

Overgevoelige reacties op coronavaccinatie

Ger Rijkers, Kirsten van Lomwel, Frans van Overveld

Samenvatting

De snelle ontwikkeling van veilige en efficiënte (mRNA) vaccins tegen SARS-CoV-2-infecties maakt het nu mogelijk om de COVID-19-pandemie te bestrijden en onder controle te krijgen. Het succes van massale vaccinatiecampagnes hangt af van een zo hoog mogelijk aantal gevaccineerden. Ongefundeerde beweringen over de gevaren en bijwerkingen van deze vaccins kunnen het vertrouwen en de bereidheid van het publiek om te worden gevaccineerd ondermijnen. In deze review worden de immunologische aspecten van mRNA-vaccinatie tegen SARS-CoV-2 beschreven en worden misvattingen over bijwerkingen en gevaren weerlegd. Het fenomeen van antilichaamafhankelijke versterking, hoewel op voorhand een mogelijkheid, komt niet voor. In een aantal gevallen, tot dusver bij 1:100.000, treden ernstige allergische reacties op, meestal bij patiënten met bekende ernstige allergieën. De polyethyleenglycol-component van het vaccin is mogelijk verantwoordelijk voor dit effect. Als voorzorgsmaatregel wordt iedereen 15 minuten na vaccinatie onder controle gehouden en adequaat behandeld in geval van een bijwerking. Net als alle andere virussen heeft ook het S1-spike-eiwit van SARS-CoV-2 sequentiehomologie met menselijke eiwitten (moleculaire mimicry). Een vergelijkbare mate van homologie wordt ook gevonden in de circulerende coronavirussen waaraan iedereen wordt blootgesteld. Het Guillain-Barré-syndroom (GBS) is niet toegenomen tijdens de pandemie en vaccinatie leidt niet tot GBS of enige andere auto-immuunziekte. De vaccins hebben wél het vermogen om beschermende immuniteit te verlenen tegen SARS-CoV-2 en zo de COVID-19-pandemie onder controle te krijgen.

Summary

The rapid development of safe and efficient (mRNA) vaccines against SARS-CoV-2 infections has now made it possible to combat and control the COVID-19 pandemic. The success of mass vaccination campaigns depends on an as high as possible coverage. Unsubstantiated claims on the dangers and side-effects of these vaccines can undermine the public trust and willingness to be vaccinated. In this review, the immunological aspects of mRNA vaccination against COVID-19 are described, and misconceptions about side effects and dangers corrected. The phenomenon of antibody-dependent enhancement, although upfront a possibility to consider, does not occur. In a number of cases, thus far in 1:100,000, severe allergic reactions occur. Most of these reactions are found in patients with known severe allergies. The polyethylene glycol component of the vaccine may be responsible for this effect. As a precaution, all vaccinees are kept under control for 15 minutes after vaccination and treated appropriately in case of an adverse event.

Science Department, University College Roosevelt, Middelburg, dr. G.T. Rijkers, immunoloog, hoogleraar biomedische wetenschappen, K. van Lomwel, student biomedische wetenschappen, dr. F.J. van Overveld, immunoloog. Dr. G.T. Rijkers is ook werkzaam bij Microvida Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Sint Elizabeth Ziekenhuis, Tilburg, en bij het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Goes. Correspondentieadres: G.T. Rijkers (g.rijkers@ucr.nl, g.rijkers@etz.nl)

Like all other viruses, also the SARS-CoV-2 S1 spike protein has amino acid sequence homology with human proteins (molecular mimicry). A similar degree of homology is also found in the circulating coronaviruses to which everyone is exposed. Guillain-Barré syndrome (GBS) has not gone up during the pandemic and vaccination does not induce GBS or any other autoimmune disease for that matter. The vaccines do have the capacity to confer protective immunity against SARS-CoV-2 and thus control the COVID-19 pandemic.

Inleiding

De ontwikkeling van mRNA-vaccins ter preventie van Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), veroorzaakt door het Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), heeft binnen een jaar plaatsgevonden. Ongekend in de farmaceutische wereld, en een voorbeeld van mondiale samenwerking tussen overheden, wetenschap en industrie. Binnen 12 maanden, gerekend vanaf het moment van het ophelderen van de sequentie van dit nieuwe coronavirus tot en met de afronding van fase III-studies en de start van de eerste daadwerkelijke vaccinaties. In de publicaties over de uitkomsten van de fase III-studies van zowel het BNT162b2 mRNA-vaccin van Pfizer (Comirnaty) als het mRNA-1273 SARS-CoV-2-vaccin van Moderna komen de woorden 'efficacy' en 'safety' prominent voor in de titel.[1,2] Ernstige bijwerkingen zijn niet naar voren gekomen tijdens fase-III klinische onderzoeken; bijwerkingen zoals pijn, roodheid en zwelling zijn wel vaker waargenomen bij de vaccin-groep dan bij de placebo-groep. Systemische klachten zoals koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en spier- en gewrichtspijn kwamen ook iets vaker voor in de vaccin-groep dan in de placebo-groep. De meeste bijwerkingen en klachten deden zich voor tijdens de eerste 24 tot 48 uur na vaccinatie.[1]

We gaan een periode in waarin in Nederland miljoenen, in de wereld miljarden mensen de komende maanden met verschillende nieuwe

vaccins worden gevaccineerd. Op 25 januari 2021 waren wereldwijd al meer dan 65 miljoen doses vaccin toegediend in 56 landen.

