

CORONA ONDER DE LOEP (34)

Een bittere pil.

Wij staan in deze aflevering stil bij de ernstige bijwerking die kan optreden na toediening van de vaccins die door Astra Zeneca (AZ-vaccin) en door Janssen, Johnson & Johnson (JJJ-vaccin) op de markt zijn gebracht. Deze onverwachte tegenvaller houdt de gemoederen nog steeds bezig, ook al omdat de voorlichting over de risico's onduidelijk is (geweest). Het lijkt erop dat degenen die verantwoordelijk zijn voor de vaccinatiestrategie soms niet goed weten hoe *vaststaande* feiten moeten worden vertaald in wetenschappelijk verantwoord beleid. Als voorbeeld kan dienen het op 8 april genomen besluit om de toepassing van het AZ-vaccin bij mensen jonger dan 60 jaar een halt toe te roepen. De maatregel was niet te begrijpen; de afkondiging joeg angst aan onder de burgers. De kranten stonden er vol van.

Ik zal je in deze aflevering proberen uit te leggen wat de mogelijke *achtergrond* van de bijwerking is. Het gaat hier, zoals je wellicht hebt gelezen, om de vorming van stolsels in de bloedvaten in combinatie met bloedingen. Gelukkig zijn de neveneffecten van de meeste soorten vaccins gewoonlijk mild, maar de kans dat na (massale) toediening ernstige bijverschijnselen zich openbaren is nooit helemaal uit te sluiten. Eerst iets over bijwerkingen in het algemeen.

Bijwerkingen van geneesmiddelen zijn onontkoombaar.

Het was de Duitse hoogleraar in de farmacologie Prof. Dr. Heinz Lüllmann die in de jaren zestig de uitspraak deed: "Een geneesmiddel is géén geneesmiddel als het geen bijwerkingen vertoont".

Deze bewering is ook na zestig jaar (helaas) nog correct. In verreweg de meeste gevallen krijgen mensen na toediening van een medicament lichaamsvreemde moleculen binnen.

In het ideale geval zou hun geneeskrachtige werking zich uitsluitend moeten richten op de plaats des onheils, bijvoorbeeld op de blaas (bij blaasontsteking), op tumorweefsel (bij longcarcinoom), op het hart (bij hartritmestoornissen), op de ontstoken kies, etc. Dit is echter vrijwel nooit het geval. De geneesmiddelmoleculen bereiken na toediening tal van organen waar ze niet horen te zijn, maar waar ze wél gezonde systemen kunnen ontregelen, met als gevolg ongewenste effecten in de vorm van bijwerkingen, zoals sufheid, duizeligheid, obstipatie, droge mond, huiduitslag, haaruitval, misselijkheid, diarree, wazig zien, etc. etc.



Door de Softenon-affaire aan het eind van de jaren vijftig werd de medisch-farmaceutische wereld wakker geschud.¹ Artsen, apothekers, de geneesmiddelfabrikanten en de ouders (!) werden met de neus op de feiten gedrukt: de lichamelijke misvormingen bij de ongeboren vrucht van moeders die dit medicament enige tijd hadden gebruikt. De dramatische gevolgen werden na de geboorte zichtbaar en waren uiteraard onacceptabel (foto).

De wetenschap, de farmaceutische industrie en de overheden werden er uitdrukkelijk op aangesproken. De conclusie kon alleen maar zijn dat het toelatingsbeleid van (nieuwe) geneesmiddelen ingrijpend

¹ Softenon bevatte als werkzame stof thalidomide. Het middel was geïndiceerd bij slapeloosheid en bij ochtendmisselijkheid tijdens de zwangerschap.

moest worden aangepast. In ons land werd naar aanleiding van ‘het softendrama’ in 1963 het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) opgericht.

In de loop van de jaren daarna werden in veel landen zoetjesaan systemen ontwikkeld met als oogmerk te voorkomen wat zich met thalidomide had voorgedaan. Zo werden in het kader van *farmacovigilantie* (geneesmiddelenbewaking) hogere eisen gesteld aan inhoud en kwaliteit van het toxicologisch, farmacologisch en klinisch onderzoek van potentiële geneesmiddelen. De eisen voor toelating van een medicijn tot de markt werden daarmee fors opgeschroefd.

