.

Woodson C, Holt JDS. Acceptability and preferences for vaginal dosage forms intended for prevention of HIV or HIV and pregnancy. *Adv Drug Del Rev* 2015; epub ahead of print.

J VERDIJK, MSc



Jonneke Verdijk (1985) studeerde in 2011 af aan de Rijksuniversiteit Groningen (RuG) en is sinds 2011 werkzaam als apotheker in de poliklinische apotheek van het Radboudumc. Als poliklinische apotheker verleent zij zorg aan zeer diverse patiëntengroepen, waaronder ook patiënten geïnfecteerd met HIV en hepatitis C-virus (HCV). Wekelijks is overleg met ziekenhuisapothekers en apotheker-onderzoekers, betrokken bij de onderzoekslijn Klinische Farmacologie van Antimicrobiële Middelen. Daar worden wisselwerkingen, bijwerkingen en optimalisatie van therapie bij HIV en HCV besproken. Het optimaliseren van de farmacotherapie blijft bij deze heterogene patiëntengroep een uitdaging, waarbij kennis van risicovolle bijwerkingen en interacties van meerwaarde is.

J Verdijk

De (openbaar) apotheker krijgt te maken met diverse antivirale middelen. Naast middelen voor eenvoudige virale infecties zoals verkoudheid en rhinitis, die vaak kortdurend worden gebruikt, krijgt de apotheker ook te maken met antiretrovirale middelen tegen het humaan immunodeficiëntie virus (HIV), die levenslang worden gebruikt. Ook krijgt de apotheker te maken met nieuwe antivirale middelen, waaronder de nieuwe middelen tegen hepatitis C virus (HCV). In deze bijdrage zullen diverse aspecten van HIV- en HCV-geneesmiddelen worden behandeld.

HIV-middelen

Sinds de toepassing van gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) is de levensverwachting van HIV-patiënten toegenomen. Een goede therapietrouw en een juiste cART zorgen voor stijging van het aantal CD4+-cellen en een afname van het HIV-RNA, vaak tot een ondetecteerbaar lage waarde. De beoordeling van het recept is bij cART een belangrijkste eerste stap waarbij de (openbaar) apotheker beoordeelt of de cART 'klopt': is de combinatie juist en zijn de doseringen juist? De apotheker is van toegevoegde waarde om geneesmiddelinteracties te beoordelen en de patiënt van een juist advies te voorzien omtrent de inname van zijn cART. Achtergrondinformatie over belangrijke contra-indicaties en belangrijke bijwerkingen kunnen de apotheker helpen de keuze voor cART te plaatsen. Juist bij wisseling van cART en/of wisseling van zorgverlener is er een risico op fouten.

Veel HIV-patiënten hebben bezwaar tegen het delen van gegevens of informatieoverdracht. De apotheker kan er niet altijd op vertrouwen dat medicatiebewaking elders goed kan worden uitgevoerd en moet de informatie die de patiënt geeft goed beoordelen en registreren.

Beoordeling van HIV-middelen

Er zijn op dit moment meer dan 25 HIV-middelen op de markt, die kunnen worden verdeeld over zes verschillende klassen (werkingsmechanismen). Tabel 1 geeft een overzicht van middelen die in de praktijk op dit moment veel worden voorgeschreven. De 'standaard' cART bestaat uit drie middelen. Twee *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI's) vormen daarbij de basis van de therapie.

NRTI	NNRTI	proteaseremmers	integraseremmers	CCR5-antagonist
abacavir	efavirenz	atazanavir	dolutegravir	maraviroc
emtricitabine	etravirine	darunavir	elvitegravir	
lamivudine	nevirapine	lopinavir	raltegravir	
tenofovir	rilpivirine			
zidovudine				

Tabel 1. Antiretrovirale middelen en combinatiepreparaten die veel worden voorgeschreven in Nederland.

De basis wordt aangevuld met een derde middel uit een andere klasse; een *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), een proteaseremmer (*protease inhibitor*; PI) of een integraseremmer (INSTI). Proteaseremmers worden vrijwel altijd toegediend in combinatie met ritonavir of cobicistat. Ritonavir en cobicistat zijn zogenaamde *boosters* die het metabolisme van de proteaseremmer remmen. Het middel ritonavir heeft zelf ook antiretrovirale activiteit maar is in Nederland vrijwel alleen nog maar als *booster* in gebruik. Cobicistat is een speciaal ontwikkelde remmer van het metabolisme van geneesmiddelen die door CYP3A worden gemetaboliseerd. Er is een beperkte plaats voor de C-C chemokinereceptor type 5 (CCR5)-antagonist maraviroc. Dit middel is een aanhechtingsinhibitor en kan enkel worden toegepast als het HIV-virus gebruik maakt van de CCR5-coreceptor om cellen te infecteren. Maraviroc wordt alleen ingezet als een eerdere behandeling heeft gefaald. Op dit moment zijn de middelen efavirenz, nevirapine, lamivudine en zidovudine ook generiek op de markt in Nederland. Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen zijn diverse combinaties goed onderzocht. In overeenstemming met de Amerikaanse richtlijn wordt bij therapienaïeve patiënten gekozen voor een combinatie van een integraseremmer (dolutegravir, elvitegravir of raltegravir) in combinatie met twee NRTI's, of voor de combinatie darunavir/ritonavir met twee NRTI's. Voor een overzicht van opties voor cART en voor- en nadelen wordt verwezen naar de richtlijn van Nederlandse Vereniging voor HIV-behandelaren (NVHB), te raadplegen via www.nvhb.nl. Contra-indicaties en risico's op bijwerkingen kunnen een reden zijn om te starten met een alternatieve cART. Bij patiënten die eerder behandeld zijn met antiretrovirale middelen kunnen daarnaast resistentie, therapietrouw en hoge of lage spiegels belangrijke redenen zijn om voor een andere cART te kiezen. Een cART kan ook bestaan uit meer dan drie middelen als de resistentie van het virus hier aanleiding toe geeft en/of als er een hoge virale load is. Hoewel niet veel voorkomend, kan ook worden gekozen voor een combinatie zonder NRTI's (nucleoside-sparend regime).