Het succes en de effectiviteit van vaccinatie hangen – afgezien van de kwaliteit van het vaccin zelf - voor een belangrijk deel af van de bereidheid van de bevolking om zich te laten vaccineren. In Nederland bestaat er geen vaccinatieplicht, dus iedereen kan zelf beslissen of men zich laat vaccineren. Uiteraard is het uiteindelijk te bereiken niveau van groepsimmunitet afhankelijk van deze vaccinatiebereidheid. Die bereidheid kan de uitkomst zijn van een, op basis van beschikbare gegevens, afweging van de voordelen (voor zichzelf en voor anderen) en de nadelen of risico's van vaccinatie (voor zichzelf en voor anderen). Belangrijk daarbij is het oordeel en advies van ter zake deskundigen (professionals, professionele organisaties, overheid en overheidsinstellingen). Adviezen van zelfverklaarde deskundigen kunnen via media een zelfversterkend effect krijgen. Het is om die redenen van belang om nu, bij de start van de vaccinatiecampagne om de grootste bedreiging van de volksgezondheid sinds 100 jaar onder controle te krijgen, een overzicht te geven van de immunologie van vaccinatie tegen SARS-CoV-2 en de vermeende of reële immunologische bijwerkingen. Achtereenvolgens zal aandacht worden gegeven aan antibody-dependent enhancement, waarbij vaccinatie niet zou beschermen maar juist daaropvolgende ziekte zou versterken; aan allergische reactie op vaccinatie en ten slotte aan het (vermeende) risico op inductie van auto-immuunziekten door vaccinatie.

Antibody-dependent enhancement

(Actieve) vaccinatie heeft als doel om het immuunsysteem op een zodanige manier te versterken dat beschermende immunitet tegen een pathogeen micro-organisme wordt gevormd. In sommige gevallen gebeurt echter het omgekeerde: de ziekte is bij gevaccineerde mensen of dieren juist heviger dan bij de niet-gevaccineerden. Het

onderliggende mechanisme is antibody-dependent enhancement (ADE). Antilichaamafhankelijke versterking is de Nederlandstalige term voor dit fenomeen, maar die term is niet erg ingeburgerd. Er bestaan twee voorbeelden van ziektes die op grond van het optreden van ADE de ontwikkeling van effectieve en veilige vaccins moeilijk of zelfs onmogelijk maken. Het eerste is dengue, waarbij sequentiële infecties een toenemende mate van ernst vertonen, gebaseerd op ADE.[3] Vaccins tegen Feline Infectieuze Peritonitis-virus, een coronavirus bij katten, zijn niet werkzaam maar versterken zelfs de ziekte op basis van ADE.[4] Er is gespeculeerd dat ook bij SARS-CoV-1- en MERS-infecties bij de mens, de optredende immunopathologie gebaseerd kan zijn op ADE. In vitro-studies tonen inderdaad aan dat SARS-CoV-1-antilichamen de opname van het virus in humane macrofaag en B-cel-cellijnen bevorderen.[5] Opname van het virus is afhankelijk van expressie van FcγRII-receptor (CD32) op de betreffende cellijnen.[8] Een SARS-CoV-1 prototypevaccin getest in muizen leidde tot een beeld dat zou kunnen overeenkomen met ADE.[6] Voordat in fase III-studies de veiligheid en werkzaamheid van mRNA-SARS-CoV-2-vaccins was aangetoond, werd er in de literatuur dan ook volop gespeculeerd op de kans van slagen, gezien bovenstaande bevindingen.[7] Kevin Morris was zo overtuigd van ADE als onoverkomelijk obstakel, dat hij het zeer onwaarschijnlijk achtte (in juni 2020) dat er op korte termijn een effectief en veilig vaccin tegen SARS-CoV-2 zou kunnen zijn.[8] Het is opvallend dat in een latere publicatie (december 2020) waarin hij (terecht) aandacht vraagt voor de rol van cellulair immuniteit bij de afweer tegen SARS-CoV-2, het woord ADE niet meer voorkomt en er positief wordt gesproken over mRNA-vaccins.[9] Concluderend kan dus worden gesteld dat, hoewel op voorhand ADE een struikelblok had kunnen vormen, de huidige mRNA-vaccins veilig en effectief blijken. Er zijn op dit moment geen signalen dat ADE bij andersoortige SARS-CoV-2-vaccins zou optreden, maar de formele uitkomst van lopende

fase III-studies dient daarvoor te worden afgewacht.

