

HIGHLIGHTS

De belangrijkste highlights in de periode juni t/m december 2021.

**THEMA 2 VIROLOGIE, IMMUNOLOGIE EN BIOINFORMATICA en THEMA 8 LABORATORIUM
PREPAREDNESS**

Advisering

Expertise op het gebied van immunologie van covid-19 en covid-19 vaccins en vaccin kandidaten als ook kennis op basis van eigen coronaonderzoek zijn ingezet ten behoeve van de programmadirectie covid-19 vaccinatie en VWS, het OMT en de gezondheidsraad.

Pienter Corona (PICO)

Het PIENTER Corona (PICO -ook thema 1) onderzoek richt zich op de ontwikkeling van immuniteit tegen SARS-CoV-2 in de Nederlandse populatie. In 2021 werden hiervoor 3 achtereenvolgende antistofmetingen uitgevoerd, de meeste recente hiervan in november. **In augustus is er een rapportage uit gegaan naar de COVID-19 programma directie van VWS en van alle 3 metingen zijn de resultaten gerapporteerd aan het OMT, met als belangrijkste uitkomst de leeftijd-specifieke opbouw van de antistoffen verkregen door infectie en vaccinatie, welke eind 2021 ~ 95% heeft bereikt in personen > 12 jaar.** De hoogte van de antistof respons en de persistentie van die levels is onderzocht voor de 4 meest toegepaste vaccins in Nederland (Comirnaty, SpikeVax, Vaxzevria en Janssen); zoals, **met als belangrijke uitkomst dat er grote effectiviteit uitgaat van de mRNA vaccins en tot op hoge leeftijd, en dat personen die reeds een infectie hadden doorgemaakt zeer effectief reageren op slechts een enkele dosis vaccin.** Op basis van de antistofconcentraties voor de leeftijdsgroepen werd vastgesteld dat vrijwel alle personen antistoffen hadden ontwikkeld na vaccinatie, ongeacht het type vaccin, en deze ook beschreven op <https://www.rivm.nl/pienter-corona-onderzoek/resultaten> . Deze persisteerden binnen de gemeten onderzoeksperiode na vaccinatie (3-9 maanden). Bij 90% van de mensen die antistoffen ontwikkelen na infectie worden die na 18 maanden nog steeds aangetroffen. **Ten slotte is er een eerste prognose gemaakt welke antistof niveaus met de huidige vaccins minimaal dienen te worden behouden, dan wel te worden bereikt (via een booster) in de verschillende leeftijdsgroepen om nog voldoende bescherming te bieden**



tegen het thans prevalerende omikron virus.). Daarnaast werden ook de eerste doorbraakinfecties na vaccinatie aangetoond binnen de PICO studie op basis van vragenlijstdata naar infectie en klachtenperiodes en op basis van metingen van Nucleoproteïn-specifieke antistoffen (antistoffen tegen een stukje van het virus) die niet door de vaccins geïnduceerd kunnen worden, en door antistofboosting (een toename in het niveau Spike1-specifieke antistoffen zonder tussentijdse vaccinatie en dus veroorzaakt door infectie). (boosting van vaccin-geïnduceerde antistoffen door een infectie met het virus).

COVID19 vaccinatie studies IIVAC, VIDO, VOCAAL, Vital-corona, VIVO

In IIVAC (immuunrespons opgewekt door vaccinatie tegen COVID-19) (12-60 jarigen), VIDO (52-90 jarigen) en Vital-corona (25-100 jarigen) worden antistofresponsen gevolgd over de tijd in alle leeftijdsgroepen van de Nederlandse populatie, na de verschillende coronavaccinaties zoals aangeboden door de Rijksoverheid aan verschillende groepen in de bevolking. Binnen VIDO worden tevens verpleeghuisbewoners (N=110) gevolgd vanaf een half jaar na de 2^e vaccinatie. **Uit deze studies komt naar voren dat de antistofresponsen gemiddeld afnemen met de leeftijd; en dat antistofresponsen onder ouderen veel meer spreiding laten zien. In verpleeghuisbewoners zijn deze responsen lager dan die in thuiswonende ouderen. Een deel van de resultaten tot nu toe zijn meegenomen in adviezen van de Gezondheidsraad.**

In subgroepen van IIVAC, VOCAAL en Vital-corona worden ook de cellulaire responsen (geheugen B en T-cellen en de niet-specifieke afweer) gevolgd. Binnen de Vital-corona studie worden immuunresponsen gevolgd na primaire vaccinatie met Spikevax in 3 verschillende leeftijdsgroepen. De eerste preliminaire data laten zien dat er geheugen B en T-cellen worden gemeten tegen het SARSCoV2 Spike1 eiwit binnen alle leeftijden en dat er meer lage responders zijn bij de ouderen.

