9 VRAGEN OVER

1 HOE WERKT HET IMMUUNSISTEEM?

Het immuunsysteem heeft als taak om het lichaam te verdedigen tegen indringers. Het valt potentieel ziekteverwekkende micro-organismen (virussen, bacteriën, schimmels en parasieten) aan en schakelt deze uit.

We onderscheiden 2 takken van het immuunsysteem: het aangeboren (innate) en het verworven (acquired) immuunsysteem. Deze onderdelen staan niet los van elkaar, maar werken met elkaar samen.

Aangeboren immuunsysteem

Het aangeboren immuunsysteem vormt de eerste lijn van verdediging tegen pathogene indringers, waarbij de intacte huid en slijmvliezen effectieve barrières vormen. Op en in de huid en slijmvliezen bevindt zich een scala aan antimicrobiële eiwitten van de aangeboren afweer. Een belangrijk systeem van eiwitten met een sterke antimicrobiële werking is het complementsysteem.

Dit systeem, dat op meerdere manieren geactiveerd kan worden, zorgt voor lysis (celdoding) en snelle fagocytose van micro-organismen. Die fagocytose gebeurt door fagocyten, de grootste groep cellen van het aangeboren immuunsysteem. Fagocyten (macrofagen en granulocyten), maar ook natural killer- en dendritische cellen zijn in staat om een infectie direct te bestrijden en het verworven immuunsysteem op gang te helpen.

VACCINEREN

Vaccinatie fascineert. In deze coronatijd uiteraard meer dan ooit, maar ook de jaarlijkse griep prik is altijd onderwerp van fikke discussies. **In dit artikel 9 vragen en antwoorden over het immuunsysteem en de rol die vaccinatie speelt bij preventie.**

tekst **Alexia Hageman** fotografie **Arno Massee**

Verworven immuunsysteem

Het verworven immuunsysteem zorgt voor de aanmaak van antilichamen, die zich binden aan ziekteverwekkers en deze inactiveren. Daarnaast worden verschillende soorten T-cellen in stelling gebracht die enerzijds geïnfecteerde cellen doden en anderzijds een 'immunologisch geheugen' opbouwen. Dit geheugen zorgt ervoor dat het immuunsysteem na een (nieuwe) infectie snel reageert.¹

gestimuleerd. Deze beschikken beide over een 'geheugen'. Daarna is de gevaccineerde beschermd tegen de betreffende ziekteverwekker. Het woord vaccin is afgeleid van vaccinia, het koepokkenvirus (Latijn: vacca = koe). Een eerbetoon aan de Britse arts Edward Jenner, die 200 jaar geleden als eerste aantoonde dat een infectieziekte (pokken) voorkomen kon worden door vaccinatie (met het aan het mensenvokkenvirus verwante koepokkenvirus).¹

2 WAT IS VACCINATIE?

Daar waar de afweer tekortschiet, of een infectie met een bepaald micro-organisme gevaarlijk is of mogelijk schadelijke gevolgen kan hebben, kan het immuunsysteem al voordat de infectie optreedt afweer opbouwen door vaccinatie.

Een vaccin is een middel dat een immunrespons opwekt zonder dat daarbij ziekteverschijnselen ontstaan. Daarom zal een goed werkend vaccin de immunrespons tegen een micro-organisme zo nauwkeurig mogelijk nabootsen, waarbij zowel het humorale als het cellulaire immuunsysteem wordt

3 WELKE VORMEN VAN VACCINATIE ZIJN ER?

We onderscheiden 2 vormen van vaccinatie: passieve vaccinatie en actieve vaccinatie.

Passieve vaccinatie

Bij passieve vaccinatie worden menselijke of dierlijke antilichamen toegediend. Het beschermende effect van passieve vaccinatie treedt onmiddellijk op, maar verdwijnt ook snel. Deze vorm van vaccinatie wordt gebruikt als direct bescherming nodig is, bijvoorbeeld bij de behandeling van een beet

Bij passieve vaccinatie worden antilichamen toegediend; actieve vaccinatie is gericht op het **opbouwen van bescherming**

AANGEBOREN EN VERWORVEN IMMUNITEIT

	aangeboren immuniteit	verworven immuniteit
specificiteit	patroonherkenning	antilichamen, T-celreceptoren
werking	direct	inductie
cellen	monocyten, macrofagen, granulocyten,	T- en B-lymfocyten naturalkillercellen, dendritische cellen
geheugen	nee	ja
initiatie van de respons	ter plaatse	secundaire lymfoïde organen
effectormechanismen	fagocytose en intracellulaire doding	antilichamen, cytotoxische T-lymfocyten, helper-T-lymfocyten (Th1, Th2, Th17, Tfh en Treg)
effectoreiwitten	complement, defensinen, cytokinen,	antilichamen, cytokinen, perforine, granzymen andere eiwitten

▲ Figuur 1 – De werkzaamheid van de aangeboren en verworven immuniteit¹

door een giftige slang, of na een mogelijke infectie met rabiës (hondsdolheid).