Allergische reactie op vaccinatie

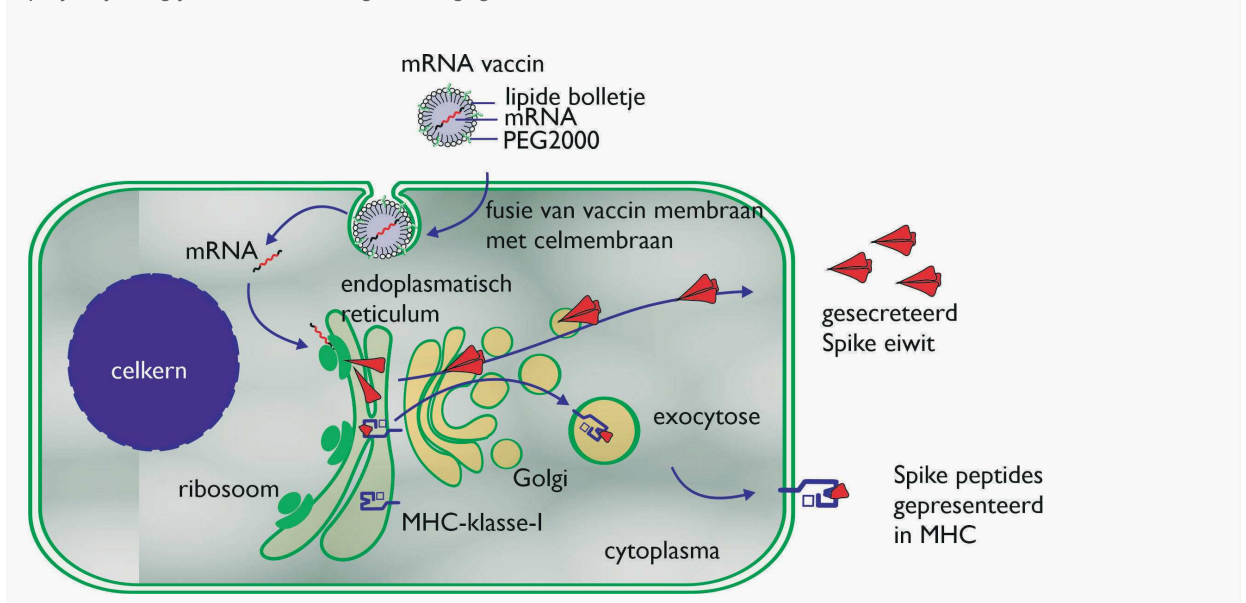
In het Verenigd Koninkrijk werden kort na de start van het vaccinatieprogramma met het Pfizer-BioNTech mRNA-vaccin, twee gevallen van een mogelijke anafylactische reactie gemeld. Het betrof twee vrouwen van 40 en 49 jaar, met een bekende voedselallergie en een allergie voor medicijnen, en beiden hadden daarom een EpiPen (adrenaline auto-injector 300 microgram/dosis) bij zich. Op 11 december gaf de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten goedkeuring voor gebruik van het Pfizer-BioNTech mRNA-vaccin, en vaccinatie (van gezondheidswerkers) werd drie dagen later gestart. Op 15 december vertoonde een gezondheidswerker in Alaska die geen bekende allergieën had, een anafylactische reactie die optrad binnen 10 minuten na de eerste dosis van het vaccin. Sinds deze eerste gevallen in de Verenigde Staten (VS) en in het Verenigd Koninkrijk zijn er nu (januari 2021) meer allergische reacties gemeld. Het is bekend dat er na vaccinatie een allergische reactie kan optreden. Voor influenzavaccinatie is dat 1,3 keer per miljoen doses vaccin. Voor andere vaccins kan dit 12 tot 15 keer per miljoen doses optreden, maar die getallen zijn geëxtrapoleerd uit kleinere studies.[10] Nu, na vaccinatie van 1,8 miljoen personen in de VS, zijn 21 gevallen van anafylaxie gemeld na vaccinatie met het Pfizer-BioNTech mRNA-vaccin. Zeventien van de 21 patiënten hadden een geschiedenis van (ernstige) allergie.[11,12] De berekende incidentie van een anafylactische reactie ligt daarmee dus op 11,1 per miljoen doses. Voor het mRNA-vaccin van Moderna zijn 10 anafylactische reacties beschreven, 2,5 per miljoen doses.[13] Het risico op een (ernstige) allergische reactie op vaccinatie is vele malen lager dan het risico op het krijgen van ernstige COVID-19-ziekte. In Nederland zijn tot dusver (26 januari 2021) zes allergische reacties (in wisselende mate van ernst) gemeld bij Lareb, 18 per miljoen doses.[14]

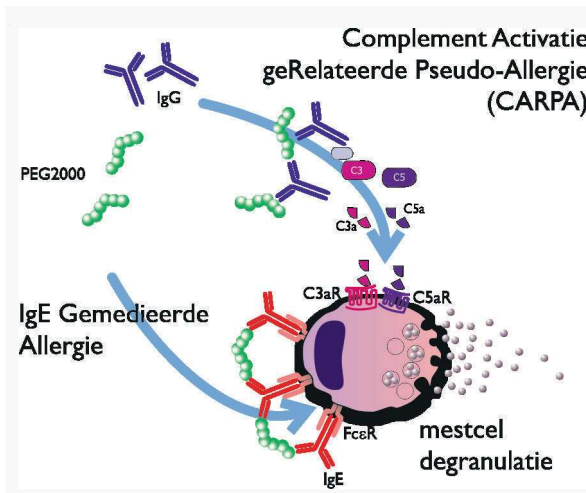
De mRNA-vaccins ontwikkeld door Pfizer-BioNtech en Moderna gebruiken uit lipiden bestaande nanobolletjes waardoor (te) snelle enzymatische afbraak van mRNA wordt voorkomen en de in vivo afgifte aan de cellen wordt vergemakkelijkt (zie ook figuur 1).[15,16] Het lipide nanobolletje wordt verder gestabiliseerd door polyethyleenglycol (PEG) met een molecuulgewicht van 2000 kDa (PEG2000). Hoewel deze technologie voor bereiding van mRNA-vaccins niet nieuw is, zijn de Pfizer-BioNtech- en Moderna-vaccins de eerste die op de markt zijn toegelaten. Er is daarom geen voor de hand liggende verklaring voor het relatief hoge aantal allergische reacties. Acute allergische reacties na vaccinatie kunnen worden veroorzaakt door het vaccin-antigeen zelf, of andere (niet-menselijke) eiwitten, conserveermiddelen, stabilisatoren en

