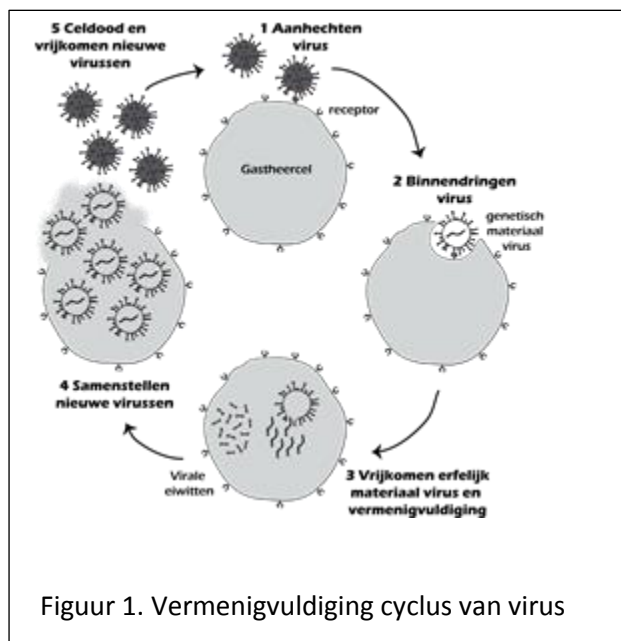


Wat moeten we verwachten qua mutaties en wat betekent dat voor onze samenleving qua vaccins (jaarlijkse prik)?

Op dit moment zijn er verschillende varianten, i.e. mutanten van het SARS-Cov-2 virus in omloop. Er zijn in ieder geval 4 mutanten geïdentificeerd die aanleiding geven tot zorg ('variants of concern' zijn: alpha; voorheen Britse variant, beta; voorheen Zuid-Afrikaanse variant, gamma; voorheen Braziliaanse variant en delta; voorheen Indische variant). Daarnaast zijn er meerdere 'variants of interest', die nauwlettend in de gaten worden gehouden.

Maar wat houdt een mutatie in en wat zijn de gevolgen? Alle virussen muteren voortdurend. Een



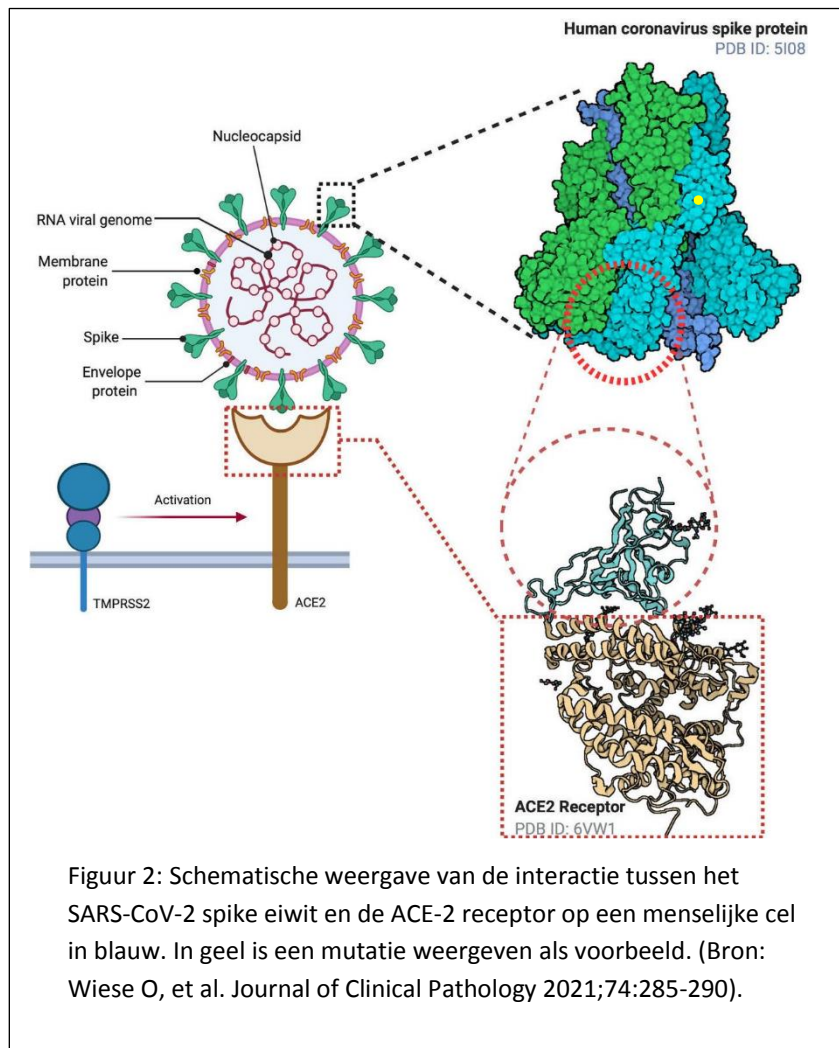
Figuur 1. Vermenigvuldiging cyclus van virus

