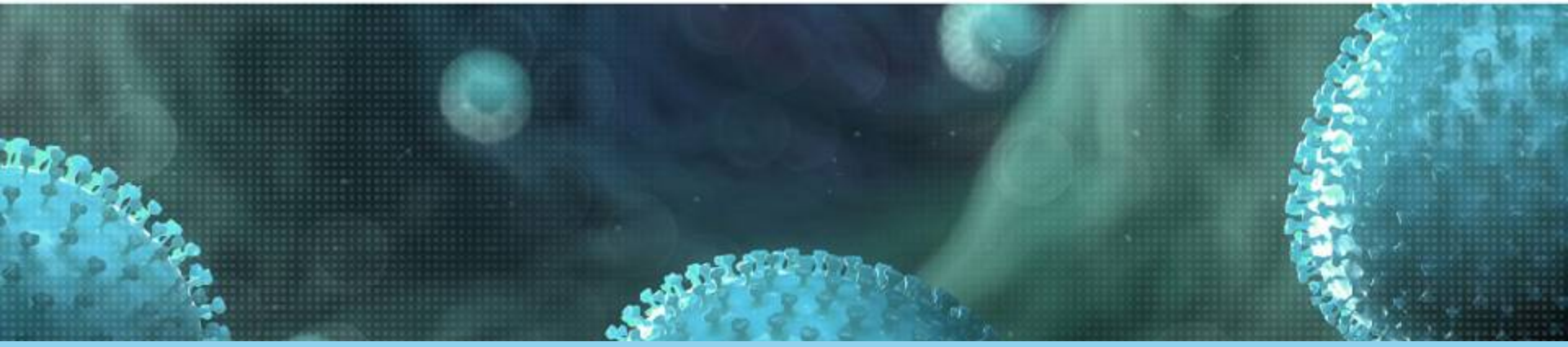
Erasmus MC

NIC NATIONAAL INFLUENZA CENTRUM

Viroscience lab

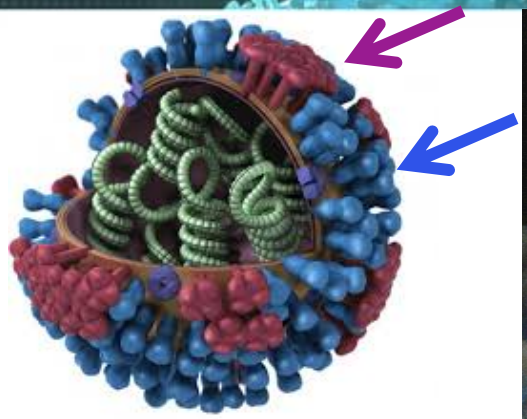
WHERE SKILLS MEET TO STUDY & PROTECT



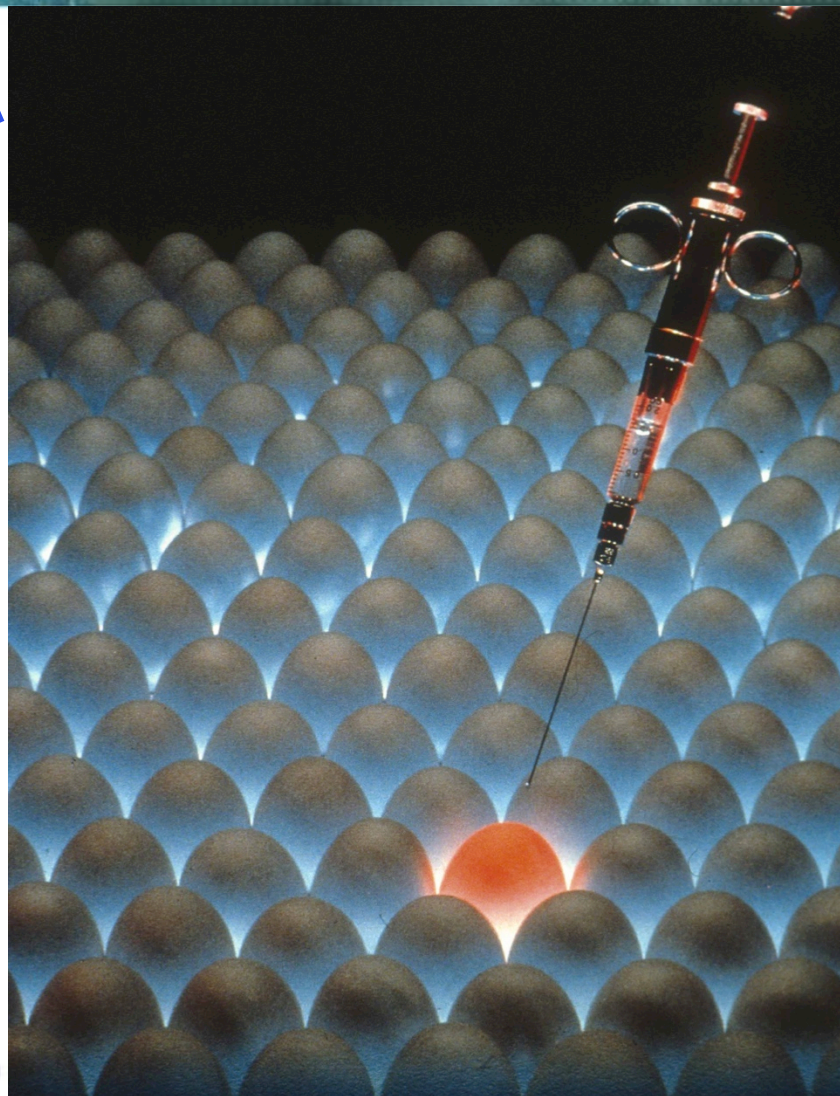
Ontwikkelingen in het influenza vaccin

Ron A.M. Fouchier, PhD
Hoogleraar Moleculaire Virologie
Nationaal Influenza Centrum & Afdeling Viroscience Erasmus MC

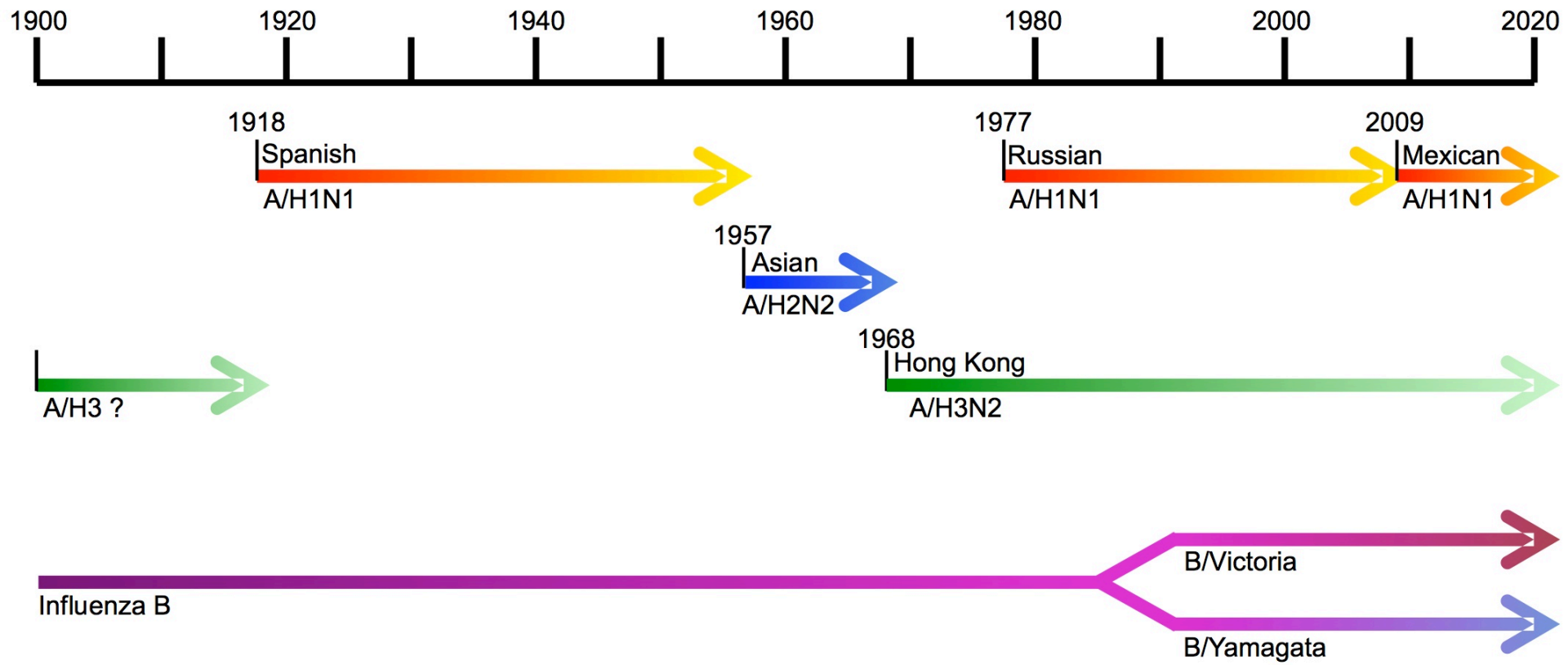
Griepprik
- Al >70 jaar -



- Target: **HA** en **NA**
- Productie in eieren
- geïnactiveerd, split, subunit, levend verzwakt
- Risicogroepen, zwak immuunsysteem
- Effectiviteit:
  - 70-90% jong volwassenen
  - 30-70% ouderen, risicogroepen
  - Probleem: antigene variatie



Humane influenza (A&B)
- Antigene shift en antigene drift-



Shift: pandemie, nieuw virus subtype
Drift: epidemie, variatie binnen subtype

Sterftecijfers: Pandemie: 0,2 – 50 miljoen, epidemie tot 650.000 doden per jaar

A DEPARTMENT OF Erasmus MC
NIC NATIONAAL INFLUENZA CENTRUM

Influenza vaccine effectiveness
- Cochrane reviews -

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004876.

