

## CORONA ONDER DE LOEP (13)

De afgelopen honderd jaar ontwikkelde de vindingrijke homo sapiens tal van chemische stoffen die toepasbaar bleken in de medicamenteuze therapie (de farmacotherapie). Vooral in de laatste zestig jaar zijn er talrijke mechanismen ontdekt op grond waarvan stoffen hun geneeskrachtige werking (kunnen) uitoefenen. Zo hebben we in aflevering 3 gelezen over betablokkers, stoffen die de receptoren voor adrenaline blokkeren, waardoor die stof zijn effecten in onze weefsels (bloedvaten, hart) onvoldoende kan ontplooiën. Door die eigenschap vinden betablokkers bij een aantal aandoeningen toepassing<sup>1</sup>. Middelen tegen de ziekte van Parkinson stimuleren in bepaalde hersendelen *dopaminereceptoren*.

Naast het bestoken van allerlei typen receptoren (beta-receptoren, dopaminereceptoren) aan de celwand, zijn ook *enzymen* aangrijpingspunten ('targets') voor (potentiële) medicamenten. Enzymen behoren, zoals al eerder genoemd, tot de eiwitten en katalyseren biochemische reacties. Zonder enzymen is er bijvoorbeeld in onze cellen geen eiwitsynthese en kunnen virussen in onze weefsels geen schade aanrichten. Enzymen spelen een buitengewoon belangrijke rol bij zeer veel processen die moeten verlopen om lichaam en geest gezond te houden, ja, 'leven' überhaupt mogelijk te maken.

Er zijn medicamenten ontwikkeld die op enkele van onze *enzymssystemen* aangrijpen.

Eén zo'n enzym heeft de Engelstalige naam: *Angiotensine-Converting-Enzyme* ofwel ACE.<sup>2</sup>

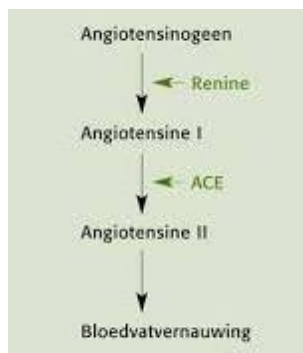
Ik ga het met jullie hierover hebben, enerzijds omdat het coronavirus aangrijpt op de ACE2 receptor in de celmembraan, anderzijds omdat er honderdduizenden mensen in ons land medicijnen slikken die op ACE inwerken. De hamvraag is of de behandeling met deze middelen in dit coronatijdperk gevaarlijke consequenties kan hebben voor deze gebruikers. Al snel vroegen wetenschappers zich namelijk af of deze mensen *gemakkelijker* door SARS-CoV-2 zouden worden besmet dan niet-gebruikers en ook of Covid-19 bij hen een *ernstiger* verloop zou hebben.

Om die vragen te kunnen beantwoorden, gaan we wat dieper op deze kwestie in.

### ACE

Het enzym *angiotensine-converting-enzyme* heeft een belangrijke functie bij een aantal fysiologische processen. Dat is vanzelfsprekend, want als dat niet zo was bestond het niet. Ik zal je laten zien welke reactie ACE in gang zet en onderhoudt (katalyseert) en welke veelal gunstige gevolgen die werking heeft voor de patiënt die ermee behandeld wordt.

We kijken naar onderstaand schema.



In de lever wordt angiotensinogeen gesynthetiseerd. Dit eiwit dient als bron voor de vorming van bepaalde peptiden<sup>3</sup>. De figuur laat de reacties zien:

Uit angiotensinogeen wordt onder invloed van het *hormoon* renine het angiotensine I gevormd, dat onder invloed van ACE wordt omgezet in angiotensine II. Het hormoon renine is nieuw voor ons. Het wordt onder bepaalde omstandigheden afgescheiden door de nieren (zie verderop). Angiotensine I roept nauwelijks effecten op in ons lichaam, dat doet angiotensine II beslist wel, zoals bloedvatvernaauwing. Maar het doet meer.