In de verschillende studies wordt ook de immuunrespons op boostervaccinatie gevolgd in alle leeftijdsgroepen die daarvoor in aanmerking komen.

(ZonMW) vaccinatiestudies in immuun-gecompromitteerde risicogroepen

In de tweede helft van 2021 zijn, door verschillende onderzoeksgroepen in de academie, de ontwikkeling en duur van de antistofrespons na COVID vaccinatie onderzocht in patiënten uit diverse risicogroepen met



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

verschillende immuunstoornissen en immuun-behandelingen. Dit zijn ZonMW gefinancierde onderzoeksprojecten, waarbij Clb/IIV een centrale rol heeft gespeeld in de onderlinge assay harmonisatie, zowel serologisch als cellulair, tussen de verschillende onderzoeksgroepen en tussen de verschillende onderzoeksgroepen en de klinische Clb/IIV-studies. Bij de verschillende onderzoeksconsortia zijn alle academische ziekenhuizen, NKI, OLVG en Sanquin betrokken. Daarnaast voert Clb/IIV een belangrijk deel van de antistofmetingen en antistoffenanalyse uit en is daardoor ook betrokken bij de publicatie van de resultaten. **De onderzoeksresultaten zijn**, mede middels de Clb-gemedieerde werkgroep 'COVID-19-vaccinatie voor immuungecompromiteerde patiënten', in samenwerking met medisch specialisten van verschillende federaties, **gebruikt om advies uit te brengen rond indicatiestelling voor een 3^e prik voor de verschillende immuun-gecompromiteerde patiëntengroepen.**

Op dit moment wordt door Clb/IIV ook de antistof respons na de 3^e prik en na eventuele booster vaccinatie van verschillende immuun-gecompromiteerde patiëntengroepen gemeten en geanalyseerd.



SIGNALERINGEN

De belangrijkste signaleringen in de periode juni t/m december 2021

THEMA 2 VIROLOGIE, IMMUNOLOGIE EN BIOINFORMATICA en THEMA 8 LABORATORIUM PREPAREDNESS

Aanpassingen laboratorium assays t.g.v. Omikron variant

Als gevolg van de introductie van de Omikron variant is het nodig om de gebruikte laboratorium assays binnen Clb/IIV aan te passen en verder uit te breiden om antistoffen en cellulaire responsen tegen deze variant te kunnen analyseren voor het monitoren van immuniteit en het identificeren van (doorbraak en her-)infecties door de Omikron variant. Ook in de cellulaire assays wordt rekening gehouden met de Omikron variant en de herkenning hiervan door het cellulaire immuunsysteem.



KNELPUNTEN

ALGEMEEN

Werkdruk en werving

Vanwege de aanhoudend hoge werkdruk en toename in het aantal taken als gevolg van de COVID-19 pandemie wordt er continue geworven voor nieuwe medewerkers. Het blijkt lastig posities in te vullen met de juist gekwalificeerde kandidaten. Dit is te verklaren door een krappe markt maar daarbinnen vooral door het alleen kunnen bieden van tijdelijke functies en relatief lage loonschalen in vergelijking met andere organisaties. Tevens blijven er nog altijd extra werkzaamheden bijkomen, als gevolg van snel veranderend preventiebeleid. Een gevolg daarvan is dat de werkdruk voor vele mensen aanhoudend te hoog blijft. Het kortcyclische karakter van een groot deel van het werk (o.a. continue informatievoorziening ten behoeve van advisering via responsteam, OMT, GR, beantwoording beleidsvragen ministeries en tweede kamer, informatievoorziening publiek) versterkt dit. Daarnaast moeten nieuwe medewerkers ingewerkt worden, wat tijd en capaciteit kost en beperken de coronamaatregelen ook de laboratorium werkzaamheden (1,5 meter regel in laboratorium, dus minder capaciteit mogelijk in het laboratorium). Ook is er schaarste in de benodigde disposables om het laboratorium werk uit te voeren.



