

## CORONA ONDER DE LOEP (27)

### Het Pfizer-BioNTech vaccin: enige bijzonderheden.

Een aantal details betreffende het vaccin trof ik aan in de productbeschrijving zoals deze aan de beoordelingsautoriteiten (zoals EMA) werd overgelegd. Sommige van deze gegevens zijn je misschien al bekend.

- Het mRNA dat zich in de injectievloeistof bevindt kreeg van de fabrikant de codenaam BNT162 RNA; één dosis bevat 0,03 mg van deze stof.<sup>1</sup>
- Dit enkelstrengs RNA is verwerkt in nanopartikels en codeert voor het virale spike-eiwit (spijkereiwit) van SARS-CoV-2.
- Het vaccin beschermt tegen Covid-19, maar is alleen onderzocht bij personen van 16 jaar en ouder. De effectiviteit ligt (gemiddeld) tussen de 94 en 95 procent. Gegevens over de effecten bij kinderen jonger dan 16 jaar ontbreken.
- Er zijn twee vaccinaties nodig die met een tussenperiode van 21 dagen moeten worden gegeven. N.B. De tweede inenting dient te gebeuren met hetzelfde type vaccin (!)<sup>2</sup>
- De ontvanger zou (pas) zeven dagen na de *tweede* toediening beschermd zijn.
- Het wetenschappelijk onderzoek naar effectiviteit en bijwerkingen is gedaan bij inwoners van de VS, Europa, Turkije, Zuid-Afrika en Zuid-Amerika; hierbij waren in totaal ongeveer 44.000 proefpersonen betrokken. De helft van hen kreeg een placebo.
- Bijwerkingen traden frequent op, maar waren mild: pijn op de injectieplaats (80%), moeheid (60%), hoofdpijn (50%), spierpijn (30%), rillingen (30%), gewrichtspijn (20%) en verhoging van de lichaamstemperatuur (10%). Deze verschijnselen waren binnen enkele dagen verdwenen. Zeldzaam zijn (ernstige) allergische reacties (zie hierna). Er was kortgeleden een melding van verscheidene sterfgevallen na vaccinatie in Noorwegen (zie hierna).
- Naast het RNA bevat de injectievloeistof ook polyethyleenglycol (PEG); het is een bestanddeel van de nanopartikels. PEG is toegevoegd omdat het de eigenschap heeft de vetbolletjes te stabiliseren; deze stof maakt ze ongevoeliger voor de afbrekende effecten van enzymen.<sup>3</sup>

### De allergische reactie als bijwerking

In de vorige aflevering maakte ik melding van het optreden van een ernstige allergische reactie, zij het dat deze tijdens de studie zelden is voorgekomen. Wat is hiervan waarschijnlijk de achtergrond?

Dr. Katalin Karikó liet zich in een interview hierover uit. Volgens haar wordt een eventuele allergische reactie veroorzaakt door de aanwezigheid van PEG in de vetbolletjes. Speciaal gevoelig zijn personen die tijdens hun leven veel antilichamen tegen PEG hebben gevormd, aldus Karikó (zie voetnoot 3). Dit geldt voor een paar procent van de bevolking. Ze wijst erop dat er na vaccinatie slechts een minimale hoeveelheid PEG in het lichaam komt. Bovendien komt het in de bovenarm-spier terecht, waar PEG wordt afgebroken nog voordat de intacte stof in de bloedbaan terechtkomt. Hierdoor wordt het gevaar op een overgevoeligheidsreactie nog kleiner. De paar proefpersonen die tijdens de studie een ernstige allergische reactie op het vaccin vertoonden leden volgens haar al aan een vrij ernstige allergisch aandoening.

Met andere woorden, de kans dat de vaccinatievloeistof een heftige allergische reactie oproept is, mede gezien de geringe hoeveelheid PEG en de toedieningsroute, erg klein. Voor alle zekerheid

---

<sup>1</sup> Ik hoorde een tegenstander van vaccinatie op de radio roepen: 'ik laat met *niet vol* spuiten met die rotzooi'!

<sup>2</sup> Hierop dient de prikker én de ontvanger dus alert te zijn! Er is echter medio januari voorgesteld deze termijn te verlengen, zodat meer mensen in aanmerking kunnen komen voor de eerste prik.

