

LAGERE CHOLESTEROLSTREEFWAARDEN NA HERSENINFARCT OF TIA

21 januari 2021 Anton JFA Kerst, Frans M Helmerhorst,
Mariëlle AE Nieuwhof

Bij patiënten die een herseninfarct of een TIA hebben doorgemaakt, wordt net als bij patiënten met cardiovasculaire problemen geadviseerd te streven naar een LDL-cholesterolwaarde lager dan 1,8 mmol/l. Ten tijde van dit advies was er nog onvoldoende onderzoek beschikbaar om dit advies voor deze doelgroep te onderbouwen. Een nieuw onderzoek geeft enige onderbouwing, maar ook dit onderzoek kent de nodige beperkingen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Nieuw onderzoek vindt een lager risico op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire complicaties bij lagere LDL-cholesterolstreefwaarden, maar deze studie kent te veel beperkingen om aan de uitkomsten een eenduidige conclusie te verbinden.**
- **Eerder onderzoek laat zien dat statines matig effectief zijn bij secundaire preventie na een TIA of herseninfarct.**
- **Er is onvoldoende onderbouwing voor een lagere LDL-cholesterolstreefwaarde voor de secundaire preventie bij patiënten met een TIA of herseninfarct in de voorgeschiedenis.**

Bewijs meerwaarde lagere streefwaarde bij TIA of herseninfarct

In januari 2020 werd de 'Treat Stroke to Target Trial' gepubliceerd, waarin de meerwaarde werd onderzocht van een LDL-cholesterol streefwaarde lager dan 1,8 mmol/l bij patiënten met een herseninfarct of TIA in de voorgeschiedenis.^{1,2} Dit onderzoek met Franse en Zuid-Koreaanse patiënten lijkt het concept van cholesterolstreefwaarden als basis van secundaire preventie na herseninfarct of TIA te onderbouwen, maar geeft geen volledige antwoorden.

Treat Stroke to Target Trial

De 'Treat Stroke to Target Trial' onderzocht de hypothese dat een streefwaarde van LDL-cholesterol lager dan 1,8 mmol/l beter is dan een streefwaarde van 2,3 tot 2,8 mmol/l, om de kans op nieuwe cardiovasculaire incidenten te verminderen. De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten met bekende atherosclerose, die kort tevoren

een herseninfarct of een TIA hadden doorgemaakt. In het onderzoek werd een positief effect op een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit gevonden, maar het werd voortijdig beëindigd omdat de sponsoring werd gestaakt.¹

Onderzoeksoepzet

De primaire uitkomstmaat van het gerandomiseerde onderzoek was een optelsom van nieuwe hersen- of hartinfarcten, revascularisatie-operaties en cardiovasculaire sterfte. Er werden twee parallele behandelgroepen gevormd van mensen met atherosclerose die recent een herseninfarct of een TIA hadden gehad. De eerste groep werd ingesteld op een 'streng' regime met LDL-cholesterolstreefwaarden <1,8 mmol/l, de andere op een 'milder' regime met streefwaarden tussen 2,3 tot 2,8 mmol/l. De behandeling in het onderzoek bestond uit een statine, zo nodig aangevuld met ezetimib. De doseringen werden regelmatig aangepast, afhankelijk van de halfjaarlijkse LDL-controlewaarden, om de juiste streefwaarde te kunnen bereiken en behouden.¹

Resultaten

In totaal werden 2.860 patiënten (≥18 jaar, gem. leeftijd 66,5 jaar, 33% vrouwen) gerandomiseerd en gedurende een mediane follow-up van 3,5 jaar gevolgd. Het onderzoek werd voortijdig gestaakt door het stopzetten van de sponsoring, op het moment dat nog maar 277 van de vooraf geplande 385 eindpunten waren bereikt. Het primaire eindpunt werd bereikt bij 121 van de 1.430 patiënten (8,5%) in de 'strengere' groep en bij 156 van de 1.430 patiënten (10,9%) in de 'milde' groep (hazard ratio 0,78 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,61 tot 0,98]). De meeste eindpunten betroffen herseninfarcten of CVA's van onbekende origine. Het aantal patiënten dat gedurende