eventuele adjuvantia, onder de gezamenlijke noemer van hulpstoffen.[17] Hoewel verreweg de meeste allergenen eiwitten zijn, kunnen anafylactische reacties ook worden opgeroepen door blootstelling aan oligosacchariden.[18] De mRNA-vaccins bevatten echter geen eiwitten en ook geen oligosacchariden waartegen sensibilisatie zou kunnen bestaan. Tegen het mRNA zelf, met gemodificeerd uracil, kan ook geen sensibilisatie zijn opgetreden. Een mogelijk scenario is dat de allergische (of pseudo-allergische) reactie berust op sensibilisatie tegen PEG2000.

Tallose cosmetische producten, zoals tandpasta, bevatten PEG. Ook veel geneesmiddelen zijn gekoppeld aan PEG (gePEGyleerd) om de werkzaamheid te verhogen.[19] Uit eerder onderzoek is gebleken dat PEG kan leiden tot overge-

Figuur 1. Opname van SARS-CoV-2 S1 spike-eiwit-mRNA-vaccin en presentatie aan het immuunsysteem. Op de plaats van injectie fuseert het lipide nanodruppeltje met daarin mRNA met de celmembraan van spiercellen en dendritische cellen. Van het mRNA wordt door ribosomen op ruw endoplasmatisch reticulum spike-eiwitten afgeschreven. Intacte spike-eiwitten kunnen worden uitgescheiden door de cel. Fragmenten van het spike-eiwit worden gebonden door klasse 1-MHC en via exocytose op de celmembraan gepresenteerd aan het immuunsysteem. Het intracellulaire lot van polyethyleenglycol is niet in de figuur aangegeven.





Figuur 2. Mogelijke mechanismen van een allergische reactie op polyethyleenglycol (PEG2000). Bij een patiënt met IgE-antilichamen worden deze gebonden aan Fcε-receptoren (FcεR) op mestcellen, waardoor mestcellen zijn gesensibiliseerd. Blootstellen aan PEG2000 kan leiden tot een IgE-gemedieerde allergische reactie, in gang gezet door massale degranulatie van de mestcellen waarbij histamine en andere mediators vrijkomen. Bij een patiënt met IgG-antilichamen kunnen immunocomplexen met PEG2000 worden gevormd, leidend tot complementactivatie. De complement-splitsingsproducten C3a en C5a kunnen vervolgens binden aan respectievelijk C3a- en C5a-receptoren op mestcellen en via deze route een allergische reactie uitlokken: Complement Activatie geRelateerde Pseudo Allergie (CARPA).

voeligheidsreacties.[20] Het risico op sensibilisatie lijkt groter te zijn bij intraveneuze geneesmiddelen gekoppeld aan PEG met een hoog molecuulgewicht. Anafylactische reacties kunnen optreden bij patiënten die om reden van een colonoscopie worden behandeld met preparaten die PEG3350 of PEG4000 bevatten.[21] Een voorbeeld van een gePEGyleerd geneesmiddel is doxil (gePEGyleerd doxorubicine, een chemotherapeutikum voor leukemie en lymfomen, mammacarcinoom en andere vormen van kanker). GePEGyleerd doxil geeft bij max. 40 procent van de patiënten overgevoeligheidsreacties.[22]

Op grond van bovenstaande bevindingen is het mogelijk dat de allergische reactie die optreedt na mRNA-vaccinatie wordt getriggerd door PEG. De PEG-antilichamen die worden gevormd na blootstelling aan PEG of gePEGyleerde producten zijn vrijwel altijd IgG en zelden IgE. Bij de patiënten die, ten gevolge van behandeling met grote hoeveelheden PEG, aantoonbaar IgE-anti-PEG-antilichamen hebben, zijn de IgG-anti-PEG-titers ook altijd hoog. Theoretisch zou een IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreactie op ongeconjugeerd PEG mogelijk zijn.[21]

Een klassieke anafylactische reactie berust op massale activatie van mestcellen door cross-linking van IgE-receptoren (Fcε-receptoren, FcεR), bezet met specifiek IgE, op het moment dat antigeen wordt gebonden (figuur 2). De symptomen zijn het gevolg van de weefselreactie op de afgifte van mestcelmediatoren zoals histamine, proteasen, prostaglandinen en leukotriënen. Larynxoedeem, piepende ademhaling, misselijkheid, braken, tachycardie, hypotensie en shock maken allemaal onderdeel uit van een anafylactische reactie. Anafylactische shock kan leiden tot hartstilstand. Een patiënt kan alleen worden gesensibiliseerd (en als gevolg daarvan specifiek IgE produceren) door eerdere blootstelling aan het betreffende antigeen. Voor patiënten die geregeld met gePEGyleerde medicijnen worden behandeld is dat goed voorstelbaar. Bij de mRNA-gevaccineerde patiënten die een anafylactische reactie ontwikkelden was dat niet het geval. Een anafylactische reactie kan ook optreden zonder betrokkenheid van IgE, en bij die vorm van overgevoeligheid is specifiek IgG en complement betrokken, CARPA.[23] Deze vorm van pseudo-allergie vertoont dezelfde klinische kenmerken én respons op epinefrine, maar kan al optreden bij de eerste blootstelling. De aanwezig-