<sup>3</sup> PEG kent, om verschillende redenen, een aantal toepassingen; het wordt verwerkt in tandpasta's, zalven en (soms nog) in zetpillen (onder de naam Macrogol) en kan bij obstipatie worden gegeven.

wordt mensen gevraagd pas een kwartier na de prik het vaccinatie-lokaal te verlaten. Want mocht de allergische reactie zich voordoen, dan treedt deze vrijwel direct op en kan er eventueel medisch worden ingegrepen.

In Nederland zijn in de eerste vaccinatieweek (tot 15 januari) bij het *Bijwerkingencentrum LAREB*<sup>4</sup> twee meldingen binnengekomen van klachten die passen bij een heftige allergische reactie. Als verschijnselen traden op huiduitslag en rode ogen. De betrokkenen werden snel en adequaat behandeld en herstelden volledig.

### **Noorse sterfgevallen**

Op 15 januari jl. werd door het Noorse medicijnagentschap bekend gemaakt dat 23 reeds verzwakte hoogbejaarden kort na vaccinatie met het coronavaccin van Pfizer-BioNTech overleden. In de week die volgde stierven nog eens tien hoogbejaarde mensen in verzorgingshuizen na de inenting. De vrees bestond dat de gebruikelijke, milde bijwerkingen, zoals misselijkheid en koorts, deze *fragiele* bejaarden mogelijk fataal werden. Het Europese geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) meende op grond van deze waarneming dat kwetsbare ouderen beter konden afzien van vaccinatie tegen het coronavirus.

De vraag moest echter nog wel worden beantwoord of er een direct (causaal) verband bestond tussen de prik en het daaropvolgende overlijden. Mogelijk was de oorzaak van sterfte een andere.

Thans kan uit een Noors onderzoek blijken dat de mensen die na de eerste prik met het Pfizer/BioNTech-vaccin overleden waarschijnlijk niet stierven als gevolg van de inenting. Het causale verband kon dus niet worden aangetoond. Op grond van deze analyse werd het vaccinatiebeleid in Noorwegen niet aangepast. De Noorse gezondheidsautoriteiten blijven echter wel waarschuwen voor de risico's van inenten van erg oude terminaal zieke bejaarden.

Voorlopig wordt er in ons land nog geen uitzondering voor de alleroudsten gemaakt.

Verder wachten wij af wat de uitkomst van de analyse zal zijn die door de Europese autoriteit (PRAC) wordt uitgevoerd en wat het uiteindelijke advies zal worden.

### **Enige bijzonderheden van het coronavaccin van Moderna.**

De werking van het Moderna vaccin berust óók op de toediening van mRNA. Het werkingsprincipe komt geheel overeen met dat van het Pfizer-BioNTech vaccin: het induceert de intracellulaire synthese van het spijkereiwit. Omdat het vaccin van Moderna een zeer hoge werkzaamheid bij ouderen laat zien, adviseert de *Gezondheidsraad* om het coronavaccin van Moderna vooral in te zetten bij deze bevolkingsgroep. De Gezondheidsraad blijft bij eerdere adviezen aan het kabinet om óók zoveel mogelijk van de beschikbare Pfizer/BioNTech vaccin voor ouderen te gebruiken. Een pluspunt t.o.v. het Pfizer vaccin is dat het Moderna vaccin bij ten hoogste -20 graden dient te worden bewaard; voor het Pfizer vaccin geldt de niet altijd realiseerbare temperatuur van -80 graden.

Verder is er nog een aantal technische aspecten van het Moderna vaccin die ik niet zal bespreken. Voor specifieke informatie verwijs ik naar de links die in de voetnoot zijn vermeld.<sup>5</sup>

Het is de hoogste tijd om het over het vijfde type vaccin te hebben. In verband met de komst van het Oxford vaccin en het Janssen vaccin is dit interessante en relevante kost.

---

<sup>4</sup> Lareb signaleert risico's van het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk en genereert en verspreidt kennis hierover.