Na blootstelling aan een virale infectie maakt het lichaam pathogeenspecifieke antilichamen aan, waaronder beschermende antilichamen. Als een patiënt eenmaal is hersteld, kunnen deze antilichamen uit het bloedplasma worden gewonnen. Dit convalescente plasma kan dan worden toegediend aan een patiënt om het pathogeen te neutraliseren of naar een 'gezond' persoon om weerstand op te bouwen. Dit wordt passieve immunisatie genoemd. Met opgekweekte (monoklonale) antilichamen kan ook een passief vaccin worden gemaakt.²

Actieve vaccinatie

Actieve vaccinatie is gericht op het opbouwen van bescherming tegen schadelijke ziekteverwekkers. Daarom zal een goed werkend vaccin de immuunrespons tegen een micro-organisme zo nauwkeurig mogelijk nabootsen. Daarbij stimuleert het zowel het humorale immuunsysteem (B-lymfocyten en hun producten: de antistoffen) als het cellulaire immuunsysteem (T-lymfocyten en hun producten: cytokinen), zie figuur 1. Het humorale immuunsysteem is vooral gericht op het aanpakken van extracellulaire micro-organismen (bacteriën, virussen, parasieten). Bij virusinfecties zorgt de cellulaire immuunrespons voor extra bescherming.

Actieve vaccinatie biedt tientallen jaren bescherming, soms zelfs levenslang. Door de inductie van geheugencellen kan bescherming opnieuw opgebouwd worden, zelfs als beschermende antilichamen en T-cellen al uit het lichaam verdwenen zijn.¹

4 WAT ZIT ER IN EEN VACCIN?

Een vaccin kan bestaan uit het complete micro-organisme dat in gedode vorm (zoals in het poliovaccin) of in verzwakte vorm wordt toegediend. Als bekend is tegen welk onderdeel van het micro-organisme een immuunrespons moet worden opgewekt om bescherming tegen de ziekte te verkrijgen, dan kan een vaccin worden gemaakt dat uitsluitend die onderdelen van het micro-organisme bevat (subunitvaccin). De allereerste vaccinpreparaten bestonden uit intacte, gedode micro-organismen. Toevoeging van bepaalde stoffen, zoals aluminiumzouten, kan de antilichaamrespons tegen een antigeen enorm versterken. Deze stoffen worden adjuvantia genoemd. Adjuvantia kunnen wel leiden tot meer bijwerkingen.¹

Verzwakking

Verzwakking of attenuering houdt in dat door verschillende technieken een variant van het micro-or-

ganisme ontstaat met sterk verlaagde virulentie (het vermogen om ziekte te veroorzaken). Attenuering kan worden bereikt door het micro-organisme te kweken in een andere diersoort (bijvoorbeeld in muizen), door selectie van temperatuurgevoelige varianten, of met recombinant DNA-technieken. (Recombinant wil zeggen: met gentechnologie gewijzigd.) Met recombinant DNA-technieken is het mogelijk om bijvoorbeeld in een onschuldig verkoudheidsvirus antigenen van een ander virus in te brengen. We spreken dan over een platform (zie figuur 3). Vaccins bestaande uit levende, verzwakte micro-organismen (zoals tegen bof, mazelen en rode hond) zijn meestal effectiever dan dode vaccins, al kunnen ze iets meer bijwerkingen geven.

5 WAT ZIJN MOGELIJKE BIJWERKINGEN VAN EEN VACCIN?

Ieder vaccin dat op de markt verschijnt, moet aan de hoogste veiligheidseisen voldoen. Ongeveer 80% van meldingen van verschijnselen die optreden na vaccinatie wordt als (mogelijke) bijwerking beoordeeld. In Nederland gaat het om 800 tot 1.000 bijwerkingen per jaar (per 1,5 miljoen toegediende vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma, dus minder dan 1 promille).¹

De meeste bijwerkingen zijn mild en van korte duur. Maar in uitzonderlijke gevallen komen ernstiger bijwerkingen voor. Deze ontstaan vooral doordat het afweersysteem 'denkt' dat er sprake is van een echte infectie. De bijwerkingen zijn dan dus een signaal dat het vaccin aanslaat.

