

Corona virus en chronische pijn.

Versie 11-10-2020

Aanvulling Hydroxychloroquine

Allereerst een waarschuwing! Dit artikel is GEEN WETENSCHAPPELIJK ONDERBOUWD artikel. Weliswaar zijn er wetenschappelijk gevonden onderbouwingen, maar deze worden hier niet geordend. De wetenschappelijke verwijzingen zijn niet uitputtend weergegeven. Het is dus een persoonlijke opinie op basis van kennis en ervaring van de auteur en geen medisch advies. Het lijkt een bizarre combinatie en een even bizarre brainwave. In de publicatiestroom over het Corona virus doken een aantal elementen op: het virus hecht zich aan receptoren diep in de longen en leidt daar tot "severe acute respiratory syndrome" (SARS). Wat is SARS: Daar is veel literatuur over: Pubmed: 9064 hits. Free full texts: 3362 Dus wat is SARS? Het is een acuut optredend ziektebeeld met hoge koorts, hoesten en benauwdheid, dat snel kan overgaan in ernstige situaties. Evenals influenza kan het Coronavirus ernstige longontsteking, hartspierontsteking en aantasting van het centrale zenuwstelsel veroorzaken. Dat beïnvloedt de circulatie in negatieve zin met vochtuittrekking en bloeddrukdaling. Ik herinner mij uit mijn opleidingstijd de opmerking van een internist hoogleraar: heb je een acute situatie op longgebied of met het hart, spuit een ampul Calcium en een ampul Euphylline (stofnaam: aminofylline). Wat kort door de bocht, maar toch in mijn praktijk later heeft het enkele patiënten het leven gered. Aminofylline is een telg uit de Xanthinefamilie, waartoe ook Theofylline en Pentoxifylline behoren. Theofylline wordt in Nederland bij longaandoeningen, tegenwoordig COPD genoemd, nog toegepast. Pentoxifylline wordt toegepast in de kliniek voor slecht doorbloede benen en tegenwoordig wordt er in laboratoria veel mee gewerkt in allerlei ontstekingsachtige omstandigheden en shock. In 1977 publiceerden twee Farmacologen uit Nova Scotia onderzoeken met een stof, waarvan het bestaan in 1935 werd ontdekt, maar pas in de zestiger jaren kon worden gesynthetiseerd, waarna farmacologisch onderzoek kon plaatsvinden. Die stof werd als groep: "Prostaglandine" genoemd. Dat is een groep stoffen, waarvan blijkt, dat ze biologisch in een preparaat alléén geen effect vertonen. Ze werken ook alléén in de aanwezigheid van een andere biologisch actieve stof. Ter verduidelijking: noem Prostaglandine: "A" en bijvoorbeeld een vaatvernauwer: "B", Noch A noch B heeft alleen toegepast enig effect. De combinatie A-B heeft een vaatvernauwend effect. Combineer A met een vaatverwijder: "C" dan ontstaat een vaatverwijdend effect. Het effect van A kan dus wisselen. A bepaalt de grootte van het effect van B en C. Dit als schema een beetje kort door de bocht. Aminofylline is een verwijder van de luchtwegen, maar doet ook "iets" op het hart. Nu weten we dat neefje Pentoxifylline de doorbloeding van vaten verbetert door een enzymremming. Daardoor komt energie vrij, die gebruikt wordt voor het vrijmaken of juist binden van Calcium ionen. Dat zijn Calciumatomen, die een elektron missen. Die ionen zijn dus positief geladen. Calciumionen bepalen een ingewikkelde procedure binnen een cel, waardoor onder andere spiervezeltjes samentrekken of ontspannen. Spiervezeltjes die, als ze rond de bloedvaatjes zijn gelegen het vat kunnen vernauwen of verwijden. Maar ook de koppeling van structuren aan de cellen en het regelen van de doorlaatbaarheid van de cel worden bestuurd door Calcium ionen. Uiteraard is dat geen toeval. Pentoxifylline doet ook nog iets anders: het blokkeert enkele ontstekingsbevorderende eiwitten zoals TNF-alfa en interleucine-6. Daarmee heeft het een remmende werking op ontstekingen. En tenslotte gedraagt het zich net als de andere Xanthines als een Prostaglandine zelf, waarschijnlijk doordat het in lagere concentraties een bepaald prostaglandine blokkeert en bij hoge dosering juist een tegengestelde werking krijgt. Dat zo iets tot tegenstrijdige researchuitslagen kan leiden is evident. In de Corona literatuur duikt nu ook een andere stof op: behandeling met chloroquine (een oud anti-malariamiddel) zou een remmend effect hebben op de ontwikkeling van het Corona virus (1,2,3,4,5). Niet duidelijk is, of dat alleen de klinische verschijnselen betreft of ook de remming van de productie van virus. Er is één publicatie, die aangeeft dat de virusproductie niet afneemt (6). Chloroquine behoort tot