<sup>5</sup> <https://www.cbg-meb.nl/documenten/publicaties/2021/01/06/vaccin-in-het-kort-covid19-vaccin-moderna>; <https://www.nrc.nl/nieuws/2021/01/05/de-volgorde-de-privacy-en-de-bijwerkingen-van-het-vaccineren-a4026299>

## 5. Vector vaccins

### Een virus als vector

Wij weten nu dat het mogelijk is om stofjes (zoals RNA) in uiterst kleine vetbolletjes (LNPs) te verpakken en deze minuscule pakketjes per injectie toe te dienen. Deze LNPs *dragen* als het ware de betreffende moleculen naar hun doelcellen. Op hun weg ernaartoe is de inhoud tegen eventuele (enzymatische) afbraak goed beschermd. Bovendien kunnen de vetbolletjes gemakkelijk het interieur van de cellen bereiken. Een fraaie techniek.

Er zijn echter nog andere mogelijkheden om een dergelijk transport te realiseren. In de praktijk maakt men al geruime tijd gebruik van andere dragers, in dit geval 'vectoren' genoemd. Het gaat hier om virusdeeltjes(!) Deze onthulling zou bij de lezer enige huiver kunnen oproepen. Maar wees gerust en lees verder.

Virussen die als 'dragers' (vectoren dus) in de laboratoria voor de bereiding van vaccins tegen virale infecties worden gebruikt behoren tot de adenovirussen. Het stofje dat men aan levende, humane weefselcellen wil afleveren wordt in deze virussen verpakt. Dit veroorzaakt vervolgens een reactie van het immuunsysteem. Deze technologie vindt al geruime tijd toepassing. Zo ontwikkelde de firma Janssen in het recente verleden een vector-vaccin waarbij adenovirussen zijn gebruikt, en wel ter bestrijding van Ebola.

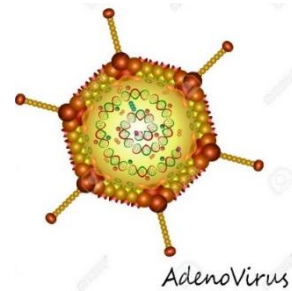
De methode is verwant aan de procedure die wordt toegepast bij de bereiding van RNA-vaccins, alleen is het verpakkingsmateriaal totaal anders.

Met het oog op de fabricage van dit type vaccin tegen Covid-19 zal ik hier nader op ingaan.

### Wat zijn adenovirussen?

Adenovirussen bevatten dubbelstrengs DNA (zie afl. 14). Er bestaan meer dan zestig typen. Ze kunnen bij mensen een groot aantal verschillende ziektebeelden veroorzaken. Dit komt doordat deze virussen, afhankelijk van het type, verschillende weefsels kunnen infecteren, zoals cellen in de luchtwegen en in het darmkanaal.

Ongeveer de helft van de infecties met deze virussen verloopt zonder symptomen. Het ziektebeeld is meestal mild. De meest voorkomende uitingen zijn luchtwegklachten, darmklachten en oogontsteking; de ziektebeelden kunnen ook in combinatie voorkomen.<sup>6</sup> Als men na besmetting met dit virus ziek wordt zijn de leeftijd en de activiteit van het afweersysteem grotendeels bepalend voor de ernst van de klachten.



### Virussen in een injectievloeistof?

Het zal duidelijk zijn dat mensen die een vaccinatie met een dergelijk vaccin te wachten staat er niets voor voelen te worden blootgesteld aan *potentieel ziekmakende* virussen. Loopt de gevaccineerde dan inderdaad een grote kans dat dit 'verpakkingsmateriaal' (de vector) hem een ziekte bezorgt?

Gelukkig beschikt het adenovirus over eigenschappen die de wetenschapper in de kaart spelen: in tegenstelling tot *enkelstrengs* DNA-virussen of RNA-virussen, is het genetische materiaal (het genoom) van het adenovirus veel stabiel. Dit houdt in dat, eenmaal geïnjecteerd, de kans op *veranderingen* in het adenovirus-DNA op zijn weg door het lichaam zeer gering is.<sup>7</sup> Dit is van belang, omdat zulke wijzigingen nadelige consequenties voor de gevaccineerde zouden kunnen hebben. Ook heeft men vastgesteld dat het ingebrachte virale DNA zich niet mengt met het DNA van de gastheer. Dit laatste is in feite een *conditio sine qua non*.

Al met al maken deze eigenschappen<sup>8</sup> adenovirussen waardevol én populair voor klinische toepassing.

<sup>6</sup> Wil je meer over adenovirussen lezen? Klik dan op deze link <https://www.rivm.nl/adenovirusinfecties>.