Cochrane Library

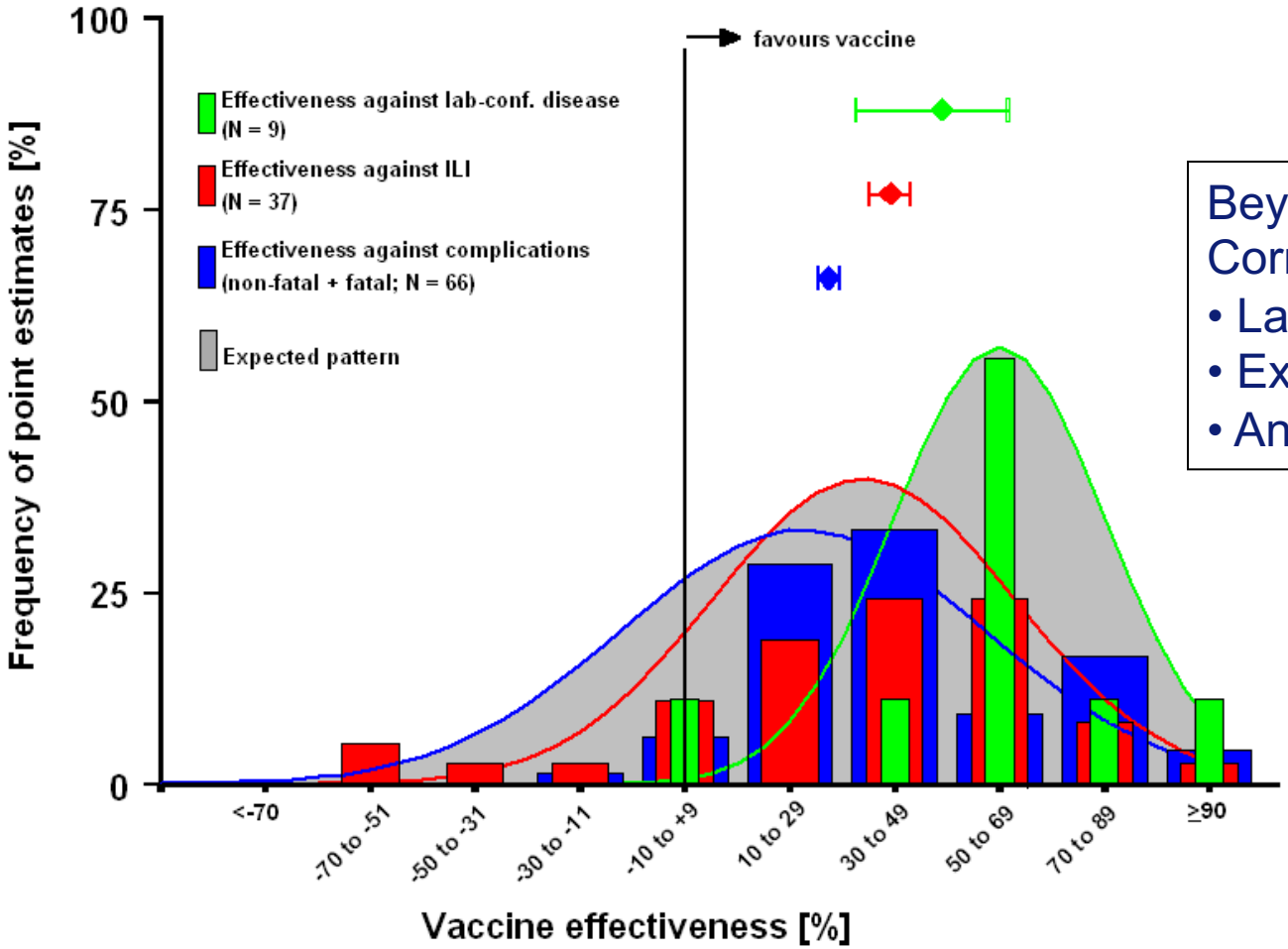
Cochrane Database of Systematic Reviews

Older adults receiving the influenza vaccine may have a lower risk of influenza (from 6% to 2.4%), and probably have a lower risk of ILI compared with those who do not receive a vaccination over the course of a single influenza season (from 6% to 3.5%). We are uncertain how big a difference these vaccines will make across different seasons. Very few deaths occurred, and no data on hospitalisation were reported. No cases of pneumonia occurred in one study that reported this outcome. We do not have enough information to assess harms relating to fever and nausea in this population.

