

Covid-19 & vaccinatie

Alexia Degraeuwe

Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Brussel

De middagsessie van de *Belgian Dermatology Days* op zaterdag 6 maart ging over twee actuele onderwerpen: eerst waren er drie presentaties over 'covid-19 en vaccinatie' door Johan Neyts (KU Leuven), Reinhart Speeckaert (UGent) en Martine Grosber (VUB) en vervolgens een presentatie van Philippe Jorens (UZ Antwerpen) over hormoonverstoorders in het dagelijkse leven.

EEN OVERZICHT VAN DE VACCINS TEGEN HET SARS-COV-2

Johan Neyts, viroloog aan de KU Leuven, beschrijft de zware tol die de wereld aan de coronapandemie heeft betaald. De eerste gevallen deden zich voor in september 2019 in de Chinese stad Wuhan. Op 5 maart 2021 waren wereldwijd minstens 2,5 miljoen mensen gestorven aan covid-19. De pandemie kan enkel worden beteugeld door de ontwikkeling van vaccins en specifieke antivirale middelen.

Vaccinatie heeft als doel het aantal infecties en vooral het aantal zware gevallen daarvan, ziekenhuisopnames en sterfgevallen te verlagen. De Wereldgezondheidsorganisatie kondigde aanvankelijk de eerste vaccinatiecampagnes aan voor de zomer van 2021. Er zijn ondertussen echter al enkele vaccins te verkrijgen (**Tabel 1**) en de vaccinatie is eerder kunnen starten dan verwacht, namelijk al in december 2020. Daarnaast zijn er nog tal van andere vaccins met verschillende werkingsmechanismen en protocollen in (pre) klinische ontwikkeling.

De vaccins die nu worden gebruikt, zijn veilig en doeltreffend. mRNA-vaccins zijn gebaseerd op een nieuwe technologie, meer bepaald transport van

mRNA in een capsule van nanopartikels van lipiden naar de cellen. De spiercellen nemen het mRNA op en hun machinerie maakt dan het stekeleiwit (spike-proteïne) van het SARS-CoV-2 aan. Die stekeleiwitten worden dan afgescheiden en gefagocyteerd door antigeenpresenterende cellen. Die laatste zetten een immuunrespons in gang, waarin T- en B-lymfocyten meespelen. B-lymfocyten synthetiseren antistoffen die specifiek zijn gericht tegen het stekeleiwit en dankzij die antistoffen zullen gevaccineerde mensen de ziekte niet oplopen (1). Het is belangrijk de patiënten gerust te stellen wat mRNA-vaccins betreft: het mRNA-molecuul is weinig stabiel, wordt snel afgebroken en wordt niet opgenomen in ons DNA.

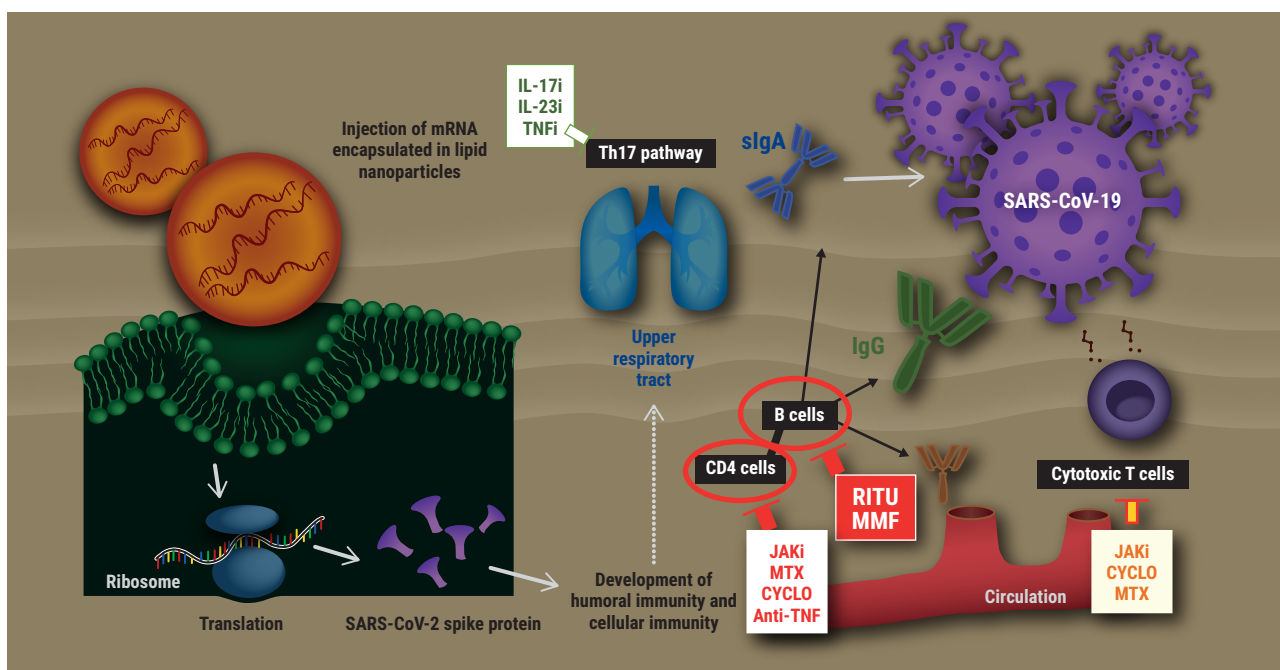
Er zijn drie grote varianten van het SARS-CoV-2 beschreven: de Britse, de Zuid-Afrikaanse en de Braziliaanse. Al die varianten vertonen dezelfde N501Y-mutatie in de DNA-sequentie die codeert voor het stekeleiwit, waardoor het virus besmettelijker wordt. De Zuid-Afrikaanse en de Braziliaanse variant dragen ook de E484K-mutatie, waardoor de huidige vaccins minder doeltreffend zouden zijn.

