

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Beschermt BCG-vaccinatie tegen covid-19?

‘Trained immunity’ inzetten tegen virale infecties

Reinout van Crevel, Jos W.M. van der Meer en Mihai G. Netea

Op dit moment lopen er wereldwijd een aantal klinische trials om te zien of BCG, het aloude vaccin tegen tuberculose, kan beschermen tegen covid-19. In dit artikel schetsen wij kort de achtergrond, de immunologische mechanismen (met name inductie van ‘innate immune memory’ of ‘trained immunity’), en de verdere perspectieven voor het gebruik van BCG tegen virale en andere infecties.

Traditiegetrouw kunnen we in onze immunologische afweer een aangeboren en een adaptieve component onderscheiden, waarbij het immunologisch geheugen wordt toegeschreven aan T- en B-lymfocyten van het adaptieve systeem. Activatie van lymfocyten die één specifiek antigeen herkennen, bijvoorbeeld een eiwit van een micro-organisme, leidt tot de vorming van geheugencellen die bij een volgende ‘ontmoeting’ met dit antigeen een krachtige en specifieke respons genereren, bijvoorbeeld door neutraliserende antistoffen te vormen.

De klassieke vaccinatie is gebaseerd op de inductie van adaptieve immuniteit. Die inductie verloopt weliswaar langzaam – in de loop van weken – maar de vaccinatie met een verzwakt micro-organisme of onderdelen van een micro-organisme leidt uiteindelijk tot een gecontroleerde activatie van het immuunsysteem en het ontstaan van een immunologisch geheugen dat beschermt tegen secundaire infectie met het betreffende micro-organisme. Herhaald aanbieden van het vaccin leidt bovendien tot een sterkere reactie, de zogenoemde boosterreactie.

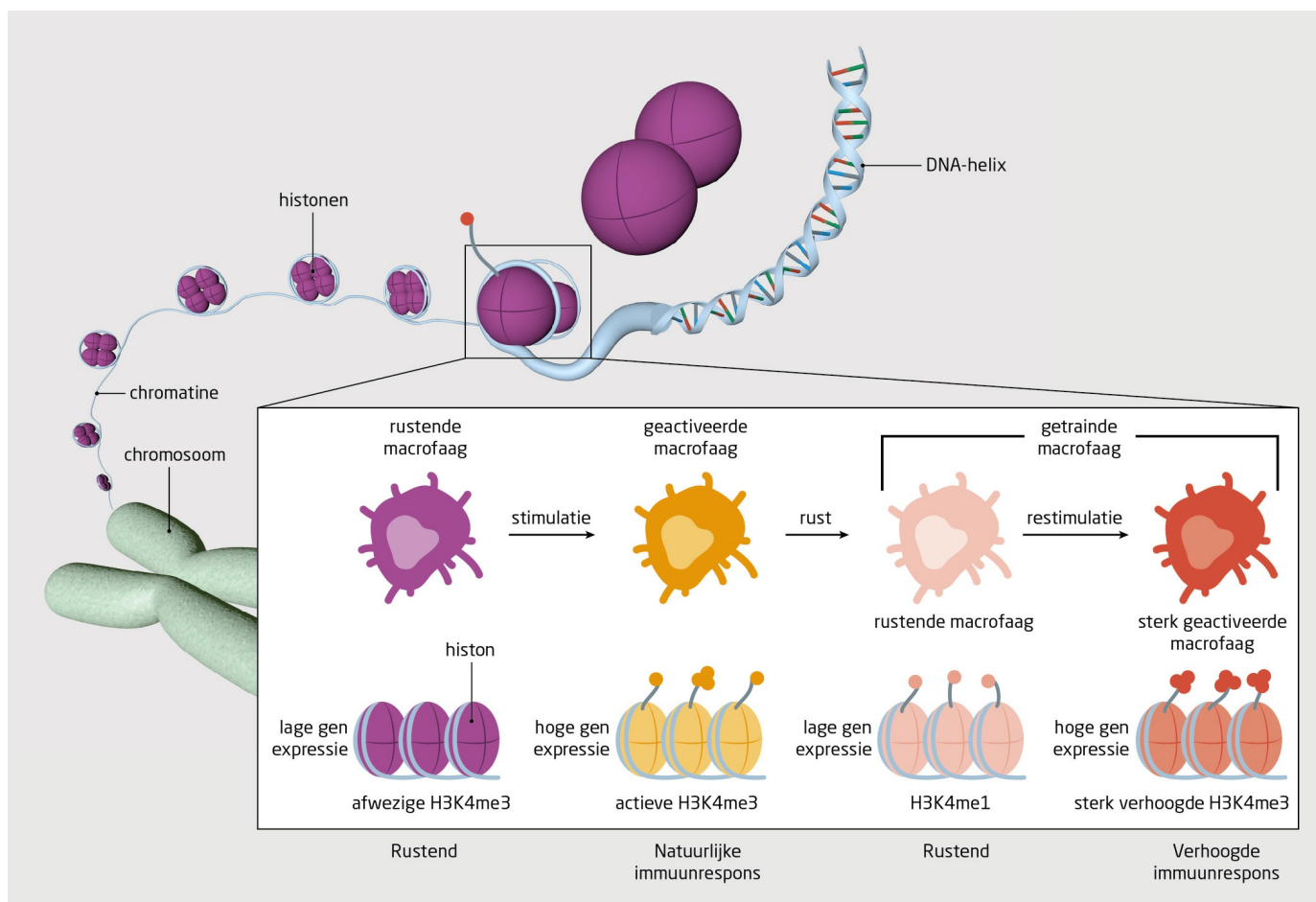
Immunologisch geheugen van de aangeboren component