Vaccines for preventing influenza in the elderly (Review)

Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A

Influenza vaccin effectiviteit
- Problemen met Cochrane reviews? -



Beyer et al., Vaccine 2013
Correctie t.o.v. Cochrane:
- Lab-bevestigde influenza
- Exposure rates
- Antigene match

A DEPARTMENT OF Erasmus MC
NIC NATIONAAL INFLUENZA CENTRUM

Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd
- Nederland 1991-1992 -

The Efficacy of Influenza Vaccination in Elderly Individuals

A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial

Th. M. E. Govaert, MD, PhD; C. T. M. C. N. Thijs, MD, PhD; N. Masurel, MD, PhD; M. J. W. Sprenger, MD, PhD; G. J. Dinant, MD, PhD; J. A. Knottnerus, MD, PhD

Objective.—To determine the efficacy of influenza vaccination in elderly people.

Design.—Randomized double-blind placebo-controlled trial.

Setting.—Fifteen family practices in the Netherlands during influenza season 1991-1992.

Participants.—A total of 1838 subjects aged 60 years or older, not known as belonging to those high-risk groups in which vaccination was previously given.

Intervention.—Purified split-virion vaccine containing A/Singapore/6/86(H1N1), A/Beijing/353/89(H3N2), B/Beijing/1/87, and B/Panama/45/90 (n=927) or intramuscular placebo containing physiological saline solution (n=911).

Main Outcome Measures.—Patients presenting with influenzalike illness up to 5 months after vaccination; self-reported influenza in postal questionnaires 10 weeks and 5 months after vaccination; serological influenza (fourfold increase of antibody titer between 3 weeks and 5 months after vaccination).

Results.—The incidence of serological influenza was 4% in the vaccine group and 9% in the placebo group (relative risk [RR], 0.50; 95% confidence interval [CI], 0.35 to 0.61). The incidences of clinical influenza were 2% and 3%, respectively (RR, 0.53; 95% CI, 0.39 to 0.73). The effect was strongest for the combination of serological and clinical influenza (RR, 0.42; 95% CI, 0.23 to 0.74). The effect was less pronounced for self-reported influenza.

Conclusion.—In the elderly, influenza vaccination may halve the incidence of serological and clinical influenza (in periods of antigenic drift).

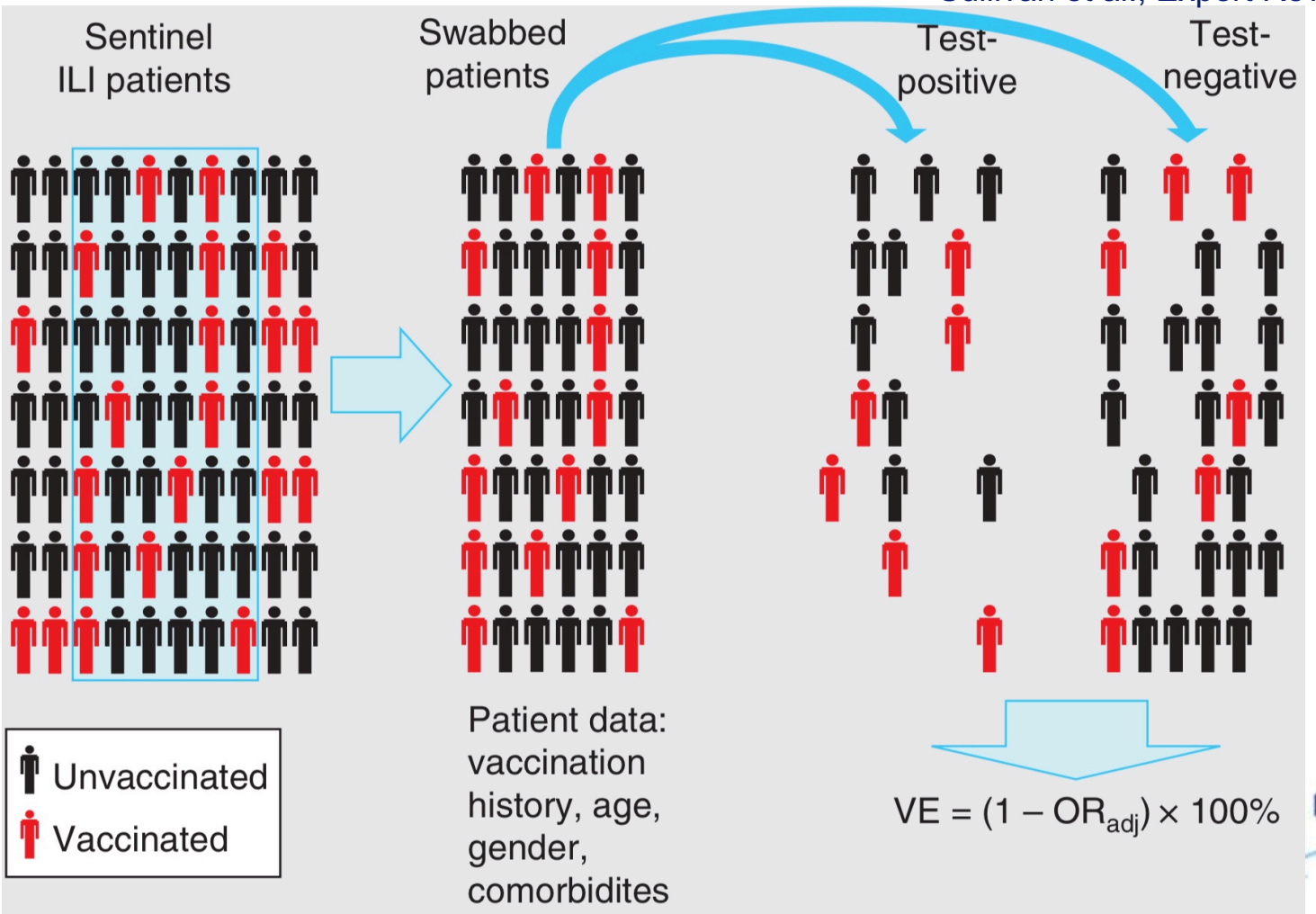
(*JAMA*. 1994;272:1661-1665)