Behandeling bij een risico op HIV-besmetting

Post-expositie profylaxe (PEP) wordt gestart bij een risico op contact met HIV-besmet materiaal, bijvoorbeeld na een prikaccident of seksaccident. Sinds juni 2014 is besloten landelijk dolutegravir met tenofovir/emtricitabine als PEP voor te schrijven (richtlijn NVHB, hoofdstuk 16). Bij een PEP-set moet rekening worden gehouden met effectiviteit, innamegemak en een zo beperkt mogelijk aantal bijwerkingen en interacties. Veel antiretrovirale middelen zijn daarom niet zonder meer geschikt om als PEP te geven. Dolutegravir kent weinig interacties en bijwerkingen. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van dolutegravir tijdens de zwangerschap, zwangerschap dient dan ook te worden uitgesloten. Het herkennen van een voorschrift voor PEP in de openbare apotheek kan erg lastig zijn. Het herkennen van een onjuiste of incomplete cART is ook bij PEP erg belangrijk. Juist na accidenten kan cART worden voorgeschreven door een zorgverlener die minder geroutineerd is in het voorschrijven van cART. Ook wordt PEP voorgeschreven aan zorgverleners die een risico lopen op besmetting met HIV in landen waar geen toegang is tot (goede) gezondheidszorg. Deze mensen nemen een PEP-set mee, zodat zij bij een accident direct kunnen starten met PEP.

Pre-expositie profylaxe (PrEP) kan worden toegepast bij mensen die een verhoogd risico hebben op het oplopen van HIV. In 2012 is de combinatie Truvada® (tenofovir/emtricitabine) goedgekeurd door de FDA als PrEP. Het huidige advies is om Truvada® dagelijks in te nemen. Er wordt onderzoek uitgevoerd naar minder frequente inname van Truvada® als PrEP. Omdat de kosten hoog zijn is er discussie over de financiering van deze vorm van profylaxe. Aanvullende informatie over de indicatie is voor de apotheker onmisbaar om een voorschrift dat alleen Truvada® vermeldt juist te kunnen beoordelen.

Wisseling van HIV-middelen in de praktijk

Het wisselen van therapie naar een ander cART-schema komt regelmatig voor. Met name de ervaringen van de patiënt, zoals bijwerkingen en innamegemak, kunnen redenen zijn om een ander cART-regime te starten. De levensverwachting van HIV-patiënten neemt toe en deze patiënten gebruiken dan ook steeds meer andere geneesmiddelen. Interacties en contra-indicaties geven daarom steeds vaker aanleiding tot wisseling van therapie. Soms wordt ook de dosering van een antiretroviraal middel aangepast.

Bij een vermoeden op resistentie-ontwikkeling wordt een resistentiebepaling uitgevoerd. Een patiënt kan besmet zijn met een pre-resistent virus of in het verleden suboptimaal zijn behandeld. Bij een goede therapietrouw komt resistentie-ontwikkeling onder cART weinig voor. Zorgverleners hebben een belangrijke rol in het toelichten van de wisseling en bijbehorende adviezen omtrent inname. De medewerker van de apotheek signaleert dat de patiënt een ander middel of andere middelen gaat gebruiken en verwerkt dit in het apotheekinformatiesysteem.

Contra-indicaties en HIV-middelen

Een tweetal contra-indicaties zijn bij cART belangrijk voor alle zorgverleners, inclusief apothekers. Ten eerste is een verminderde nierfunctie reden om doseringen van antiretrovirale middelen aan te passen of om het gebruik te mijden. Het gebruik van enkele antiretrovirale middelen kan ook leiden tot een verminderde nierfunctie. De NRTI tenofovir, één van de meest voorgeschreven middelen op dit moment, is in verband gebracht met nefrotoxiciteit. Aanvullend onderzoek over de rol van antiretrovirale middelen en de mate van functieverlies van de nieren wordt momenteel uitgevoerd. Een reeds verminderde nierfunctie bij start van cART kan reden zijn om het gebruik van tenofovir te vermijden (Ezinga *et al*, 2014). Enkele middelen, zoals dolutegravir en de *booster* cobicistat veroorzaken een stijging van het serumcreatininespiegel doordat zij de tubulaire secretie van creatinine remmen. Deze stijging van creatinine gaat niet gepaard met achteruitgang van de nierfunctie, maar is wel reden om de nierfunctie van de patiënt te blijven volgen.