Cellen van de aangeboren component van de afweer, zoals monocyten, macrofagen, dendritische cellen, neutrofiële granulocyten en ‘natural killer’(NK)-cellen, werd tot voor kort geen immunologisch geheugen toegedicht. Deze cellen herkennen tal van verschillende micro-organismen met een beperkt aantal patroonherkende oppervlaktereceptoren (‘pattern-recognition receptors’), wat leidt tot een snelle activatie van het immuunsysteem.¹ Lange tijd ging men er vanuit dat deze cellen geen ‘lerend vermogen’ hebben, en dat zij bij een volgende blootstelling aan een micro-organisme op precies dezelfde ‘non-specifieke’ manier te werk gaan.

Dit klopt echter niet. Planten en ongewervelde dieren missen een adaptief immuunsysteem, maar beschikken wel over immunologisch geheugen. Het afgelopen decennium is onomstotelijk aangetoond dat de aangeboren afweer ook bij de mens bijdraagt aan het immunologisch geheugen, een mechanisme dat wij ‘trained immunity’ hebben genoemd.² Wij stuitten hier vrij toevallig op toen we de afweer onderzochten bij studenten die voorafgaand aan een coschap in de tropen gevaccineerd werden met BCG, het bijna 100 jaar oude vaccin tegen tuberculose. Opvallend genoeg bleken immuuncellen van deze studenten na de BCG-vaccinatie niet alleen – zoals verwacht – veel sterker te reageren op antigenen van de tuberkelbacil, maar ook op die van allerlei niet-verwante micro-organismen.³ De cellen produceerden veel meer pro-inflammatoire cytokines. Maanden na de vaccinatie bleken circulerende monocyten van de studenten nog steeds in een verhoogde staat van paraatheid te verkeren, met vlottere gen transcriptie dankzij epigenetische veranderingen van de genen die coderen voor diezelfde pro-inflammatoire cytokines.³

Het mechanisme achter ‘trained immunity’

Het precieze onderliggende mechanisme van ‘trained immunity’ door BCG werd in de afgelopen jaren ontrafeld. Zo bleek de epigenetische reprogrammering van de voorlopers van myeloïde cellen in het beenmerg door BCG een heel belangrijk mechanisme. Die reprogrammering zorgt er via chemische veranderingen in de histonen van het chromatine voor dat de transcriptie van cytokinegenen veel makkelijker plaatsvindt.⁴ Dit effect is niet afhankelijk van de aard van de stimulus (figuur).



Figuur
Het mechanisme achter 'trained immunity' van het aangeboren immuunsysteem

In een rustende myeloïde cel van het aangeboren immuunsysteem is het chromatine moeilijk af te lezen voor transcriptiefactoren die de gentranscriptie moeten opstarten. Dat verandert bijvoorbeeld tijdens een infectie, door methylering en acetylering van de histonen. Na bepaalde infecties of vaccinaties, zoals BCG, blijft de methylering van histonen aanwezig tot lang na de eliminatie van het micro-organisme. Bij een nieuwe infectie kunnen de genen waarvan de histonen nog steeds gemethyleerd zijn, veel sneller en sterker reageren met transcriptie en productie van eiwitten die belangrijk zijn voor de afweer, bijvoorbeeld cytokines. Op die manier wordt de afweer versterkt.