A DEPARTMENT OF Erasmus MC

NIC NATIONAAL INFLUENZA CENTRUM

Vaccin effectiviteit studies
- “Test-negative design” -

Sullivan et al., Expert Rev Vaccines 2014



3-05-2018 JAARGANG 26, No 18 Pagina 1

Griepepidemie van 2017-2018 is voorbij

Een uitgave van: Nationaal Influenza Centrum (NIC): Rotterdam (Erasmus MC), Bilthoven (RIVM); Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL)

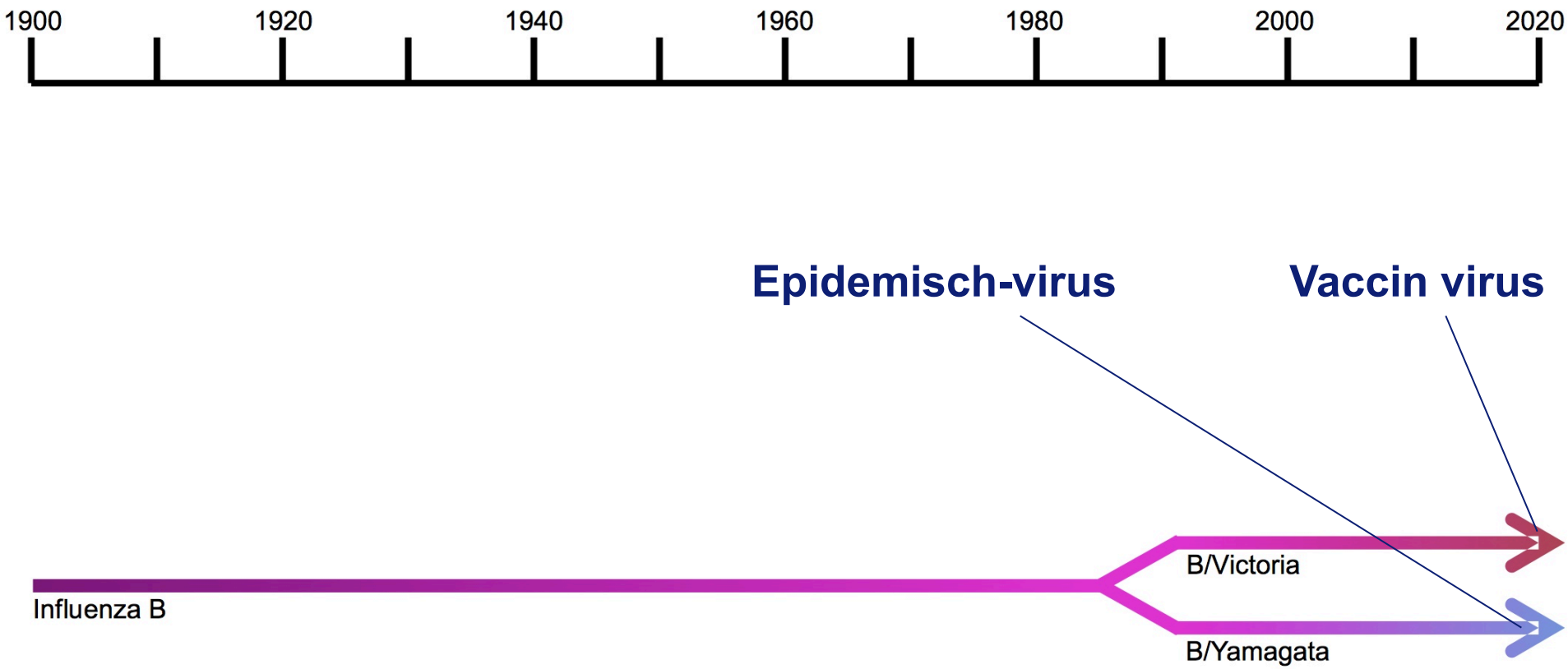
Nieuwsbrief Influenza-Surveillance 2017-2018