Een contra-indicatie die alleen voor abacavir geldt, is de aanwezigheid van het HLA-B*5701-gen. Voor het starten met abacavir dient bekend te zijn of de patiënt HLA-B*5701-positief is. Het HLA-B-gen is betrokken bij de afweer. Bij patiënten die HLA-B*5701-positief zijn, is het risico op ernstige abacavir-overgevoeligheid veel hoger dan bij HLA-B*5701-negatieve patiënten. Abacavir-overgevoeligheid uit zich in bijvoorbeeld in koorts, jeuk, malaise, misselijkheid, hoofdpijn en spierpijn. Bij het optreden van deze symptomen dient het gebruik van abacavir direct te worden gestaakt. In Nederland is het exacte percentage mensen dat het HLA-B*5701-gen heeft onbekend, naar verwachting is dit 4.2-7.6% (KNMP achtergrondinformatie farmacogenetica). De test of een patiënt HLA-B*5701-positief is, wordt in Nederland standaard uitgevoerd en de (openbaar) apotheker hoeft hier niet op te controleren.

klasse HIV-middel	substraat	remmer	inductor
NRTI	UGT	-	-
NNRTI	CYP2B6, nevirapine ook van CYP3A	-	CYP3A, UGT
proteaseremmer	CYP3A	CYP3A, ritonavir ook van CYP2D6	alleen ritonavir: CYP1A2, CYP2C9, UGT
integraseremmer	UGT	-	-

Tabel 2. Beknopt overzicht van de farmacokinetische eigenschappen van antiretrovirale middelen. Voor meer informatie wordt verwezen naar de tabel 'Klinisch relevante interacties met anti-HIV-middelen' op www.knmp.nl.

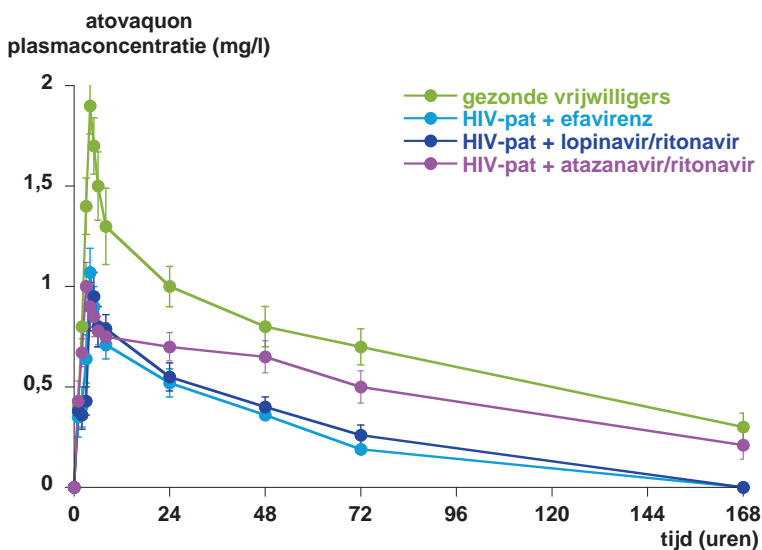
Farmacokinetische interacties

Naast bijwerkingen kan het combineren van HIV-middelen met andere (antiretrovirale) geneesmiddelen leiden tot interacties. HIV-middelen kennen met name veel farmacokinetische interacties, die betrekking hebben op de processen van absorptie, de distributie, het metabolisme en de excretie van geneesmiddelen. In het algemeen kan worden gesteld dat proteaseremmers de groep CYP3A-enzymen remmen, maar zelf ook CYP3A-substraat zijn. De *boosters* (ritonavir en cobicistat) worden juist aan de proteaseremmer toegevoegd omdat zij CYP3A remmen en hiermee de plasmaconcentratie van de proteaseremmers verhogen. Helaas remmen of induceren deze *boosters* ook het metabolisme van veel andere geneesmiddelen. Ritonavir kent een complex interactieprofiel. Het remt naast CYP3A ook CYP2D6. Ritonavir induceert juist CYP2C9, CYP1A2 en UDP-glucuronosyltransferase (UGT). De NNRTI's (met uitzondering van rilpivirine) zijn enzyminduceerders. Een kort overzicht is weergegeven in tabel 2.

Veel informatie over interacties met HIV-middelen is te vinden in de tabel 'Klinisch relevante interacties met anti-HIV-middelen', te raadplegen via www.knmp.nl. Aanvullende of achtergrondinformatie per interactie is te vinden op de openbare site www.hiv-druginteractions.org. Niet alle geneesmiddelinteracties zijn bij iedere patiënt klinisch relevant en niet alle interacties worden bij elke patiënt hetzelfde afgehandeld. Zo kan een vermindering van de AUC bij een therapienaïeve patiënt weinig risicovol zijn, terwijl dit bij een patiënt met een resistent virus aanleiding zal zijn om de combinatie te mijden. Hieronder wordt een aantal (farmacokinetische) interacties besproken die veel voorkomen of in de praktijk tot onduidelijkheid over de afhandeling kunnen leiden.

