

WETENSCHAP

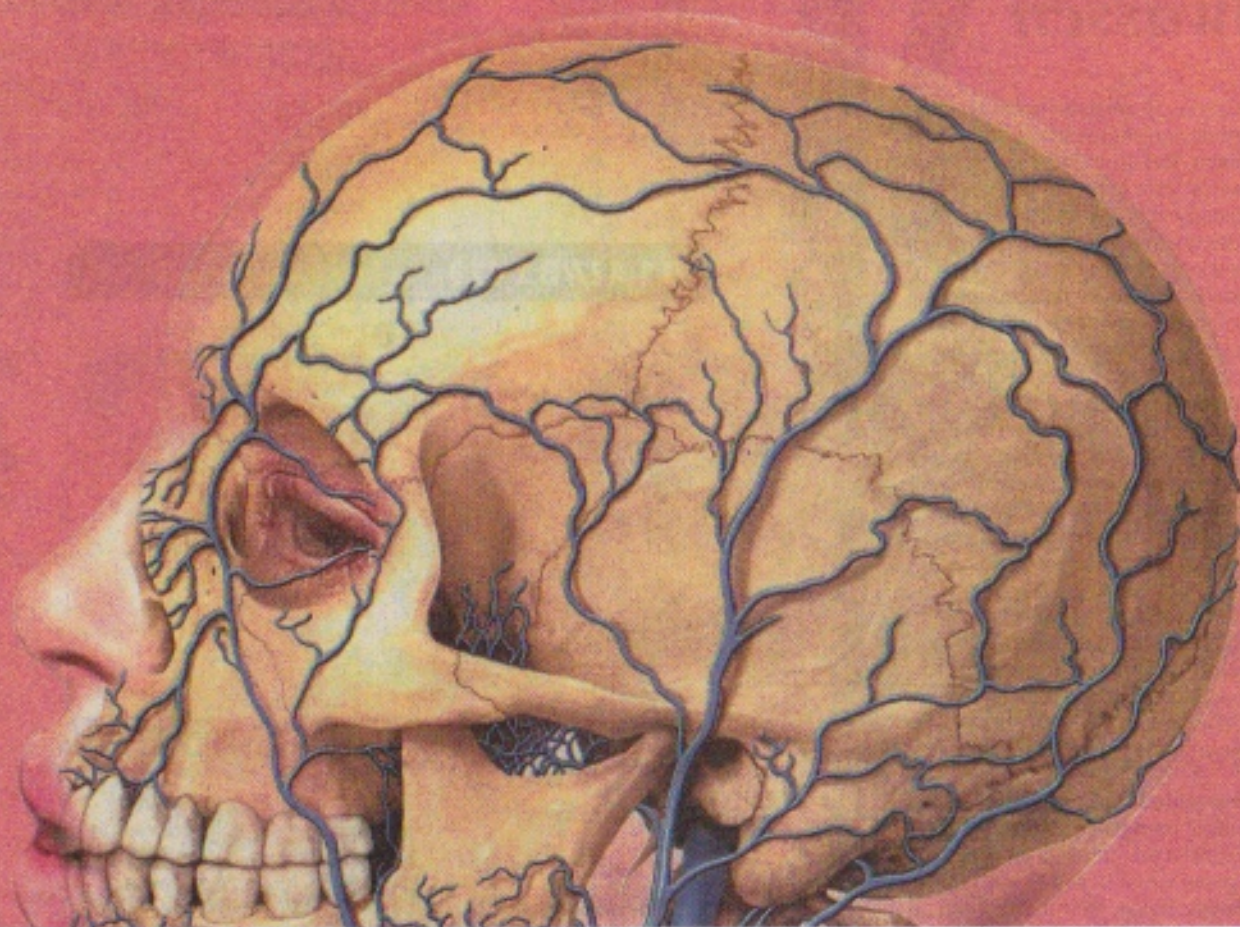
nrc
ZATERDAG 1 MEI &
ZONDAG 2 MEI
2021

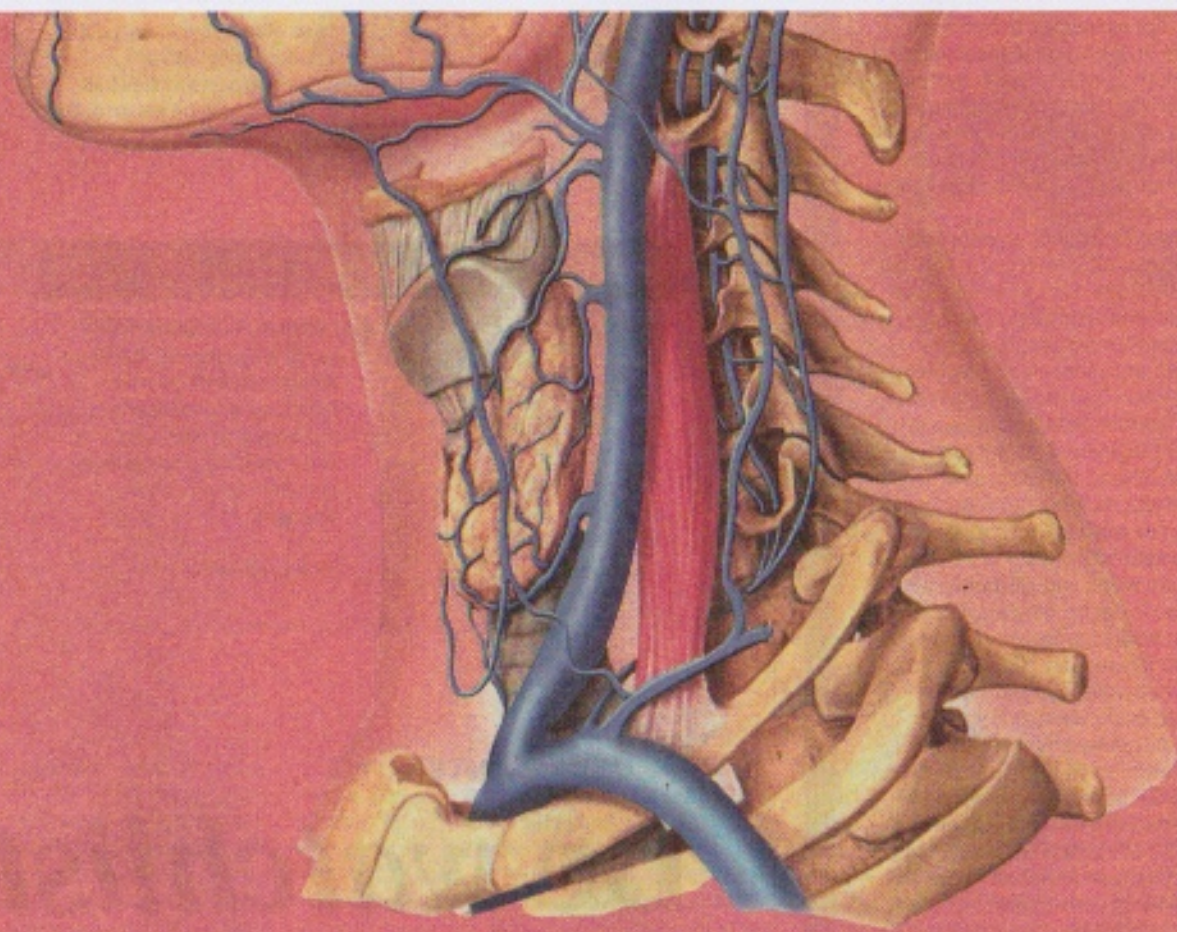
& VERDER

2/3

Coronavirus

Varianten om
goed in de
gaten te
houden





Ongewenste klontering

Trombose is opeens volop in het nieuws, door bijwerkingen van coronavaccins. Wat is trombose? En welke vormen zijn er?