heid van IgG-antilichamen tegen PEG is ook in een dergelijk scenario overigens niet direct verklaarbaar. De momenteel beschikbare literatuur maakt het niet mogelijk om 1) met zekerheid PEG als verantwoordelijk allergeen aan te merken, en 2) het onderliggende immunologische mechanisme vast te stellen. Zijn IgE-antilichamen aantoonbaar en betrokken? Of juist IgG? Spelen T-lymfocyten een rol? Zo ja, hoe verloopt allergeen presentatie? Urushiol, het allergeen uit poison ivy (een struik die in Nederland (gelukkig) nauwelijks voorkomt), wordt gepresenteerd aan CD1-gerestricteerde T-lymfocyten en iets vergelijkbaars zou hier kunnen spelen.[24] Kunnen er ook allergische reacties optreden op andersoortige SARS-CoV-2-vaccins? SARS-CoV-2-vaccins op basis van adenovirus, zoals het AstraZeneca-vaccin, bevatten geen PEG, maar polysorbaat 80, een niet-ionische oppervlakte-actieve stof en emulgator met een structuur vergelijkbaar met PEG.[25] Meer dan voldoende vragen en hypothesen die uitnodigen om onderzocht te worden.

Ook al zijn de onderliggende mechanismen nog niet duidelijk, het optreden van (ernstige) overgevoelighedsreacties op mRNA-vaccinatie tegen COVID-19 is reëel en vraagt om adequate maatregelen en procedures om dergelijke reacties snel en adequaat te behandelen. Na vaccinatie wordt de gevaccineerde 15 minuten geobserveerd in een omgeving met adrenaline en een EpiPen onder handbereik. Mensen met een voorgeschiedenis van ernstige allergie en/of anafylaxie worden gedurende 30 minuten geobserveerd [COVID-19-Vaccinatie Uitvoeringsrichtlijn].[26]

Patiënten met een allergie, mits die niet gericht is tegen een van de vaccincomponenten, kunnen veilig worden gevaccineerd aldus de EMA, het RIVM en de GGD. De European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) onderschrijft (dit standpunt) dat er geen contra-indicatie is om deze vaccins toe te dienen aan allergische patiënten onder de voorwaarden zoals hierboven gesteld.[27]

In geval van een verdenking op een allergische reactie op het vaccin (bij patiënten met ernstige allergische ziekte) kan men overwegen om voorafgaand aan de vaccinatie een huidpriktest met PEG te verrichten. Het meten van eventueel aanwezig IgE-anti-PEG-antilichamen is nog geen standaard laboratoriumbepaling.

Auto-immuunreacties en auto-immuunziekten

Tijdens een virale infectie, dus ook tijdens SARS-CoV-2-infectie, of tijdens bacteriële infecties kan het immuunsysteem zich (tijdelijk) tegen het eigen lichaam richten. Alhoewel bij de ontwikkeling van B- en T-lymfocyten de cellen die lichaamseigen componenten herkennen worden uitgeschakeld, is dit selectiesysteem niet waterdicht. Bij ieder (gezond) individu komen er dus toch B- en T-lymfocyten voor met autoreactiviteit, maar die worden door regelsystemen onder controle gehouden. Een virale infectie kan leiden tot polyklonale activatie van B- en T-lymfocyten, waaronder activatie van autoreactieve lymfocyten, en daardoor tot tijdelijke auto-immuunachtige ziektebeelden, bijvoorbeeld als gevolg van epsteïnbarvirus. Tijdens de infectie kan er een zogenaamde cytokinstorm opsteken, die bij SARS-CoV-2 kan aanwakkeren tot orkaankracht.[28] Dit kan leiden tot activatie van autoreactieve lymfocyten, bystander activatie genoemd. Bacteriële en virale superantigenen zijn in staat om grote groepen T-lymfocyten te activeren, los van antigeenspecificiteit. Dit zou theoretisch ook bij SARS-CoV-2-infectie kunnen optreden.[29]

Ten slotte (last but not least) is er de moleculaire mimicry (figuur 3). De bacteriële of virale ziekteverwekker kan eiwitten bevatten met sequentiehomologie met menselijke eiwitten. B- en/of T-lymfocyten die worden geactiveerd door een epitooop op een bepaald viraal of bacterieel eiwit zouden vervolgens gastheerstructuren kunnen attaqueren die identieke epitopen tot expressie brengen. Acut reuma bij een groep-A-streptokokkeninfectie is een voorbeeld van een