Een voorbeeld van een relevante maar complexe farmacokinetische interactie is de combinatie van proteaseremmer met een statine. De concentratie van statines die worden gemetaboliseerd via CYP3A4 (atorvastatine, simvastatine) zal stijgen bij

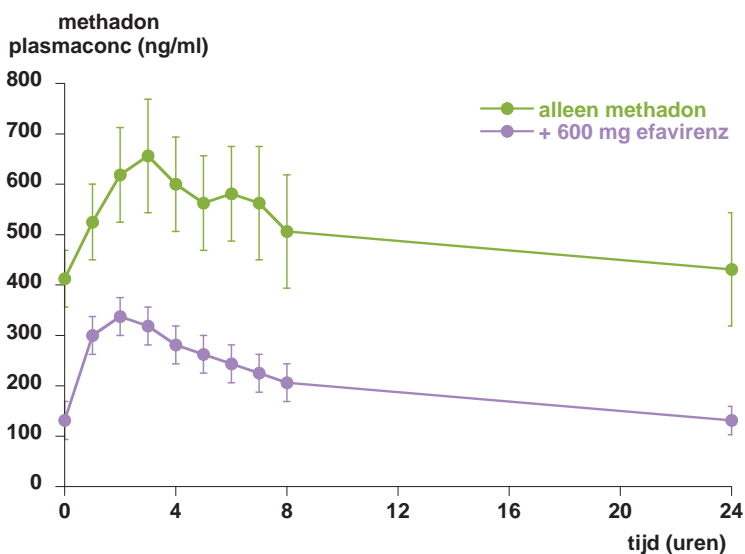
gebruik van een proteaseremmer. Hierdoor stijgt ook het risico op bijwerkingen van de statine, waaronder rhabdomyolyse. Als alternatief kan bijvoorbeeld worden gekozen voor rosuvastatine, waarbij met een lage dosering dient te worden gestart. Ook de concentratie rosuvastatine neemt toe bij gebruik van een proteaseremmer. De oorzaak voor deze verhoging is mogelijk competitie van proteaseremmer en statine op het niveau van transporteiwitten. Ten slotte leidt het combineren van statines met NNRTI's mogelijk tot een lagere statineconcentratie omdat NNRTI's enzyminduceerders zijn. Een ander voorbeeld is de interactie van Malarone[®] (proguanil/atovaquon) met antiretrovirale therapie (figuur 1). De (maximale) concentratie van atovaquon is significant lager bij gelijktijdig gebruik van efavirenz of lopinavir/ritonavir, een beperkte daling van atovaquon is te zien bij gelijktijdig gebruik van atazanavir/ritonavir. Omdat er weinig informatie is van de klinische relevantie van lagere concentraties van atovaquon (en proguanil), is het praktische advies om deze combinaties wel af te leveren, maar om te benadrukken dat Malarone[®] met een vetrijke maaltijd moet worden ingenomen (Van Luin *et al*, 2010).



Figuur 1. Atovaquon plasmaconcentratie – tijdcurve (mg/ml) na één gift atovaquon/proguanil bij gezonde vrijwilligers (n=18), gebruikers van efavirenz (lichtblauw, n=20), lopinavir/ritonavir (donkerblauw, n=19) en atazanavir/ritonavir (paars, n=19). Plasmaconcentraties voor atovaquon zijn lager bij HIV-patiënten die efavirenz, lopinavir/ritonavir of atazanavir/ritonavir gebruiken (naar van Luin *et al*, 2010).

Relatief veel HIV-patiënten gebruiken methadon. Methadon wordt door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2D6, en door glucuronidering omgezet in inactieve metabolieten. Bij het gebruik van methadon in combinatie met efavirenz, nevirapine of lopinavir/ritonavir neemt de *area under the curve* (AUC) van methadon af (zie figuur 2). Dit is een complexe interactie waarbij zowel de farmacokinetische interactie op CYP-niveau, de glucuronidering, maar ook de interacties van antiretrovirale componenten onderling (lopinavir/ritonavir) van belang zijn. De patiënt krijgt mogelijk behoefte aan een hogere dosering methadon. Het is belangrijk dat de voorschrijver zich bewust is van deze interactie, met name als de patiënt is ingesteld op een methadondosering en wisselt van cART (Clarke *et al*, 2001).

De interactie met protonpompremmers is zeer relevant voor rilpivirine en atazanavir, middelen die een lage pH nodig hebben om voldoende op te lossen in de maag. Een protonpompremmer verlaagt de absorptie van rilpivirine en atazanavir dusdanig dat er een risico is op lage spiegels en een bijbehorend risico op resistentievorming. Een protonpompremmer kan worden vervangen door een H₂-antagonist, in combinatie met het advies van gespreide inname.



Figuur 2. Gemiddelde plasmaconcentratie-tijdcurve van methadon (ng/ml) op dag 1 (groene symbolen) en plasmaconcentratie-tijdcurve van methadon (ng/ml) 14 of 21 dagen na het begin van cART. De cART bestaat uit 600 mg efavirenz en NRTI's waarbij geen interactie met methadon is verwacht (paarse symbolen). Plasmaconcentratie-tijdcurve is de gemiddelde plasmaconcentratie van 11 personen (naar Clarke *et al*, 2001).

Vermalen van tabletten en toediening van HIV-middelen bij kinderen

Ondanks recente ontwikkelingen kan het gemak van éénmaaldaags doseren nog niet worden gecombineerd met relatief kleine tabletten. Hoewel voor enkele middelen dranken bestaan, kan niet altijd worden uitgekomen met een cART die volledig uit vloeibare toedieningsvormen bestaat. Voor veel middelen en producten zijn adviezen opgenomen in de richtlijn Oralía van de KNMP. Voor nieuwere producten wordt op dit moment nog onderzoek gedaan. In het algemeen wordt hierbij het oplossen van tabletten (eventueel met gebruik van de spuitmethode) aangeraden (KNMP Oralía). In de richtlijn van de NVHB is een overzicht te vinden (hoofdstuk 9.5).