Om de verspreiding van het virus stil te leggen, moet er een voldoende hoge vaccinatiegraad zijn. Het minimale percentage burgers dat moet worden gevaccineerd, wordt berekend op grond

Tabel 1:

Huidige beschikbare vaccins.

Firma	Type vaccin	Aantal doses	Verwachte werkzaamheid
Moderna®	RNA	2	90-95%
Pfizer-BioNTech®	RNA	2	90-95%
Oxford-AstraZeneca®	Virale vector	2	70-80%
Gamaleya (Sputnik V)®	Virale vector	2	90-95%
Janssen Pharmaceutica - Johnson & Johnson®	Virale vector	1	> 80%
Novavax®	Recombinant eiwit met booster	2	85-90%
Sinovac (CoronaVac)®	Geïnactiveerd virus	2	50-60%



Figuur 1:

Beleid inzake immunosuppressiva en biologische geneesmiddelen die in de dermatologie worden gebruikt na vaccinatie tegen het SARS-CoV-2.

© Reinhart Speeckaert

van de besmettelijkheid van het virus en de werkzaamheid van de vaccins. Gezien het opduiken van besmettelijkere varianten zijn dus zowel zeer effectieve vaccins als een voldoende hoge vaccinatiegraad nodig.

Er bestaan verschillende strategieën om een einde te maken aan de pandemie: ontwikkeling van specifieke antivirale middelen, nieuwe vaccins tegen nieuwe varianten en vaccins met eenzelfde werkingsmechanisme als dat van het vaccin tegen gele koorts. Dat laatste vaccin verzekert een levenslange immunisatie na één enkele dosis. Op korte termijn moeten we de burgers motiveren om zich te laten vaccineren. Vaccinatie zal waarschijnlijk niet worden verplicht, met als gevolg dat er allicht restricties zullen worden opgelegd aan mensen die niet zijn gevaccineerd.

BELEID INZAKE IMMUNOSUPPRESSIVA & VACCINATIE

Reinhart Speeckaert (UGent) heeft gesproken over systemische immunosuppressiva en biologische geneesmiddelen bij patiënten die worden gevaccineerd tegen het SARS-CoV-2. De richtlijnen verschillen van land tot land en naargelang de groep van experts. Ze zijn gebaseerd op studies naar de respons op vaccinatie met andere vaccins zoals het griep- en het pneumokokkenvaccin bij patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva.

Vaccinatie bewerkstelligt een beschermende immuniteit tegen het stekeleiwit van het nieuwe coronavirus. De humorale immuniteit biedt de sterkste bescherming. B-lymfocyten en CD4+-T-lymfocyten synthetiseren specifieke antistoffen die het virus uitschakelen voor het ziek maakt. Aangenomen wordt dat het vaccin doeltreffend is

als het een seroconversie bewerkstelligt, d.w.z. een stijging van een lage titer antistoffen vóór naar een hogere titer na vaccinatie. De cellulaire immuniteit speelt via CD8+-T-lymfocyten een rol bij de immuunrespons bij mensen die al geïnfecteerd zijn geweest met het SARS-CoV-2.