Deze epigenetische reprogramming is nauw verweven met metabole veranderingen. Ook andere cellen van het aangeboren immuunsysteem, zoals NK-cellen en neutrofiële cellen, bleken in staat tot zulke veranderingen.⁵ 'Getrainde' cellen bleken niet alleen meer cytokines te produceren, maar bijvoorbeeld ook meer zuurstofradicalen.⁶ We weten nu dat trained immunity niet alleen door BCG geïnduceerd kan worden, maar ook door andere vaccins, zoals het orale poliovaccin en het bof-mazelen-rodehondvaccin (BMR). Microbiële moleculen, zoals bèta-glucanen van schimmels, en ook niet-microbiële moleculen als geoxideerd LDL en urinezuurkristallen kunnen trained immunity opwekken.

Klinische consequenties

Het concept van trained immunity betekent niet alleen een paradigmaverschuiving in de immunologie, het heeft ook belangrijke klinische consequenties. Epidemiologische gegevens suggereren dat trained immunity verantwoordelijk is voor onverwachte niet-specifieke effecten van BCG-vaccinatie.⁷ Zo daalde bij de introductie van BCG voor pasgeboren kinderen in Zweden – nu bijna 100 jaar geleden – de neonatale sterfte veel sterker dan kon worden verklaard door een daling van tuberculose, een effect dat in recente klinische trials in Afrika werd bevestigd.

Direct bewijs voor een antiviraal effect van BCG vonden we in een gecontroleerde studie bij gezonde volwassenen. Daarin leidde BCG-vaccinatie één maand voor vaccinatie met het levende gelekoortsvaccin tot een statistisch significante daling van de hoeveelheid circulerend vaccinvirus.⁸ Een verdere bevestiging vonden wij met Griekse collega's in een klinische trial. In die trial kregen 200 mensen boven de 60 jaar op de dag van ontslag na een ziekenhuisopname een BCG-vaccinatie of een placebo; zij werden gedurende 1 jaar gevolgd. BCG-vaccinatie leidde tot een sterke daling van het aantal infecties, met het sterkste effect op luchtweginfecties van vermoedelijk virale origine (hazardratio: 0,21; $p = 0,01$). Deze effecten hingen samen met de voor trained immunity kenmerkende epigenetische en immunologische veranderingen.⁹

Deze belangrijke studie, onlangs gepubliceerd in *Cell*, vond plaats vóór de covid-pandemie, maar steunt de gedachte dat BCG-vaccinatie ook bescherming zou kunnen bieden tegen infectie met SARS-CoV-2, of de ernst en de sterfte ten gevolge van covid-19 vermindert. Inmiddels loopt er wereldwijd een aantal klinische trials om de vraag te beantwoorden of die gedachte inderdaad klopt. In Nederland zijn in maart en april van dit jaar 1500 gezondheidswerkers en 2000 relatief gezonde ouderen gerandomiseerd voor BCG of placebo.¹⁰ En begin september is in opdracht van het ministerie van VWS een grote klinische trial met BCG van start gegaan bij kwetsbare ouderen in 22 ziekenhuizen, onder leiding van Marc Bonten en collega's van UMC Utrecht.

Een blik vooruit

De uitkomsten van deze klinische trials worden met spanning afgewacht, en er zijn nog veel vragen onbeantwoord. Hoe lang houdt de bescherming aan? Bieden andere vaccins, zoals BMR, wellicht ook bescherming? Kan het effect van BCG op basis van wat we van het mechanisme van trained immunity weten, nog versterkt worden? Dragen verschillen in vaccinatieschema's bij aan uiteenlopende incidentie of ernst van covid-19 in de wereld?

Lopend onderzoek moet op deze en andere vragen antwoorden bieden, maar als BCG via het mechanisme van trained immunity inderdaad – enige – bescherming biedt tegen covid-19, kan dit een belangrijke interventie zijn zolang er geen specifiek vaccin tegen SARS-CoV-2 is. Belangrijk daarbij is te vermelden dat BCG al 100 jaar wordt gebruikt bij pasgeboren kinderen, en dat het ook relatief veilig is gebleken bij patiënten met blaaskanker, die herhaaldelijk doseringen krijgen toegediend die ongeveer 4000 keer hoger liggen dan bij standaardvaccinatie. Bovendien is BCG uiterst goedkoop en nu reeds beschikbaar, al mag het gebruik van BCG tegen tuberculose bij pasgeborenen in risicolanden of in risicogroepen niet in gevaar komen.