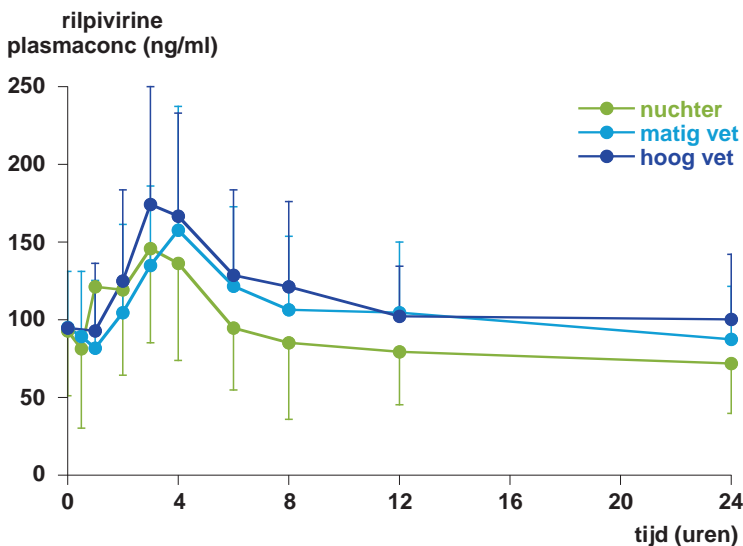
Bij (kleine) kinderen wordt, indien mogelijk, een cART gekozen die in vloeibare vorm beschikbaar is, waarbij vaak op jonge leeftijd wordt gewisseld naar kleine tabletjes. Een voorbeeld is het bewust voorschrijven van Zeffix[®] (lamivudine), een product dat bij volwassenen als hepatitis B-middel wordt toegepast. Naast controle op een correcte samenstelling van de cART is bij kinderen de controle van de juiste dosering op gewicht belangrijk. *Therapeutic drug monitoring* (TDM) wordt bij kinderen frequent toegepast en kan aanleiding zijn om doseringen aan te passen.

Inname van HIV-middelen met voedsel

Atazanavir, darunavir, etravirine en rilpivirine moeten met voedsel worden ingenomen. Voedsel met veel vet kan de opname beïnvloeden. Rilpivirine dient te worden ingenomen met een relatief vette maaltijd. Een voorbeeld van de invloed van voedsel op de absorptie van rilpivirine is te zien in figuur 3.

Dosis vergeten en braken

Braken en therapie-ontrouw kunnen leiden tot lagere geneesmiddelspiegels. Lage spiegels dienen zo veel mogelijk te worden vermeden omdat HIV snel resistent wordt. Als de patiënt net voor inname van de volgende dosering een tablet blijkt te zijn vergeten, wordt een advies gegeven, afhankelijk van de halfwaardetijd van het betreffende middel (bron: www.nvhb.nl: hoofdstuk 9, bijzondere omstandigheden): voor middelen met een lange halfwaardetijd (nevirapine, efavirenz, rilpivirine, etravirine, tenofovir, lamivudine, emtricitabine) is het dan zinvol om een dubbele dosis in te nemen. Voor deze middelen geldt namelijk dat de steady-state concentratie wordt bepaald door de gemiddelde dosis die de afgelopen dagen is ingenomen. Door het innemen van een dubbele dosis is die gemiddelde dosis over de afgelopen dagen weer hetzelfde als bij regelmatige inname. Voor middelen met een korte halfwaardetijd (alle overige middelen) is dat niet zinvol en kan de gewone dosering vervolgd worden.



Figuur 3. Gemiddelde plasmaconcentratie-tijdcurve van rilpivirine (ng/ml). Rilpivirine werd nuchter ingenomen na één nacht zonder voedsel (op dag 42), met een magere maaltijd (353 kcal, 11 g vet, dag 49) en met een gemiddelde maaltijd (589 kcal, 19 g vet, dag 56). De AUC was significant lager na één nacht vasten ten opzichte van na een gemiddelde maaltijd, er zijn geen gegevens over de invloed van langer vasten op de concentratie van rilpivirine. Plasmaconcentratie-tijdcurve is de gemiddelde plasmaconcentratie van 15 personen (naar Lamorde et al, 2014).

Bij braken kort na inname van de tablet is het advies om een nieuwe dosis in te nemen. Bij inname op een nuchtere maag dient bij braken tot één uur na inname een nieuwe dosis te worden ingenomen. Bij inname met voedsel tot drie uur na inname. En bij restanten van de medicatie in het braaksel: altijd weer innemen (www.nvhb.nl, hoofdstuk 9).

Bij reizen met een tijdsverschil kan het innamemoment van cART langzaam worden verschoven. Een tijdsverschil van 8 uur kan dan bijvoorbeeld in vier dagen worden opgesplitst; de patiënt neemt bij een tweemaaldaags regime dan niet na 12 uur, maar na 14 uur de tabletten in. Na vier dagen kan weer worden vervolgd met het eigen schema in lokale tijd (www.nvhb.nl, hoofdstuk 9).