<sup>1</sup> Bijvoorbeeld bij bepaalde vormen van hartritmestoornissen, bij hoge bloeddruk, bij angina pectoris.

<sup>2</sup> Om misverstanden te voorkomen, dit enzym is niet hetzelfde als ACE2, wat aanstonds duidelijk wordt.

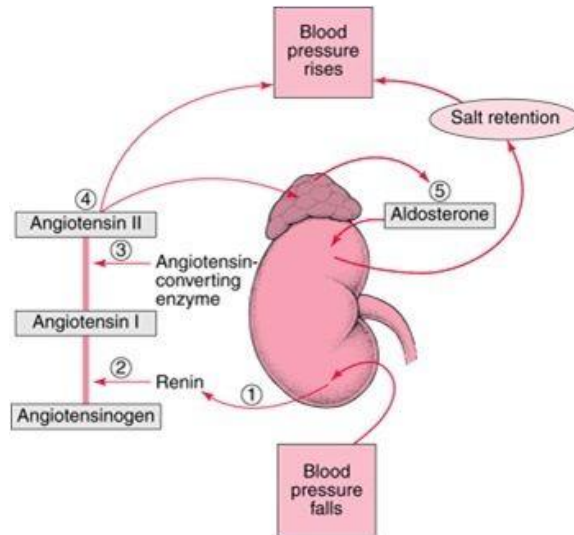
<sup>3</sup> Dat zijn (zoals inmiddels bekend) aan elkaar geregen aminozuren

## De werking van angiotensine II

Het enzym renine wordt, zoals gezegd, geproduceerd door de nieren en - als er noodzaak voor is - aan het circulerende bloed afgegeven. Voor die vrijmaking is echter een prikkel nodig.

Een belangrijk signaal voor de nieren om renine aan het bloed af te geven, is een geleidelijke of abrupte verlaging van de bloeddruk. De bloeddrukdaling wordt als het ware door de nieren *gevoeld*. Het zet de nieren aan tot een verhoogde afscheiding van dit hormoon. Een andere stimulus voor afgifte is *uitdroging*, de situatie waarin het bloedvolume tot onder een bepaalde grens is afgenomen, zoals bij te veel vochtverlies of te weinig vochtinname. Zoutverlies is een derde stimulus.<sup>4</sup>

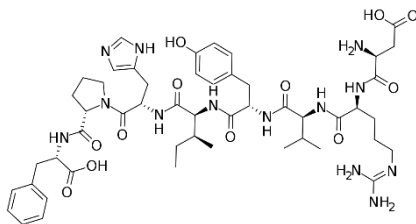
Kortom, als de renineconcentratie in het bloed stijgt, komt er méér renine in aanraking met angiotensinogeen en wordt er dus ook méér angiotensine I gevormd. Als ACE nu niet de beperkende factor is (en dat is het onder normale omstandigheden niet) wordt er nu logischerwijs méér angiotensine II gemaakt. Het hele systeem wordt zo geactiveerd met als enige reden de bloeddrukverlaging of de uitdroging of het tekort aan zout te compenseren. Dat gaat zo.



## Houd vol, haak nu niet af! Dit gebeurt allemaal ook in jouw lichaam!

Angiotensine II is een krachtig werkzaam peptide dat uit *acht* aminozuren bestaat (zie voor de *grap* onderstaande afbeelding van het molecuul). Dit lichaamseigen stofje kan zijn (fysiologische) werking uitoefenen doordat het zich bindt aan zijn receptor in de celwand van verschillende weefsels. Deze receptor kreeg de naam: de angiotensine-1-receptor (**AT1-receptor**), nogal verwarrend, daar het niet de receptor is voor angiotensine I, maar voor angiotensine II. Het is niet anders.<sup>5</sup>

Dit zijn de belangrijkste effecten die optreden als angiotensine II aan zijn receptor bindt:



1. het vernauwt de bloedvaten (geeft vasoconstrictie); door de vaatvernauwing stijgt de (eerder verlaagde) bloeddruk weer;
2. het zet het hormoon aldosteron uit de bijnieren vrij; dit hormoon regelt (wat men noemt) de *water- en zouthuishouding* in ons lichaam. Lees maar.