Tot slot

Het concept 'trained immunity' heeft bredere implicaties dan mogelijke bescherming tegen infecties, bijvoorbeeld toepassing bij de behandeling van bepaalde maligne of inflammatoire aandoeningen. De respons van patiënten met blaaskanker op blaasspoelingen met BCG lijkt af te hangen van de mate van trained immunity; inductie van trained immunity – al dan niet door BCG – zou ook bij andere maligniteiten een gunstig effect kunnen hebben.

Gerichte remming van trained immunity kan wellicht worden ingezet bij inflammatoire ziekten en misschien zelfs auto-immuunziekten, bijvoorbeeld inflammatoire darmziekten, jicht, lupus erythematoses, sarcoïdose, cardiovasculaire aandoeningen, neurodegeneratieve ziekten of afstoting na orgaantransplantatie. Het huidige en toekomstige wetenschappelijk onderzoek zal de bredere betekenis en therapeutische mogelijkheden van trained immunity helpen bepalen.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5552
- Radboud UMC, afd. Interne Geneeskunde, Nijmegen: prof.dr. R. van Crevel, internist-infectioloog; prof.dr. J.W.M. van der Meer, internist-infectioloog (niet praktiserend); prof.dr. M.G. Netea, internist-infectioloog.
- Contact: R. van Crevel (reinout.vancrevel@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 5 oktober 2020
- Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164:D5552

Literatuur

1. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev.* 2000;173:89-97. [doi:10.1034/j.1600-065X.2000.917309.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.917309.x). [Medline](#)
2. Netea MG, Quintin J, van der Meer JWM. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9:355-61. [doi:10.1016/j.chom.2011.04.006](https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006). [Medline](#)
3. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:17537-42. [doi:10.1073/pnas.1202870109](https://doi.org/10.1073/pnas.1202870109). [Medline](#)
4. Cirovic B, de Bree LCJ, Groh L, et al. BCG vaccination in humans elicits trained immunity via the hematopoietic progenitor compartment. *Cell Host Microbe.* 2020;28:322-34.e5. [doi:10.1016/j.chom.2020.05.014](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.014). [Medline](#)
5. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature.* 2009;457:557-61. [doi:10.1038/nature07665](https://doi.org/10.1038/nature07665). [Medline](#)
6. Joosten SA, van Meijgaarden KE, Arend SM, et al. Mycobacterial growth inhibition is associated with trained innate immunity. *J Clin Invest.* 2018;128:1837-51. [doi:10.1172/JCI97508](https://doi.org/10.1172/JCI97508). [Medline](#)
7. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol.* 2013;34:431-9. [doi:10.1016/j.it.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2013.04.004). [Medline](#)

8. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23:89-100.e5. [doi:10.1016/j.chom.2017.12.010](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010). [Medline](#)
9. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, et al. [Activate: randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly](#). *Cell*. 1 september 2020 (online publ.). [doi:10.1016/j.cell.2020.08.051](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051) [Medline](#)
10. Ten Doesschate T, Moorlag SJCFM, van der Vaart TW, et al; BCG-CORONA study team. Two randomized controlled trials of Bacillus Calmette-Guérin vaccination to reduce absenteeism among health care workers and hospital admission by elderly persons during the COVID-19 pandemic: A structured summary of the study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2020;21:481. [doi:10.1186/s13063-020-04389-w](https://doi.org/10.1186/s13063-020-04389-w). [Medline](#)

Reactie

‘Ik zou mijn hoogbejaarde moeder met BCG laten vaccineren. Ik zou het meteen doen.’

Door: prof. dr. Willem Mulder, Icahn School of Medicine at Mount Sinai (New York) en Technische Universiteit Eindhoven

In theorie zou je de bescherming die jonge mensen tegen covid-19 hebben met het BCG-vaccin ook bij oude mensen kunnen bewerkstelligen, zegt Willem Mulder, hoogleraar aan de Icahn School of Medicine at Mount Sinai in New York en deeltijdhoogleraar precisiegeneeskunde aan de Technische Universiteit Eindhoven. ‘Ik zeg met nadruk “in theorie”, want we weten nog niet of dat in de praktijk ook echt zo werkt, dat wordt op dit moment onderzocht. Het idee is dat kinderen en jongvolwassenen [resistenter](#) zijn tegen een covid-19-besmetting omdat zij nog een maagdelijk “innate” – aangeboren of niet-specifiek – [immuunsysteem](#) hebben. Gedurende het leven raakt het aangeboren immuunsysteem door blootstelling aan allerlei ziekteverwekkers gedempt. De BCG-vaccinatie zorgt er door middel van “trained immunity” voor dat de aangeboren immuunrespons beter wordt; het heft de demping van het immuunsysteem tijdelijk op.’