Bijwerkingen van HIV-middelen

Omdat veel HIV-middelen in het verleden relatief snel op de markt zijn toegelaten, zijn veel bijwerkingen pas in de praktijk gezien. Als er studies naar bijwerkingen zijn uitgevoerd, kennen deze beperkingen. De studies zijn van relatief korte duur

en de complicaties na langdurig gebruik zijn vaak niet bekend. Omdat HIV een chronische ziekte is geworden, ervaren met name patiënten zonder HIV-symptomen de bijwerkingen van cART als een last. In het algemeen veroorzaakt cART metabole afwijkingen, zoals verhoging van cholesterol en triglyceriden, ontwikkeling van diabetes mellitus en verhoging van lactaat. Ook kan het gebruik van antiretrovirale middelen leiden tot herverdeling van het lichaamsvet (lipodystrofie) en afname van de botmineraaldichtheid.

Voor de apotheker is het goed om enkele bijwerkingen te herkennen. Zo is efavirenz een middel dat ongewenste effecten heeft op de stemming en het centraal zenuwstelsel. Deze effecten kunnen variëren van slapeloosheid tot psychose en poging tot suïcide. Bij veel patiënten zijn deze bijwerkingen na de start met het middel het hevigst. De patiënt of zorgverlener herkent de effecten op de stemming en het centraal zenuwstelsel niet altijd als bijwerking van efavirenz. Een recept van de (huis)arts met een slaapmiddel bij efavirenz-gebruikers kan voor de apotheker aanleiding zijn om met de zorgverlener(s) en/of patiënt te overleggen. Bij patiënten die een psychische aandoening hebben wordt indien mogelijk efavirenz vermeden. Of het relatief nieuwe middel rilpivirine geschikt is om als alternatief te kiezen voor efavirenz behoeft verder onderzoek. Er is discussie over de vraag of ook deze NNRTI negatieve effecten heeft op stemming en centraal zenuwstelsel.

Nevirapine is een middel waarbij met name ernstige hepatotoxiciteit en ernstige huiduitslag bekende bijwerkingen zijn. Deze bijwerking (of overgevoeligheidsreactie) treedt vooral op in de eerste periode van het gebruik. Het is daarom belangrijk dat nevirapine in de eerste twee weken in een aangepaste dosering van éénmaal per dag 200 mg (in plaats van 400 mg) wordt gegeven.

Niet alle bijwerkingen zijn direct hinderlijk voor de patiënt. Zo verhogen meerdere antiretrovirale middelen het cholesterol (LDL en HDL). Bij langere blootstelling aan enkele van de NRTI's en de proteaseremmers is er een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Cholesterol en triglyceriden worden daarom bij HIV-positieve patiënten regelmatig gemeten. Zo nodig wordt cholesterolverlagende therapie gestart. Dit betekent in de praktijk dat HIV-patiënten een statine gebruiken zonder dat zij cardiovasculaire geneesmiddelen gebruiken en/of zonder dat hun leeftijd hier direct aanleiding tot geeft.

Het middel atazanavir kan zorgen voor een asymptomatische stijging van het bilirubine. Gebruikers van proteaseremmers melden relatief vaak gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid en diarree. Het ontstaan van uitslag ('rash') komt bij veel antiretrovirale middelen voor. Van het nieuwe middel dolutegravir zijn (nog) niet veel bijwerkingen bekend.

HCV-geneesmiddelen

Ook HCV wordt behandeld met een combinatie van verschillende geneesmiddelen. Tot 2012 vormden peginterferon en ribavirine de standaardbehandeling. Door de snelle ontwikkeling en de snelle toelating op de markt is er in 2015 meer keuze tussen de verschillende HCV-middelen. Doordat de nieuwe generatie *direct acting antivirals* (DAA's) effectiever zijn en beter worden verdragen, zullen in de toekomst steeds meer HCV-patiënten worden behandeld. Voor alle (ziekenhuis)apothekers en andere zorgverleners is het daarom van belang de combinaties te kunnen herkennen en beoordelen en advies te kunnen geven over interacties, bijwerkingen en praktische informatie.

Beoordelen van HCV-geneesmiddelen

De behandeling van HCV verschilt per HCV-genotype en ook de behandeling van HCV is een combinatietherapie. Er worden geneesmiddelen gecombineerd die aangrijpen op verschillende aangrijpingspunten van het HCV-RNA. Proteaseremmers (remmen viraal NS3-protease en cofactor NS4A: NS3-4A-remmers) beïnvloeden de vorming van het HCV en de virusreplicatie door het HCV-protease te remmen. Polymeraseremmers (NS5B-remmers) remmen viraal NS5B-polymerase waardoor RNA-synthese wordt geremd. Sofosbuvir wordt ingebouwd in HCV-RNA waardoor het virus niet meer gerepliceerd kan worden. De NS5A-remmers grijpen aan op NS5A, dat een belangrijke rol speelt in de replicatie van het HCV. In tegenstelling tot de nieuwere DAA's is het werkingsmechanisme van de oudere middelen ribavirine en interferon onbekend. Het middel ribavirine is een guanosine-analoog dat mogelijk de synthese van RNA-polymerase en/of nucleotiden verandert. Het middel peginterferon activeert mogelijk remmende eiwitten waardoor replicatie van het virus wordt geremd (de Kanter *et al*, 2014).