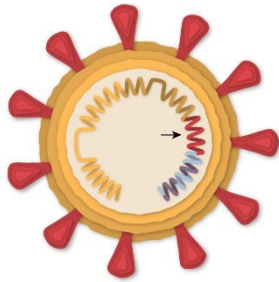
<sup>7</sup> De verklaring van deze eigenschap laat ik gemakshalve achterwege.

<sup>8</sup> Er zijn nog meer positieve aspecten, die ik onbesproken laat.

Daarnaast bestaat de technologie om virus-vectoren met behulp van DNA-technieken onschadelijk te maken voor de ontvanger. Hierbij stript men het genetisch materiaal van het virus op zodanige wijze dat de ziekteverwekkende genen worden weggenomen. Ook kan men de genen verwijderen die het betreffende virusdeeltje in staat stellen zich in de humane cel te vermenigvuldigen. Door deze kunstmatige aanpassingen zijn het voor de mens onschuldige partikels geworden. Wat op het virale genoom overblijft, zijn de instructies die in de menselijke cel moet leiden tot de synthese van een specifiek antigeen eiwit.

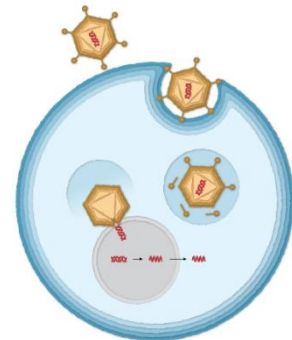
De route van het gemanipuleerde adenovirus.

Het gebruik van virale vectoren geeft ons dus de mogelijkheid om DNA (of RNA) in cellen te brengen. Een deel van het virale genoom (DNA) wordt dus vervangen door het gen dat codeert voor het



gewenste antigeen. Op de tekening (links) zie je het gemanipuleerde DNA van het adenovirus.

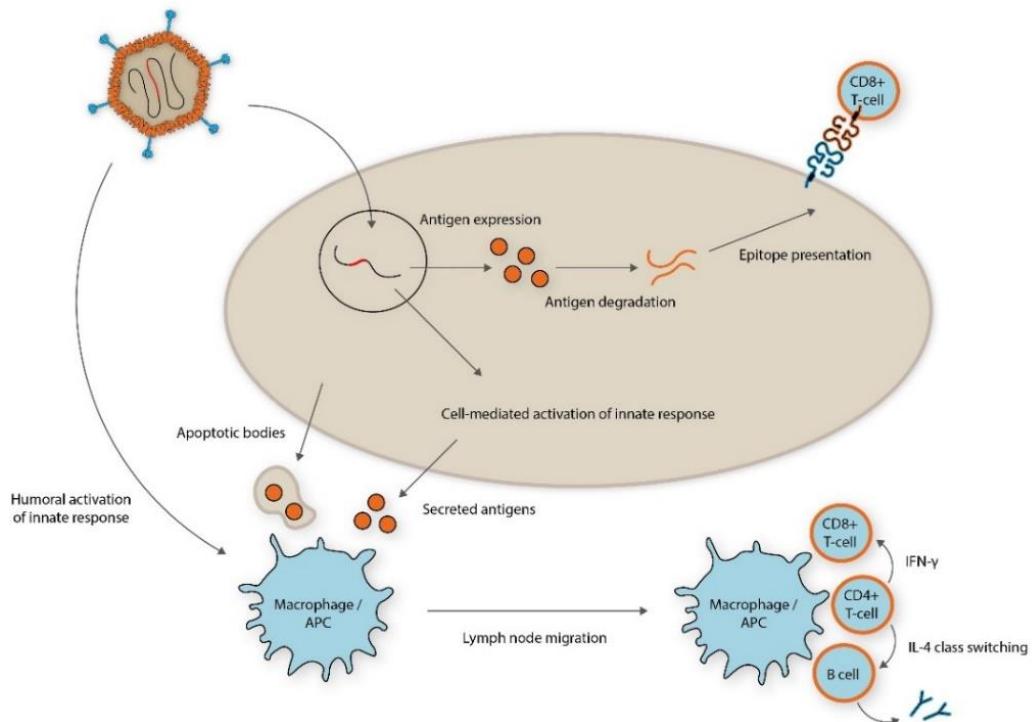
Het roodgekleurde segment verbeeldt het ingebouwde gen dat, eenmaal in de humane cel, aanzet tot de vorming van een specifiek eiwit. In geval van de vaccins tegen Covid-19 codeert het dus voor het spijkereiwit. Op de



rechter tekening is te zien dat de vector 'op natuurlijke wijze' fuseert met de celmembraan en als endosoom (opgesloten in een blaasje) in het cytoplasma terechtkomt en van daaruit de celkern bereikt. Daar doet het ingebouwde gen zijn werk.