6/7

De rijke
turfdampen
van de 17de
eeuw

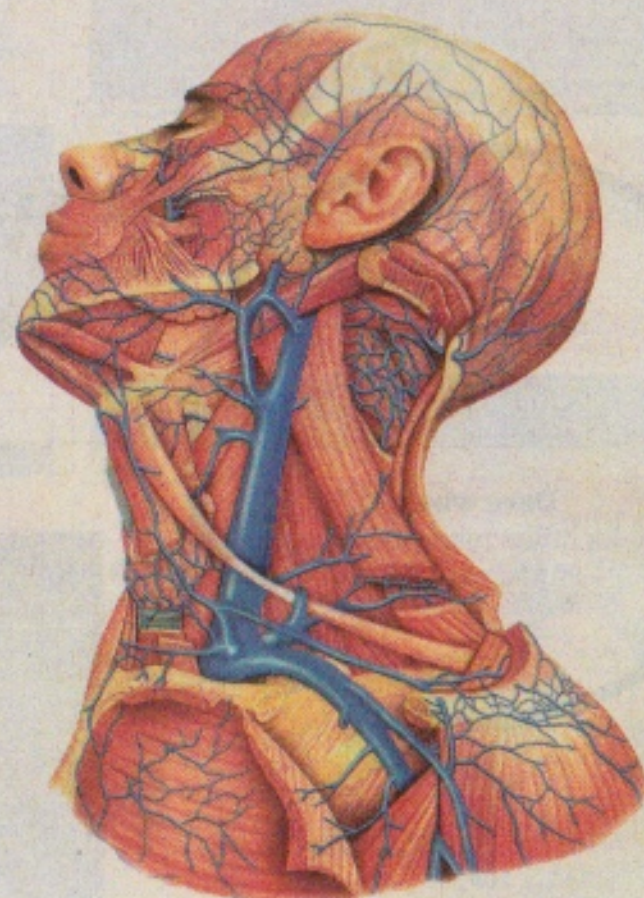
10/11

Cartografie

Weia Reinboud
ontwierp een
kaart zonder
vervormd land

Als het bloed gaat klonteren

Fig. 1.



Er is veel om te doen, deze dagen: trombose. Wat is dat eigenlijk? Welke vormen zijn er en wat zijn de risicofactoren? Hoe erg is het? En hoe zit het met trombose en de coronavaccins?

Door onze medewerker **Nienke Beintema**

stelsel van afvoerende bloedvaten vanuit de hersenen en hoofd.

Fig. 2
Afvoerende bloedvaten van de bovenste delen van de hersenen.