Moeten we ouderen dan nu al met BCG gaan vaccineren? ‘Al zou het ouderen alleen beter beschermen tegen reguliere luchtweginfecties, zoals de resultaten van de [ACTIVATE-trial](#) hebben aangetoond, dan is dat al winst. Je kunt wel eerst de resultaten van de lopende BCG-trials afwachten, maar dat kost veel tijd en die tijd hebben we niet. Bovendien is het [BCG-vaccin veilig](#): het wordt al 100 jaar wereldwijd bij honderden miljoenen mensen gebruikt en er zitten vrijwel geen nadelen aan, behalve dat het geld kost en het een grote logistieke operatie is. Het zou een overbrugging kunnen vormen tot er een echt coronavaccin beschikbaar is. Ik weet niet precies hoe lang het duurt voordat de BCG-vaccinatie voldoende bescherming biedt, maar ik zou mijn hoogbejaarde moeder met BCG laten vaccineren. Ik zou het meteen doen.’

Reactie

BCG-vaccinatie tegen covid-19: reden voor hoop?

Door prof. dr. Christine Stabell Benn, hoogleraar global health, University of Southern Denmark

In de afgelopen decennia bleek uit [epidemiologische onderzoek](#) dat levend verzwakte vaccins – het BCG-vaccin, het BMR-vaccin en het oraal poliovaccin (OPV) – bescherming bieden tegen een breed scala aan infecties door ‘niet-specifieke effecten’. Zo bleek uit [gerandomiseerd klinisch onderzoek](#) dat de BCG-vaccinatie de neonatale sterfte in Afrika met een derde verminderde. Die daling kon niet verklaard worden door de preventie van tuberculose alleen.

Uit [immunologisch onderzoek](#) van Mihai Netea, Jos van der Meer en collega’s blijkt de BCG-vaccinatie een manier om het aangeboren immuunsysteem te ‘[trainen](#)’. Dit biologische mechanisme biedt een verklaring voor de bevindingen in het eerdergenoemde epidemiologische onderzoek. De gunstige niet-specifieke effecten van de BCG-vaccinatie worden inmiddels ook in andere onderzoeken bevestigd.

De mogelijkheid van de BCG-vaccinatie als [bescherming tegen covid-19](#) werd besproken tijdens de 1e conferentie over de niet-specifieke effecten van vaccinaties – Optimmunize – in februari 2020. Netea was met zijn onderzoeksgroep de eerste die een gerandomiseerd onderzoek naar de klinische effectiviteit van dit vaccin bij covid-19 opzette. Op dit moment lopen er wereldwijd meer dan 20 van dit soort onderzoeken naar BCG, BMR en OPV.

In afwachting van de uitkomsten van deze gerandomiseerde onderzoeken, zijn er al wel observationele studies naar het effect van het BCG-vaccin tegen covid-19 gepubliceerd. Gezonde Nederlandse volwassenen die in de afgelopen 5 jaar met BCG gevaccineerd zijn, blijken tijdens de covid-19-pandemie [minder vaak ziek](#) te worden dan ongevaccineerde controlepersonen. En in een [nog niet gepubliceerd onderzoek](#) werden er onder gezondheidsmedewerkers uit de Verenigde Arabische Emiraten die opnieuw met BCG gevaccineerd waren, minder covid-19-infecties vastgesteld dan bij degenen die niet voor die hervaccinatie kozen. Hoewel deze onderzoeken de beschermende werking niet kunnen bevestigen, lijkt het in ieder geval zeer onwaarschijnlijk dat BCG-vaccinatie covid-19 verergert.

Volgend jaar viert het BCG-vaccin zijn 100e verjaardag. Het is een erg veilig vaccin, maar werkte nooit heel goed tegen tuberculose. Maar misschien wacht dit 100-jarige vaccin nu een tweede leven als niet-specifieke immuunversterker. Of ik daar zelf in geloof? Hoewel ik het BCG-vaccin niet zou aanbevelen tegen covid-19 voordat de resultaten van de lopende klinische trials bekend zijn, draag ik het persoonlijke antwoord op mijn rechterarm, in de vorm van een vers BCG-vaccinatieletteken. Tot slot nog een belangrijk punt. Als het BCG-vaccin inderdaad bescherming blijkt te bieden tegen covid-19, dan zou de vraag naar het vaccin de productiecapaciteit kunnen overstijgen. In dat geval moeten de prioriteiten helder zijn: het valt – gezien het grote effect op de neonatale mortaliteit – niet te rechtvaardigen dat de vaccinatie van een Europese volwassene ten koste zou gaan van de vaccinatie van een Afrikaans kind.