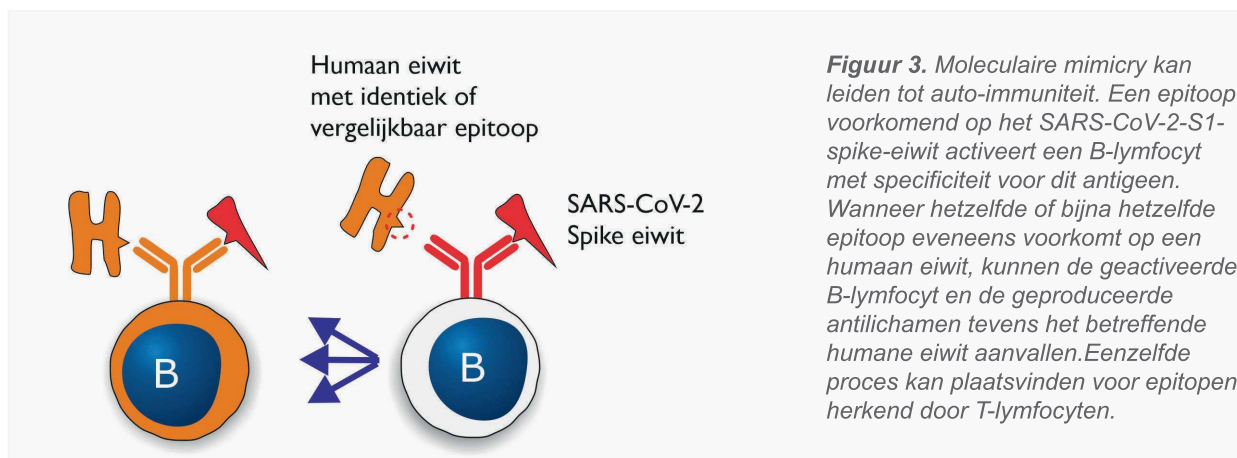
ziekte die berust op moleculaire mimicry. Tijdens ernstige COVID-19 blijven de klinische verschijnselen niet 'beperkt' tot die van een pneumonie, maar zijn er ook een groot aantal extrapulmonale manifestaties,[30] waaronder ook neuropathologie (zie hieronder). Omdat de ACE2-receptor op een groot aantal verschillende cellen en organen tot expressie komt, is directe schade door het virus de meest voor de hand liggende verklaring voor deze pathologie, maar ze zou ook kunnen berusten op auto-immuniteit. In de extreme vorm van deze laatste interpretatie wordt SARS-CoV-2 'the autoimmune virus' genoemd, niet "een" maar "hét" auto-immuunvirus.[31]

Een belangrijke extrapulmonale manifestatie van SARS-CoV-2-infectie is neuropathologie.[32] Het optreden daarvan hangt af van verschillende factoren, zoals de mate van inflammatie, de mate van mogelijke neuro-invasie (vrijwel alle coronavirussen zijn (eveneens) neurotroop), de migratie van perifere leukocyten naar de hersenen, of, zoals gezegd moleculaire mimicry. In de literatuur zijn diverse gevallen beschreven van patiënten die na of als gevolg van COVID-19 neurologische beelden ontwikkelden met een mogelijke auto-immunogenese zoals craniale neuropathie,[33], multiple sclerose, [34] guillain-barré-syndroom [35,36] of encefalomyeloradiculitis.[37]

In het Verenigd Koninkrijk bestaat een landelijk systeem van registratie van alle patiënten met guillain-barré. Tijdens de eerste golf van COVID-19 in 2020 werden niet meer maar juist minder gevallen van guillain-barrésyndroom gediagnosticeerd dan in de overeenkomstige periode van het jaar in de vier voorafgaande jaren.[38] De epidemiologische associatie tussen SARS-CoV-2-infectie en guillain-barrésyndroom wordt hiermee ontkracht.

Moleculaire mimicry bestaat ook voor SARS-CoV-2. Het S1-spike-eiwit bevat een groot aantal sequenties die homologie vertonen met humane eiwitten.[39] Dat is op zich niet heel bijzonder omdat vrijwel ieder eiwit van vrijwel ieder virus sequentiehomologie heeft met menselijke eiwitten. Het RRARSVAS-heptapeptide van SARS-CoV-2 (aminozuur positie 681-689) is voor 100 procent identiek aan een gedeelte van de alfa-subunit van een amiloridegevoelig calciumkanaal. Dit eiwit is mogelijk betrokken bij guillain-barrésyndroom.[40] Wat betekent dit in de praktijk?

Mengsels van peptiden van SARS-CoV-2-eiwitten, inclusief het S1-eiwit, zijn in staat om in vitro T-celactivatie te veroorzaken bij vrijwel alle patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt.[41] Bij 40 tot 60 procent van de SARS-CoV-2-negatieve, gezonde personen wordt echter eenzelfde T-celreactiviteit gevonden tegen S1-peptiden.[41]



Figuur 3. Moleculaire mimicry kan leiden tot auto-immuniteit. Een epitoom voorkomend op het SARS-CoV-2-S1-spike-eiwit activeert een B-lymfocyt met specificiteit voor dit antigeen. Wanneer hetzelfde of bijna hetzelfde epitoom eveneens voorkomt op een humaan eiwit, kunnen de geactiveerde B-lymfocyt en de geproduceerde antilichamen tevens het betreffende humane eiwit aanvallen. Eenzelfde proces kan plaatsvinden voor epitopen herkend door T-lymfocyten.

De interpretatie van deze waarnemingen is dat de in vitro op SARS-CoV-2-peptiden reagerende T-lymfocyten waarschijnlijk eerder in vivo zijn geactiveerd door een van de circulerende coronavirussen of door andere virussen.[42] In Nederland, evenals in de rest van de wereld, circuleert een viertal coronavirussen (HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-229E en HCoV-OC43) waarmee, op basis van seroprevalentie-studies, vrijwel iedereen vanaf de vroege kindereleeftijd in aanraking is geweest.[43] De op deze manier geactiveerde T-lymfocyten leiden niet tot auto-immuunziekten omdat, zoals hierboven aangegeven, het gezonde donoren betrof.