Mochten zich ten gevolge van het middel tijdens de klinische onderzoeksfase bij de proefpersonen onacceptabele ziekteverschijnselen voordoen dan heeft het geteste product geen toekomst. Dat klinkt logisch.

Zeldzame bijwerkingen

Maar er zit hier een addertje onder het gras. Want aangezien een kandidaat-medicijn altijd slechts bij een beperkt aantal proefpersonen wordt onderzocht, loopt het onderzoeksteam de kans dat een (zeer) zeldzame bijwerking (*die daadwerkelijk aan het middel kleeft*) tijdens de studie niet optreedt en dus niet wordt opgemerkt. Om dat uit te sluiten zijn vaak veel méér deelnemers nodig dan bijvoorbeeld ‘slechts’ 200 of 2000 of zelfs 20.000, maar moeten er in de testfase misschien wel 200.000 of nóg meer mensen aan de chemische stof worden onderworpen. Dergelijke grote aantallen proefpersonen worden in de onderzoeksfase niet gehaald en worden trouwens door de registratieautoriteiten ook niet verlangd. Zo’n eis zou de ontwikkeling van nieuwe, veelbelovende geneesmiddelen (de innovatie) ernstig vertragen of veelal geheel onmogelijk maken.

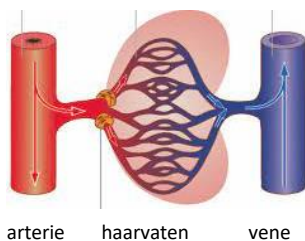


Dit houdt in dat zeldzame bijwerkingen pas aan het licht komen indien, na registratie, het medicijn (het vaccin) wordt losgelaten op honderdduizenden of, beter nog, miljoenen personen. Tijdens de zogeheten ‘*post marketing surveillance*’ (PMS)² kunnen ze zichtbaar worden, mits dergelijk grote aantallen in de praktijk al worden gehaald.³ Dat was wél het geval na de massale inenting met het AZ-vaccin en JJJ-vaccin.

Na een grondige analyse van de gevaccineerde personen die deze vorm van trombose een aantal dagen na inenting vertoonden, concludeerde het EMA dat het verstorende effect op de bloedstolling (mogelijk) een bijwerking van het AZ-vaccin is. De oorzaak van dit fenomeen is interessant.

Ik licht een punt van de sluier op en maak (zoals gewoonlijk 😊) wat uitstapjes.

Infarct / trombose⁴



Het bloed dat de linkerhartkamer bij elke slag uitpomppt komt uit de longen en is zuurstofrijk. Het bereikt via de slagaderen (arteriën) de haarvaten (capillairen), waar onder meer zuurstof aan de weefsels (organen) wordt afgegeven. Daarna stroomt het (dan) zuurstofarme bloed via de aderen (venen) naar het rechterdeel van het hart, waar het door de rechter hartkamer in de longcirculatie wordt gepompt. Daar geeft het koolzuur af en neemt het zuurstof op. De cirkel is rond.

²Kort gezegd is ‘*post-marketing surveillance*’ een verzameling van activiteiten die de fabrikant moet uitvoeren om de veiligheid en prestaties van zijn product te monitoren als dit product eenmaal op de markt is.

³ Dat geldt uiteraard alleen als het bewuste medicijn bij een veel voorkomend ziektebeeld in veel landen wordt toegepast.

⁴ Zie desgewenst ook afl. 16 waarin hierover al het nodige is vermeld.

Het geheel aan slagaderen noemen we het *arteriële* systeem of de arteriële circulatie. Het geheel aan aderen noemen we het *veneuze* systeem of de veneuze circulatie.

Bloed moet blijven stromen. Het hart levert de noodzakelijke pompkracht. Stagneert de bloedstroom in een bepaald deel van het vaatbed, dan kan dit grote consequenties hebben voor onze gezondheid. Bloedproppen (bloedstolsels) zijn belangrijke oorzaken van levensbedreigende verstoringen in de bloedsomloop.