Kennis van de pathofysiologie (**Figuur 1**) helpt ons te beslissen welke geneesmiddelen moeten worden onderbroken en welke kunnen worden voortgezet, ook al bestaat er nog geen gevalideerd protocol *ad hoc*. Rituximab moet 3-6 maanden voor de vaccinatie worden onderbroken omdat er anders wellicht geen antistoffen zullen worden gevormd (depletie van de B-lymfocyten). Mycophenolaat mofetil zal de respons op het vaccin eveneens belemmeren en zou moeten worden onderbroken, maar we weten niet hoelang.

Ciclosporine en methotrexaat hebben een korte halfwaardetijd. De respons op vaccinatie zou verminderd zijn, maar zou toch nog volstaan als de behandeling wordt voortgezet. Onderbreking van de behandeling gedurende 2 weken na de vaccinatie kan bevorderlijk zijn voor de seroconversie. JAK-remmers werken ook in op de lymfocyten en de respons op de vaccinatie zal dus allicht minder goed zijn. Een onderbreking van 2 weken verandert daar echter niets aan.

TNF-alfa-antagonisten mogen in principe niet worden stopgezet omdat de huidziekte dan weer zou kunnen verergeren. De toedieningsfrequentie mag niet worden verlaagd (behalve voor etanercept). De respons op de vaccinatie zal weliswaar zwakker zijn, maar blijkt toch te volstaan. IL-17- en IL-23-antagonisten mogen worden voortgezet. Ze hebben geen invloed op de respons op de vaccinatie. Sommige experts raden aan 2 weken te wachten tussen de vaccinatie en de injectie van het biologische geneesmiddel, maar de nieuwe richtlijnen stellen dat biologische

Tabel 2:

Beleid bij vaccinatie tegen het SARS-CoV-2 volgens de voorgeschiedenis van de patiënt (3).

Proceed with vaccination	Special precautions	Vaccination contra-indicated
<u>Patient history</u> • Personal history of atopy • Local reaction to vaccines • NSAID hypersensitivity • Family history of allergies	<u>Patient history</u> • Anaphylaxis to different drug classes • Anaphylaxis to vaccine • 'Idiopathic' anaphylaxis • Mast cell disorder	<u>Patient history</u> • Prior anaphylaxis to same Covid vaccine • Prior anaphylaxis to component (e.g. polyethylene glycol)
<u>Action</u> • Standard vaccination	<u>Action</u> • Consider referral to allergologist • Assess polyethylene glycol allergy • 30 minutes observation period • No data regarding pretreatment	<u>Action</u> • Consider referral to allergologist • Do not use the same Covid vaccine • Use different vaccine if available

geneesmiddelen moeten worden voortgezet bij vaccinatie om het beleid te vereenvoudigen. Er is wat twijfel over IL-17-antagonisten. Die zouden de immuniteit in de slijmvliezen kunnen verminderen. De IgA-antistoffen worden immers via de Th17-signalisatieweg naar de bovenste luchtwegen gevoerd, maar de immuniteit die wordt geboden door IgA, is niet van kapitaal belang. Na intramusculaire injectie van het vaccin worden trouwens weinig IgA gevormd. Omalizumab en dupilumab kunnen gerust worden voortgezet.

Tot besluit: alle huidige vaccins zijn niet-levende vaccins en kunnen worden voorgeschreven bij patiënten die immunosuppressiva krijgen. Als men overweegt een biologisch geneesmiddel te starten, hoeft die beslissing in principe niet te worden uitgesteld, behalve misschien voor TNF-alfa-antagonisten. Rituximab moet worden onderbroken om het lichaam de mogelijkheid te bieden om op het vaccin te reageren, maar voor de andere immunosuppressiva en biologische geneesmiddelen is er nog discussie over de vraag of ze al dan niet mogen worden voortgezet. De beslissing moet in overleg met de patiënt worden genomen, rekening houdende met de voordelen en de risico's.

ALLERGIE VOOR VACCINS

Een sociologisch onderzoek leert dat Europeanen zich vooral zorgen maken over de veiligheid van vaccins. Er heerst een zeker wantrouwen tegen vaccins tegen het SARS-CoV-2. In dat kader gaf **Martine Grosber** (VUB) een uiteenzetting over allergie voor vaccins.