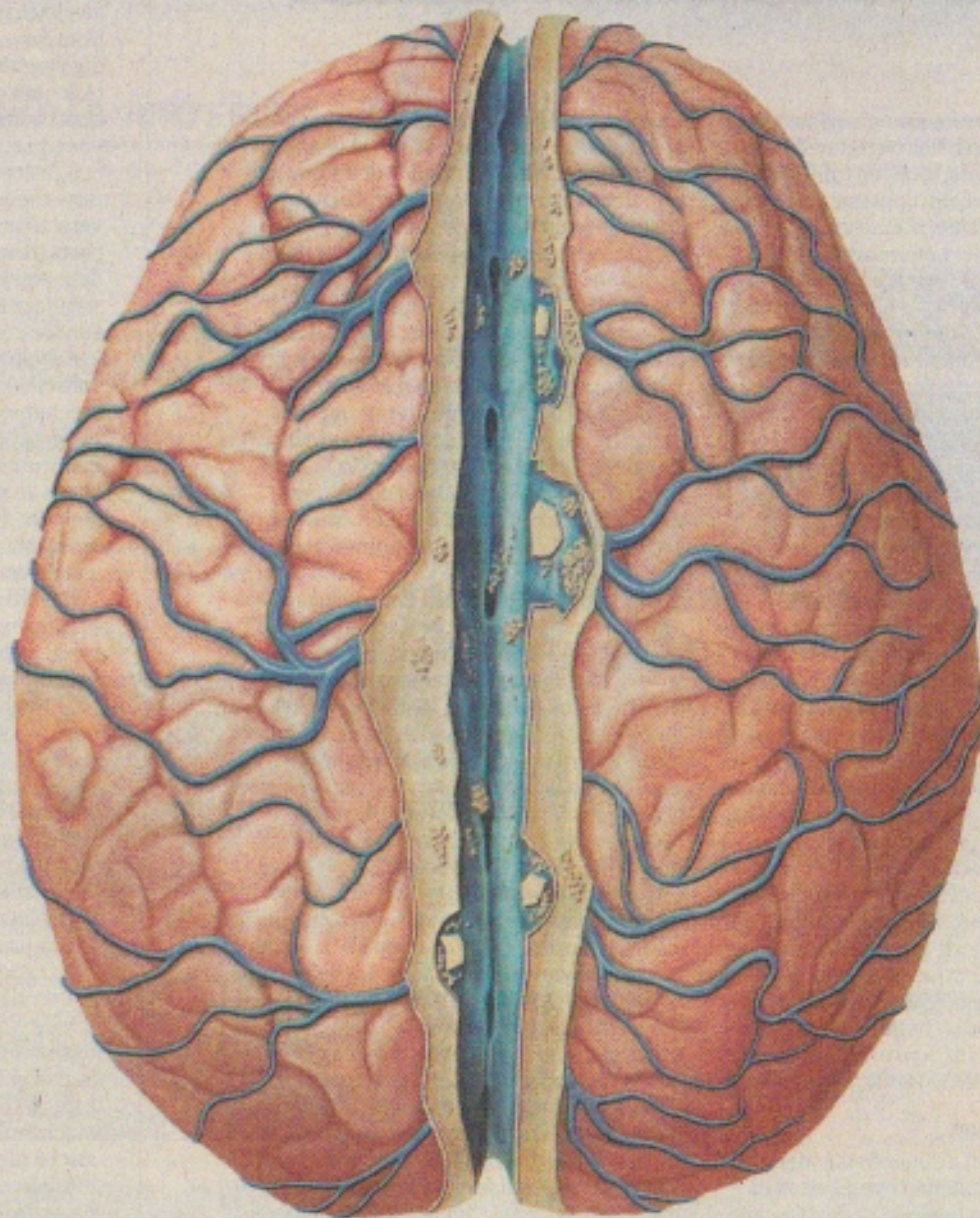


Fig. 2

FOTO'S HOLLANDE HOOGTE/SCIENCE

Soepel stroomt je bloed door je lichaam, tot diep in al je organen en weefsels en de uiterste puntjes van je ledematen. Je vaatsysteem meet ruim honderdduizend kilometer, van je aorta - de grote lichaamsslagader - tot de ontelbare haarvaatjes waar maar één rode bloedcel tegelijk doorheen kan. Samen vervoeren al die vaten zo'n vijf liter bloed: het vehikel van zuurstof en voedingsstoffen, maar ook van koolstofdioxide en afvalstoffen, hormonen, immuun- en signaalstoffen.

Maar soms stroomt het bloed niet zo soepel. Een kleine klontering kan al voldoende zijn om ergens een vaatje te verstopen. Dat kan overal gebeuren, van je beenaders tot je netvlies en van je kransslagaders tot je hersenen. Soms lost het probleem zich vanzelf op; soms zijn de gevolgen ernstig. Je kunt er een been door verliezen, blind van worden, hersenschade door oplopen of er zelfs aan overlijden.

En nu is deze aandoening opeens volop in het nieuws: de coronavaccins van AstraZeneca en Janssen lijken een verhoogd risico op bepaalde vormen van trombose met zich mee te brengen. Hoe zit dat? En wat is trombose?

Trombose (van het Griekse *thrombosis*, klontering) is een bloedstolsel op een ongewenste plek. „Als je een wondje of een inwendige bloeding hebt, wil je juist wél dat je bloed stolt, om die bloeding te stoppen”, vertelt Suzanne Cannegieter, hoogleraar klinische epidemiologie van het LUMC, gespecialiseerd in trombose. „Dus bloedstolsels zijn vaak functioneel. Maar als ze ergens ontstaan waar dat niet de bedoeling is, dan kunnen ze problemen veroorzaken.”

Eerst een stapje terug. Waardoor klontert bloed eigenlijk samen? „Daarbij is een belangrijke rol weggelegd voor de bloedplaatjes”, vertelt Cannegieter. Bloedplaatjes (trombocyten) zijn kleine bloedcellen van zo'n twee tot drie micrometer groot. Ze hebben geen celkern. Net als de rode bloedcellen - die net zo dik zijn, maar drie keer zo groot in doorsnede - worden ze aangemaakt in het beenmerg.

„Soms gaan die bloedplaatjes aan elkaar en aan de vaatwand plakken”, vervolgt Cannegieter. „Dat kan gebeuren op plekken waar die vaatwand beschadigd is. Maar ook onder be-

paalde andere omstandigheden." De bloedplaatjes vormen dan een kluit, verweven met een netwerk van fibrinedraden. Fibrine is een vezelig eiwit dat ter plekke wordt aangemaakt, onder invloed van allerlei stollingsfactoren - eveneens eiwitten - in het bloed.