Epidemiologische influenzasituatie in Nederland
In week 17 van 2018 liep het aantal patiënten met influenza-achtige ziekte (IAZ) verder terug, tot 2,4 per 10.000 inwoners (figuur 1 en 2). Aangezien dit de tweede achtereenvolgende week is beneden de epidemische grens van 5,1 patiënten met IAZ per 10.000 inwoners, is daarmee een einde gekomen aan de epidemie van 2017-2018. De epidemie duurde in totaal 18 weken van 11 december 2017 tot en met 15 april 2018. Opvallend dit seizoen waren de lange duur (het op een na langste griepseizoen), de relatief grote aantallen ouderen (leeftijd 65+) met een longontsteking (Bron: NIVEL) en een scherpe piek in de totale sterftecijfers voor Nederland rond week 10 (Bron: RIVM Sterftecijfers), waarschijnlijk gerelateerd aan de griep en de kou.

Influenzavirusdetecties
In week 17 van 2018 werden er geen neus- en keelmonsters meer afgenomen van patiënten met IAZ en

Het 2017-2018 seizoen werd in Nederland gedomineerd door influenza B virussen van de Yamagata-lijn, met aan het einde van de epidemie een relatief hogere influenza A virus activiteit. Van de bijna 2000 door het Nationaal Influenza Centrum getypeerde virussen behoorde 65% tot de B/Yamagata lijn, 1% tot de B/Victoria lijn, 18% tot het A(H3N2) subtype en 16% tot het A(H1N1)pdm09 subtype. Daarnaast werd een seizoens reassortant A(H1N2) influenzavirus gevonden in 1 patiënt, zonder verder bewijs voor verspreiding (zie publicatie in Eurosurveillance). In Europa wezen interim schattingen op een vaccin effectiviteit van 25–52%, afhankelijk van het circulerende virus. De effectiviteit tegen influenza B werd geschat op 36–54%, hoewel de meeste vaccins niet de B/Yamagata component bevatten die dominant was in Europa. De effectiviteit tegen A(H1N1)pdm09 werd geschat op 55-68% en die tegen A(H3N2) was zeer teleurstellend, -47-7% (Bron: Eurosurveillance). Voor komend seizoen werd door de Wereldgezondheidsorganisatie de aanbeveling