De meest voorkomende bijwerkingen bij bijvoorbeeld het griepvaccin zijn: pijn op de plaats van de injectie, soms met roodheid, jeuk, zwelling of harde plek onder de huid. Griepachtige verschijnselen, zoals hoofdpijn, spierpijn, prikkelbaarheid, verminderde eetlust en heel soms koorts, rillingen en vermoeidheid. Deze verschijnselen houden meestal niet langer dan 1-2 dagen aan en zijn veel milder dan bij de echte griep.⁴ Raadpleeg altijd de bijsluiters voor de (zeldzamere) en meer specifieke bijwerkingen bij het betreffende vaccin.

6 IN WELKE ANDERE GEVALLEN KUNNEN VACCINATIES OOK EFFECTIEF ZIJN?

Vaccins kunnen tegenwoordig veel breder

ingezet worden dan alleen voor het voorkómen en bestrijden van infectieziekten. In de op dit moment lopende klinische trials met nieuwe vaccins is zelfs driekwart van de vaccinaties gericht op auto-immuunziekten, allergieën en tumoren (deze verhouding kan door corona anders zijn komen te liggen). Deze vaccinaties hebben vaak niet tot doel het voorkómen van een ziekte, maar het behandelen ervan. Het onderscheid tussen vaccinatie en therapie is in deze situaties niet altijd goed te maken. Vaak wordt deze vorm van vaccinatie/behandeling dan ook aangeduid met de term immunotherapie. Bij auto-immuunziekten en bij allergieën is het juist de reactie van het immuunsysteem die de ziekte veroorzaakt. In het geval van auto-immuunziekten is het antigeen waartegen 'gevacineerd' wordt al als lichaamseigen

Vaccins met levende, verzwakte micro-organismen zijn meestal effectiever dan dode vaccins

eiwit in het lichaam aanwezig en bij allergieën komt het lichaam er zeer regelmatig als allergeen mee in contact. Het doel van vaccinatie bij deze categorieën van aandoeningen is dan ook om de richting van de bestaande respons zodanig te moduleren, dat verdere schade wordt voorkomen.¹

7 HOE SNEL KAN EEN VACCIN WORDEN ONTWIKKELD?

De ontwikkeling van een nieuw vaccin duurt, gerekend vanaf het basale onderzoek tot aan registratie, gemiddeld meer dan 10 jaar. De infectieziekten waartegen geen werkzame vaccins bestaan zijn hierbij niet meegerekend. Het kostte Calmette en Guérin destijds 13 jaar om het BCG-vaccin tegen tuberculose te ontwikkelen. Voor de ontwikkeling van vaccins tegen griep bestaat een aparte procedure die productie in ongeveer een half jaar mogelijk maakt. Dat zagen we bij de dreigende uitbraak van een pandemisch H1N1 influenzavirus in 2009; binnen 6 maanden was er voldoende vaccin beschikbaar. Bij de ebola-uitbraak van 2014 zijn binnen een jaar vaccins ontwikkeld.¹

**Hier stond in het
gedrukte tijdschrift
een advertentie**

GROEPSIMMUNITEIT

▲ Figuur 2 – Populatie-immuniteit (herd immunity). Is in een bepaalde populatie een vaccinatiegraad van >95% bereikt, dan beschermt de gevaccineerde populatie de niet-gevaccineerden.¹

8 WANNEER SPREKEN WE VAN GROEPS-IMMUNITEIT?

Bij een vaccinatiegraad van boven de 95% is de kleine minderheid van de bevolking die niet gevaccineerd is of bij wie het vaccin niet werkzaam is

geweest, beschermd door populatie-immuniteit. Een afname van de vaccinatiegraad kan echter leiden tot een nieuwe uitbraak van de ziekte. Zo neemt het risico op een uitbraak van een mazelen-epidemie enorm toe wanneer de vaccinatiegraad daalt tot onder 90%. Op den duur kan vaccinatie leiden tot volledige eradicatie (uitroeiing) van een

WAAR RICHTEN VACCINS TEGEN COVID-19 ZICH OP?

De vaccins tegen covid-19 die het verst in ontwikkeling zijn, richten zich op een oppervlakte-eiwit van het virus, het spike-eiwit. Dit eiwit speelt een sleutelrol bij het binnendringen van cellen. Het idee is dat antilichamen tegen het spike-eiwit dat verhinderen (zie figuur 3). Het spike-eiwit kan op verschillende manieren worden geproduceerd zonder dat er met infectieus virus hoeft te worden gewerkt. De 3 meest veelbelovende platformen zijn:

Recombinante vectorvaccins

In recombinante vectorvaccins wordt gebruikgemaakt van een dragervirus: een virus dat met behulp van DNA-technieken zo is aangepast dat het ongevaarlijk is (vaak door te zorgen dat het niet meer kan repliceren). Het dragervirus bevat daarnaast de erfelijke informatie voor een eiwit van een ander virus, in dit geval SARS-CoV-2. De meeste van dit type vaccins tegen covid-19 maken gebruik van het adenovirusplatform. Adenovirussen zijn veelvoorkomende en ongevaarlijke verkoudheidsvirussen. Het ebolavaccin is een voorbeeld van een recombinant vectorvaccin. Er zijn vele covid-19-vaccins in ontwikkeling, maar het vaccin dat waarschijnlijk als eerste op de markt komt (Oxford/Astra Zeneca) is eveneens een recombinant vectorvaccin.