Aldosteron is één van de hormonen die door de bijnieren worden geproduceerd. Als dit hormoon in grotere hoeveelheden aan de bloedbaan (de circulatie) wordt afgegeven, zal de hogere concentratie leiden tot effecten op de nieren. Onder invloed van aldosteron wordt namelijk de uitscheiding van zout door de nieren (sterk) verminderd, zodat de concentratie van zout in het bloed en de weefsels stijgt. Dit heeft secundair tot gevolg dat meer vocht (water) wordt vastgehouden. Dit vasthouden (deze *retentie*) van zout en water verhoogt óók de bloeddruk, en dat deed de vaatvernauwing (vasoconstrictie) ook al!

De afbeelding rechtsboven op deze bladzijde geeft het totale beeld in vijf stappen. We zien de boonvormige nier met daartegenaan (aan de bovenzijde) de bijnier. Het zijn deze twee organen die

<sup>4</sup> Een voorbeeld van omstandigheden waarin iemand veel vocht (water) en zouten verliest zijn aandoeningen die gepaard gaan met (aanhoudende) diarree, zoals bij cholera, maar ook bij minder ernstige darminfecties.

<sup>5</sup> Er is ook nog een angiotensine-2-receptor (AT2-receptor), maar die laten we voor wat hij is.

in actie komen als de mens bedreigd wordt door een (veel) te lage bloeddruk, zouttekort en/of uitdroging.

Dit alles op een rij:

Bloeddrukdaling of uitdroging of zoutverlies stimuleert de afgifte van renine door de nier, renine verhoogt de productie van angiotensine I dat onder invloed van ACE wordt omgezet in angiotensine II, een peptide met krachtige, ingrijpende effecten.

Eén van die effecten is vernauwing van de bloedvaten door interactie met 'zijn' receptoren (de AT<sub>1</sub>-receptor) aan de vaatwand. Vasoconstrictie resulteert in bloeddrukverhoging. Tevens zet angiotensine II het hormoon aldosteron uit de bijnieren vrij. Dit zet de nier aan tot *zout- en waterretentie*. Ook door dit mechanisme stijgt de bloeddruk.



Dit bloeddrukreguleringsysteem staat bekend onder de naam **Renine-Angiotensine-Aldosteron-Systeem**, afgekort **RAAS**. Ik zal nu al vermelden dat dit RAAS de laatste jaren te boek staat als het '*klassieke RAAS*', aangezien onlangs het '*alternatieve RAAS*' is ontdekt en beschreven. Dit komt verderop ter sprake.

Nu de bloeddruk weer is toegenomen, mogelijk tot het oorspronkelijke niveau of zelfs tot een hogere waarde, ontbreekt de prikkel voor de nieren om nog langer méér renine af te scheiden. Er is een nieuw evenwicht ('steady state') ontstaan, waarbij de bloeddruk op peil wordt gehouden. De keerzijde van de medaille is echter, dat ons lichaam nu onderhevig is aan een geactiveerd RAAS. Dat wel.

### **RAAS-remmers**

Aan de aandoening 'hoge bloeddruk' (hypertensie) kan een aantal oorzaken ten grondslag liggen. In verreweg de meeste gevallen is de oorzaak onbekend. Deze vorm staat in de geneeskunde bekend onder de naam '*primaire*' of '*essentiële*' hypertensie. Maar liefst ca. 95% van alle mensen met hoge bloeddruk lijdt aan essentiële hypertensie.

Er is overvloedig wetenschappelijk bewijs dat chronische hypertensie een verhoogde kans geeft op hart- en vaatziekten. Onder deze verzamelnaam rangschikt men onder meer: schade aan de vaatwand (aderverkalking = arteriosclerose), hartinfarct, schade aan het netvlies, beroertes, hartfalen en nierfunctiestoornissen.