I · N · H · O · U · D

Lagere cholesterolstreefwaarden na herseninfarct of TIA

1

Bijwerkingen van vaccins signaleren

5

een jaar met een streng regime moet worden behandeld in plaats van een mild regime om één extra eindpunt te voorkomen was 146 (gebaseerd op de gevonden absolute risicoreductie van 2,4% in gemiddeld 3,5 jaar).¹

Op baseline was er geen significant verschil tussen beide behandelgroepen in cardiovasculaire risicofactoren. De gemiddelde LDL-waarde bij aanvang van het onderzoek bedroeg in beide groepen 3,5 mmol/l. De behandeling in de 'milde' groep was bij 94% alleen statine en bij 6% statine en ezetimib. In de 'strengere' groep kwam 66% uit met alleen een statine en 34% met de combinatie. De bereikte LDL-cholesterolconcentraties waren in de 'milde' groep gemiddeld 2,5 mmol/l (gedurende de helft van de tijd binnen de streefwaarde) en in de 'strengere' groep 1,7 mmol/l (een derde van de tijd binnen de streefwaarde).¹

Kritiek en aanvullingen

Editorial

In een editorial bij het onderzoek wordt aangegeven dat de resultaten slechts een klein stukje van de puzzel oplossen en er nog veel vragen overblijven.² De 'lost to follow-up' was hoog, bijna 30% ten opzichte van de vooraf ingeschatte 20%, en het onderzoek werd door het ontbreken van verdere financiering (reden niet vermeld) eerder beëindigd, nog voordat voldoende deelnemers werden ingesloten. In het onderzoek werden patiënten met atherosclerose ingesloten, en daarmee blijft de vraag open of de resultaten ook gelden voor patiënten zonder atherosclerose. Ook werden in deze studie alleen patiënten met matige cholesterolverhoging ingesloten en zijn geen conclusies te trekken over patiënten met hogere cholesterolwaarden.²

Commentaar

In een commentaar wordt verder ingegaan op de doelgroep.³ De Koreaanse patiënten in het onderzoek werden veel minder lang gevolgd (2 vs. 5 jaar, vanwege een latere start) en dit was bovendien een kleinere groep. Bij hen werden geen significante verschillen gevonden, maar het onderzoek had onvoldoende power om deze doelgroep apart te kunnen beoordelen. De auteurs van het onderzoek antwoorden daarop dat de Koreaanse patiënten langer worden gevolgd, en dat de komende resultaten mogelijk meer uitsluitsel geven over de effectiviteit in deze doelgroep.⁴

Patiëntenaantallen

Het is opvallend dat de 32 onderzoekers (77 onderzoekslocaties) in dit langlopende onderzoek (9 jaar) niet

in staat zijn geweest voldoende patiënten in te sluiten. Het is bovendien onduidelijk waarom dit niet is gelukt. Ook de specifieke reden voor de hoge uitval van 854 van de 2.873 patiënten (30%) is onduidelijk. In de supplementen bij het onderzoek staat dat 426 van de totaal 2.873 patiënten (15%) hun toestemming terugtrokken. In 268 gevallen (9%) nam de arts de beslissing de deelname van de patiënt te beëindigen. Het aantal uitvallers was ongeveer gelijk in beide groepen, 30,8% in de groep met lage LDL-cholesterolwaarden en 28,6% in de groep met hogere cholesterolwaarden.¹