Reactie

Zijn we klaar voor de BCG-vaccinatie tegen covid-19?

Door prof.dr. Rudi Westendorp, hoogleraar ouderengeneeskunde, Centrum Voor Gezond Ouder Worden en afd. Publieke Gezondheid, Universiteit van Kopenhagen, Denemarken

Enkele volhardende Deense collega's, waaronder voortrekker Peter Aaby en Christine Stabell Benn, roffelen al jaren op de trom dat [BCG-vaccinatie](#) meer doet dan het bestrijden van tuberculose alleen. Zo blijkt uit hun studies dat de sterfte onder BCG-gevaccineerde kinderen in Afrika 'onverklaarbaar' lager is. Nijmeegse collega's hebben bij Nederlandse studenten een [werkingsmechanisme](#) geïdentificeerd dat een gunstig effect op de prevalentie van meerdere – virale – infecties zou kunnen verklaren. BCG verandert de epigenetisch bepaalde transcriptie van genen die coderen voor cytokinen – signaalstoffen van het immuunsysteem. Maar oude mensen zijn geen kopieën van jonge mensen. Juist op hoge leeftijd is sprake van inflammatoire deregulatie – 'inflamm-aging' – een [allostatisch](#) mechanisme dat zowel een vriend als een vijand kan zijn. Een [eerste fase III-studie](#) suggereert dat BCG-vaccinatie respiratoire infecties bij ouderen kan voorkomen, maar lopende klinische studies in [Denemarken](#) en [Nederland](#) moeten uitwijzen of dat ook voor covid-19 geldt. Het is de ongebreidelde [cytokinestorm](#) die ouderen het leven kost. De [Gezondheidsraad](#) is mede daarom ook van oordeel dat we deze resultaten moeten afwachten.

Wanneer de klinische studies een bescherming laten zien is de belangrijkste vraag of we er emotioneel klaar voor zijn. Gaan we Nederland overtuigen dat we met de BCG-vaccinatie covid-19 de baas kunnen worden? De voortekenen zijn niet gunstig. Het [echec](#) van de introductie van de HPV-vaccinatie ligt nog vers in het geheugen. En het zijn niet alleen de verkeerd voorgelichte meisjes en hun moeders die zand in de vaccinatiemachine strooien: ook goed geïnformeerde medische professionals laten zich maar mondjesmaat tegen [influenza vaccineren](#), een maatregel die mede bedoeld is om kwetsbare patiënten tegen een fatale virale infectie te beschermen. Ook in de kosten-batenweging zijn we afwachtend en loopt Nederland in de achterhoede van Europa met het invoeren van bewezen effectieve [pneumokokkenvaccinatie bij ouderen](#). Klinische experimenten laten zien dat inenting 50% van het aantal (fatale) pneumokokkeninfecties kan voorkomen. Anderzijds kan het niet onder tafel worden geschoven dat de pneumokokkenvaccinatie het totaal aantal buiten het ziekenhuis opgelopen longontstekingen en de sterfte onder ouderen niet gunstig kon beïnvloeden.

Gezondheidsraad: wacht met BCG-vaccinatie bij covid-19

Volgens de Gezondheidsraad (GR) zijn er op dit moment nog onvoldoende gegevens beschikbaar om het [BCG-vaccin](#) in te zetten bij covid-19. Er zijn aanwijzingen dat dit vaccin een beschermend effect heeft op luchtweginfecties bij volwassenen. De werkzaamheid berust op een toegenomen activiteit van het aangeboren immuunsysteem. Het vaccin is als veilig beoordeeld bij kinderen en er zijn geen redenen om aan te nemen dat dit bij volwassenen anders is. Toch zou het BCG-vaccin een risico kunnen vormen bij covid-19-patiënten, bij wie overreactie van het immuunsysteem kan leiden tot ernstige ziektebeelden. De GR adviseert de minister van VWS daarom om de uitkomsten van lopend onderzoek naar de klinische effectiviteit en veiligheid van het BCG-vaccin bij covid-19 af te wachten. De volledige onderbouwing van dit advies is te lezen in het [GR-rapport](#) van 5 oktober 2020.