Bij hypertensie ontbreken veelal initiële symptomen. Gedurende vele jaren van verhoogde bloeddruk wordt de patiënt in de meeste gevallen niet gewaarschuwd door verschijnselen die op deze aandoening wijzen. Daarom wordt hoge bloeddruk beschouwd als een 'silent killer'.

Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat de verlaging van de (verhoogde) bloeddruk met geneesmiddelen de hypertensiepatiënt in zekere mate (!) kan beschermen tegen de hierboven genoemde kwalijke gevolgen. Vandaar dat deze patiënten 'boeddrukverlagers' (antihypertensiva) worden voorgeschreven als alleen verandering van leefregels geen effect blijkt te hebben.

Gezien het thema dat we in deze aflevering behandelen, beperk ik me tot een speciale groep antihypertensiva namelijk de middelen die aangrijpen op het RAAS.

We lazen al dat angiotensine II door een interactie met de AT<sub>1</sub>-receptoren de vaten vernauwt én mede door toedoen van het hormoon aldosteron te bloeddruk verhoogt. Het lag dus voor de hand medicijnen te ontwikkelen die de werking van angiotensine II blokkeren, althans in belangrijke mate de effecten ervan tegengaan.

Slimme ideeën en succesvol onderzoek hebben in de loop van jaren geleid tot de productie van drie soorten medicamenten:

1. geneesmiddelen die de werking van het hormoon renine tenietdoen ('renineremmers'); zonder renineactiviteit géén synthese van angiotensine I en dus ook niet van angiotensine II; deze groep laat ik hier verder onbesproken; ze hebben geen vooraanstaande plaats in het behandelingschema.
2. geneesmiddelen die het enzym ACE remmen; dit zijn de zogenaamde **ACE-remmers**; zonder de werking van ACE kan geen angiotensine II uit angiotensine I ontstaan;
3. geneesmiddelen die de receptoren voor eenmaal gevormd angiotensine II blokkeren; dat zijn de angiotensine-II-antagonisten of **angiotensinereceptorblokkers**; nu ontstaat wél angiotensine II, maar het circulerende angiotensin II kan nu niet binden aan zijn receptoren in de vaatwand en bijnier, want deze aangrijpingspunten zijn geblokkeerd. Als gevolg hiervan blijven de effecten van angiotensine II uit.

Men gaf deze groepen van medicamenten de verzamelnaam '**RAAS-remmers**'.<sup>6</sup>

We kunnen ons nu gemakkelijk voorstellen dat in aanwezigheid van een RAAS-remmer de bijdrage van angiotensine II aan het hoog houden van de heersende (verhoogde) bloeddruk afneemt. Het gevolg is dan ook dat een behandeling met een RAAS-remmer de bloeddruk doet dalen, daar de bloedvaten zich minder zullen vernauwen en de retentie van zout en water afneemt.

Sommige patiënten met hypertensie lopen rond met een enigszins geactiveerd RAAS, een andere categorie heeft een volstrekt normaal werkend RAAS. De eerste groep zal voorspelbaar goed reageren op een therapie met bijvoorbeeld een ACE-remmer of een angiotensinereceptorblokker. Niettemin daalt bij de tweede groep personen in de meeste gevallen de bloeddruk ook significant na behandeling met deze medicamenten. Ze vinden alom toepassing en niet alleen bij hypertensie.

Vertegenwoordigers van de ACE-remmers zijn: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinalapril, ramipril, fosinopril en zofenopril.

Tot de angiotensinereceptorblokkers behoren: losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, olmesartan, telmisartan en eprosartan.