Humane influenza B
- Antigene mismatch -



A DEPARTMENT OF Erasmus MC
NIC NATIONAAL INFLUENZA CENTRUM

Influenza B virus co-circulatie
- B/Victoria & B/Yamagata lijnen -

AD

Nieuws | Regio | Sport | Show | Video | Koken & Eten

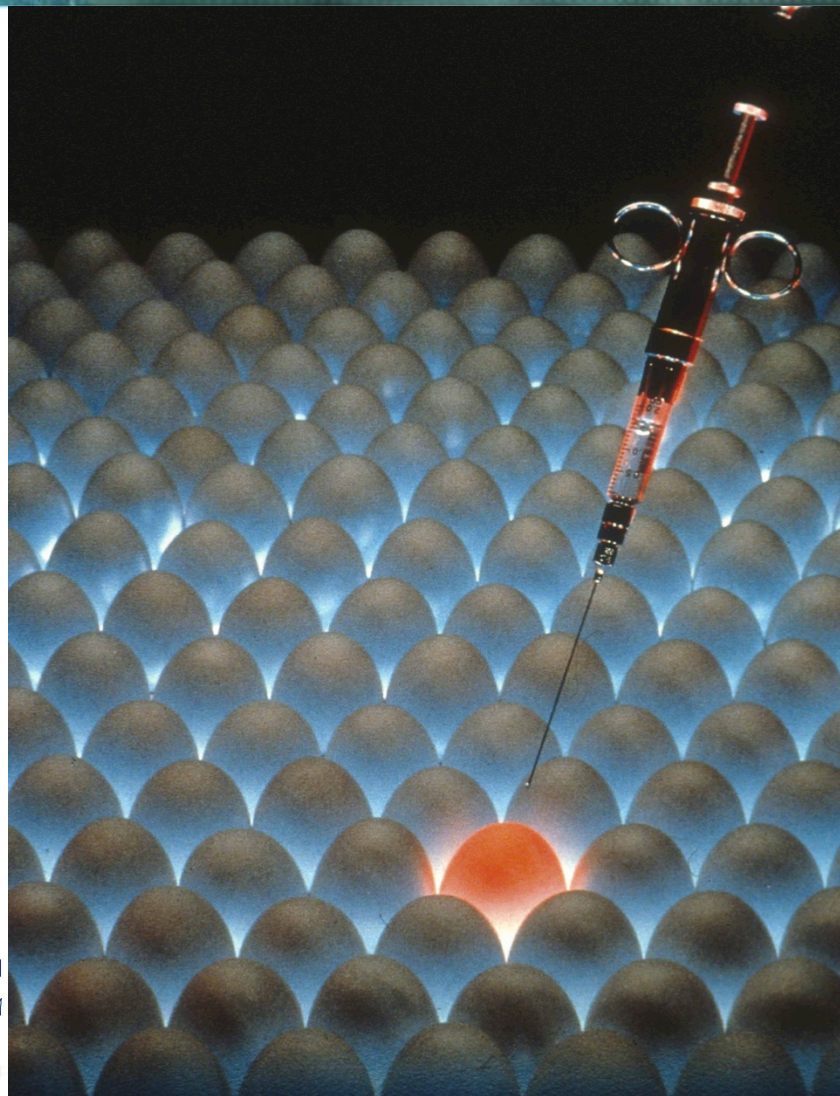
Binnenland | Buitenland | Politiek | Economie | Gezond | Bizar | Wetenschap | Auto | Digitaal | Wonen | Reizen

Staatssecretaris past griepvaccin aan om hoge aantal sterfgevallen

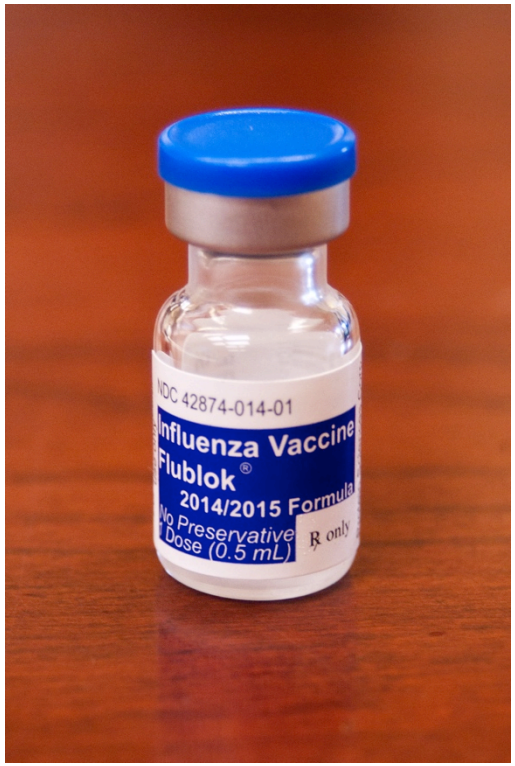
UPDATE | Staatssecretaris Paul Blokhuis wil dat Nederlanders voortaan een ander griepvaccin krijgen. Reden is het hoge aantal sterfgevallen in Nederland afgelopen winter. Toen stierven er 9500 mensen meer dan normaal.

Griepprik
- Varriaties op het thema -

- Quadrivalent vaccin (B/Vic & B/Yam)
- Hogere dosering
- Adjuvantia (Squalene, MF59, AS03)
- Toediening (intradermaal) (trial: patches)
- Alternatieve productie (celkweek, rec HA)



