

CORONA ONDER DE LOEP (28)

Vrijdag 29 januari 2021 was een bewogen dag in vaccinatieland.

Onder meer kwamen déze feiten aan het licht:

- Wegens productieproblemen komen van het merk Moderna voor de EU minder vaccins beschikbaar;
- Het vaccin van de firma AstraZeneca werd door de EMA toegelaten tot de markt; hierover verderop meer;
- De onderhandelingen tussen de EU en de firma AstraZeneca hadden een grimmig karakter; een vaccin-oorlog tussen het VK en de EU brak uit.
- Een vertegenwoordigster van de firma Jansen Johnson & Johnson kondigde in 'Nieuwsuur' met trots aan dat de derde fase van het klinisch onderzoek was afgerond en dat de resultaten alleszins bevredigend zijn; hierover verderop meer.

In de vorige aflevering maakten we kennis met vector-virussen en hun toepassing bij de bereiding van vaccins. In deze aflevering lees je over coronavaccins van dit type die thans in de spotlights staan: het AstraZeneca vaccin en het Janssen vaccin.

Het Oxford AstraZeneca vaccin

De samenstelling

Het COVID-19 vaccin van AstraZeneca is in samenwerking met de *University of Oxford* tot stand gekomen. Het bevat als vector een gemodificeerd chimpansee adenovirus. Het gen dat in het laboratorium in het virale DNA is ingebouwd codeert voor het spijkereiwit (een glycoproteïne) van SARS-CoV-2. Bovendien is het oorspronkelijk genetische materiaal van het adenovirus zó aangepast dat eventuele replicatie in het menselijk lichaam niet mogelijk is.

In wetenschappelijke verhandelingen wordt dit virusdeeltje aangeduid met de code ChAdOx1-S, waarin Ch staat voor chimpansee, Ad voor adenovirus, Ox voor Oxford en S voor 'spike protein'. Het vaccin is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 18 jaar en ouder; bij kinderen is het niet getest. Toepassing van het vaccin in die leeftijdsgroep lijkt om die reden niet aan de orde.

Eén dosis van 0,5 ml injectievloeistof bevat 50.000.000.000 (vijftig miljard) virusdeeltjes. Dat zijn er best wel veel 😞, maar dit aantal wijkt niet af van de hoeveelheden die eerder zijn gebruikt en waarmee al ervaring is opgedaan. Hun taak is het spijkereiwit-gen naar de kern van onze lichaamscellen te transporteren. De vaccinatievloeistof dient hiertoe in een spier te worden geïnjecteerd (de bovenarm).

De tweede dosis van het AstraZeneca vaccin dient vier tot twaalf weken na de eerste injectie te worden toegediend. Er zijn aanwijzingen dat een ruimere tussenperiode dan vier weken (bijv. twaalf weken) de voorkeur verdient, daar het beschermend effect dan uiteindelijk groter zou zijn. Het vaccin is aanmerkelijk goedkoper dan het Pfizer en het Moderna vaccin.



De werkzaamheid

Na behandeling met het Pfizer of het Moderna vaccin is 90 - 95% van de gevaccineerde proefpersonen beschermd tegen het ('oude') coronavirus. Het percentage ligt aanzienlijk lager bij de mensen die met het vaccin van AstraZeneca werden behandeld. In de groep van 18-55 jaar zou dit gemiddeld ongeveer 60% zijn.

Dit is uiteraard een tegenvaller, maar niettemin was het geen reden voor de EMA om het vaccin af te wijzen. Volgens de EMA is het vaccin veilig en effectief voor mensen van 18 jaar en ouder. Hierbij is een kanttekening te plaatsen, omdat men niet goed weet wat de effectiviteit is bij mensen *ouder* dan 55 jaar. Uitspraken hierover zijn op dit moment dus ongefundeerd. De EMA gaat er kennelijk van uit dat het niet logisch zou zijn te concluderen dat ouderen er geen baat bij zouden hebben.