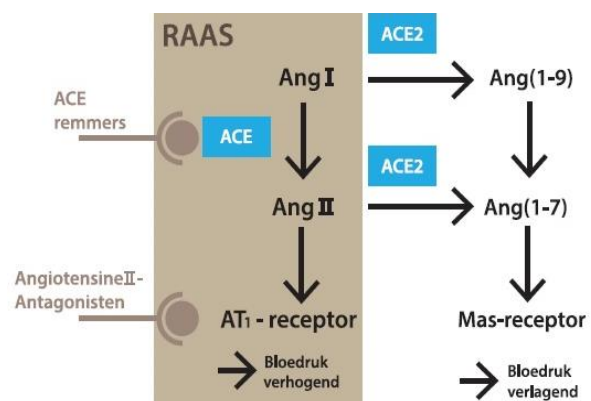
Maar wat is nu eigenlijk de link met het coronavirus? Mogelijk heeft de lezer zich dit inmiddels afgevraagd. Hier komt het antwoord.

### De relatie RAAS en ACE2

Dit verband kan ik alleen maar laten zien als ik aan het bovenstaande verhaal over het '*klassieke RAAS*' nog iets toevoeg, namelijk het '*alternatieve RAAS*'.

In de afgelopen twintig jaar heeft men namelijk ontdekt dat parallel aan het pad angiotensine I → angiotensine II een tweede route actief is en dat beide systemen nauw met elkaar verbonden zijn. In de literatuur wordt ook wel gesproken van twee assen: As-1, de klassieke route, en As-2, de alternatieve route.

We kijken naar de afbeelding hiernaast.



Het linker, ingekleurde deel (As-1) kennen we, het rechterdeel (As-2) is nieuw. We zien dat het uit angiotensinogeen gevormde angiotensine I (Ang I) ook een andere kant op kan. Onder invloed van het enzym ACE2 (!!) wordt er angiotensine (1-9)<sup>7</sup> gevormd. Bovendien toont dit schema dat uit het sterk werkzame angiotensine II (Ang II) onder invloed van ACE2 (!!) het angiotensine (1-7)<sup>8</sup> kan

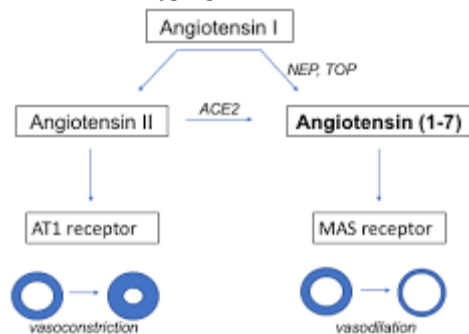
<sup>6</sup> Ook wel RAS-remmers genoemd.

<sup>7</sup> Het cijfer 9 slaat op het aantal van *neg*en aminozuren waaruit angiotensine (1-9) is opgebouwd.

<sup>8</sup> Het cijfer 7 slaat op het aantal van *zeven* aminozuren waaruit dit peptide is opgebouwd.

worden gemaakt. Ook blijkt dat angiotensine (1-9) als ‘grondstof’ kan dienen voor de synthese van angiotensine (1-7). Cruciaal bij de gebeurtenissen in As-2 is de vorming van **angiotensine (1-7)**, want dat is nu precies het stofje dat geheel tegengesteld werkt aan angiotensine II.

Angiotensine (1-7) bindt aan de zogenoemde *Mas-receptor* op de wand van bloedvaten en veroorzaakt na deze interactie vaatverwijding (en dus bloeddrukverlaging). Angiotensine II geeft, zoals we weten, via de interactie met de AT<sub>1</sub>-receptor juist vaatvernauwing en daardoor bloeddrukstijging.



De twee systemen werken elkaar zodoende tegen, het zijn elkaars tegenpolen. Het linker pad (As-1) is de tegenhanger van het rechter pad (As-2). Het lijkt erop dat dit hele systeem ervoor dient om een juiste balans te waarborgen tussen bloeddruk verhogende en bloeddrukverlagende krachten en dat het daarmee een nauwkeurige regulatie van de bloeddruk mogelijk maakt.