Subuniteiwitvaccins

In tegenstelling tot geïnactiveerde vaccins die een heel virus bevatten, bestaan subuniteiwitvaccins uit specifieke viruseiwitten. Eenmaal in het lichaam veroorzaken deze eiwitten een immuunrespons. Om een goede immuunrespons te veroorzaken wordt er meestal een adjuvant toegevoegd. Dit adjuvant, waarvan er veel bestaan, zorgt ervoor dat de immuunrespons sterk genoeg is om bescherming te geven, of van het geschikte type is om te werken tegen het gekozen virus. Het eerste subuniteiwitvaccin was het hepatitis B-vaccin dat in 1981 op de markt kwam. Het is dus een techniek die zich in de loop der jaren goed bewezen heeft. Ook het huidige kinkhoestvaccin is een subuniteiwitvaccin.

RNA/DNA-vaccins

RNA- en DNA-vaccins berusten op de ontdekking dat na inspuiten van DNA of RNA, in dit geval coderend voor het spike-eiwit, het eiwit door het menselijk lichaam wordt aangemaakt, waarna het immuunsysteem afweer tegen dit eiwit ontwikkelt. Het grote voordeel van deze technieken is dat de vaccins veel gemakkelijker in grote hoeveelheden te produceren zijn dan de meer klassieke vaccins. Het nadeel is dat deze nieuwe technieken tot op heden nog niet hebben geleid tot een vaccin dat tot de markt is toegelaten.³

**Hier stond in het
gedrukte tijdschrift
een advertentie**

VACCINPLATFORMEN EN HET IMMUNUSYSTEEM

▲ Figuur 3 - De basis van de verschillende vaccinplatformen en wat ze aan het immuunsysteem laten zien. (Figuur is afkomstig uit The Economist, 16-04-2020.)⁶

ziekte, zoals gebeurd is bij pokken.⁴ (Zie figuur 2.) Voor covid-19 is berekend dat de vaccinatiegraad tegen de 70% moet zijn om groepsimmunitet te bereiken, al dan niet door vaccinatie. Bij griep is de streefwaarde ongeveer 80%.

9 HOE WORDEN VACCINS TOEGEDIEND?

Nagenoeg alle vaccins worden intramusculair toegediend. Daarom ter herinnering een kort stappenplan voor een intramusculaire injectie:

- Ontbloot de injectieplaats en laat knellende kleding losmaken of uittrekken.
- Fixeer de injectieplaats tussen duim en wijsvinger en trek de huid daarbij strak. Verschuif tevens de

huid iets ten opzichte van het onderhuidse bindweefsel.

- Doorsteek de huid snel en loodrecht.
- Injecteer het vaccin volledig.
- Trek de lege spuit terug met een snelle beweging.
- Plaats het beschermkapje niet meer terug op de naald.
- Bescherm de naald conform de gebruiksaanwijzing van het veiligenaaldsysteem.
- Ontkoppel direct naald en spuit met behulp van de naaldencontainer of gooi spuit en naald als geheel in de naaldencontainer (afhankelijk van de afspraken binnen de organisatie).
- Vaccinflacon en spuit kunnen na gebruik bij het huishoudelijk afval.⁵

Met dank aan Ben van der Zeijst, emeritus hoogleraar vaccins en vaccinatie aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

LEERBOEK IMMUNOLOGIE WINNEN?

De tekst uit dit artikel is grotendeels overgenomen uit het Leerboek Immunologie van G.T. Rijkers.

Wil je dit boek winnen? Stuur een mail naar Nursing@bsl.nl o.v.v. Leerboek Immunologie. En omschrijf in je mail waarom jij het boek graag wilt hebben. Nursing verloot 5 exemplaren.

Noten

- 1 Rijkers GT, Leerboek Immunologie, Houten, BSL, 2016.
- 2 www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/passieve-immunisatie-bij-covid-19/volledig.
- 3 www.knvm.org/vaccinologie/covid-19.
- 4 www.lareb.nl > databank > griepvaccin.
- 5 www.Rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinatietechniek.
- 6 Koninklijke Nederlandse Vereniging van Microbiologie: KNVM.org/vaccinologie.