De Gezondheidsraad adviseerde deze week personen tussen 60 en 65 jaar met dit vaccin in te enten en mensen vanaf 65 jaar er niet mee te vaccineren. Wij wachten af of de minister deze raad ook zal opvolgen.



“Nee, nee, géén Astra”!!!

Het *Robert Koch Instituut*, te vergelijken met ons RIVM, adviseerde al op 28 januari het AstraZeneca vaccin *niet* aan ouderen te geven.

Uit de overgelegde resultaten van onderzoek (de *clinical trials*) blijkt namelijk dat slechts 341 proefpersonen van 65 jaar en ouder bij dit onderzoek waren betrokken. Dit aantal is statistisch gezien te klein om betrouwbare uitspraken te doen over effectiviteit en veiligheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep.

De veiligheid

Uitspraken over de veiligheid van het COVID-19 AstraZeneca vaccin zijn vooralsnog onder meer gebaseerd op een tussentijdse analyse van de gegevens afkomstig van studies ('trials') die in de UK, Brazilië en Zuid-Amerika zijn uitgevoerd. Hierbij waren 23.745 deelnemers, mannen en vrouwen, van 18 jaar en ouder betrokken. Ze kregen ofwel het AstraZeneca vaccin toegediend, ofwel een onwerkzame vloeistof (placebo). De gemiddelde duur van de observatieperiode bedroeg 105 dagen (na de eerste prik) en 62 dagen (na de tweede prik). In dat tijdsbestek werd ook gelet op het optreden van eventuele bijwerkingen.

Evenals dat het geval was bij het Pfizer-BioNTech vaccin werden vrijwel hoofdzakelijk ongevaarlijke, milde bijwerkingen genoteerd die meestal binnen een paar dagen na de injectie weer verdwenen: pijn op de prikplek, hoofdpijn, moeheid, spierpijn en gevoel van malaise, verhoging, rillingen, gewrichtspijn en misselijkheid.¹

Inmiddels werd het AstraZeneca vaccin door de EMA en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (GBG) in ons land geregistreerd voor toepassing.

Het wereldwijde gebruik van het AstraZeneca vaccin zal ons in de toekomst ongetwijfeld meer gegevens betreffende veiligheid en effectiviteit opleveren. Het is afwachten welke conclusies op den duur met voldoende zekerheid kunnen worden getrokken.

Enkele bijzonderheden

Na vaccinatie zou een allergische reactie kunnen optreden indien overgevoeligheid bestaat voor een van de bestanddelen van de injectievloeistof.² Indien ze zich al voordoen, treden overgevoeligheidsreacties vrijwel onmiddellijk op. Uitingen zijn: jeukende huiduitslag, ademnood (astma-aanval) en zwelling van de tong en/of gezicht (angio-oedeem).

¹ Indien nodig kan men eventueel paracetamol gebruiken om de klacht(en) te verlichten.

² Behalve het gemodificeerde adenovirus bevat de vloeistof kleine hoeveelheden histidine (een aminozuur), magnesium chloride, polysorbaat 80 (een emulgator), ethanol (alcohol), sucrose (suiker), natriumchloride (keukenzout), dinatrium edetaat (stabilisator) en uiteraard water.

Daarom wordt ons, evenals als bij de mRNA vaccins, geadviseerd pas een kwartier na de prik de wachtkamer (het priklokaal) te verlaten. Dat maakt bij eventuele calamiteiten snel medisch ingrijpen mogelijk.

Van vaccinatie moet worden afgezien indien er sprake is van een ernstige vorm van een koortsende ziekte, en ook bij flinke koorts. Maar mensen die last hebben van een onschuldige, milde infectie, die al dan niet gepaard gaat met een lichte temperatuursverhoging (bijv. tijdens verkoudheid) hoeven de vaccinatie niet uit te stellen.

Er zijn personen van wie het immuunsysteem in lichte of sterke mate is onderdrukt, bijvoorbeeld ten gevolge van het langdurige, orale gebruik van de zogenaamde corticosteroïden (prednison, dexamethason).