(vasoconstrictie = vaatvernauwing; vasodilatatie = vaatverwijding; NEP en TOP zijn enzymen die bij de omzetting betrokken zijn)

### RAAS-remmers en Covid-19

In de vorige aflevering hebben we gelezen dat de S-spike van het coronavirus zich hecht aan ACE2 dat deel uitmaakt van de celmembraan van cellen van het longweefsel. Door de binding fuseert het virusdeeltje met de celmembraan en kan het vervolgens het interne van de cel bereiken. Het ligt voor de hand te bedenken dat mensen met *veel* van dit ACE2 in hun weefsels ook gemakkelijker besmet worden met het virus; er is dan immers een vergroot aanbod aan bindingplaatsen. Het verloop van Covid-19 zou bij deze populatie (in theorie) ook heftiger kunnen verlopen. In de praktijk zien we dat er grote verschillen bestaan tussen patiënten als het gaat om de ernst van de ziekteverschijnselen bij Covid-19.<sup>9</sup>

In eerdere afleveringen hebben we gelezen hoe de eiwitsynthese in onze lichaamscellen verloopt. *Welke* eiwitten we nodig hebben voor de opbouw van weefsel en functies van organen wordt uitsluitend bepaald door onze genen. Deze maken deel uit van ons DNA en RNA. Met andere woorden, er zijn (specifieke) genen die opdracht geven (coderen) voor de synthese van (specifieke) eiwitten. Die eiwitten worden dus op commando van het genetische materiaal via het *messenger* RNA en de ribosomen gevormd en vervolgens in positie gebracht. Anders gezegd, de eiwitten komen volgens vastliggende codes *tot expressie*. Ook het ACE2 wordt door een bepaald gen tot expressie gebracht. Er kunnen wat dit betreft verschillen zijn tussen mensen: de één brengt meer van een bepaald eiwit tot expressie dan de ander. Dat geldt ook voor ACE2.

Sommige onderzoekers suggereerden (en suggereren) dat de cellen van patiënten die worden behandeld met ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers als een soort compensatiemechanisme méér ACE2 tot expressie brengen. Hierdoor zou het coronavirus meer greep op die mensen hebben.

In het gezaghebbende, onafhankelijke Nederlandse tijdschrift *Het Geneesmiddelen Bulletin* wordt hieraan aandacht besteed.<sup>10</sup> Wat is daar de conclusie?

In dierexperimentele studies is een mogelijke associatie tussen bepaalde geneesmiddelen en de expressie van ACE2 onderzocht. Er is echter géén onderbouwing gevonden voor een relatie tussen een grotere expressie van ACE2 en de kans op Covid-19 of ernstiger beloop van de klachten tijdens Covid-19. Er zijn dierstudies die een mogelijke relatie tussen ACE2-genexpressie met angiotensinereceptorblokkers en mogelijk ook met ACE-remmers ondersteunen, maar er zijn ook diverse dierexperimenten waarvan de uitkomsten *niet* op een dergelijke relatie wijzen.

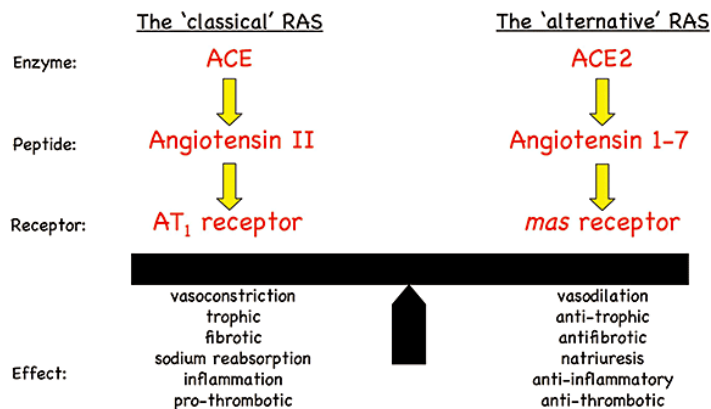
<sup>9</sup> Op 24 juli jl. kwamen Nijmeegse onderzoekers naar buiten met hun bevinding dat een gendefect een oorzaak kan zijn. Het is voornamelijk nog niet bekend of dit afwijkende gen in kwantitatieve zin een grote rol speelt.

