

Coronavirus

De vaccins van Pfizer/BioNTech en Moderna voldoen prima, maar de komst van een nieuwe variant en de afnemende werking na een half jaar maken duidelijk dat het tijd is voor nieuwe vaccins tegen covid.



Op zoek naar
het **vaccin**
van de
toekomst

tekst **Marco Visser**
illustratie **Fadi Nadrous**

In de strijd tussen mens en virus wist de laatste de moraal van de eerste de afgelopen maand behoorlijk te raken. Met de omikron-variant vooral, maar ook met de toch wel snelle afnemende werking van het vaccin. Een jaar nadat een 91-jarige Engelse vrouw het eerste vaccin kreeg, is de mens toe aan een booster voor de moraal.

In Engeland sprak premier Boris Johnson de vrees uit dat omikron binnen twee tot vier weken dominant kan zijn. Daar komt zorgwekkend nieuws uit de laboratoria bij. Omikron weet veel beter dan andere varianten de antistoffen te omzeilen. Dat hoeft geen ramp te zijn, omdat het immuunsysteem meerdere wapens heeft, maar toch. Een aangepast vaccin dat omikron aanpakt is welkom. Of beter nog: een vaccin dat alle varianten bestrijdt en antwoord heeft op mutaties in de toekomst. Aan beide wordt gewerkt.

In de laboratoria van Moderna en Pfizer/BioNTech hebben wetenschappers het nieuwe vaccin tegen de omikronvariant ongetwijfeld al gemaakt. Aanpassen van het huidige vaccin is dankzij de mRNA-techniek eenvoudig. Het is bij wijze van spreken niet meer dan de genetische code van omikron invoeren in de computer, op 'print' drukken en klaar is het vaccin. Maar werkt het?

"Normaal heb je een preklinische fase waarin je met proefdieren bekijkt of je vaccin werkt", zegt Jona Walk, internist in opleiding en gepromoveerd op vaccin-immuniteit. "Daarna doe je een veiligheidsstudie in een kleine groep mensen, vervolgens kijk je in een kleine groep mensen naar de effectiviteit en later herhaal je dat in een grote groep."

Testfases

Het Europese geneesmiddelenbureau EMA hanteert andere procedures voor eventuele toelating van het aangepaste vaccin zodat Pfizer/BioNTech en Moderna niet opnieuw alle testfases hoeven te doorlopen. "Ik denk dat het EMA zal zeggen dat, net als bij griepvaccins, je in principe niet telkens hoeft aan te tonen dat de vaccins werken", zegt Walk. "Het idee is dat de farmaceuten een mRNA-vaccin mogen maken om dan in een kleine groep mensen te kijken of er geen serieuze bijwerkingen zijn. Ook moeten zij in die kleine groep aantonen dat er antistoffen gemaakt worden."

Walk heeft 'wat problemen' met deze opzet. "Als een vaccin zorgt voor antistoffen, wil dat niet zeggen dat het vaccin beschermt tegen ziekte, in dit geval door de omikronvariant. We zien in het ziekenhuis ook mensen die antistoffen hebben, maar toch ziek kunnen worden van corona. Ja, als iemand antistoffen heeft, is het wel waarschijnlijk dat die persoon beschermd is en dat het

vaccin is aangeslagen, maar zeker weten doe je dat niet. Daarom vind ik het lastig als wordt gezegd: we gaan niet meer testen in de praktijk, we laten zien dat antistoffen worden aangemaakt en gaan het dan breed uitrollen. We mogen best eisen van die fabrikanten dat ze goed onderzoek doen om aan te tonen dat het echt werkt. Het argument voor de snelle toelating is: we hebben haast. Er is geen tijd voor grondig testen. Maar je kunt prima parallel testen of je vaccin werkt. Je kunt een wetenschappelijke studie opzetten met mensen die een lager risico lopen en toch niet als eerste gevaccineerd zouden worden, en tegelijkertijd het vaccin beschikbaar stellen aan kwetsbaren die je meteen wilt helpen." In dat geval wordt kwetsbaren niet onnodig lang een beschermend middel onthouden.

Een oud of een nieuw vaccin?