de groep van de kinines, die oorspronkelijk net als de voorganger van aspirine uit boombast werd gewonnen. (Wel van verschillende bomen uiteraard). Wat doen al deze middelen: Net als de Xanthines zijn het prostaglandine agonisten en antagonist. Alweer prostaglandines. Ja en die zijn nog op meer fronten actief. Ze hebben een aangetoonde en onomstreden rol bij ontstekingen en pijn. Verrassend is het te zien, dat in de literatuur erg op details van al deze stoffen en virusstructuren ingegaan wordt en niet zozeer, hoe het komt dat een virus zijn werking kán uitoefenen. Zo raak je het overzicht kwijt. Wat hebben we nu in het overzicht aan feitenmateriaal bijeengesprokkeld: Er is een virusepidemie, die ontstekingsreacties te weeg brengt in de lagere luchtwegen, ook hartspierontstekingen kan veroorzaken en ontstekingen in het centrale zenuwstelsel. Zonder prostaglandines zijn er geen ontstekingen en evenmin zonder cytokines (ontstekingsbevorderende eiwitten) zijn er ontstekingen van welke aard dan ook. Diezelfde prostaglandines zorgen voor impulsoverdracht naar het centrale zenuwstelsel en opening van ion-kanalen in de celwand, die mogelijk ook het transport van het virus helpen bevorderen. Voor zover ingebouwde injectiesystemen van het virus voor transport van RNA naar binnen de cel aanwezig zijn, spelen hier contracties van kleine spiercellen (myofibrillen) een rol. De samentrekkingskracht van die myofibrillen wordt ook weer door prostaglandines bepaald. Dus naast virusdeeltjes zijn in elk geval ook prostaglandines op dezelfde plaats als de virusdeeltjes van essentiële betekenis. Welke gevolgen kan dat hebben voor behandeling?

Behandeling en Prostaglandines In de meest recente literatuur wordt voor behandeling verwezen naar chloroquine als een krachtige remmer van het coronavirus (1,2,3,4,5). Wat is de werking van chloroquine? In 1977 is al aangetoond, dat chloroquine een krachtige remmer is van prostaglandine én een imitator ervan. (Antagonist én agonist). Maar dat is toen óók aangetoond voor kinine, kinidine, procaïne, lidocaïne en Xanthine-derivaten als aminofylline, theofylline en pentoxifylline Kinine is een boombast extract van de kinineboom en wordt sindsdien gebruikt als koortsdrukker, pijnstillertje, en bij hartproblematiek. Kinidine vooral bij hartonregelmatigheden: aritmieën. Allemaal prostaglandine effecten, wat niet verbazend is voor een prostaglandine agonist/antagonist. Er zijn ook stoffen, die de prostaglandineaanmaak uit cholesterol remmen: aspirine, metamizol (bekend onder ander als "pyramidon, novalgin, noolotil" en nog vele ander namen. Beide stoffen worden wereldwijd frequent gebruikt en zijn goedkoop. In de verenigde staten en sommige landen van Europa zijn ze verboden. Alleen in Nederland mag metamizol zelfs niet worden geïmporteerd of voorgeschreven. Het mag alleen worden voorgeschreven door een andere arts buiten Nederland en in aangebroken verpakking door de gebruiker ervan naar Nederland worden meegenomen. Het hoe en waarom is niet wetenschappelijk te onderbouwen (7,8,9) Er zijn ook stoffen (corticosteroidhormonen), die de aanmaak van prostaglandines uit de celwand remmen zoals cortison, hydrocorticon en prednisolon. Ze worden vooral ingezet bij situaties, waarbij het afweersysteem door zijn grenzen dreigt te schieten.