Men spreekt in dat geval van een *gecompromitteerd immuunsysteem*. Aangezien hierover geen gegevens zijn, is het onbekend in hoeverre het gebruik van dit vaccin effectief is bij deze groep patiënten. Dit geldt trouwens ook voor het eventuele gebruik van de andere vaccins.

Op zichzelf is het geen reden om het inenten af te wijzen. Behoor je tot deze categorie dan is het aan te raden jouw specifieke situatie met je behandelend arts te bespreken.

Ingeval van een gecompromitteerd immuunsysteem zou het nuttig kunnen zijn om een paar weken na de tweede injectie door middel van bloedonderzoek vast te laten stellen in hoeverre de vaccinatie effect heeft gehad.³

Helaas is het vooralsnog onbekend *hoe lang* de protectie tegen het coronavirus na vaccinatie aanhoudt. Ongetwijfeld zal hierover (veel) later duidelijkheid moeten komen. De tijd zal het leren. Ook weet men niet of de bescherming wel effectief is indien een persoon twee vaccins van verschillende makelij gebruikt. Het is dan ook belangrijk de naam en het batchnummer van het toegediende vaccin zwart op wit te hebben. Hierop zal in de praktijk uitdrukkelijk worden toegezien.

Aangezien ook gegevens ontbreken over de toepassing van het vaccin bij zwangere vrouwen dienen in individuele gevallen de voordelen van vaccinatie op te wegen tegen mogelijke schade bij moeder en ongeboren kind, zo luidt het advies.⁴ De aanstaande moeder zou dus kunnen besluiten nog even met een prik te wachten.

Verder moet nog worden vermeld dat bepaalde patiëntengroepen zouden kunnen worden uitgesloten van vaccinatie. Potentiële kandidaten zijn: patiënten die eerder ernstige allergische reacties vertoonden, patiënten die aan een ernstige vorm van hart- en vaatziekten lijden, patiënten met lever-, darm- en nierziekten, en patiënten met neurologische aandoeningen.

In al deze gevallen is het verstandig de beslissing *wel of niet* vaccineren in overleg met de medisch specialist of huisarts te nemen.

De farmacologie

Over de farmacologische achtergrond van het vaccin is in de vorige aflevering al veel gezegd.

In het kort: na intramusculaire injectie draagt ingeval van het AstraZeneka vaccin het chimpansee-adenovirus het ingebouwde gen naar de weefselcellen. In de celkern codeert vervolgens het gen voor de vorming van het spijkereiwit van SARS-CoV-2. Nadat dit antigene eiwit in de cel eventueel tot kleinere antigene stukken is verknipt, worden deze op de buitenmembraan van onze cellen geplaatst. Hun verschijning wordt herkend en prikkelt ons afweersysteem. De humorale (vorming van antilichamen) immuniteit én de cellulaire afweer komen tot ontwikkeling.

Na een heuse infectie met het coronavirus zal het aldus getrainde afweersysteem in actie komen en de indringers terstond neutraliseren.

³ de concentratie [titer] van de antilichamen zou kunnen worden bepaald

⁴ Een vagere uitspraak is nauwelijks denkbaar

Het Janssen-Johnson & Johnson vaccin

De samenstelling

In de loop van jaren ontwikkelde het bedrijf een veelbelovende methode voor de bereiding van vaccins door gebruikmaking van het adenovirus. De firma spreekt van het 'innovative vaccine technology platform AdVac'. Evenals bij de ontwikkeling van het ebolavaccin maakt Janssen bij de bereiding van het coronavaccin gebruik van deze technologie.⁵ Hij is gebaseerd op het gebruik van *humane* adenovirussen waarvan het DNA zodanig is aangepast dat vermenigvuldiging in de menselijke cel niet meer mogelijk is.