VOORTGANG

De belangrijkste voortgang in de periode juni t/m december 2021

THEMA 1 EPIDEMIOLOGIE EN BESTRIJDING

Epidemiologische studies

- Pienter corona (PICO) (ook thema 2); Het doel is om de **seroprevalentie te monitoren in een cohort willekeurig geselecteerde Nederlanders**. In de juni 2021 en november 2021 zijn de vijfde en respectievelijk de zesde ronde van het PICO onderzoek (seroepidemiologisch onderzoek COVID-19) uitgevoerd. De gegevens worden onder meer gebruikt ten behoeve van modellering van COVID-19, het volgen van antistofbeloop na een infectie en /of vaccinatie over de tijd en het in kaart brengen van risicofactoren voor seropositiviteit van COVID-19, seropositiviteit na vaccinatie en controle populatie voor long-COVID. Het deelnemersveld van de PICO studie is verder uitgebreid tot een totaal van ongeveer 8900 deelnemers om ook in de toekomst de mate van een duur van immuniteit in de gehele bevolking (landelijk, alle leeftijden, gewogen voor representativiteit) ten gevolge van infecties, vaccinaties en nieuwe varianten te kunnen blijven monitoren.

THEMA 2 VIROLOGIE, IMMUNOLOGIE EN BIOINFORMATICA en THEMA 8 LABORATORIUM PREPAREDNESS

FFX

In het FFX huishoud onderzoek (ook thema 1) wordt onderzoek gedaan naar lange termijn immuniteit na SARS-CoV-2 infectie. Daartoe wordt, naast het verloop van de antistof respons, met name de opbouw van geheugen T-cel immuniteit bestudeerd. In 2020 zijn er door Clb/IIV nieuwe technieken opgezet om dit te bepalen. In de eerste maanden van 2021 zijn de T-cel responsen van COVID-19 patiënten geanalyseerd en dit onderzoek laat zien dat **volwassenen goede- en mogelijk langdurige T-cel immuniteit opbouwen na een SARS-CoV-2 infectie**. Kinderen ontwikkelen na infectie met SARS-CoV-2 vaak slechts milde symptomen, en dit reflecteert zich ook in een **lagere T-cel immuniteit in kinderen. Tien maanden na infectie bleek het aantal T-cellen, gericht tegen SARS-CoV-2, die aanwezig waren in het bloed echter aanzienlijk te zijn**



gedaald. Het is nog niet duidelijk in hoeverre en hoelang de SARS-CoV-2-specifieke geheugenrespons die ontstaat na infectie kan bijdragen aan een effectieve immuunrespons bij een herinfectie.

In speeksel is gekeken naar immuun markers in relatie tot SARS-CoV-2 infectie en -klachten, omdat die een beeld kunnen geven van de afweerreactie op de plaats waar het virus infecteert. In jongeren (<18 jaar) werden andere immuun profielen en antistof niveaus gevonden in vergelijking tot volwassenen.

Ontwikkeling multiplex serologisch platform

Cib/IIV heeft het multiplex serologische platform voor antistof bepalingen opnieuw verder ontwikkeld voor vaststellen van doorbraakinfecties na vaccinatie, en of vaccinatie voldoende bescherming biedt tegen gemuteerde virus stammen, de zg VOC's (Variants of Concern). De aviditeit (bindingssterkte) en het vermogen van binding aan de humane ACE2 receptor door antistoffen kan daardoor geanalyseerd worden.

Aangeboren immuunsysteem

In samples van de FFX studie heeft Cib/IIV aangetoond dat er **duidelijke verschillen zijn in de aangeboren immuunrespons van SARS-CoV-2 geïnfecteerde volwassenen in vergelijking met kinderen**. Deze data is tevens beschreven in een manuscript waarin de hoogtepunten o.a. zijn dat circulerende **immuun cellen van SARS-CoV-2 PCR+ volwassenen minder cytokines (signaalstoffen) produceren in vergelijking met gezonde controles** (afkomstig uit eerdere VWS gefinancierde studies zoals IMMfact en pandemische griepvaccinatie studie), **terwijl cellen van de geïnfecteerde kinderen meer cytokines produceren na ex-vivo stimulatie van de cellen met het geïnactiveerde virus**. De hogere niveaus van cytokines, suggereren dat de vroege en sterkere aangeboren respons van kinderen een belangrijke rol speelt bij het beperken van de infectie en dus COVID-19. In de toekomst zal de aangeboren (niet-specifieke) immuunrespons op infectie vergeleken worden met de aangeboren immuunrespons op vaccinatie, in verschillende leeftijdsgroepen, in de Cib/IIV klinische vaccinatiestudies.

