

Duiding nieuwsbericht snel dalende antistoffen in herstelde COVID-19 patiënten

Recent uitgevoerde studies bij personen na een doorgemaakte klinische of subklinische COVID-19 infectie in het Verenigd Koninkrijk (ref.1, (65 deelnemers)) en Duitsland (ref. 2, (9 deelnemers)), waarop de recente persberichten zijn gebaseerd, tonen aan dat door SARS-Cov-2 virus opgewekte antistoffen na ongeveer 2 maanden een behoorlijke daling laten zien van het antistof niveau, en van de functionaliteit van deze antistoffen (virus neutralisatie). Eerder ook gezien in een Chinese studie (ref. 3, (74 patiënten))

Kern boodschap:

- Afname van de hoeveel antistoffen in het bloed is een eerste indicatie dat de immuniteit afneemt maar het betekent niet dat deze persoon niet meer beschermd is. Hiervoor is meer onderzoek over een langere periode na infectie en naar de kwaliteit van de antistofrespons nodig.
- We weten op dit moment nog niet goed hoeveel en welk type antistoffen in het bloed correleren met bescherming tegen een infectie, tegen ziekte en/of tegen transmissie naar anderen.
- Naast antistoffen in het bloed zijn ook andere verdedigingslinies van het aangeleerde immuunsysteem belangrijk bij bescherming tegen een volgende infectie. Dit zijn bijvoorbeeld antistoffen van een type dat niet in het bloed maar lokaal in de slijmlaag van de bovenste luchtwegen zit (neus), maar ook cellulaire immuniteit (T-cellen) voor het indirect herkennen en opruimen van virus in lichaamscellen en van al deze linies geheugencellen. Ook de zogenaamde aangeboren afweerlinie waar geen geheugen bij wordt opgebouwd (zg. 'innate' immuniteit) draagt bij aan de bescherming. Hier zijn voor SARS-CoV-2 nog onvoldoende gegevens over.
- Verwachting is – maar dat is nog onvoldoende onderzocht - dat bij nieuw contact met het SARS-CoV-2 virus, zeker wanneer dit snel na de primaire infectie is, de immuunrespons sneller en adequater op gang komt doordat gebruik gemaakt wordt van geheugencellen in het immuunsysteem. De verwachting is dat hierdoor de infectie sneller geklaard wordt, dat de ziekte milder verloopt en dit samengaat met minder besmettelijkheid.

Na een infectie met een virus maakt het lichaam antistoffen aan die specifiek zijn gericht tegen dit virus. Deze antistoffen en dan met name de neutraliserende antistoffen zijn in staat om het virus te neutraliseren waardoor ze geen andere cellen meer kunnen infecteren.

Als iemand voor de tweede keer in aanraking komt met hetzelfde virus zullen de nog in het bloed of lokaal in de slijmlaag van keel/neus aanwezige neutraliserende antistoffen direct het virus kunnen neutraliseren. Daarnaast zullen de geheugencellen van het immuunsysteem het virus direct herkennen en snel meer antistoffen gaan aanmaken gericht tegen dit specifieke virus. Dit gebeurt ook als er op dat moment geen of nog maar heel weinig antistoffen aanwezig zijn.

Van de andere 4 leden van de coronavirusfamilie die een verkoudheid kunnen veroorzaken weten we dat antistoffen snel kunnen dalen en dat mensen meerdere keren geïnfecteerd kunnen raken met hetzelfde virus. Echter we weten ook uit studies dat ze bij een volgende infectie minder/korter virus uitscheiden en mildere symptomen hebben.

Doordat we nu zien dat na een infectie de antistoffen tegen het SARS-CoV-2 virus snel dalen is het van belang dat bij de COVID-19 vaccins die nu in ontwikkeling zijn gekeken wordt naar:

- De duur van de (vooral de neutraliserende) antistof respons, hoe lang blijven antistoffen meetbaar aanwezig
 - Antistof respons na een booster vaccinatie als antistoffen na 1e dosis te snel dalen
 - Zijn er geheugen B-cellen opgewekt die bij een her-infectie snel antistoffen kunnen maken
 - Is er sprake van een specifieke T-cel respons na vaccinatie, en blijven geheugen T-cellen meetbaar
 - Wat is de Immune respons na booster vaccinatie(s), hogere antistof concentraties en/of langer aanwezig
1. Seow and Doores 2020. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in 1 SARS-CoV-2 infection. MedRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.09.20148429v1.full.pdf>
 2. <https://www.muenchen-klinik.de/infektionen-immunsystem-immunkrankheit/coronavirus/>. Wendtner et al. 2020, unpublished, <https://www.thelocal.de/20200713/german-research-suggests-infection-offers-little-immunity-to-coronavirus>
 3. Long 2020. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.
 4. Nature Medicine; <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
 5. WHO <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19> > "Immunity passports" in the context of COVID-19
 - 6.