Allergie voor vaccins is veel minder frequent dan de andere bijwerkingen. Anafylaxie treedt zeer zelden op. De diagnose wordt gesteld met de criteria van Sampson. Een allergie moet worden onderscheiden van een vagale flauwte. Anafylaxie na vaccinatie tegen het SARS-CoV-2 is zeer zeldzaam (prevalentie van 4,7 per miljoen doses met het vaccin van Pfizer en 2,5 per miljoen doses van het vaccin van Moderna) (2). De allergie manifesteert zich altijd binnen 30 minuten na injectie en tot nu toe werd er geen enkel sterfgeval gerapporteerd.

Welke patiënten dreigen een ernstige reactie te ontwikkelen na vaccinatie tegen het SARS-CoV-2 en welke voorzorgen moeten we nemen (**Tabel 2**)?

Noch atopie noch een voorgeschiedenis van plaatselijke reactie op een vaccin is een contra-indicatie. Na toediening van het vaccin wordt een observatie van 15 minuten aanbevolen met toezicht door een arts, die beschikt over adrenaline en een urgentietrouse.

In principe is het vaccin gecontra-indiceerd bij bewezen allergie voor het vaccin of een van de bestanddelen ervan. Eerst moet dan worden gezocht naar een alternatief zonder dat bestanddeel. Het allergeen dat de vermoedelijke oorzaak zou zijn van de gevallen van anafylaxie die zijn gemeld met de vaccins van Pfizer en Moderna, is polyethyleenglycol (PEG). Bij die patiënten wordt het vaccin van AstraZeneca, dat geen PEG bevat, aanbevolen, met een observatie van 30 minuten na injectie.

Patiënten met een mastocytose lopen een hoger risico op een systemische reactie. Na vaccinatie moeten die patiënten gedurende 30 minuten onder toezicht blijven en bij hen is een vaccin te verkiezen waarvan maar één dosis moet worden gegeven. In geval van een voorgeschiedenis van anafylaxie voor een geneesmiddel of een vaccin of een anafylaxie waarvan de oorzaak niet bekend is, is het interessant een allergologisch onderzoek uit te voeren.

In geval van anafylaxie voor het covid-19-vaccin kunnen niet altijd priktests worden uitgevoerd met het vaccin, want elke dosis is kostbaar. Wel worden priktests met PEG, het mogelijke allergeen in de vaccins van Pfizer en Moderna, aanbevolen.

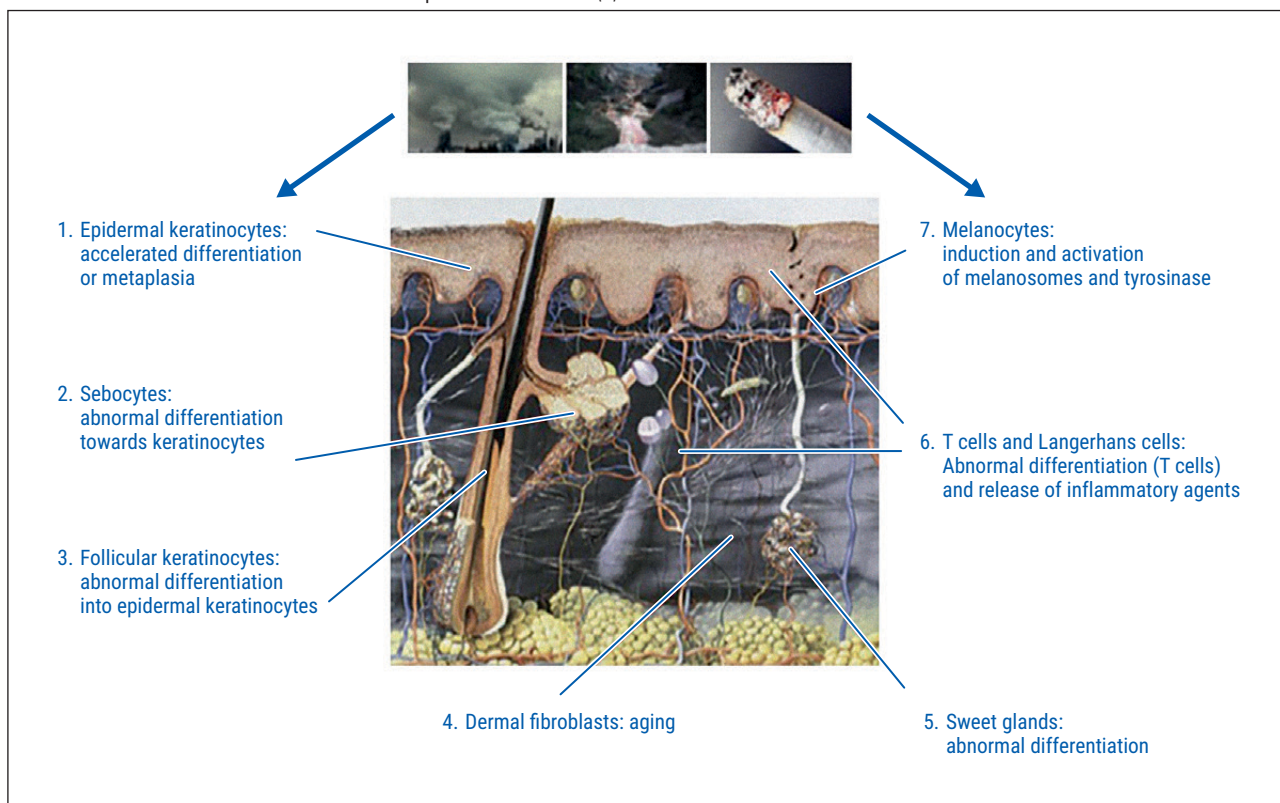
Tot besluit: een gedetailleerde anamnese is belangrijk voor de vaccinatie. Om de patiënt gerust te stellen, kan een evaluatie van risicobatenverhouding van vaccinatie versus die van covid-19 worden overwogen en met de patiënt worden besproken.