Procaïne, lidocaïne en aanverwante stoffen zijn middelen die bij injectie als plaatselijk verdovingsmiddel worden toegepast. Maar er zijn injecties, die parenteraal, via de bloedbaan kunnen worden toegediend. Procaïne wordt in de complementaire, niet reguliere, geneeskunde met succes toegepast bij herpes zoster (gordelroos) infecties. Ook van deze groep middelen is al vanaf 1977 bekend, dat ze prostaglandine agonisten/antagonisten zijn, dus hun effecten bij eventuele virusinfecties zijn dan ook niet verbazingwekkend. Het zijn wel stoffen, die niet voor huishoudelijke toediening geschikt zijn. Tenslotte zijn er nog de xantinederivaten- al genoemd-. Euphylline, theofylline en pentoxifylline. Met name deze laatste stof wordt veel in dierproeven gebruikt bij ontstekingsprocessen na botbreuk, bloedingen en bacteriële infecties. Het zou wel eens kunnen, dat dit een stof blijkt waarvan het werkingsmechanisme het beste van alle genoemde stoffen is onderzocht (pubmed: 5300 hits). Het is in de handel als doorbloedingsverbeteraar bij doorbloeding in de benen (claudicatio intermittens). Maar van deze groep is ook al vanaf 1977 bekend, dat het prostaglandine agonisten/antagonisten zijn). En daarnaast is ook sinds recente datum bekend dat ze ontstekingsbevorderende eiwitten, de cytokines

blokkeren. Ze hebben ook een invloed op virusactiviteit (10,11,12,13,14) zelfs bij SARS, hoewel het erop lijkt, dat er geen virusproductieremming optreedt (6) Er is dus al een hele reeks van medicamenten bekend -en al vanaf 1977- die een remmend of blokkerend effect kunnen hebben op viruseffecten en dus per definitie ook de effecten van het coronavirus kunnen beïnvloeden. Allemaal goedkoop en gemakkelijk bereikbaar.

Wat is er tegen gebruik van deze middelen?

Chloroquine

De kinine-afgeleiden, zoals chloroquine zijn inmiddels uit het repertoire geschrapt, omdat ze bij een aantal patiënten in het ziekenhuis de ziekte aanmerkelijk lijken te verergeren. Uiteraard is dat niet de bedoeling. Dat komt als een onaangename tegenslag, al was deze tegenslag te verwachten en is ze ook verklaarbaar. Dat heeft te maken met de al beschreven eigenschap, dat de kinine-achtigen zich als prostaglandines gedragen. Die prostaglandines hebben een eigenschap, waarvan veel gebruik wordt gemaakt, maar die soms juist tegendraads werkt. In hoge concentratie slaat het effect om in het tegendeel. In een artikel over CRPS wordt dit nader uitgelegd (16). Dat betekent dat van chloroquine kan worden verwacht, dat het in de aanwezigheid van een lage dosering Cytokines (ontstekingsbevorderende eiwitten, die bij ontstekingen worden aangemaakt) ontstekingsremmend werkt, maar in de aanwezigheid van een hoge concentratie daarvan juist ontstekingsbevorderend werkt. Theoretisch kan daarom in het begin van een virusinfectie een remmend effect op de ontsteking worden verwacht, maar het wordt juist pas gebruikt bij ernstige infecties in het ziekenhuis.