Het EMA heeft de snelle route ook genomen bij de invoering van de boosterprik. Toen bleek dat boosters zorgen voor extra antistoffen, zorgde het EMA voor toelating. "Bewijs dat het werkte, was er toen niet", zegt Walk. "Nu wel. In Israël waar een groot deel van de bevolking al een booster heeft gehad, blijkt het te werken tegen ziekenhuisopnames. Mooi, maar ik vind dat wij als volk en overheid best wat beter onderzoek mogen eisen van farmaceuten."

Pfizer/BioNTech en Moderna verwachten ongeveer drie maanden nodig te hebben voordat het aangepaste vaccin op de markt verschijnt. Oftewel: eind februari, begin maart kunnen de eerste prikken met omikronvaccins worden gezet. Dat kan tot een dilemma leiden bij vooraf dertigers en veertigers, die zich ergeren in februari mogen melden voor een booster met het huidige vaccin. Want: neem ik nu een 'oud' vaccin of wacht ik tot het nieuwe beschikbaar is?

Walk kan daar geen antwoord op geven. "Specifiek vaccinatie-advies geef ik niet. Dat is iets tussen arts en patiënt. Als je de kans wilt verminderen dat je met Covid-19 in het ziekenhuis belandt, kan dat reden zijn om een boosterprik te nemen. Maar je moet per individu kijken of iemand al een infectie heeft doorgemaakt, of kwetsbaar is. Uit Israëlische data blijkt dat een booster extra bescherming geeft. Van de nieuwe boosters voor de omikronvariant weten we niet hoe goed ze werken. We weten nog niet eens of omikron dominant gaat worden."

Viroloog immunoloog Toos Daemen van het Universitair Medisch Centrum Groningen kan zich wel iets voorstellen bij het dilemma oud of nieuw vaccin bij de booster.

"Waarschijnlijk gaan veel mensen zich dit afvragen", zegt ze. "Ik ben zestigplus en heb besloten de boosterinjectie te nemen zodra ik aan de beurt ben. Voor de bevolking in haar geheel zal het beter zijn om nu iedereen een booster immunisatie te geven, met het huidige vaccin dus, om de circulatie van dit virus een halt toe te roepen."

Daemen houdt zich bezig met een nieuwe generatie vaccins, de zogeheten universele vaccins. Deze supervaccins trekken steeds meer de aandacht, omdat zij het antwoord kunnen zijn op de teruglopende effectiviteit en de onvermijdelijke mutaties van Sars-Cov-2. Alleen bestaan deze vaccins nog niet. Onderzoekers zijn er wel volop mee bezig, nu blijkt hoe urgent zo'n vaccin kan zijn in deze en volgende pandemieën.

Want dat die gaat komen, daar zijn alle virologen en epidemiologen het wel over eens. Neem alleen al deze eeuw. In 2002 stak het Sars-virus (Sars-Cov-1) de kop op in Azië, in 2012 volgde het Mers-virus in het Midden-Oosten. De gevolgen waren lang niet zo ingrijpend als bij Sars-Cov-2. Maar de mogelijke komst van een toekomstige Sars-Cov-3 met een vergelijkbare impact als zijn voorganger is reëel, stellen onderzoekers. Vooral omdat er onder verschillende diersoorten een reservoir is aan coronavirussen die de sprong kunnen maken naar de mens.

Waar is Big Pharma?

Hoe werkt een universeel, of pan-coronavaccin? "Er zijn twee benaderingen", stelt Daemen. "De eerste is om vaccins te ontwikkelen die antistoffen kunnen opwekken tegen meerdere spike-eiwitten." Spike-eiwitten zijn de uitsteeksels aan de buitenkant van het virus. Die kunnen veranderen, zoals is gebeurd bij omikron. Amerikaanse onderzoekers hebben een vaccin ontwikkeld dat antistoffen aanmaakt tegen meerdere spike-eiwitten. Dat werkt goed in muizen. De volgende test is of het ook werkt in mensen. Daar beginnen de onderzoekers binnenkort mee.

"Een andere benadering is het ontwikkelen van vaccins die zich richten op delen van het virus die niet zo snel muteren", zegt Daemen. "Dat zijn geconserveerde delen; eiwitten die veel minder onderhevig zijn aan veranderingen, bijvoorbeeld omdat ze niet op het oppervlak van het virus zitten, maar in het virus."