HORMOONVERSTOORDERS IN HET DAGELIJKSE LEVEN

Hormoonverstoorders, aldus **Philippe Jorens** (UZ Antwerpen), zijn exogene stoffen die interfereren met de synthese, de secretie, het transport of de

Figuur 2:

effect van verschillende hormoonverstoorders op de huidstructuren (4).



eliminatie van endogene hormonen en die via een agonistische of antagonistische werking de homeostase, de ontwikkeling, de voortplanting of het gedrag verstoren. Er zijn zes mechanismen bekend via dewelke hormoonverstoorders de werking van het menselijk lichaam beïnvloeden: via oestrogenreceptoren, via PPAR γ -receptoren, via een effect op de schildklierfunctie of de werking van de γ -cellen in de pancreas, door interferentie met de adipokines of de differentiatie van de adipocyten.

We onderscheiden twee soorten hormoonverstoorders: persisterende vetoplosbare hormoonverstoorders, die in het vetweefsel worden opgeslagen (vooral polychloorbifenylderivaten, PCB's), en wateroplosbare hormoonverstoorders (vooral ftalaten en bisfenol A), die worden gebruikt in plastic.

Hormoonverstoorders kunnen allerhande huidziektes veroorzaken via verschillende mechanismen (**Figuur 2**): xerose, dyschromie, voortijdige veroudering van de huid, huidkanker, inflammatoire of allergische huidziekte. PCB's kunnen xerose, hyperpigmentatie en chlooracne veroorzaken en ftalaten kunnen een allergische contactdermatitis veroorzaken.

Bronnen van hormoonverstoorders zijn: geneesmiddelen, pesticiden, industriële producten, cosmetica enz. Het lichaam krijgt hormoonverstoorders vooral binnen via de voeding en inhalatie. Intraveneuze medische hulpmiddelen zoals diegene die op de intensive care worden gebruikt, zijn een belangrijke bron van ftalaten.

Hormoonverstoorders dringen veel minder goed in het lichaam via de huid. Het is nog

niet duidelijk of blootstelling van de huid aan een hormoonverstoorder pathogene effecten heeft. Hormoonverstoorders die zijn teruggevonden in producten die op de huid worden gebruikt, zijn ftalaten, bisfenol A, parabenen, perfluorverbindingen, triclosan, aluminiumzouten en uv-filters zoals oxybenzon (5). Het blijft echter belangrijk, aldus nog Philippe Jorens, het gebruik van een zonnecrème aan te raden. De voordelen bij de preventie van huidkanker wegen immers ruim op tegen het mogelijke risico van aanwezigheid van hormoonverstoorders in die producten. De concentraties daarin zijn trouwens laag.

Tot besluit, hormoonverstoorders zijn overal terug te vinden, ook al verbiedt nieuwe regelgeving bepaalde bestanddelen of verlaagt ze de toegestane concentraties. Hormoonverstoorders moeten echter zoveel mogelijk worden vermeden om effecten op het lichaam tegen te gaan. ■

Referenties

1. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020;580(7805):576-7.
2. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021 Feb. Doi: 10.1001/jama.2021.1967.
3. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* 2021;14(2):100517.
4. Ju Q, Zouboulis CC. Endocrine-disrupting chemicals and skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(3):449-57.
5. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16(4):373-83.