Daarom is het niet verrassend, dat het in een laboratoriumsituatie in kweekbakjes wel remmend werkt en in een ziekenhuissituatie een tegengesteld effect vertoont. In een beginstadium van de infectie zou het goed moeten kunnen werken. De laatste opmerking is niet in strijd met bevindingen, gezien het verschijnen van een nieuw retrospectief onderzoek. (17). Daar is in een vroeg stadium van ziekenhuisopname het effect op noodzaak van IC opname gevolgd.

Dat lijkt met 50% IC opnames vermindering gunstig. De bovenvermelde theorie lijkt niet strijdig met deze uitkomsten.

Voor Remdesivir geldt in grote lijnen hetzelfde, met dien verstande dat het in vroege stadia beter virusdempend zal moeten werken dan bij de ernstige situaties, waarin het nu door prijs en beschikbaarheid wordt gebruikt, omdat ook de werking van Remdesivir door prostaglandines wordt aangestuurd. Dat theoretische uitgangspunt blijkt niet in strijd met de praktijk zoals blijkt uit het volgende citaat:

“Bij de prioritering van toediening van remdesivir tussen patiënten in geval van schaarste: de SWAB adviseert conform de IDSA-richtlijn dat toediening van remdesivir bij schaarste vooral geïndiceerd is bij de patiëntengroep waarbij er klinisch voordeel is aangetoond. Dat was in de ACTT1 trial (Beigel, NEJM) alleen significant bij patiënten die extra zuurstof nodig hadden vanwege perifere zuurstofsaturatie < 94%, maar niet bij (non)invasieve beademing.”(18)

Van **aspirine** is vele jaren geleden in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een klein bericht verschenen over een onderzoek naar virusuitscheiding uit de neus na gebruik van aspirine bij verkoudheid. Dat zou een aanwijzing ervoor kunnen zijn, dat aspirine wel de prostaglandine productie remt, maar tegelijk het virus ter wille is. Het is maar één publicatie, maar er is nog een zeldzame aandoening: de ziekte van Rye, een zeer ernstige dodelijk verlopende aandoening, die kan ontstaan na aspirinegebruik door kinderen bij een verkoudheid. Weliswaar is ook het wetenschappelijke bewijs hiervoor niet “hard”, maar toch samen met de andere publicatie lijkt aspirine gebruik niet aangewezen als experimentele behandeling bij een serieuze andere virusaandoening. Er zijn verklaringsmogelijkheden voor deze waarnemingen. Verklaringen, die ook andere prostaglandine syntheseremmers in dezelfde positie kunnen plaatsen. Metamizol is een uitzondering op deze regel, ook verklaarbaar, maar Metamizol

is in Nederland niet verkrijgbaar.

Cortison is wel verkrijgbaar en wordt in crisissituaties in het ziekenhuis sinds kort als standaard toegepast (Dexamethazon) toegepast. Het remt echter de bijnierschors-hormoonproductie van Cortisol en dat kan forse bijwerkingen geven. Dus niet iets voor algemene toepassing in de thuisituatie.