Genotype 1 is op dit moment in Nederland het meest voorkomend (zie ook figuur 3 op pagina 24) en wordt behandeld met 2 DAA's van de tweede generatie. Het middel sofosbuvir kan bijvoorbeeld worden gecombineerd met daclatasvir of simeprevir. In geval van levercirrose wordt ribavirine toegevoegd. Genotype 4 (met name voorkomend in Noord-Afrika) kan op dezelfde wijze worden behandeld. Voor de actuele behandelregimes per genotype en bewijslast kan de richtsnoer behandeling hepatitis C-infectie worden geraadpleegd. Op dit moment wordt een acute HCV-infectie (een acute infectie heeft een hoge virale load omdat er veel virus aanwezig is) nog niet behandeld met een combinatie van enkel DAA's.

In tabel 3 is een overzicht opgenomen van de HCV-middelen die in de praktijk veel worden voorgeschreven. Juist gezien de snelle ontwikkelingen rondom HCV zijn in tabel 3 ook de middelen en combinaties opgenomen die op moment van schrijven nog niet in Nederland op de markt zijn. Bij het beoordelen van een voorschrift voor HCV is het belangrijk om de combinatie en behandelduur te kunnen plaatsen. Het middel ribavirine wordt in eerste instantie op gewicht gedoseerd, resultaten van spiegelbepalingen (TDM) kunnen aanleiding zijn de dosering aan te passen. De (openbaar) apotheker controleert of de dosering ribavirine passend is bij het gewicht van de patiënt.

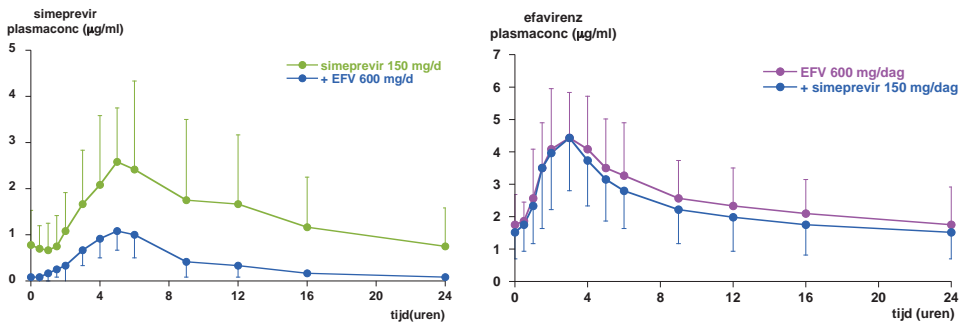
Contra-indicaties en keuze voor HCV-medicatie

Omdat er een toename is van (acute) hepatitis C wereldwijd, is er veel behoefte aan de nieuwere HCV-middelen. Snelle registratie en snelle toepassing zijn nodig, maar dat is ook risicovol. Interacties en bijwerkingen kunnen slechts gedeeltelijk worden voorspeld. Juist HCV-patiënten gebruiken doorgaans veel comedicatie (Berden *et al*, 2014). Met name bij patiënten die zowel voor een HIV-infectie als voor een HCV-co-infectie worden behandeld, zijn interacties veelvoorkomend. Deze geneesmiddelinteracties vormen in de praktijk een uitdaging.

De interacties met HCV-middelen die bekend zijn, zijn goed na te zoeken via de informatiebronnen op www.knmp.nl en op www.hep-druginteractions.org. Er zijn veel middelen waarbij nog onvoldoende informatie is om advies te kunnen geven. Van het middel sofosbuvir zijn op dit moment weinig interacties bekend omdat het middel zelf geen effect heeft op leverenzymen die betrokken zijn bij het metabolisme of membraantransport van andere geneesmiddelen. Sofosbuvir kan zelf wel 'slachtoffer' zijn van interacties omdat het een substraat is van P-glycoproteïne. Simeprevir en daclatasvir zijn HCV-middelen waarbij interacties met HIV-middelen belangrijk zijn. Beide HCV-middelen worden door CYP3A4 gemetaboliseerd. Toediening samen met de CYP3A4-inductoren efavirenz, etravirine en nevirapine kan leiden tot significant lagere spiegels van het HCV-middel, zie figuur 4. Toediening samen met proteaseremmers en *boosters*, die juist CYP3A4 remmen, kan weer leiden tot hogere spiegels. Daclatasvir kent minder geneesmiddelinteracties dan simeprevir.

generieke naam	simeprevir	telaprevir	boceprevir	daclatasvir	sofosbuvir	ledipasvir/ sofosbuvir (LDP/SOF)	paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir (PTV/r + OBV) +/- dasabuvir (DSV)	ribavirine
DAA	NS3-4A protease-remmer	NS3-4A protease-remmer	NS3-4A protease-remmer	NS5A-remmer	NS5B-remmer	NS5A-/ NS5B-remmers	NS3-4A /NS5A-remmers +/- NS5B-remmer	-
merknaam	Olysio®	Incivo®	Victrelis®	Daklinza®	Sovaldi®	Harvoni®	Viekirax® +/-Exviera®	-
geregistreerd voor behandeling genotype	1 + 4	1	1	1 + 2 + 3 + 4	pangenotypisch	1 + 4	1 + 3 + 4	pangenotypisch
innameadvies	met voedsel met (vet) voedsel	-	-	-	met voedsel	-	met voedsel	met voedsel

Tabel 3. Geregistreerde DAA's (direct acting antivirals) in Nederland (naar Richtsnoer versie juli 2015).