virus is volkomen afhankelijk van de gastheer cel om zich te vermenigvuldigen (Figuur 1). Het SARS-CoV-2 virus bevat RNA als genetische code. Het RNA is onderverdeeld in genen, die bepalen hoe de viruseiwitten eruit zien. Op het moment dat het virus onze cellen infecteert, komt het virus RNA vrij in de cel. Helaas kunnen onze cellen niet goed onderscheid maken tussen ons eigen RNA en het virus RNA. Als gevolg hiervan worden onze cellen door het virus 'gekaapt' en gaan de cellen virussen produceren.

Tijdens deze productie wordt het virus RNA eindeloos vaak gekopieerd en hierdoor kunnen foutjes ontstaan. Dat er varianten ontstaan is dus geen verrassing, maar te

verwachten. Omdat het RNA bepaalt hoe de eiwitten eruit zien, kunnen hierdoor ook de eiwitten veranderen. Een eiwit is opgebouwd uit verschillende bouwstenen, de aminozuren. Dit is ook te vergelijken met een 3-dimensionaal kralensnoer (= eiwit) met verschillende kralen (de aminozuren) (Figuur 2). Als er een mutatie optreedt, kan er een aminozuur veranderen. Dit is een willekeurig proces. Meestal veranderen de eigenschappen van een virus niet. Soms geeft deze verandering een evolutionair nadeel, als bv het virus door de mutatie minder goed aan onze cellen kan aanhechten. Deze varianten verdwijnen meestal. Soms geeft de mutatie juist een evolutionair voordeel, bv omdat het virus makkelijker de cellen kan binnendringen en daardoor besmettelijker wordt. Ook kan het zijn dat de verandering er toe leidt dat de mutant minder gevoelig is voor (onderdelen van) ons afweersysteem. Er zit echter wel een grens aan het aantal mutaties. Als het virus te erg verandert, verliest het zijn eigenschappen. Het is nog niet duidelijk waar deze grens ligt. Aangezien er overlap in

dezelfde mutaties zit bij de huidige 'variants of concern', is het ook mogelijk dat dit al de belangrijkste veranderingen zijn.



Figuur 2: Schematische weergave van de interactie tussen het SARS-CoV-2 spike eiwit en de ACE-2 receptor op een menselijke cel in blauw. In geel is een mutatie weergegeven als voorbeeld. (Bron: Wiese O, et al. Journal of Clinical Pathology 2021;74:285-290).

Alle vaccins die in Nederland worden gebruikt, richten zich op het opwekken van een afweerreactie tegen het spike eiwit van het SARS-CoV-2 virus. Dit is een brede respons. Er worden antistoffen gemaakt die kunnen binden aan het spike eiwit. Gelukkig zijn dit verschillende antistoffen, die allemaal aangrijpen op verschillende plekken op het spike eiwit. Mocht het zo zijn dat een antistof precies bindt op een plek die gemuteerd is, dan zal deze niet meer binden. Maar er zijn ook antistoffen die op een andere plek binden. Het is inmiddels duidelijk dat er een hogere concentratie van antistoffen nodig is om mutanten onschadelijk te maken (omdat een aantal antistoffen niet meer zullen

binden). Dit geeft het belang aan van de 2^e prik bij de Pfizer, Moderna en AstraZeneca vaccins, omdat hierdoor de hoeveelheid antistoffen met een factor 10 kan toenemen. Het Janssen vaccin is zo ontwikkeld dat 1 prik voldoende bescherming geeft. Behalve antistoffen worden er ook afweercellen (T cellen) geproduceerd die virus-geïnfecteerde cellen onschadelijk kunnen maken. T cellen blijken veel minder gevoelig voor mutaties.

Vooralsnog is het zo dat alle in Nederland gebruikte vaccins nog steeds voldoende bescherming bieden tegen alle mutanten. Ze zijn weliswaar iets minder effectief om te voorkomen dat mensen ziek worden, maar ze zijn nog steeds bijzonder effectief om te voorkomen dat mensen ernstig ziek worden, i.e. in het ziekenhuis moeten worden opgenomen of overlijden.