<sup>10</sup> Geneesmiddelen Bulletin, jaargang 54, 2020, nummer 4.



Ook is nog veel onbekend over de relatie tussen geneesmiddelengebruik, ACE2 expressie en de kans op (een ongunstig beloop van) Covid-19 *bij mensen*.

Op basis van de huidige gegevens zijn er daarom onvoldoende overwegingen, aldus het artikel, om geneesmiddelen (RAAS-remmers) te vermijden bij kans op besmetting met SARS-CoV-2 of bij de behandeling van Covid-19. Maar een definitief, onderbouwd oordeel kan nog niet worden gegeven. Zelf wijs ik nog op een aspect waarover ik niets in de literatuur heb gevonden. Het is niet meer dan een mogelijkheid. Om deze gedachte helder te krijgen, grijp ik weer even terug naar de twee assen. Onderstaande afbeelding geeft ons eveneens een duidelijk beeld van hoe het systeem werkt. Er bestaat een evenwicht tussen de verschillende effecten die enerzijds angiotensine II (As-1) en anderzijds angiotensine 1-7 (As-2) teweegbrengt.



We constateren dat het doorslaan van het evenwicht naar de linkerkant ongewenste effecten zal veroorzaken, zoals vaatvernauwing, het vasthouden van zout en water (verhoging bloeddruk), inflammatie (ontstekings-reacties) en een pro-trombotisch effect (het bevorderen van de bloedstolling).<sup>11</sup> De effecten die bij As-2 behoren zijn precies tegengesteld ('sodium reabsorption betekent dat de nieren natriumzouten minder goed uitscheiden; 'natriuresis' is het tegenovergestelde)

De effecten bij As-2 compenseren op alle punten de veelal bedreigende effecten die bij As-1 behoren. Je zou kunnen zeggen dat het alternatieve RAAS ons **bescherm**t tegen de klassieke route.

Nu mijn veronderstelling. Theoretisch zou het volgende proces zich kunnen afspelen: Stel je loopt Covi-19 op. Miljoenen virussen bewegen zich door je lijf en hechten zich al het even kan aan ACE2. Dit kan inhouden dat het ACE2, dat deel uitmaakt van het alternatieve RAAS, voor een groot deel in beslag wordt genomen door het virus, waardoor het zijn fysiologische functie niet langer kan uitoefenen. Dit zou inhouden dat het evenwicht As-1 <> As-2 ernstig is verstoord en dat As-1 zonder de tegenwerkende kracht van As-2 ongehinderd zijn gang kan gaan. De gedachte dringt zich op dat deze **disbalans** in negatieve zin zal bijdragen aan de ziekteverschijnselen bij ernstig zieke patiënten. Maar in dat geval zouden mensen die (toevallig) een RAAS-remmer slikken enigermate beschermd kunnen zijn 😊. Het is maar een idee, meer is het niet.

### Tot slot een (on)bescheiden kennisgeving.

Vond je de uitleg van het werkingsmechanisme van de RAAS-remmers interessant? Dan kan ik je verwijzen naar het boek "**Kijk op medicijnen**" dat ik ten behoeve van de leek op dit terrein een paar jaar geleden schreef. Hierin vind je op 472 bladzijden de werkingsmechanismen en toepassing van tientallen groepen van geneesmiddelen en tevens thema's als: bijwerkingen, kruidengeneeskunde, homeopathie, placebo-gecontroleerd onderzoek, de medicatiebewaking, enzovoort, enzovoort. De gegevens: *Kijk op Medicijnen*, ISBN 978 90 8562 1027, auteur: Arijan Porsius, Prelum Uitgevers B.V., Houten, www.prelum.nl.

In de volgende aflevering de vernielzucht van een uiterst interessant virus, dat als bruggetje dient naar de bespreking van de rol van het immuunsysteem bij Covid-19.

Arijan Porsius,  
31 juli 2020

<sup>11</sup> We herinneren ons de stollingsproblematiek (trombose) bij ernstig zieke patiënten, waarvan wij in april jl. op de hoogte werden gesteld.