Procaine en lidocaine kunnen bij intraveneuze toepassing ook hartritmestoornissen en neurologische uitvalsverschijnselen geven. Ze kunnen in het ziekenhuis in kritische omstandigheden wel per infuus worden toegepast. Wat blijft dan nog over voor huiselijke toepassing bij een coronabesmetting: Pentoxifylline, 2-3 x daags 400 mg, Kinine of via recept kinidine of chloroquine. Wie in het buitenland **metamizol** (houdende tabletten of capsules) voorgeschreven hebben gekregen, die hebben nog een andere mogelijkheid: Metamizol heeft naast een remming op de prostaglandinesynthese ook nog een ontspannend effect op spierspanning. Daardoor was het een middel dat in de tachtiger jaren ook in Nederland veel werd gebruikt bij nier- en galsteenaanvallen en darmkrampen. Het heeft ook een werking bij verkoudheden: de loopneus stopt en de neus wordt weer doorgankelijk. Daarvoor blijkt 1 mg al voldoende te zijn. (Een normale tablet of capsule bevat 500 maal zoveel!) Bij die dosering houdt het effect ongeveer een uur stand. Bij 10 mg is dat ongeveer een uur of drie. De dosering van metamizol 500mg 3dd 1-2 tabletten aanbevolen door de fabrikant is echter gevaarlijk hoog! In een artikel van de auteur (15) wordt op dit risico uitgebreid ingegaan. Een dosering van 10 mg blijft ver beneden de toxische grens. Een 50 maal verdunning levert capsules van ongeveer 10 mg op. Hoeveel mag je daarvan innemen: volgens de fabrikanten: 3x 50 capsules per dag voor een volwassene. Die heb je niet nodig. De neusverkoudheid in het begin van de infectie wijst de weg: Na inname van 1 capsule van rond de 10 mg is de loopneus na ongeveer een half uur gestopt. Dat blijft zo gedurende 1-2 uur en soms langer. Begint het weer dan kan de volgende capsule worden genomen etc. Doorgaans is 4-5 per dag genoeg. Hoe kom je aan die verdunning: elke apotheker kan en mag dat doen. Je levert 1 tot 2 tabletten of capsules in van het restant dat uit het buitenland is meegenomen en krijgt dan 50 of honderd capsules terug. Dat kost wel geld en dat is ook niet verzekerd. Hoeveel het kost kan de apotheker uitrekenen. Maar wees je er bewust van, dat het gebruik hiervan door de Nederlandse gezondheidsautoriteiten wordt afgeraden. Waarom staat in het vermelde artikel (15). Dat gebruik kan naast **Pentoxifylline** 2-3 x daags 400 mg. Pentoxifylline kan de bloedsuiker en de bloeddruk iets laten dalen! Eventueel kan een kininepreparaat worden toegevoegd. En bruikbare, tamelijk veilige aanpak. **Maar niet een, die in Nederland tot een beslissing leidt, die de lezer op basis van dit verhaal zelfstandig kan en mag nemen. De auteur kan namelijk niet bepalen, welke risico's er bij een individuele patiënt bestaan. Een opgeleide medicus daarentegen, ingeschreven in het BIG register, is bevoegd en bekwaam genoeg om samen met de patiënt de hier weergegeven visie te beoordelen en tot een aanpak te komen.** Moderne middelen als virusremmers op verschillend niveau worden nu ook getest, maar zijn niet zo gemakkelijk verkrijgbaar en er is ook minder van bekend wat betreft de bijwerkingen. Afgezien van het feit dat ze veel duurder zijn. Maar opvallend is wel, dat uitgaande van al lang bestaande literatuur er een bruikbare mogelijkheid lijkt te zijn om bij Coronavirus te interveniëren op huis-tuin-en-keuken niveau. Uiteraard is dit interveniëren een experimentele zaak, waarin je dat alleen maar moet doen in samenspraak met een medicus. Er is geen wetenschappelijke evidence genoeg, dat dit bij Coronavirussen werkt of zal werken. Gezien de aard van de medicatie, de bekendheid ervan en de bekendheid van de bijwerkingen lijkt het een alternatief voor niets-doen. In de lichte gevallen is niets doen en gewoon uitzieken wellicht de beste weg. In de zwaardere gevallen is deze medicatie wellicht een uitweg. In de zwaarste gevallen bij opname in het ziekenhuis is wellicht de uitspraak van de al lang geleden hoogleraar nog steeds "goud" waard: eerst een ampul calcium en daarna een ampul euphylline (of vervanger bv pentoxifylline). Dat tezamen met een ampul metamizol (7,8,9), zoals in het Erasmusuniversiteit postoperatief gebruikelijk is of was kan wellicht levens redden. Daarnaast ter

verbetering van de luchtwegsymptomen lijkt het zinnig om Pentoxifylline bij te geven. Voor de remming van de virusproductie zelf kan dan een virussynthese-remmer worden bijgegeven. **En nu terug naar de titel: wat heeft dit met pijnbestrijding te maken.** Bij chronische pijnbestrijding, waarvan CRPS (Complex Regionaal Pijn Syndroom) een prangend voorbeeld is, spelen dezelfde soort processen zich af (16). Ook daar zijn dezelfde behandelingsdilemma's als hierboven beschreven met dezelfde soort medicijnen.