Kevin Ng en medewerkers hebben een peptide-array gemaakt, bestaande uit peptiden van 12 aminozuren lang, met een overlap van 10 aminozuren, die het grootste gedeelte van het S1-spike-eiwit bestrijkt.[44] De genoemde RRARSVAS-sequentie komt voor in de array en het blijkt dat SARS-CoV-2-geïnfecteerde patiënten antilichamen produceren tegen dit epitoom. Deze antilichamen tegen RRARSVAS worden echter ook gevonden bij niet-geïnfecteerden - dit is vergelijkbaar met de in vitro T-cel-activatiebevindingen hierboven beschreven - en zijn dus waarschijnlijk ook het gevolg van eerdere expositie aan circulerende coronavirussen.

Het SARS-CoV-2 S1-spike-eiwit bevat 24, andere dan de hierboven aangehaalde, sequenties die eveneens voorkomen in een van de longsurfactanteiwitten van de mens. Het S1-spike-eiwit van HCoV-229E bevat 19 (voornamelijk andere) van die sequenties. Kanduc en Shoenfeld waarschuwen dat vaccins gebaseerd op complete SARS-CoV-2-eiwitten zouden kunnen leiden tot kruisreactiviteit met surfactanteiwitten in de long en daarbij behorende longaandoeningen.[45]

Wat betekenen deze bevindingen bij patiënten voor de veiligheid van een vaccin? Op grond van het moleculaire mimicry-argument zou vaccinatie met een eiwit of polysacharide dat structurele

overeenkomst vertoont met componenten van het menselijk lichaam kunnen leiden tot ernstige auto-immuunziekten. Het kapselpolysacharide van *Neisseria meningitidis* type B (MenB) vertoont sterke gelijkenis met glycoproteïnen uit hersenen van mens en rat.[46] Theoretisch zou zo'n scenario voor ieder vaccin kunnen gelden, reden waarom hiervoor in alle stadia van het onderzoek, vanaf fase I tot en met fase IV (post-marketing) veel aandacht voor is. In een overzicht uit 1996 met als titel "Vaccine-induced autoimmunity" stellen de auteurs, Cohen en Shoenfeld na grondige bestudering van alle gegevens die tot dan toe bekend waren dat "For the time being no conclusions can be drawn".[47] Zijn de tijden nu, 25 jaar later veranderd? Deze vraag beantwoorden we allereerst voor het guillain-barrésyndroom, daarna voor SARS-CoV-2-vaccins in het algemeen.

Van een groot aantal vaccins wordt beweerd dat ze geassocieerd kunnen zijn met het optreden van guillain-barrésyndroom, waaronder hepatitis B, influenza, polio, tetanus, meningokokken, rabies en oraal adenovirusvaccin.[48] Chen et al hebben in China een nested case controlstudie verricht bij meer dan 1000 guillain-barrépatiënten en een controlegroep van 4000 mensen. Er werd geen enkele associatie gevonden met vaccinatie tegen hepatitis A of B, influenza, waterpokken, rabiës, oraal polio, difterie, kinkhoest (het acellulaire vaccin), tetanus, mazelen, bof, rode hond, Japanse encefalitis, of meningitis.[48] Tot dusver zijn er na vaccinatie met het Pfizer-BioNTech-mRNA-vaccin geen gevallen van guillain-barrésyndroom gemeld.[49]

Op grond van de prevalentie van guillain-barrésyndroom kan worden berekend dat wanneer er in een periode van één jaar, wereldwijd 1 miljard mensen zouden worden gevaccineerd met een mRNA-vaccin, binnen zes weken na vaccinatie, 1960 gevallen van guillain-barrésyndroom kunnen optreden op grond van de normale incidentie.[50] Niet zonder gevoel voor (Britse) humor schrijft Michale Lunn: "let's not leap to associations".

Voor de Nederlandse situatie, en met het voorziene vaccinatieschema kan worden berekend dat er in een periode van zes weken na vaccinatie negen patiënten met guillain-barrésyndroom kunnen worden gediagnosticeerd, 25 met SLE, en meer dan 500 patiënten de diagnose reumatoïde artritis zullen krijgen. In eenzelfde periode van zes weken zullen acht mensen van de trap afvallen en 30 mensen een prijs van 10.000 euro of meer in de Staatsloterij winnen. Bijwerkingen, ook zeldzame bijwerkingen zullen aan het licht komen en het oorzakelijk verband met vaccinatie zal onderzocht dienen te worden. Maar let's not leap to associations. Een systematische benadering van gevallen van allergische overgevoelighedsreacties, van auto-immunreacties en eventuele andere ongewenste bijwerkingen zal ervoor zorgen dat de veiligheid van en het vertrouwen in deze vaccins kan worden behouden. Alleen dan kunnen we de gewenste lange termijnwerking van de vaccins, het onder controle krijgen van SARS-CoV-2, bereiken.