Wordt de *arteriële* circulatie door een bloedprop geblokkeerd dan spreekt men van een infarct. Zo'n infarct heeft tot gevolg dat deel van het weefsel ná de verstopping afsterft. Men spreekt van necrose of gangreen. Dit kan, afhankelijk van de grootte van het infarctgebied, tot gering, matig of ernstig functieverlies leiden. De mate waarin dit optreedt bepaalt of iemand het accident zonder kletscheuren overleeft, min of meer blijvend geïnvaleerd raakt, dan wel plotseling of op korte termijn aan het infarct overlijdt.

Ook kan er stolselvorming optreden in het *veneuze* systeem. Het kan zich voordoen in de (diepe) aderen in een been. Het gevolg van een dergelijke (diep) veneuze trombose is een trombosebeen. Het veneuze bloed kan niet of moeilijk verder stromen, hoopt zich op, verhoogt de druk vóór de obstructie, waardoor vocht (water) uit de ader in het omliggende weefsel wordt gedreven; de gevolgen zijn zwelling door vochtophoping (oedeem), roodheid en pijn (foto rechts).



Ook kan zo'n bloedprop plotseling uit zo'n ader losschieten en bijvoorbeeld via het rechterdeel van het hart in de longcirculatie blijven steken. Dan ontwikkelt zich een longembolie, dat fataal kan uitpakken.

Cerebrale veneuze sinus trombose (kortweg sinustrombose) is een ernstige, vrij zeldzame vorm van trombose. In dit geval zit er een bloedprop in de afvoerende bloedvaten van het hoofd. Door dat stolsel kan het bloed niet meer weg. Anders dan bij een herseninfarct is dus niet de aanvoer, maar juist de afvoer van bloed geblokkeerd. Het is dit beeld wat o.a. gezien wordt bij de trombose na de genoemde vaccins. De belangrijkste klacht van een sinustrombose is (hevige) hoofdpijn. Daarnaast kan sinustrombose verschijnselen geven die erg lijken op de klachten van een 'gewone' beroerte.

Trombocytopenie

Trombocytopenie betekent een tekort aan bloedplaatjes (trombocyten). Bloedplaatjes spelen een belangrijke rol bij de bloedstolling. Onder normale omstandigheden bewegen ze zich vrij met het bloed in het vaatstelsel voort. Er treedt in hun (stabiele) toestand een drastische verandering op als ze op de een of andere wijze worden geactiveerd. Dan klonteren ze samen.



Een ander woord voor het samenklonteren is 'aggregeren'. Na activering treedt dus aggregatie op: plaatjesaggregatie of trombocytenaggregatie genoemd. Het doet

zich onder bepaalde omstandigheden voor in het arteriële systeem (zie eventueel ook afl. 19) Trombocytenaggregatie wordt gestimuleerd als de vaatwand aan de binnenkant is beschadigd (bijvoorbeeld door slagaderverkalking) of geheel wordt vernield. Een snee in een vinger veroorzaakt ter plekke trombocytenaggregatie. Door de samenklontering vormt zich een afsluiting van het beschadigde vat (zie de tekening). Het gevormde propje is te beschouwen als de eerste pleister aan de binnenkant van het gescheurde bloedvat: de *primaire bloedstelping*. Hiermee is de belangrijkste functie van bloedplaatjes genoemd: hun prominente rol in het stollingsproces, hoofdzakelijk in het *arteriële* systeem. Plaatjesaggregatie is dus de eerste rem op een bloeding. Het is nu goed te

begrijpen dat als de trombocyten significant in aantal afnemen of om de een of andere reden disfunctioneel worden⁵, de bloedingsneiging toeneemt.

Dat zien we dan ook in de praktijk gebeuren. Om de diagnose 'trombocytopenie' te bevestigen of uit te sluiten, wordt in het klinisch laboratorium het aantal bloedplaatjes in een bloedmonster geteld.

De bloedstolling

De definitieve bloedstolling wordt bewerkstelligd door een tweede proces: de activering van een cascade van stollingsfactoren. Dit zijn specifieke stollingseiwitten die elkaar één voor één activeren en er uiteindelijk voor zorgen dat er een laag fibrine (draden) over de wond wordt gevormd (de bloedkorst of roof). De uitgangsstof voor de vorming van fibrine is trombine.