Specifiek gaat het hier om het zogenaamde Ad26-platform⁶. Dit betreft het adenovirus type 26 dat al eerder werd ontwikkeld door Crucell N.V. (het huidige Janssen Vaccines B.V.), een bedrijf dat in 2011 door Johnson & Johnson werd overgenomen. De naam van het vector-virus, gebruikt ter bescherming tegen Covid-19, is officieel: Ad26COV2.S. Het mechanisme mag inmiddels bij de lezer bekend zijn: het DNA van de vector bevat een ingebouwd gen dat na aankomst in de celkern codeert voor het spijkereiwit dat vervolgens de specifieke immunrespons oproept tegen SARS-CoV-2.

De bereidingstechniek maakt het mogelijk het Janssen vaccin bij veel hogere temperaturen te bewaren (2-8 graden) dan dat van Pfizer (-70 graden) en Moderna (-20 graden). Dit is een belangrijk voordeel voor de logistiek van het vaccineren in de dagelijkse praktijk. Volgens het bedrijf biedt één injectie voldoende bescherming. Hierover gaat het volgende blokje.

Werkzaamheid en veiligheid.

Deze maand verscheen in de *New England Journal of Medicine* de resultaten van een preklinisch onderzoek (fase 1 en 2) naar de effecten van het Janssen vaccin. Het betreft – en dat moet uitdrukkelijk worden gezegd – een toen nog niet afgesloten trial; de onderzoeksresultaten komen dan ook uit een interim-analyse.⁷

Om je een idee te geven van de tot nu vastgestelde werkzaamheid en veiligheid volgt een korte samenvatting.

Het vaccin werd in drie groepen (cohorten) vrijwilligers onderzocht:

1. cohort 1 bestond uit 402 gezonde vrijwilligers in de leeftijdsgroep van 18 tot 55 jaar;
2. cohort 3 bestond uit 405 personen van 65 jaar en ouder;
3. cohort 2 bestond uit mensen bij wie de eenmalige dosis werd vergeleken met het schema van twee achtereenvolgende doses. Aangezien het effect van deze twee regimes over een langere tijd moet worden bekeken, was deze deelstudie bij publicatie van het artikel niet afgerond.

De deelnemers kregen het vaccin toegediend in een dosering van 50 miljard virusdeeltjes (de lage

⁵ Met dezelfde technologie zijn inmiddels vaccins ontwikkeld tegen infecties met het ebolavirus, HIV (aids), met het Zika virus (is actief in [sub]tropische gebieden; veroorzaakt ernstige infecties bij vnl. kinderen) en met het RSV, een virus dat vooral bij jonge baby's een ernstige vorm van luchtweginfecties kan veroorzaken; de klinische studies naar effectiviteit zijn al in een gevorderd stadium.

⁶ Zie ook aflevering 27.

⁷ De auteurs van dit artikel zijn in meerderheid gelieerd aan het bedrijf Janssen; de beoordelaar, het genoemde tijdschrift, staat in wetenschappelijke kringen hoog aangeschreven.

dosis 😞) óf van 100 miljard virusdeeltjes (de hoge dosis)⁸ óf placebo, in een schema van één enkele dosis óf van twee opvolgende doses.

De onderzoekers keken naar de aspecten die een maat zijn voor werkzaamheid en de veiligheid van het vaccin. Dit waren de uitkomsten.

Potentiële bijwerkingen kunnen zijn: moeheid, hoofdpijn, spierpijn, pijn op de prikplek en koorts. Men constateerde meer bijwerkingen in cohort 1 dan in cohort 3 (wat je misschien niet zou verwachten).

Wat de effectiviteit betreft: 29 dagen na de eerste prik had 90% van de mensen in de cohorten 1 en 3 antilichamen tegen het coronavirus; dit percentage was 100% na 57 dagen. De concentratie aan antilichamen in het bloed (= *de titer*) was na 57 dagen hoger dan na 29 dagen. De titer bleek 71 dagen (het einde van dit tussentijdse onderzoek) na de injectie stabiel en was 2,6 tot 2,9 keer hoger bij de mensen die de *tweede* dosis hadden gekregen. Ook bleek dat de cellulaire afweer bij een groot deel van de proefpersonen aanwezig was. Deze was 14 dagen na de prik in cohort 1 bij 76 – 83% aantoonbaar en in cohort 3 bij 60-67%. Daarbij ging het om de aanwezigheid van CD4+ en CD8+ T-cellen (zie afl. 20).