Moleculaire domino-effecten

De bloedstolling, zo legt de hoogleraar uit, is een complex systeem waarbij verschillende moleculaire domino-effecten een rol spelen. Zo is er een rol weggelegd voor stollings- én antistollingsfactoren. „Dat systeem is heel precies gefinetuned. Het is evolutionair gegroeid met allerlei ingewikkelde mechanismen, die ook weer onderling met elkaar samenhangen. Het luistert heel nauw. Je wilt niet dat het bloed te weinig stolt, want dan kun je gevaarlijke bloedingen krijgen. Maar bij een teveel aan stolling kan het bloed niet goed doorstromen.”

In bepaalde situaties kan dat systeem uit balans raken, waardoor er klontingen optreden waar dat niet moet. In veel gevallen vormt de trombose zich in een ader, ook wel vene genoemd: een vat dat zuurstofarm bloed vanuit het lichaam terug naar het hart brengt. Artsen spreken dan van een veneuze trombose. Een veel voorkomende vorm is de diep veneuze trombose, die kan optreden in de lies, het dijbeen, de knieholte of de kuif. „Bloed dat vanuit je been weer terug naar het hart moet, stroomt tegen de zwaartekracht in”, vertelt Cannegieter. „Kleppen in die aders helpen voorkomen dat het bloed terugzakt, maar het doorstromen kan een probleem zijn.”

Normaal gesproken helpt het actief gebruik van de beenspieren het bloed terug omhoog te sturen. Maar bij mensen die weinig actief zijn, bijvoorbeeld door ouderdom of doordat ze lang stilliggen na een operatie, kan het bloed stagneren en vormt zich relatief gemakkelijk een

Sinustrombose is invaliderend

Het eerste symptoom van sinus-trombose is meestal een zeer heftige hoofdpijn. Omdat de ziekte zo zeldzaam is, herkennen artsen die vaak niet meteen, en denken ze bijvoorbeeld aan migraine. „Maar hier gaat het echt om ondraaglijke hoofdpijn”, zegt sinus-trombose-expert Jonathan Coutinho. „Door de vochtophoping in de hersenen is de kans op een hersenbloeding groot. Dit is daarmee de enige vorm van trombose waarbij je stolsels én bloedingen hebt. Dat maakt deze vorm ook zo lastig te behandelen.”

Als er een hersenbloeding ontstaat, lijken de symptomen erg op die van een beroerte (een bloedpropje in een slagader van de hersenen). Patiënten gaan dubbelzien, of zien niets meer, raken verlamd en krijgen epileptische aanvallen. „Vroeger was zo iets doorgaans dodelijk”, zegt Coutinho. „Nu overleeft 90 tot 95 procent. Maar de restverschijnselen kunnen fors zijn, waardoor een sinus-trombose vaak invaliderend is.”

Elisheva Boumans (54) kan daarover meepraten. In 2011 kreeg zij een sinus-trombose, uit het niets, tijdens een trainingsdag met collega-juristen. „Ik werd niet goed en voelde meteen: dit is helemaal mis”, vertelt ze. „Ik weet alleen nog dat ik in een ambulance werd getild. Achteraf

hoorde ik dat ik wartaal had uitgeslagen. Ik werd wakker op de IC, rechtszijdig verlamd.” Ze had aan twee kanten een hersenbloeding opgelopen. Op de IC kreeg ze epileptische aanvallen, omdat de druk op de hersenen te hoog was. Daarom verwijderden chirurgen een deel van haar schedel, waarna de druk afnam. Later werd dat stuk weer teruggeplaatst. „Ik lag vier weken in het ziekenhuis”, vertelt Boumans, „gevolgd door dertien maanden revalidatie, met logopedie, fysiotherapie, ergotherapie en neuropsychotherapie. Ik kon nauwelijks praten of schrijven.”