Referenties

- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
- Morrone SR, Lok SM. Structural perspectives of antibody-dependent enhancement of infection of dengue virus. *Curr Opin Virol.* 2019;36:1-8. doi:10.1016/j.coviro.2019.02.002.
- Tizard IR. Vaccination against coronaviruses in domestic animals. *Vaccine.* 2020;38:5123-30. doi:10.1016/j.vaccine.2020.06.026.
- Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol.* 2011;85:10582-97. doi:10.1128/jvi.00671-11.
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One.* 2012;7:e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421.
- Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020;5:1185-91. doi:10.1038/s41564-020-00789-5.
- Morris KV. The improbability of the rapid development of a vaccine for SARS-CoV-2. *Mol Ther.* 2020;28:1548-9. doi:10.1016/j.ymthe.2020.06.005.
- Morris KV. The road less traveled: SARS-CoV-2 and cell-mediated immunity. *Mol Ther.* 2020;28:2521-2. doi:10.1016/j.ymthe.2020.10.003.
- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:868-78. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.048.
- Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 vaccines. *Vaccine.* 2021. doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.084.
- Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Jama.* 2021. doi:10.1001/jama.2021.0600.
- Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021. doi:10.15585/mmwr.mm7004e1.
- Wekelijkse update bijwerkingen [https://www.lareb.nl/pages/wekelijkse-update-bijwerkingen]; geraadpleegd op 26 januari 2021.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:261-79. doi:10.1038/nrd.2017.243.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383:1920-31. doi:10.1056/NEJMoa2022483.
- Stone CA, Jr., Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2694-706. doi:10.1111/bcp.14112.
- Commings SP, Platts-Mills TA. Allergenicity of carbohydrates and their role in anaphylactic events. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:29-33. doi:10.1007/s11882-009-0079-1.
- Park EJ, Choi J, Lee KC, Na DH. Emerging PEGylated non-biologic drugs. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24:107-19. doi:10.1080/14728214.2019.1604684.
- Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:907-22. doi:10.1111/cea.12760.
- Stone CA, Jr., Liu Y, Relling MV, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: More common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1533-40.e8. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.003.

22. Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions. *Ann Oncol.* 2003;14:1430-7. doi:10.1093/annonc/mdg374.
23. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol.* 2014;61:163-73. doi:10.1016/j.molimm.2014.06.038.
24. de Lima Moreira M, Souter MNT, Chen Z, et al. Hypersensitivities following allergen antigen recognition by unconventional T cells. *Allergy.* 2020;75:2477-90. doi:10.1111/all.14279.
25. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586:516-27. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.
26. COVID-19-vaccinatie Uitvoeringsrichtlijn. Professionele standaard voor COVID-19-vaccinatie 2021 [https://ici.rivm.nl/richtlijnen/covid-19-vaccinatie]; geraadpleegd op 22 januari 2021.
27. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021. doi:10.1111/all.14739.
28. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-73. doi:10.1056/NEJMra2026131.
29. Scaglioni V, Soriano ER. Are superantigens the cause of cytokine storm and viral sepsis in severe COVID-19? Observations and hypothesis. *Scand J Immunol.* 2020;92:e12944. doi:10.1111/sji.12944.
30. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017-32. doi:10.1038/s41591-020-0968-3.
31. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102695. doi:10.1016/j.autrev.2020.102695.
32. Dolatshahi M, Sabahi M, Aarabi MH. Pathophysiological clues to how the emergent SARS-CoV-2 can potentially increase the susceptibility to neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2021:1-16. doi:10.1007/s12035-020-02236-2.
33. Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity. *Neurology.* 2020;95:195-6. doi:10.1212/wnl.00000000000009921.
34. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102377. doi:10.1016/j.msard.2020.102377.
35. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382:2574-6. doi:10.1056/NEJMc2009191.
36. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7. doi:10.1212/nxi.0000000000000781.
37. Corrêa DG, de Souza Lima FC, da Cruz Bezerra D, Coutinho ACJ, Hygino da Cruz LCJ. COVID-19 associated with encephalomyeloradiculitis and positive anti-aquaporin-4 antibodies: Cause or coincidence? *Mult Scler.* 2020:1352458520949988. doi:10.1177/1352458520949988.
38. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2020. doi:10.1093/brain/awaa433.
39. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597.
40. Bechtold DA, Yue X, Evans RM, Davies M, Gregson NA, Smith KJ. Axonal protection in experimental autoimmune neuritis by the sodium channel blocking agent flecainide. *Brain.* 2005;128:18-28. doi:10.1093/brain/awh328.
41. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020;181:1489-501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.
42. Lipsitch M, Grad YH, Sette A, Crotty S. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:709-13. doi:10.1038/s41577-020-00460-4.
43. van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther.* 2007;12:651-8.
44. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science.* 2020;370:1339-43. doi:10.1126/science.abe1107.
45. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol.* 2020;215:108426. doi:10.1016/j.clim.2020.108426.
46. Moe GR, Granoff DM. Molecular mimetics of *Neisseria meningitidis* serogroup B polysaccharide. *Int Rev Immunol.* 2001;20:201-20. doi:10.3109/08830180109043034.
47. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun.* 1996;9:699-703. doi:10.1006/jaut.1996.0091.
48. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y, Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol.* 2020;35:363-70. doi:10.1007/s10654-019-00596-1.
49. Hurlley D: No excess risk for neurologic events observed to date from COVID-19 vaccines. In: *Neurology Today.* vol. 2021; 2021. Geraadpleegd op 22 januari 2021.
50. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain.* 2020. doi:10.1093/brain/awaa444.