HITT

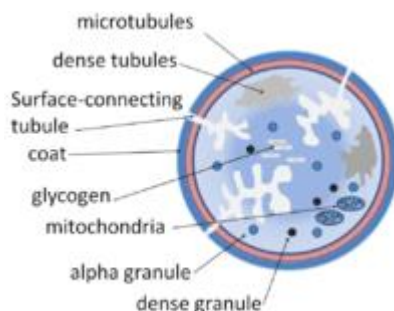
Om enig inzicht te verkrijgen in de ontstaanswijze van de gewraakte, ernstige bijwerking na vaccinatie met de genoemde vaccins, leg ik je uit welk beeld ontstaat als de bijwerking HITT zich bij een iemand manifesteert. Er zijn namelijk grote overeenkomsten tussen beide bijwerkingen, en van HITT weten we zo ongeveer wat de oorzaak is.

HITT staat voor 'heparin induced thrombosis and thrombocytopenia' (heparine geïnduceerde trombose en trombocytopenie).

Je hebt inmiddels een idee volgens welke processen een bloedprop ontstaat én wat men verstaat onder trombocytopenie, maar misschien dat je niet weet waarvoor heparine in de geneeskunde wordt gebruikt. Wel, heparine en daarvan afgeleide verbindingen⁶ worden toegepast ter preventie én ter behandeling van veneuze trombose. Het wordt per injectie toegediend.

De primaire oorzaak van HITT.

Deze ernstige bijwerking heparine (trombose en trombocytopenie) is al langer bekend. Het is een gevolg van een auto-immuunreactie. Als het zich voordoet dient toediening onmiddellijk te worden gestaakt en dient een vervangend middel uit een andere geneesmiddelgroep te worden gebruikt. Bloedplaatjes (trombocyten) spelen een hoofdrol.



Bloedplaatjes bevatten structuren van allerlei soort (zie de tekening). Zo bevatten ze verschillende korrels (*granules*). Wij richten onze aandacht op de alfa korrels (*alpha granules*).

Na activering van bloedplaatjes wordt de inhoud van deze korrels via kanaalvormige structuren (*tubules*) aan het bloed afgegeven. De korrels bevatten **plaatjesfactor-4** (PF4), een eiwit dat uit 70 aminozuren bestaat. PF4 vertoont een grote affiniteit tot heparine (!).

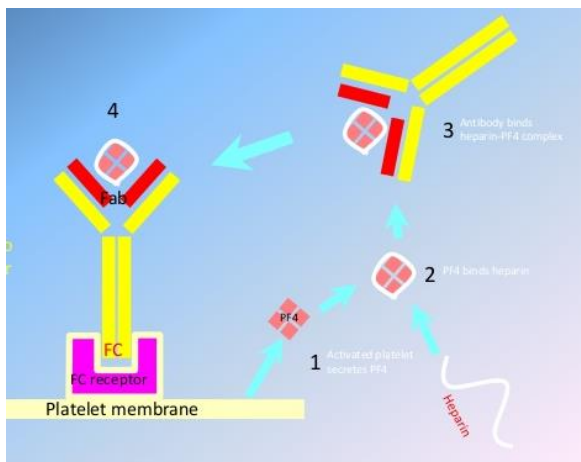
De aanwezigheid van heparine katalyseert de reactie waarbij vier afzonderlijke PF4 moleculen samen een nieuwe ruimtelijke structuur (een tetrameer) vormen. Deze tetrameren hechten zich vervolgens vast aan heparine-moleculen. Hierbij worden PF4-heparine-complexen gevormd. Dit zijn **ultra lange complexen** (ULC's) die structuren in zich dragen die als **epitopen** (!) kunnen functioneren voor ons immuunsysteem. Hierdoor kunnen ze dus de vorming van auto-antilichamen oproepen.⁷ De gevormde auto-antilichamen hechten zich vervolgens aan de ULC's waardoor nog grotere complexen ontstaan.

⁵ Bijvoorbeeld na gebruik van aspirine (Ascal, carbasalaatcalcium) en verwante stoffen (afl. 16).

⁶ De verzamelnaam is 'heparinen'.

⁷ Het zijn auto-antilichamen omdat de vorming door een auto-immuunreactie tegen de eigen bloedplaatjes wordt gestimuleerd (zie verderop). Een epitop is een structuur die een immuunreactie oproept (zie afl. 19).