Langzaam trad er herstel op. Elf maanden na haar sinus-trombose ging Boumans weer aan het werk, eerst langzaam maar uiteindelijk 32 uur per week. „Maar dat ging niet lang goed, ik had steeds meer hoofdpijn, vermoeidheid, problemen met informatieverwerking. Begin 2014 kon ik op een dag letterlijk niet meer uit bed komen. Uiteindelijk ben ik definitief afgekeurd.” Nu schrijft Boumans blogs voor de Hersenstichting en helpt ze lotgenoten. Ze doet rustig aan en stelt niet te veel eisen aan zichzelf. „Ik ben sneller moe en kan slecht tegen prikkels”, zegt ze. „Maar ik kan lopen, praten, schrijven, sporten en anderen helpen. Met aanpassingen kan ik ook reizen en musea bezoeken. Ik neem het leven zoals het komt.”

patiënten overlijdt, en veel houden er chronische klachten aan over. Patiënten zijn volwassen tot een jaar of vijftig - de gemiddelde leeftijd is 35 tot 40 jaar - óf te vroeg geboren baby's. „Heel anders dan bij de overige vormen van trombose”, benadrukt Coutinho. „Driekwart is vrouw, tussen de 20 en 45 jaar, wat te verklaren is door een sterke hormonale component.”

Een causaal verband tussen hormonen en sinus-trombose is moeilijk te bewijzen. Je kunt moeilijk een gerandomiseerd experiment doen. Coutinho: „Wetenschappelijk onderzoek is sowieso heel moeilijk bij zulke extreem zeldzame aandoeningen. We moeten het vooral doen met associatiestudies.”

En nu lijken er dan extra gevallen van sinus-trombose op te treden onder mensen die zijn gevaccineerd met de coronavaccins van AstraZeneca én Janssen; zo bleek begin april. „Het definitieve bewijs dat de twee vaccins deze trombosegevallen veroorzaken, is lastig te leveren”, zegt Coutinho, „maar vooralsnog wijst al het onderzoek wel op een causaal verband. En hoewel je als onderzoeker altijd voorzichtig moet zijn met je conclusies, kan ik eerlijk gezegd geen andere verklaring verzinnen.”

Voor AstraZeneca gaat het in de EU tot nu toe om 142 meldingen op 16 miljoen gevaccineerden. Dat levert een risico op van pakweg vijf tot tien op de miljoen gevaccineerden; voor Janssen lijkt dat in de VS te liggen rond twee op de miljoen. Ook hier lijkt het vooral om jonge vrouwen te gaan. Coutinho: „Maar het is nog te vroeg om er definitief iets over te zeggen. Daarvoor hebben we simpelweg niet genoeg gegevens.”

Een specifieke variant

Coutinho denkt vooral dat het verband causaal is omdat het niet zomaar gaat om de zeldzame sinus-trombose, maar om een specifieke variant: sinus-trombose in combinatie met een ver-

merkt Cannegieter op. „Zulke trombozes zijn vaak meer dan tien centimeter groot. Het been gaat dan pijn doen en opzwellen. Dan spreken we van een trombosebeen.”

Echt gevaarlijk wordt het als er een stuk van het stolsel losschiet en wordt meegenomen door het bloed. Via het hart komt het dan in de longen terecht, waar het vastloopt. „Dan spreken we van een longembolie. Als het gaat om een groot stolsel, dat de bloedtoevoer naar de longen geheel blokkeert, dan kun je acuut overlijden.”

Stolsels kunnen ook ontstaan in de slagaderen. Meestal zijn die stolsels het gevolg van aderverkalking: de ophoping van cholesterol en ontstekingscellen in de vaatwand. Deze stolsels kunnen vastlopen in de hersenen of in de kransslagaderen die de hartspier van zuurstof voorzien. Dan sterft een stukje weefsel achter het stolsel af. Deze aandoening staat bekend als hart- of herseninfarct, maar heet officieel arteriële trombose.

Heel ander type trombose

En dan is er de zeldzame vorm van trombose die nu zoveel stof doet opwaaien rond de coronavaccins van AstraZeneca en Janssen: de cerebrale sinustrombose. Dat is een trombose in een of meer grote aders (sinussen) die het bloed vanuit de hersenen afvoeren naar de nek. „Dit lijkt echt een ander type trombose te zijn”, zegt Cannegieter, „dat ook veel zeldzamer is. Deze aandoening zien we vooral bij jonge vrouwen. Maar waarom precies, dat is nog niet goed bekend.”

Wie daar meer over kan vertellen is Jonathan Coutinho, neuroloog bij Amsterdam UMC. Hij is wereldwijd een van de weinige experts op het gebied van sinustrombose. „Er zijn niet zoveel experts, omdat de aandoening zo zeldzaam is”, relativeert hij. „In Nederland zijn er zo'n tweehonderd nieuwe gevallen per jaar - iets meer dan één op de 100.000 Nederlanders.”