Dit proces is wat uitgebreider op onderstaande afbeelding weergegeven.

Linksboven zien we de aankomst van een virusdeeltje (vector) met in het centrum dubbelstrengs DNA, waarin een gen is ingebouwd, het rode segment.

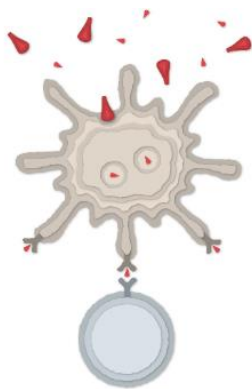


Nadat in de cel het virusdeeltje zijn DNA heeft afgegeven en de boodschap in de celkern is overgebracht, wordt het gewenste antigeen tot expressie gebracht. In het geval van SARS-CoV-2 is dat dus het spijkereiwit. Dit grote molecuul wordt op zodanige wijze versneden (*antigen*

*degradation*) dat een kleiner brokstuk met antigene werking (epitooop) ontstaat.<sup>9</sup> De epitooop van het spijkereiwit wordt aan de buitenkant op de membraan gezet, waarna er een binding plaatsvindt van het antigeen met (cytotoxische) T-cellen, dus van het type CD8+.<sup>10</sup> Het cellulaire deel van het afweersysteem is hiermede geactiveerd.

Tegelijkertijd komt ook het humorale deel<sup>11</sup> van het immuunsysteem in actie. De aanwezigheid van uitgescheiden antigeen (linksonder) wordt opgemerkt door antigeen presenterende cellen (APC's), hier vertegenwoordigd door een macrofaag (kan ook een dendritische cel zijn). Deze brengt het antigeen in contact met helper T-cellen en B-cellen. Uit de aldus geactiveerde B-cellen vormen zich plasmacellen die specifieke antilichamen produceren.<sup>12</sup>

Op bovenstaande tekening zijn ook nog '*apoptotic bodies*' aangegeven. Die bevatten het antigeen dat vrijkomt nadat de naturalkillercellen van het aangeboren afweersysteem én cytotoxische T-cellen celdood (apoptose) teweeg hebben gebracht. Ook deze antigene moleculen zullen participeren in het opwekken van de immuunrespons.



Op het linker plaatje zien we een geïnfecteerde, aan apoptose onderhevige lichaamscel die bezig is uiteen te vallen. De antigenen (in geval van Covid-19 zijn dat de spijkereiwitten of delen daarvan) bevinden zich als MHC-1-allergeen complexen aan de buitenkant van de celmembraan én zweven als losse allergeenmoleculen (de rode figuurtjes) in de weefselvloeistof. In beide gevallen worden ze opgemerkt door APC's (de blauwgekleurde cel), waarmee de immuunrespons een aanvang neemt. Wij realiseren ons dat deze processen zich gaan voordoen nadat we worden ingeënt met een vector-vaccin. Een belangrijk percentage van de Nederlanders zal hiermee worden gevaccineerd.

#### De immunogene werking van humane vectorvirussen.

Vector-virussen kunnen als nadeel hebben dat ze *zelf*, als deeltje, immunogeen zijn. Dat wil zeggen dat na vaccinatie deze partikels door het afweersysteem gezien wordt als 'vreemd' en direct al een immuunreactie veroorzaken. Wat wij willen is dat de inhoud van de vector de immunologische respons oproept en niet het verpakkingsmateriaal! Deze ongewenst reactie op de injectievloeistof is gemakkelijk te verklaren

Het ligt voor de hand aan te nemen dat al veel mensen tijdens hun leven ten gevolge van eerder doorgemaakte infecties met adenovirussen een zekere mate van humorale en cellulaire afweer hebben opgebouwd tegen deze vreemde lichamen. Hoe ouder de mens is, des te groter de kans dat dit fenomeen is opgetreden.