Lagere streefwaarde in perspectief

Om dit onderzoek in perspectief te kunnen plaatsen, is het goed om meer te weten over de werkzaamheid van statines bij secundaire preventie van cardio- en cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit na een herseninfarct of TIA. In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), 'Herseninfarct en hersenbloeding' sectie 'Secundaire preventie van TIA of herseninfarct' wordt geconcludeerd dat de behandeling van patiënten na een TIA of herseninfarct met een statine van matige tot hoge intensiteit het risico op cerebro- en cardiovasculaire complicaties met 20 tot 30% verlaagt.⁵ Dit wordt gebaseerd op twee publicaties, een deelstudie van de Heart Protection Study (HPS) en het SPARCL-onderzoek.^{6,7} Daarnaast geeft een meta-analyse van individuele patiëntengegevens uit verschillende onderzoeken meer informatie.⁸ Deze drie onderzoeken laten een klein effect zien waarbij relatief grote patiëntengroepen moeten worden behandeld om één uitkomst te voorkomen (tabel 1). De werkzaamheid ten aanzien van het voorkomen van cardiovasculaire complicaties is in deze onderzoeken groter dan voor de cerebrovasculaire complicaties. De matige werkzaamheid vormt geen aanleiding om de LDL-streefwaarden verder te verlagen tot onder de 1,8 mmol/l.

Heart Protection Study

Een gerandomiseerde dubbelblinde deelstudie van de Heart Protection Study (HPS) vond een statistisch significante vermindering van het aantal ernstige vasculaire gebeurtenissen (de primaire uitkomstmaat) bij behandeling met simvastatine. 3.280 patiënten met een cerebrovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis werden behandeld met 40 mg simvastatine of placebo. Vasculaire gebeurtenissen bestonden uit ernstige coronaire gebeurtenissen, CVA of revascularisatieprocedures.⁶

Tabel 1. LDL-cholesterolverlaging en Number Needed to Treat

Naam onderzoek	Soort onderzoek	Vergelijking	Baseline LDL-C (mmol/l)	Gemiddelde afname in LDL-C* (mmol/l)	primaire uitkomstmaat	NNT/ jaar
HPS ⁶	gerandomiseerd	simvastatine 40 mg vs. placebo	3,4	1,0	ernstige vasculaire gebeurtenis**	98
SPARCL ⁷	gerandomiseerd	atorvastatine 80 g vs. placebo	3,3	1,4	eerste fatale/ niet-fatale CVA	227
CCT 2010 ⁸	meta-analyse	hoge vs. lage LDL-C-streefwaarden	3,7	1,1	ernstige vasculaire gebeurtenis***	167

* vs. de controlebehandeling ** ernstige coronaire gebeurtenissen, CVA of revascularisatieprocedures

*** fataal of niet-fataal myocardiinfarct, coronaire revascularisatieprocedure of CVA

LDL-C: LDL-cholesterolwaarden, NNT: number needed to treat

Tijdens de behandeling daalde de gemiddelde plasma-LDL-cholesterolconcentratie van 3,4 mmol/l naar 2,4 mmol/l in de simvastatine-groep en naar 3,3 mmol/l in de placebogroep (een verschil van 1,0 mmol/l). Van de 1.820 patiënten met alleen cerebrovasculaire gebeurtenissen in de voorgeschiedenis maakten 172 patiënten (18,7%) die een statine gebruikten een vasculaire gebeurtenis door ten opzichte van 212 patiënten (23,6%) die placebo kregen. De proportionele reductie was 23% (95%BI 6 tot 37%), de absolute risicoreductie bedroeg 4,9% na een gemiddelde follow-up van 4,8 jaar. Dit betekent dat 98 patiënten gedurende een jaar met simvastatine moeten worden behandeld om één vasculaire gebeurtenis te voorkomen. Voor het eindpunt herseninfarcten werd geen verschil gezien bij patiënten met een cerebrovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis (RR 0,98 [95%BI 0,79 tot 1,22]).⁶

SPARCLE-onderzoek

In het dubbelblinde gerandomiseerde onderzoek SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) werden bij de behandeling met atorvastatine in een vaste dosis van 80 mg na een herseninfarct of TIA minder recidieven gezien ten opzichte van placebo.⁷ In dit onderzoek werd in de atorvastatinegroep een aanzienlijk lagere cholesterolwaarde bereikt dan in de placebogroep. De gemiddelde LDL-cholesterolwaarden in de atorvastatinegroep en de placebogroep waren respectievelijk 1,9 mmol/l en 3,3 mmol/l. De resultaten van dit onderzoek vormden mede de aanleiding voor het nieuwe onderzoek naar het verschil tussen lage en hogere LDL-cholesterolstreefwaarden.⁷