Annex 1

Beschermende immuniteit tegen COVID-19

Alle COVID-19 kandidaat vaccins zijn ontworpen om immuniteit op te wekken die beschermend is tegen infectie en/of ziekte veroorzaakt door het nieuwe coronavirus, SARS-CoV-2. Immuniteit gaat over hoe het lichaam zich verdedigt tegen ziekmakers zoals virussen en bacteriën. Daarbij maakt het lichaam gebruik van een complex systeem van aangeboren en aangeleerde immuniteit. Er zijn verschillende typen immuuncellen die een rol spelen bij het bestrijden van een ziekteverwekker. De cellen van het **aangeboren immuunsysteem** reageren snel en algemeen op ziekmakers. De cellen van het **aangeleerde immuunsysteem** reageren traag maar zijn heel specifiek, omdat ze zich ontwikkelen in reactie op bepaalde ziekteverwekkers. Ze vormen verschillende verdedigingslinies en hebben geheugen. Hierdoor kunnen ze bij een volgende ontmoeting met de ziekmaker snel en krachtig reageren waardoor je niet of minder ziek wordt. Op dit principe van geheugen is vaccinatie gebaseerd. Vaccins laten het lichaam alvast op een veilige manier kennismaken met een ziekmaker zodat er beschermende aangeleerde geheugencellen worden gevormd.

Antistofproductie (korte en lange termijn)

Alle kandidaat vaccins tegen COVID-19 richten zich minimaal op het opwekken van antistofproductie tegen het oppervlakte eiwit van het virus, het Spike eiwit, of tegen het receptor-bindende deel ervan. Dat betekent dat alle COVID-19 kandidaat vaccins minimaal het Spike eiwit (of de genetische code ervoor) in het lichaam brengen. Het Spike eiwit zit op de buitenmantel van het coronavirus en verschafft het virusdeeltje toegang tot lichaamscellen, via binding aan de zogenaamde ACE2 cel receptor. Antistoffen tegen het Spike eiwit zijn een, naar verwachting, *onmisbare aangeleerde verdedigingslinie* waarvan in testen aangetoond kan worden dat ze vrije virusdeeltjes aan hun spikes kunnen vastgrijpen, binding aan de lichaamscel receptoren verhinderen en zo infectie van cellen voorkomen. De aangeleerde immuuncellen die verantwoordelijk zijn voor de antistofproductie en voor het aangeleerde geheugen daarvan zijn zogenaamde B-cellen.

Deze B-cellen moeten op een goede manier 'aanleren' om effectieve antistoffen te maken. Een ongewenste uitkomst van vaccinatie zou productie van te weinig of te zwak bindende antistoffen zijn. Hierop heeft het vaccin-ontwerp invloed: sommige vaccin-ontwerpen (of technologieën of platforms) stimuleren B-cellen beter tot de juiste antistofproductie dan anderen. Het is nog niet bekend of antistofproductie tegen het Spike eiwit alleen genoeg is om mensen te beschermen tegen COVID-19, of dat daarbij ook antistoffen tegen andere onderdelen van het virus nodig zijn. De geïnactiveerde en levend-verzwakte vaccin-ontwerpen brengen behalve het Spike eiwit ook alle andere SARS-CoV-2 eiwitten het lichaam binnen. Dit levert een bredere *specificiteit* op en daardoor mogelijk betere basis voor bescherming. Slechts enkele andere kandidaat-COVID-19 vaccins bevatten naast het Spike eiwit nog een tweede SARS-CoV-2 eiwit.

T-cel immuniteit: het helper T-cel type en het cytotoxische T-cel type

Een belangrijke tweede verdedigingslinie van het aangeleerde immuunsysteem is celgemedieerde immuniteit. Dit stelt ons lichaam in staat om virusdeeltjes te doden die erin geslaagd zijn om lichaamscellen binnen te dringen en daardoor onbereikbaar zijn voor antistoffen. De aangeleerde immuuncellen die verantwoordelijk zijn voor celgemedieerde immuniteit zijn zogenaamde T-cellen. T-cellen herkennen lichaamscellen die vol virus zitten aan kleine brokstukjes van viruseiwitten die in de lichaamscel worden geknipt en naar het celoppervlak worden gebracht en daar gepresenteerd. Er zijn twee typen T-cellen met elk een essentiële functie in de afweer tegen virussen:

- T-cellen van het helper-T-cel type herkennen brokstukjes van viruseiwitten die van buiten de cel worden opgenomen en helpen andere aangeleerde immuun cellen zoals B-cellen en T-cellen van het cytotoxische type bij hun verdediging.
- T-cellen van het cytotoxische T-cel type herkennen brokstukjes van viruseiwitten die in de cel aangemaakt worden en zijn in staat om virus dat verstopt zit in cellen, met cel en al, af te doden.

COVID-19 vaccin ontwerpen gebaseerd op *subunit*, geïnactiveerd virus, en lipide-nano- of virusachtige deeltjes zullen naast de antistofproductie ook de helper T-cel verdedigingslinie op gang brengen, gericht tegen brokstukjes van het eiwit/de eiwitten dat door het vaccin het lichaam in wordt/worden gebracht. De andere vaccinconcepten die de genetische code voor SARS-CoV-2 eiwitten afleveren in lichaamscellen, in de vorm van een replicerende of niet (zwak) replicerende virale vector, levend verzwakt virus, of RNA- en DNA-vaccins, zullen de eiwitten in de lichaamscellen laten maken waardoor er ook SARS-CoV-2 specifieke T-cel immuniteit van het cytotoxische T-cel type kan worden aangeleerd. Het hebben van deze verdedigingslinie kan veel voordeel hebben in het opruimen van het virus, nadat er toch infectie is opgetreden.