Sinustrombose is ernstig. Een stolsel zorgt voor ophoping van bloed en vocht in de hersenen, waardoor de druk toeneemt en er kans is op een hersenbloeding. 5 tot 10 procent van de



van het been.



Soms gaan die bloedplaatjes aan elkaar en aan de vaatwand plakken

Suzanne Cannegieter
hoogleraar

Risicofactoren voor trombose

Veneuze trombose treft een tot twee op de duizend mensen per jaar. Maar er zijn factoren die het risico sterk vergroten: erfelijke factoren, bepaalde vormen van kanker, sommige auto-immuunziekten, overgewicht, chemotherapie en het ondergaan van een grote operatie. Maar er zijn ook hormonale factoren: zwangerschap en gebruik van de anticonceptiepil. „De pil geeft een vijf keer verhoogd risico”, zegt hoogleraar Suzanne Cannegieter. „Overgewicht verdubbelt het risico. En bij een tachtigjarige is het risico tien tot twintig keer hoger dan bij iemand van twintig.” Bij veel mensen is het risico extra verhoogd door een combinatie van die factoren, wat vaak voorkomt bij chronisch zieken en ouderen.

Veel mensen met een verhoogd risico krijgen medicijnen om trombose te voorkomen. „In de volksmond heten die medicijnen bloedverdunders, maar antistollingsmiddelen is een betere term”, zegt Cannegieter. „Ze remmen die cascade aan stollingsfactoren, waardoor er minder fibrinedraden worden gevormd.” Voor sommige antistollingsmiddelen verloopt de behandeling via de trombose-dienst, die het bloed van de patiënten regelmatig controleert; voor andere middelen is dat niet nodig. Ook de 'gewone' trombose is een ernstige aandoening. Een op de twintig patiënten die met een acute trombose of longembolie in het ziekenhuis worden opgenomen, sterft in de maand eraan.

„In het bloed van deze mensen zitten activerende antistoffen tegen een eiwit van de eigen bloedplaatjes. Die antistoffen zie je normaal maar bij 0,1 procent van de mensen met sinustrombose, maar onder de gevaccineerden die trombose ontwikkelen is dat een veel groter percentage - ik schat 30 tot 50 procent. Dat wijst erop dat er iets anders aan de hand is.”

Ook Saskia Middeldorp, hoogleraar interne geneeskunde aan het Radboudumc in Nijmegen, heeft zich verdiept in de relatie tussen de coronavaccins en trombose in combinatie met een verlaagd aantal bloedplaatjes. „Een deel van de extra trombozes is toe te schrijven aan de vaccins”, zegt ze. „Daar twijfel ik niet meer aan. Maar we zitten midden in een ernstige pandemie, waarin je de kans hebt doodziek te worden of langdurige effecten te ondervinden van het virus. Dat is de achtergrond waartegen je dit moet zien.”

Allereerst vergelijkt Middeldorp de risico's. „We schatten nu dat deze zeldzame bijwerking optreedt bij een op de 100.000 gevaccineerden”, zegt ze. „Dat is veel minder dan het risico op 'klassieke' trombose. Dat risico is normaal onder jonge vrouwen zo'n 1 op de 10.000 per jaar, maar bij vrouwen die de pil gebruiken, is het gemiddeld vijfmaal verhoogd. Nog meer als het gaat om pilgebruiksters met overgewicht van boven de 35. Dan kan het 1 op 1.000 worden. En toch hebben we met zijn allen besloten dat we die pil niet van de markt halen.”

Maar die discussie wil Middeldorp hier nu niet voeren. „Die is al uitgebreid gevoerd, ook in de kranten”, zegt ze. „Mijn boodschap is dat trombose, los van vaccinatie, héél veel voorkomt. Een kwart houdt er schade aan over, met name na een trombosebeen. En een op de twintig patiënten met longembolie overlijdt. En nu komt daar een extreem zeldzame vorm van trombose bij.”

Middeldorp begrijpt dat jonge, kerngezonde vrouwen de afweging maken dat ze liever wachten op een prik met Pfizer. „Maar als je boven de 40 bent, of overgewicht hebt, en je moet zes weken wachten op een alternatief vaccin, dan brengt dat aanzienlijke risico's met zich mee op Covid-19 met een ernstig beloop. Dat is veel gevaarlijker dan dat vaccin.”