Aan het oppervlak van onze bloedplaatjes bevinden zich receptoren waaraan de antilichamen (in die complexen) binden. Als dat gebeurt maken ook de bloedplaatjes zelf deel uit van de genoemde complexe partikels. Deze binding leidt tot verdere activatie van bloedplaatjes.



stap 1: een geactiveerd bloedplaatje laat PF4 los;
 stap 2: heparine bindt met PF4;
 stap 3: er volgt een immunologische reactie waarbij IgG-antilichamen worden aangemaakt, die vervolgens binden aan het heparine-PF4-complex;
 stap 4: het antilichaam in dit complex bindt aan 'zijn' receptor aan de wand van een (ander) bloedplaatje en activeert het, waarna opnieuw PF4 wordt vrijgemaakt etc. etc.

(heparine: wit; PF4: oranje blokje; antilichaam: geel met rood; de antilichaam-receptor op de membraan van het bloedplaatje: paars)

Al met al wordt door deze complexe structuren het eigenlijke stollingssysteem geactiveerd, waarbij uiteindelijk uit méér trombine méér fibrine wordt gevormd, en daarmee méér bloedproppen. Hiermee is het trombotische proces, dat dus door heparine én een auto-immunreactie wordt geïnitieerd, in een notendoop beschreven.

De foto laat de voeten van een patiënt met HIT zien. Ten gevolge van de trombose is de bloedcirculatie ter plekke onderbroken, waarvan necrose (gangreen) het gevolg en amputatie veelal onvermijdelijk is.



Bij het proces van complexvorming zoals hierboven beschreven, worden veel trombocyten verbruikt, wat leidt tot een significante afname in het bloed (trombocytopenie). Dit heeft dus grotere of kleinere bloedingen tot gevolg.

De behandeling van HIT bestaat onder meer uit het direct stoppen met heparine en het starten van alternatieve antistollingstherapie.

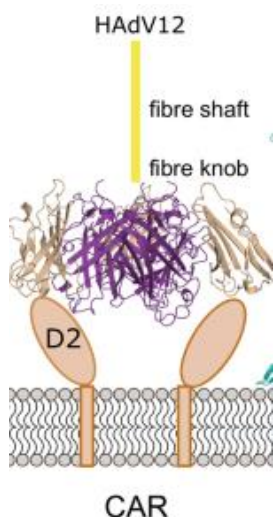
Vaccinatie met het AZ-vaccin of JJJ-vaccin.

In zeldzame gevallen (volgens schattingen 1 op 100.000 tot 1 op 500.000) kan zich na een vaccinatie met deze injectievloeistoffen dus óók een op HIT gelijkend beeld ontwikkelen. Want ook dán vormen zich bloedstolsels in het veneuze systeem, zoals in de aderen in de hersenen (cerebrale sinus trombose), in de buikvenen en in de aderen in de benen (kan ontaarden in longembolie) en dit alles in combinatie met een trombocytopenie. Het klinisch beeld lijkt dus sterk op HIT, maar dan zonder blootstelling aan heparine. Maar wat is *hier* dan de causale factor?

Het adenovirus als oorzaak?

De overeenkomst tussen deze beide injectievloeistoffen is duidelijk: zij bevatten beide als virusvector het adenovirus (afl. 28). Zou dit (onschuldige) verkoudheidsvirus dan de oorzaak kunnen zijn van de auto-immunreactie? Dat is niet onmogelijk, ook al omdat dit probleem niet gezien wordt bij toepassing van de vaccins van Pfizer en Moderna. Maar wat is dan een mogelijk mechanisme dat aan dit euvel ten grondslag ligt? Er is een mogelijke verklaring.

Het adenovirus zal, net als alle andere virussen, na besmetting onze cellen moeten kunnen binnendringen wil het een heuse infectie kunnen oproepen. Over de wijze waarop het coronavirus en het influenzavirus dit doen hebben we in vorige afleveringen uitvoerig kunnen lezen. Maar hoe komt het adenovirus onze cellen binnen?