Alleen het virus en de virusremmer ontbreekt.

Dus is het niet verbazend, dat iemand, die zich indringend met chronische pijn bezighoudt (heeft gehouden) de opvallende parallellen ziet en dezelfde dilemma's. Wat niet betekent dat chronische pijn een virusinfectie is. Maar er zijn wel aanwijzingen, dat een chronische inflammatie (al dan niet een steriele ontsteking) een rol speelt bij het chronisch pijnsyndroom. Vandaar deze ontboezeming op deze plaats.

Literatuur:

1. Vincent MJ, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005. PMID 16115318 Free PMC article.
2. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020. PMID 32020029 Free PMC article.
3. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia].
4. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia . 2020. PMID 32075365 Chinese.
5. Gao J, et al. Biosci .Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Trends* 2020. PMID 32074550 Free article.
6. Barnard DL, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice .*Antivir Chem Chemother* 2006. PMID 17176632
7. Jiménez-Luévano MÁ, et al Addition of pentoxifylline to pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: a randomized clinical trial. *Ann Hepatol* 2013 - *Clinical Trial*. PMID 23396736 Free article.
8. Anower AK, et al. The role of classical and alternative macrophages in the immunopathogenesis of herpes simplex virus-induced inflammation in a mouse model. *J Dermatol Sci* 2014. PMID 24280370
9. Lampl C and Likar R. Schmerz [Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis]. 2014 - *Review*. PMID 25199942 German.
10. Jasienska A, et al. Pol J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Vet Sci* 2014 - *Review*. PMID 24724493
11. Andrade S, et al Safety of metamizole: a systematic review of the literature. . *J Clin Pharm Ther* 2016 - *Review*. PMID 27422768
12. Jesús Fco Bermejo Martín¹, José L Jimenez, Angeles Muñoz-Fernández . Pentoxifylline and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): A Drug to Be Considered *Med Sci Monit* 9 (6), SR29-34 Jun 2003
13. Sayeed HM, et al. The role of CCR1 and therapeutic effects of anti-CCL3 antibody in herpes simplex virus-induced Behçet's disease mouse model. *Immunology* 2019. PMID 31393598 Free PMC article.
14. Van Gucht S, et al. The combination of PRRS **virus** and bacterial endotoxin as a model for multifactorial respiratory disease in pigs. *Vet Immunol Immunopathol* 2004 - *Review*. PMID 15507303
15. Veen PHE van der. Abdominal Wall Pain: With Infrared Thermography Measured Effects of Placebo. *Chronic Pain Science Foundation. Thermology international* 2014, 24(4) 157-164
16. Veen PHE van der. CRPS A contingent hypothesis with prostaglandins as crucial conversion factor. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.017>.

17. A.J.J.Lammers^a, R.M.Brohet^b, R.E.P.Theunissen^a, C.Koster^a, R.Rood^c, D.W.M.Verhagen^d, K.Brinkman^e, R.J.Hassing, ^fA.Dofferhoff^g, R. El Moussaoui^h, G.Hermanidesⁱ, J.Ellerbroek^j, N.Bokhizzou^k, H.Visser^l, M.van den Berge^m, H.Baxⁿ, D.F.Postma^o, P.H.P.Groeneveld^a. Early Hydroxychloroquine but not Chloroquine use reduces ICU admission in COVID-19 patients. International Journal of Infectious Diseases:

Available online 29 September 2020: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1460>.

18. Available at: <https://swab.nl/nl/covid-19#top> article 3.1 addendum

Op persoonlijke titel,
Henk van der Veen.