Recombinant eiwit vaccin
- Flublok (nog niet in NL) -

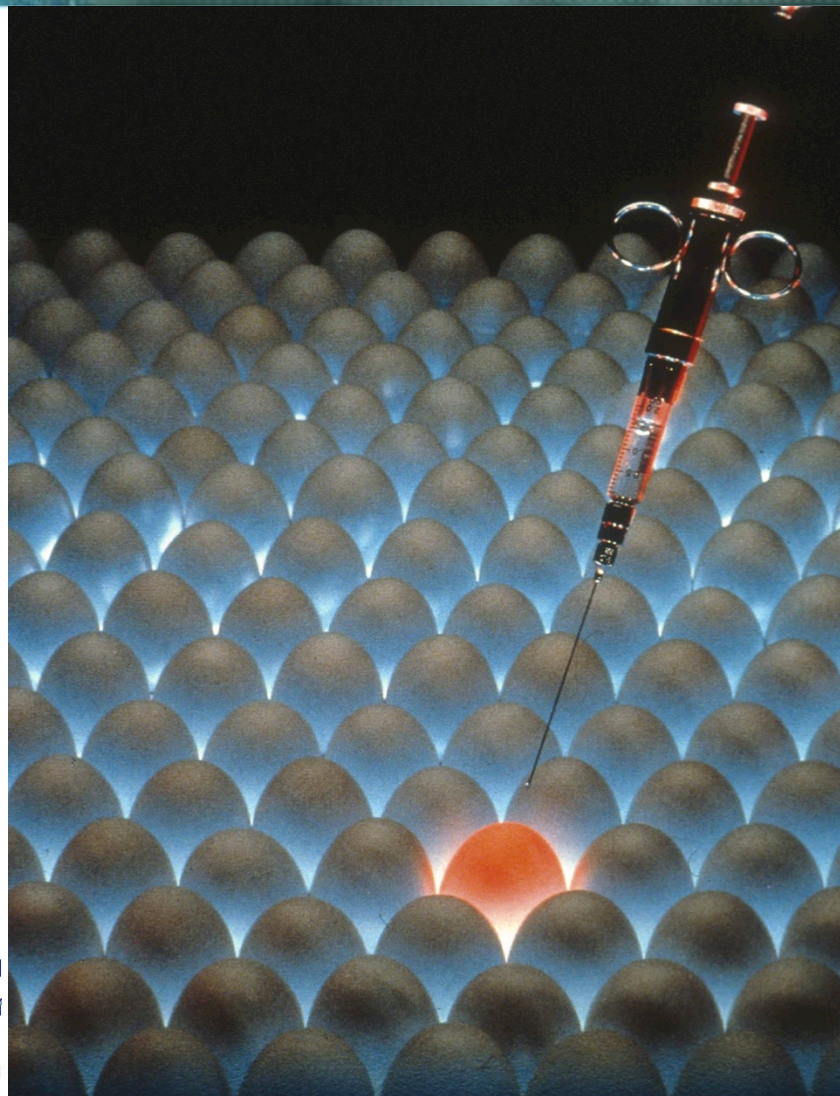


Flublok®
Influenza vaccine
Pure Safe Effective

A DEPARTMENT OF Erasmus MC

Griepprik
- Varriaties op het thema -

- Quadrivalent vaccin (B/Vic & B/Yam)
- Hogere dosering
- Adjuvantia (MF59, AS03)
- Toediening (intradermaal) (trial: patches)
- Alternatieve productiemethoden
- Betere matching, voorspelling
- Aandacht voor NA component



Universeel griepvaccin
- Top prioriteit -

Immunity
Meeting Report

CellPress

The Pathway to a Universal Influenza Vaccine

Catharine I. Paules,[1] Hilary D. Marston,[1] Robert W. Eisinger,[1] David Baltimore,[2] and Anthony S. Fauci[1,*]
[1]Office of the Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA
[2]California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA
*Correspondence: afauci@niaid.nih.gov
https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.007

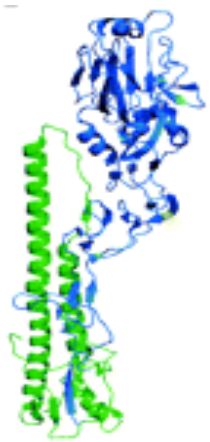
Immunity. 2017 Oct 17;47(4):599-603
N Engl J Med. 2017 Nov 29.

A DEPARTMENT OF Erasmus MC
NIC NATIONAAL INFLUENZA CENTRUM

Universeel griepvaccin
- T en B cel targets -

Targets voor kruisreagerende antistoffen

- HA
- NA
- M2
- Stam regio van HA



Achilles hiel?

Targets voor kruisreagerende T cell responsen

- Structurele eiwitten
  - NP
  - M1
- Niet-structurele eiwitten
  - polymerase PA, PB1, PB2

Levend verzwakt virus en virale vector
- Eigenschappen-

- Geen injectie nodig
- Veilig (verzwakt; stabiel; niet overdraagbaar)
- Inductie lokaal IgA
- Inductie CTL (replicerend virus)
- Brede bescherming (geconserveerde epitopen)
- Langdurige immuunrespons

Levend verzwakte vaccins:
USA sinds 2007: FluMist® (2-59 jaar)
Europa 2012: FLUENZ®
Rusland sinds 1954: TS/CAIV

Influenza virus vaccins
- Conclusie, discussie -

- Griepprik werkt goed in gezonde volwassen (70-90% tegen influenza)
- Griepprik werkt redelijk in risicogroepen (30-70% tegen influenza)
- Betere griepprik is een absolute noodzaak
- Laaghangend fruit: betere surveillance HA & NA; consistente match
- Quadrivalent vaccin is een veilige keuze
- Andere doseringen, adjuvantia, productiesystemen?
- Ander type vaccin (levend, recombinant)
- In de tussentijd: griepprik blijven aanbevelen aan zorgpersoneel en patiënten