Immuunrespons na coronavaccinatie in verschillende leeftijdsgroepen met verschillende coronavaccins.

Er zijn meerdere COVID-19 klinische vaccinatie studies opgezet om de immuunrespons te onderzoeken in verschillende leeftijdsgroepen en na verschillende coronavaccins, over de tijd. Studies in ouderen lopen



sinds begin maart 2021 (VIDO, Vocaal en VIVO (50-90 jarigen) en Vital-corona (25-100 jaar), er doen in totaal meer dan 1700 deelnemers mee. Binnen Vital-corona en VIVO worden ook de responsen vergeleken die zijn opgewekt door vaccinatie tegen SARS-CoV-2, influenza en pneumokokken. Ook wordt gekeken naar de rol van comorbiditeit en persoonlijke kenmerken zoals gewicht, leefstijlfactoren etc. in relatie tot de vaccinrespons. De IIVAC studie ('Immuunrespons opgewekt door vaccinatie tegen COVID-19') is opgezet om de immuunrespons na coronavaccinatie in alle leeftijdscohorten onder 60 jaar oud, na verschillende coronavaccins, te onderzoeken en is in mei 2021 gestart. De studie onder 12-17 jarigen is deze zomer gestart; en kinderen van 5-11 jaar oud worden vanaf januari 2022 geïnccludeerd. Ook de immuunrespons op boostervaccinatie wordt gevolgd in alle leeftijdsgroepen die daarvoor in aanmerking komen.

In de Clb/IIV klinische vaccinatiestudies worden kinetiek en duur van de vaccinrespons van verschillende onderdelen van het immuunsysteem, over alle leeftijden (die in aanmerking komen voor vaccinatie) heen en na de verschillende vaccins die in Nederland zijn ingezet door de Rijksoverheid, gemonitord en onderzocht. Doel is een geïntegreerde analyse mogelijk te maken van de vaccinrespons in de gezonde, Nederlandse bevolking. Voorbeelden van subvragen zijn de impact van leeftijd, de rol van voorgaande infectie, de impact van boostervaccinatie en de interactie tussen de verschillende armen van het immuunsysteem.

Antistof Fc-functionaliiteit en opzetten epitheel infectiemodel

Antistoffen tegen SARS-CoV-2 kunnen naast het neutraliseren van virus ook immuuncellen en complement activeren via hun Fc-staart (het gedeelte van een antistof dat niet aan het virus bindt). Dit draagt mogelijk bij aan bescherming tegen COVID-19. In 2021 zijn verschillende assays opgezet om deze Fc-functionaliiteit te kunnen bepalen in klinische samples. Deze assays zullen komend jaar worden ingezet om de antistof functionaliiteit na infectie en vaccinatie te karakteriseren in bijvoorbeeld de FFX en IIVAC klinische studies. Naast deze assays is in 2021 een *in vitro* infectiemodel voor SARS-CoV-2 op basis van gedifferentieerde humane cellen opgezet (*air-liquid interface human airway epithelial culture*).

COVID-19 studies in frettenmodellen

Impact van een eerdere corona infectie op de ziekte last van een influenza infectie lijkt minimaal in fretten



In een fretten studie is gekeken of de lange termijn effecten van een SARS-CoV-2 infectie de ziekte last van een griep infectie zou kunnen verhogen. Door de lockdown maatregelen is circulatie van het griepvirus vrijwel nihil. Door versoepelingen zal de circulatie weer opleven en bestaat er de kans dat personen die recent een corona infectie hebben doorgemaakt, er een influenza infectie overheen krijgen. Door de corona infectie kunnen de luchtwegen gevoeliger zijn (bv in long-COVID gevallen) waardoor een griepinfectie erger kan uitpakken dan normaal. Om dit te modelleren maken we gebruik van het fretten model omdat fretten zowel gevoelig zijn voor een corona als een griep infectie. **In fretten die we eerst met de beta variant hebben geïnfecteerd en 4 weken later met een griep virus (H1N1 subtype) lijkt de eerdere corona infectie de effecten van een griep infectie minimaal te verergeren.** We zien kleine effecten op de ademhaling en activiteit en minimaal op de long pathologie. De beta variant is echter wel een stam die niet heel goed repliceert in fretten en dat zou mede een oorzaak kunnen zijn voor de milde impact.