De primaire uitkomstmaat in dit onderzoek was het eerste (niet-)fatale CVA na randomisatie. Na 5 jaar was er met atorvastatine een absolute risicoreductie van de primaire uitkomstmaat van 2,2% (95%BI 0,2 tot 4,2%, HR 0,84 [0,71 tot 0,99]). Om één recidiefarct te voorkomen moeten, gebaseerd op deze cijfers, 227 patiënten gedurende een jaar worden behandeld. De verschillen waren vooral terug te voeren op het aantal fatale herseninfarcten (hazard ratio 0,57 [95%BI 0,35 tot 0,95]). Secundaire uitkomstmaten met significante verschillen waren ernstige vasculaire gebeurtenissen (HR 0,80 [95%BI 0,69 tot 0,92]), bestaande uit mortaliteit door cardiale oorzaken, niet-fataal myocardiinfarct, reanimatie na hartstilstand en CVA. Wanneer het aantal CVA's niet werd meegeteld kwam de hazard ratio op 0,65 (95%BI 0,49 tot 0,87).⁷

CCT 2010

In deze meta-analyse werden de individuele patiëntengegevens van 27 onderzoeken opnieuw bekeken (n = 169.138).⁸ Slechts vijf daarvan vergeleken laag LDL-cholesterol met hoog LDL-cholesterol. Geen van deze vijf had specifiek als doelgroep patiënten met een herseninfarct in de voorgeschiedenis. Het SPARCL-onderzoek kon niet worden meegenomen omdat de onderzoekers van deze studie de individuele gegevens niet ter beschikking stelden.

In de meta-analyse werd het effect van lage cholesterolstreefwaarden (bij statinegebruik) vergeleken

met hoge cholesterolstreefwaarden (controlegroep). De primaire uitkomstmaat was ernstige vasculaire gebeurtenissen (fataal of niet-fataal myocardiinfarct, coronaire revascularisatieprocedure of CVA). In een subgroepanalyse kwam naar voren dat patiënten met niet-coronaire vasculaire aandoeningen per verlaging van 1 mmol/l LDL-cholesterol een relatieve risicoreductie hadden van 0,81 (0,72 tot 0,92). De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde aan het begin van het onderzoek was 3,7 mmol/l. De absolute risicoreductie per 1 mmol/l LDL-cholesterolverlaging per jaar was 0,6% (3,1 vs. 3,7%). Daarmee is te berekenen dat 167 patiënten per jaar moeten worden behandeld tot 1 mmol/l lagere cholesterolwaarden om één ernstige vasculaire gebeurtenis te voorkomen.⁸

Meer hersenbloedingen?

In de SPARCL-studie werd een statistisch significant groter aantal hersenbloedingen gevonden in de groep die werd behandeld met atorvastatine 80 mg ten opzichte van de placebogroep (HR 1,66 [95%BI 1,08 tot 2,55]).⁷ Dit was de reden voor de onderzoekers van de 'Treat Stroke to Target Trial' om ook het verschil in het aantal hersenbloedingen te onderzoeken in de groepen met de hoge en lage LDL-cholesterolstreefwaarden. In dit onderzoek werd echter geen verschil gevonden. Het aantal hersenbloedingen was niet significant verschillend in beide groepen, maar het aantal opgetreden events was te laag om hier een conclusie uit te kunnen trekken (resp. 18/1.430 in de atorvastatine-groep en 13/1.430 in de placebogroep).¹ De auteurs van het, door onder meer de farmaceutische industrie gesponsorde, SPARCL-onderzoek geven in de discussie aan dat eerder epidemiologisch onderzoek een associatie had aangetoond tussen lage LDL-cholesterolwaarden en een groter risico op hersenbloedingen. Zij verklaren daarmee het hogere aantal hersenbloedingen dat in het SPARCL-onderzoek in de atorvastatine-groep werd gevonden.⁷

Een meta-analyse uit 2008 combineert de resultaten van de Heart Protection Study en het SPARCL-onderzoek.⁹ Ook wanneer alle patiënten die eerder een hersenbloeding hadden gehad werden uitgesloten, vond deze meta-analyse een groter risico op hersenbloedingen tijdens het gebruik van statines (HR 1,64 [95%BI 1,12 tot 2,40]). Het absolute risico op hersenbloedingen is klein. In een periode van 5 jaar kwam in de groep die met statines werd behandeld bij 1,9% van de patiënten een hersenbloeding voor en in de placebogroep bij 1,1% van de patiënten. Dit betekent dat wanneer 625 patiënten gedurende een jaar met een statine worden behandeld, er één hersenbloeding meer optreedt dan wanneer deze patiënten niet zouden zijn behandeld.