Figuur 4. a: gemiddelde plasmaconcentratie-tijdcurve van simeprevir ($\mu\text{g/ml}$) zonder en met gebruik van efavirenz (EFV) bij gezonde vrijwilligers ($n=24$). Het gelijktijdig gebruik van simeprevir en efavirenz leidt tot significant lagere plasmaconcentraties van simeprevir;
 b: gemiddelde plasmaconcentratie-tijdcurve van efavirenz ($\mu\text{g/ml}$) zonder en met gebruik van simeprevir in een groep van gezonde vrijwilligers ($n=24$). Het gelijktijdig gebruik van simeprevir heeft geen invloed op de plasmaconcentratie van efavirenz.
 (naar Ouwkerk-Mahadevan et al, 2012)

Bijwerkingen, contra-indicaties en praktische adviezen

Naast geneesmiddelinteracties kennen ook de HCV-middelen bijwerkingen. Met name de oudere geneesmiddelen (ribavirine en peginterferon) zijn berucht om hun bijwerkingen. Bij het gebruik van peginterferon zijn depressie, angst en slapeloosheid veel gemeld. Het gebruik van peginterferon is daarom gecontraïndiceerd bij een reeds bestaande depressieve aandoening. Het gebruik van ribavirine (al dan niet in combinatie met peginterferon-alfa) kan leiden tot anemie. Ook boceprevir en telaprevir hebben anemie als bijwerking. De nieuwere DAA's hebben over het algemeen mildere bijwerkingen.

Over het voorschrijven van DAA's bij een verminderde nierfunctie zijn weinig gegevens bekend. Het advies is om peginterferon te mijden en de concentraties van ribavirine te volgen (TDM). Op dit moment wordt de dosering sofosbuvir niet aangepast aan een verminderde nierfunctie, verder onderzoek wordt uitgevoerd. Bij een leverfunctiestoornis wordt de dosering van veel HCV-middelen wel aangepast (Richtsnoer Hepatitis C, 2015).

Omdat DAA's relatief kort op de markt zijn, is er nog weinig informatie over het advies dat de apotheker kan geven als de patiënt een tablet is vergeten of indien er sprake is van slikproblemen of een sonde.

Vergoeding en toepassingen, de huidige stand van zaken

Het voorschrijven van HCV-middelen is voorbehouden aan gespecialiseerde centra. Alle apotheken kunnen echter HCV-middelen afleveren. Gezien de zeer hoge kosten van de DAA's kunnen DAA's alleen onder strenge voorwaarden worden toegepast. De voorwaarden verschillen per middel en kunnen in de toekomst nog worden aangepast. Een goede controle op het voldoen aan deze voorwaarden voor het daadwerkelijk ter hand stellen, is daarom van belang. Voor de voorwaarden voor vergoeding wordt verwezen naar richtlijnen bij behandeling van hepatitis C, te raadplegen via www.hepatitisinfo.nl.

Conclusie

Middelen bij HIV en HCV zijn meestal snel geregistreerd en kennen veel interacties. Bijwerkingen en interacties zijn klinisch relevant, met potentieel ernstige gevolgen. De apotheker signaleert bij verschillende voorschrijvers vaak als eerste de interacties en is een toegankelijk aanspreekpunt voor de patiënt. Juist door farmacologische kennis te combineren met informatie uit het patiëntdossier kan de apotheker bijdragen aan specialistische farmaceutische patiëntenzorg bij HIV- en HCV-patiënten.

Referenties

Burger DM. Tabel klinisch relevante interacties met anti-HCV middelen, te raadplegen via www.knmp.nl. Versie 17 februari 2014.

Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 213-7.

Erpecum KJ, van Hoek B, Hoepelman AI, Honkoop P, Kerbert-Dreteler MJ, de Knecht RJ, Koek GH, van Nieuwkerk CM, van Soest H, Tan AC, Vrolijk JM, Drenth JP. Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era. *Neth J Med* 2014; 72: 388-400.

Ezinga M, Wetzels JF, Bosch ME, Van der Ven AJ, Burger DM. Long-term treatment with tenofovir: prevalence of kidney tubular dysfunction and its association with tenofovir plasma concentration. *Antivir Ther* 2014; 19: 765-71.

de Kanter CT, Drenth JP, Arends JE, Reesink HW, van der Valk M, de Knecht RJ, Burger DM. Viral hepatitis C therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 409-27.

Lamorde M, Walimbwa S, Byakika-Kibwika P, Katwera M, Mukisa L, Sempa JB, Else L, Back DJ, Khoo SH, Merry C. Steady-state pharmacokinetics of rilpivirine under different meal conditions in HIV-1-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1482-6.

Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV, via www.nvhb.nl. Geraadpleegd op: 05-08-2015.

Ouwerkerk-Mahadevan S, Sekar V, Simion A, Peeters M, Beumont-Mauviel M. Interactions of the HCV protease inhibitor simeprevir (TMC435) with HIV antiretroviral agents in healthy volunteers. Poster gepresenteerd op IDWeek 2012, Oktober 17-21, San Diego, USA, poster nummer #1618.

Richtsnoer Behandeling Hepatitis C infectie. Initiatief van NIV, NVHB, NVMDL, NVH en NVZA. Versie juli 2015.

The University of Liverpool. www.hep-druginteractions.org. Geraadpleegd op: 05-08-2015.

Van Luin M, Van der Ende ME, Richter C, Visser M, Faraj D, Van der Ven A, Gelinck L, Kroon F, Wit FW, Van Schaik RH, Kuks PF, Burger DM. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010; 24: 1223-6.