Het is niet uit te sluiten dat er een keer een mutant ontstaat waar de vaccins niet voldoende tegen beschermen, zodat deze aangepast moeten worden. Dit hangt ook af van de mate en snelheid waarin wereldwijd wordt gevaccineerd. Hoe meer mensen besmet zijn, hoe meer vermenigvuldigingen en hoe groter de kans op mutaties. Het is daarom ook in ons eigen belang dat de lagelonenlanden toegang krijgen tot de vaccins.

Gezien de effectiviteit van de vaccins tegen de huidige mutanten is het echter vooralsnog niet te verwachten dat er jaarlijks een nieuw vaccin moet worden gegeven (zoals bij de griep prik, omdat het griepvirus veel veranderlijker is dan het SARS-CoV-2 virus).

Noodzaak van boosters van vaccins, hoe vaak en kiezen voor welk type vaccin in relatie tot immuun opbouw.

Omdat het SARS-CoV-2 virus een nieuw virus is, hebben de meeste mensen nog geen natuurlijke afweer opgebouwd. Vaccinatie dient om deze afweer zo snel mogelijk bij zoveel mogelijk mensen op te bouwen. Bijkomend voordeel is dat mensen niet de infectie hoeven door te maken om deze bescherming te krijgen. Een ander voordeel van vaccins is de mogelijkheid om boosters te geven, die een betere, sterkere en waarschijnlijk een langdurigere afweerreactie teweeg brengen. Helaas is het niet te voorspellen wanneer het afweersysteem goed genoeg is. Twintig jaar geleden was bv het advies bij de Hepatitis A vaccinatie dat de 1^e prik één jaar bescherming gaf en de 2^e tien jaar. Inmiddels wordt aangegeven dat de 2^e prik 30 jaar bescherming geeft, omdat twintig jaar later is gebleken dat de bescherming nog steeds aanwezig is. Dit wordt alleen duidelijk met het verstrijken van de tijd. Dit gegeven maakt het lastig om te voorspellen óf en hoe vaak er extra boosters nodig zijn tegen het SARS-CoV-2 virus. Op dit moment zijn er nog geen aanwijzingen dat de afweer aan het afnemen is, maar het is ook nog niet zo lang geleden dat de eerste mensen gevaccineerd zijn.

Het is in elk geval een bekend probleem dat mensen met een slecht functionerend afweersysteem minder goed reageren op vaccinaties. Op dit moment wordt daarom onderzocht of mensen met een niet goed functionerend afweersysteem (i.e. door immuundeficiëntie of afweer onderdrukkende medicijnen) baat hebben bij een 3^e prik. Of dit ook nodig is bij andere kwetsbare populaties (bv mensen op de grieprijlijst) is nog niet duidelijk. Dit hangt ook af of er nieuwe mutanten komen. Het is belangrijk om dit nauwlettend in de gaten te houden, zodat op tijd kan worden gereageerd wanneer er nieuwe informatie beschikbaar komt. Het moment waarop het aantal besmettingen toeneemt onder gevaccineerde mensen, is het moment dat de bescherming van de vaccins aan het afnemen is en boosters nodig zijn. Mocht de meerderheid van de besmettingen komen door eenzelfde (nieuwe) mutant, dan is een booster met een aangepast vaccin nodig.

Alle vaccins zijn zeer effectief om te voorkomen dat mensen ernstig ziek worden en voorkomen vergelijkbaar ziekenhuisopname en/of overlijden. Het voorkomen van ziekenhuisopnames en overlijdens is altijd het speerpunt geweest van het beleid. Milde ziekte hoeft geen probleem te zijn. De mRNA vaccins zijn echter iets effectiever om ervoor te zorgen dat mensen helemaal niet ziek worden.

Samenvattend: vooralsnog lijken alle vaccins voldoende bescherming te geven tegen alle huidige 'variants of concern'. Het is niet te voorspellen hoe lang de bescherming duurt. Daarmee is het lastig om in te schatten of en wanneer boosters nodig zijn. Hetzelfde geldt voor nieuwe mutanten. Het is zeker niet uit te sluiten dat deze ontstaan, maar het is ook geen zekerheid. Wereldwijde monitoring is een belangrijk wapen om op tijd te kunnen ingrijpen. Wanneer er een toename is in het aantal besmettingen bij gevaccineerde mensen, is het tijd voor een booster. Mochten dit vooral besmettingen met een (nieuwe) prevalentie stam, dan is het verstandig om het vaccin aan te passen aan de nieuwe mutant.