De conclusie kon zijn dat de immunogene werking (= oproepen van een immuunrespons) en het veiligheidsprofiel van het Ad26COV2.S vaccin van Janssen, genoeg aanleiding voor de producent was om met het onderzoek (fase 3) verder te gaan.

Zoals eerder vermeld is inmiddels aangekondigd dat ook het laatste deel van het vereiste klinisch onderzoek is afgerond. Het vaccin werd uiteindelijk getest op 44.000 proefpersonen. De beschermende werking trad op bij gemiddeld 66% van de behandelde populatie. Een belangrijke waarneming was dat van de personen die werden gevaccineerd en niettemin de corona-infectie opliepen (de overige 34%) na 28 dagen niemand in het ziekenhuis terechtkwam of aan de verschijnselen overleed! Een uitkomst waarover men met recht tevreden kan zijn.⁹ We wachten het oordeel van de EMA af.

!! Over de effecten van de verschillende vaccins op de inmiddels wijdverspreide mutanten van het coronavirus, lezen we in de volgende aflevering.

Zodra er belangrijk nieuws is over andere vaccins (er zijn er nogal wat in de maak) zal ik de belangrijkste gegevens opnemen in een van de komende afleveringen in deze serie, zo deze tegen die tijd nog niet is afgesloten 😊.

Misschien heb jij, net als ik, veel respect en waardering voor de wetenschappers die aan de wieg hebben gestaan van de ontwikkeling van de huidige, effectieve vaccins. Zij verdienen een ode.



⁸ Gevoelsmatig komen beide doses bij ons over als extreem hoog, maar in de wetenschappelijke context is dat niet het geval.

⁹ Bedenk dat uitspraken over uitkomsten van eigen onderzoek door medewerkers van farmaceutische bedrijven voor hun rekening zijn. Zolang de betreffende studies (de *trials*) nog niet door onafhankelijke deskundigen zijn beoordeeld (*peer reviews*) is er geen zekerheid over de juistheid van de beweringen.

Ode

1.

In China was corona opgedoken
afkomstig van een vleermuis die het had
en weldra was het volk van Wuhan stad
door 't virus tot de dood toe aangestoken.

Al snel begon corona rond te spoken.
Op skiërs in de Alpen had het vat.
Aanvank'lijk werd het ernstig onderschat,
zo was een pandemie *in no time* uitgebroken.

Uiteindelijk deed Mark Rutte ons geloven
dat groepsimmunititeit het speerpunt was,
maar onze leider had het niet begrepen.

Compleet met Irma als de gids voor doven
herriep het kabinet dit standpunt ras:
Van Dissel had inmiddels ingegrepen.

2.

Zo liet het virus zich ook hier verbreiden,
de lockdown in ons land werd een gebod.
Gelovigen richtten zich tot God
hen te behoeden voor een ernstig lijden.

Maar niemand kon tot nu toe ons bevrijden,
men zit haast opgesloten in zijn kot,
aanvaardt het veelal als armzalig lot
een nauw contact met dierbaren te mijden.

Toch is er hoop dat alles goed zal komen,
een effectief vaccin ligt op de plank.
De wetenschap beweest haar groot vermogen.

Hier kon men eerst alleen nog maar van dromen,
't is nu een feit en groot is onze dank
aan laborant en al die virologen.

(AJP, december '20)

In de volgende aflevering komt het vraagstuk van de **mutaties** aan de orde.
Een toenemende zorg.

Arijan Porsius
05-02-21

(die vandaag zijn eerste prik ontving 🥰🥰)