Het adenovirus bindt zich met een eigen oppervlakte-eiwit (te vergelijken met het S-eiwit van het coronavirus) aan het oppervlak van onze epitheelcellen (zie de tekening). Het adenovirus draagt aan zijn buitenkant vezels (fibres) met als onderdelen de schaft (*fibre shaft*) en een knob (*fibre knob*). De binding komt, zoals gebruikelijk, tot stand door middel van een receptor-interactie: de vezelknop met zijn eiwitstructuur gaat een interactie aan met een receptor in de membraan van de gastheercel (we zien de 'kikkervisjes'). De betrokken receptor draagt in dit geval de naam **CAR**, dat staat voor **Coxsackie and Adenovirus-Receptor**. Hieruit val op te maken dat óók het coxsackievirus zich hiervan bedient.⁸

Onderzoek toonde aan dat zich in de **bloedplaatjes** van muizen óók CAR bevindt. Al gauw werd gevonden dat CAR ook aanwezig is op de **bloedplaatjes van mensen!** Ook zijn er aanwijzingen dat plaatjesactivatie het aantal CAR doet toenemen.⁹

Kortom: na toediening van het AZ-vaccin en ook van het JJJ-vaccin kan iemand bij grote uitzondering door een op HITT gelijkend ziektebeeld worden getroffen. Nu is er dus géén heparine in het spel, maar wordt hoogstwaarschijnlijk (want dát is vooralsnog de theorie) door de binding van het virus aan CAR op de bloedplaatjes bij een enkeling een auto-immunreactie opgeroepen, te vergelijken met wat heparine doet bij HITT.

Mochten er meer details komen over het precieze mechanisme, dan zal ik hier op terugkomen.

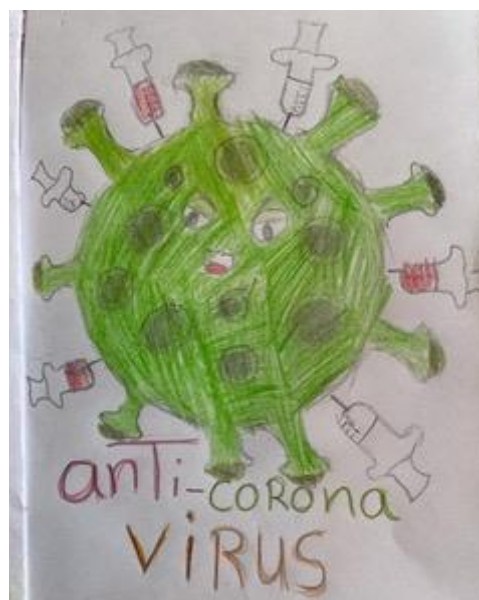
Onlangs gebeurde dit:

Het was windkracht 9. Ongeveer 2 km uit de kust ter hoogte van IJmuiden verkeerde een vissersboot op de Noordzee in grote problemen. Het noodsignaal werd opgevangen door de baas van de Reddingmaatschappij aan de wal. Deze ging in beraad, realiseerde zich dat zijn mannen bij een eventuele reddingsactie met een kans van 1 : 100.000 zouden verdrinken en riep, toen hij journalisten te woord stond, dat hij de reddingsbrigade het bevel had gegeven niet uit te varen. Op de vraag wat zijn argument dan wel was, antwoordde de man: "*de veiligheid staat voorop!*" Of ging het hier om een nepbericht? Zou zomaar kunnen! Maar vervang de reddingsboot door een prik met het JJJ- of AZ-vaccin en de mannen op het riskante schip door nog niet gevaccineerde burgers, dan realiseer je je des te meer hoe onbegrijpelijk en uiterst ondoordacht deze uitspraak (en maatregel) van onze minister van VWS was.

De 8-jarige Tara van den Bergh uit Bussum laat met haar tekening zien aan vaccinatie de hoogste prioriteit te willen geven.¹⁰

Super dat de prille jeugd meedenkt!

Arijan Porsius
24-04-21



⁸ Het virus is vernoemd naar de plaats Coxsackie in de staat New York, waar het voor het eerst bij een patiënt werd vastgesteld. Het kan verschillende weefsels infecteren.

⁹ Literatuur: Gupalo et al. *Virology Journal* 2011, **8**. 456

¹⁰ Hier opgenomen met *haar* toestemming en die van haar grootmoeder.