Het doel van deze vaccins is om een tweede verdedigingslinie van het afweersysteem in stelling te brengen; de T-cellen. Antistoffen, de eerste linie, verdwijnen na verloop van tijd uit het lichaam. De T-cellen niet. In samenwerking met andere cellen onthouden zij welke indringers er eerder voor een infectie hebben gezorgd. De universele vaccins die zich richten op geconserveerde delen, willen T-cellen leren de huidige en toekomstige varianten van Sars-Cov-2 te herkennen. Dat deze varianten sterk muteren op de spike-eiwitten aan de buitenkant, doet er dan niet meer toe.

Diverse biotechnologiebedrijven die universele vaccins proberen te ontwikkelen, zijn al bezig met testen op mensen. "Sommigen zitten zelfs al in fase 2 of 3", zegt Daemen. Fase 3 is de laatste fase: testen op grote groepen mensen. "De ontwikkeling van vaccins gericht tegen de meer geconserveerde eiwitten gaat erg belangrijk worden. Een vaccin of

combinatie van vaccins die zowel een antistofreactie als een brede T-celreactie opwekt zou ideaal zijn."

Wat opvalt in de lijst biotechnologiebedrijven die bezig zijn met de ontwikkeling van universele vaccins is dat het vooral kleine ondernemingen zijn. De grote farmaceutische reuzen als Pfizer of AstraZeneca ontbreken. Al is 'Big Pharma' ongetwijfeld bezig met universele vaccins, maar daar houden ze hun mond over, zegt Erik Frijlink, hoogleraar Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. "Dit soort vroeg onderzoek laten de grote jongens ook vaak aan de kleintjes. En als zo'n kleintje succesvol is, kopen ze het bedrijf op."

Frijlink heeft ervaring met onderzoek naar universele vaccins. Jarenlang werkte hij mee aan de ontwikkeling van een universeel vaccin tegen de griep. "Dat is nog niet gelukt", zegt hij. "Bij griep weten we goed wat de geconserveerde delen zijn. Eén van deze vaccins heeft zelfs fase 3 gehaald, maar de immunrespons bleek onvoldoende. Het is echt niet gemakkelijk, omdat je een vaccin ontwerpt tegen iets waarvan je niet precies weet hoe het eruit ziet."

Hij denkt dat ontwikkeling van een universeel coronavaccin net zo lastig is als een universeel griepvaccin. "Ik heb zelf ooit gezegd dat we binnen een jaar of acht wel een griepvaccin zouden hebben. Dat doe ik niet nog eens. Het is moeilijk te voorspellen wanneer we een universeel vaccin tegen coronavirussen hebben."

Opgeschud

"Ik heb een artikel uit *Nature* van november 2020. Daarin staan keurig alle vaccins naast elkaar die op dat moment in ontwikkeling waren. Het zijn er 57. Hoeveel hebben we er nu? Vier. Het zullen er niet veel meer worden. Meer dan 90 procent heeft het niet gered. En daar zitten grote investeringsbedragen achter. Het is te vroeg om te voorspellen wanneer de universele vaccins er zijn. Over 3, 7 of 13 jaar, ik heb geen idee."

De voorzichtigheid van Frijlink is begrijpelijk omdat onderzoekers al tientallen jaren bezig zijn met universele vaccins. Maar echte urgentie werd er nooit gevoeld. Hoe anders is dat nu, ziet ook Frijlink. De coronapandemie heeft de vaccinerwereld die nogal 'conservatief' was, flink opgeschud. Tot voor kort duurde het lang, soms tot tien jaar, voordat een nieuw vaccin op de markt verscheen. Dat gaat nu sneller. "Je ziet dat, gedwongen door omstandigheden, niet alleen de vaccins sneller worden ontwikkeld, maar ook dat de methodes om de werkzaamheid van deze vaccins te evalueren razendsnel verbeteren." Als iets niet werkt, kunnen onderzoekers dus sneller iets nieuws proberen. Dat zorgt voor een dynamiek in de farmaceutische wereld, die er wellicht voor zorgt dat de lang voorspelde doorbraak van universele vaccins toch een flinke stap dichterbij is gekomen.

We mogen best eisen dat fabrikanten goed onderzoek doen om aan te tonen dat het vaccin werkt

internist **Jona Walk**

Ik heb gezegd dat we binnen acht jaar wel een griepvaccin zouden hebben. Dat doe ik niet nog eens.

hoogleraar
Erik Frijlink