Als zo'n persoon met de injectiespuit grote aantallen adenovirussen krijgt ingespoten, bestaat de kans dat zijn afweersysteem in opstand komt. De afweer (immunititeit) die werd opgebouwd tijdens eerdere, heuse infecties met een adenovirus leidt na toediening van de infectievloeistof logischerwijs tot een afweerreactie en daarmee tot de vorming van veel antilichamen tegen het virus. Deze zullen de ingespoten vectorvirussen in hoog tempo neutraliseren, waardoor de intracellulaire productie van het beoogde antigeen (in ons geval het spijkereiwit) uitblijft. Dit willen we niet. De gevaccineerde zit niet te wachten op een afweerreactie die hem alleen maar schaadt en hem verder geen beschermend effect biedt tegen de infectieziekte waartegen de prik wordt gegeven! Wat nu?

<sup>9</sup> Hoe dit gebeurt is in aflevering 22 beschreven: een proteasoom knipt het eiwit in stukken.

<sup>10</sup> In aflevering 20 is hierover geschreven.

<sup>11</sup> Dit leidt tot de vorming van antilichamen (afleveringen 23 en 24).

<sup>12</sup> Zie de afleveringen 23 en 24.

Het gebruik van het adenovirus als vector-virus tegen verschillende pathogene virussen heeft in het verleden inderdaad laten zien dat zich na vaccinatie bij sommige mensen zich krachtige humorale en cellulaire afweerreacties kunnen voordoen. Dat geldt echter niet voor alle virustypen die tot deze familie behoren.

In dit verband is er redelijk veel onderzoek verricht naar de eventuele immunogene effecten van het adenovirus Ad5 (zie het kader rechts). Als voorbeeld noem ik de toepassing bij ebola.

Er zijn verschillende typen adenovirussen die onderling kleine verschillen vertonen in het genetische materiaal. Men heeft de afzonderlijke typen een nummer gegeven. De verkorte schrijfwijze (code) is opgebouwd uit de afkorting Ad (van adenovirus) gevolgd door een getal. In de tekst gaat het over de typen Ad5, Ad26 en Ad35.

Het humane adenovirus Ad5 is als vector gebruikt voor de bereiding van het onlangs ontwikkelde Ebola-vaccin. Na vaccinatie wordt in de menselijke cel een glycoproteïne aangemaakt waarvan de structuur karakteristiek is voor het ebolavirus en dus als antigeen dienstdoet. Na één enkele inenting geeft het vaccin in principe totale protectie

tegen dit veelal dodelijke pathogeen. In de praktijk trad echter nogal eens een immunogeen effect op. Men constateerde onder de Afrikaanse bevolking een aanzienlijke mate van immuniteit voor het vector-virus (Ad5). Maar er is een uitweg.

Onderzoek bracht inmiddels aan het licht dat twee andere typen, Ad 26 en Ad 35, veel minder immunogeen zijn voor de mens. Deze virussen, die dus in enige mate genetisch van Ad5 verschillen, zijn daarom attractievere alternatieven.

#### Het chimpansee-adenovirus

Er zijn ook adenovirussen die vrijwel uitsluitend bij bepaalde diersoorten voorkomen, bijvoorbeeld bij apen. Chimpansees kunnen geïnfecteerd raken met een adenovirus dat in principe niet schadelijk is voor de mens. Aangezien de meeste mensen niet met deze dieren in aanraking komen, tref je in hun bloed geen antilichamen tegen dit virus aan en treedt er dus ook geen immunogeen effect op als ze daarmee zouden worden ingespoten.

Zou het daarom niet voor de hand liggen het chimpansee-adenovirus virus (onschadelijk, niet immunogeen) voor de bereiding van Covid-19 vaccins als vector-virus te gebruiken? Het antwoord is ja!



In de volgende aflevering lees je over het AstraZeneca vaccin én over het Janssen-Johnson & Johnson vaccin, beide gebaseerd op adenovirussen. Wie weet krijg jij een van deze infectievlloeistoffen ingespoten. Er verschijnen dan natuurlijk wél virussen in je bovenarm. Als je weinig van deze materie afweet, is het lastig bij benadering te raden hoeveel virusdeeltjes zich daadwerkelijk in de spuit bevinden. Zullen dat er 50 zijn, of misschien 200, of wel 500? Het zullen er toch niet méér zijn? Jawel! Het zijn er meer, véél meer, zéér veel meer. Wij lezen dat in de volgende aflevering 😊

Arijan Porsius  
23-01-21