De auteurs van deze niet-gesponsorde meta-analyse vermoeden dat het grotere risico op hersenbloedingen aan de statines is te wijten. Statines zouden fibrinolyse bevorderen en de bloedstolling vertragen. Omdat een deel van de patiënten met cerebrovasculaire aandoeningen arteriosclerose hebben met stille microbloedingen zou bij hen de kans op ernstige hersenbloedingen groter zijn.⁹

Achtergrondinformatie

Richtlijn herseninfarct en hersenbloeding

In de richtlijn herseninfarct en hersenbloeding van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) wordt geadviseerd te streven naar een LDL-cholesterolwaarde lager dan 1,8 mmol/l bij patiënten na een TIA of herseninfarct, en atherosclerose van de grote vaten, een coronaire hartziekte, perifeer vaatlijden of een lacunair infarct. Hoewel zij aangeven dat bij patiënten boven de 80 jaar slechts beperkt bewijs is voor een risicoverlaging, raden zij aan ook bij deze groep te streven naar een LDL-cholesterolwaarde < 1,8 mmol/l, tenzij de patiënt een korte levensverwachting heeft.⁵

NHG-Standaard CVRM

De richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement maakt geen onderscheid tussen cardiovasculaire ziekten en cerebrovasculaire ziekten. In deze richtlijn wordt aangeraden bij alle patiënten van 70 jaar en jonger met hart- en vaatziekten met een atherosclerotische oorzaak een streefwaarde van < 1,8 mmol/l LDL-cholesterol aan te houden. Statines zijn daarbij de eerste keus behandeling. Wanneer de streefwaarde niet wordt bereikt wordt geadviseerd eventueel ezetimib toe te voegen aan de behandeling.¹⁰

Onderzoeksdetails

Treat Stroke to Target Trial'

Onderzoeksnaam: Treat Stroke to Target Trial

Opzet: gerandomiseerd onderzoek met twee parallelle behandelgroepen (twee verschillende LDL-cholesterol streefwaarden)

Insluitingscriteria: ≥ 18 jaar (> 20 jaar in Zuid-Korea), herseninfarct in de laatste 3 maanden met een score van 0 tot 3 op de Rankin-schaal (geen symptomen tot gedeeltelijk hulp nodig bij dagelijkse bezigheden), en een LDL-cholesterol van minimaal 70 mg/dl (= 1,8 mmol/l) bij gebruik van cholesterolverlagende middelen of minimaal 100 mg/dl (= 2,6 mmol/l) zonder cholesterolverlagende behandeling

Belangrijke uitsluitingscriteria: niet genoemd

Interventie: behandeling met statines of andere cholesterolverlagende middelen zoals ezetimib, waarbij de ene groep werd behandeld met als doel LDL-cholesterol < 70 mg/dl (= 1,8 mmol/l) ('lage waarde') en de ander groep met als doel LDL-cholesterol < 90-110 mg/dl (= 2,3-2,8 mmol/l) ('hoge waarde')

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: de optelsom van nieuwe herseninfarcten, hartinfarcten, spoedeisende carotis- of coronaire revascularisatie en cardiovasculaire sterfte. Het onderzoek liep van maart 2010 tot december 2018

Beoogd patiëntenaantal en power: naar schatting zouden 3.786 patiënten nodig zijn met 385 primaire eindpunten om met een power van 80%

een verschil van 25% in het relatieve risico op een eindpunt aan te kunnen tonen

Randomisatie: 1:1, methode niet genoemd

Blinding: niet mogelijk in verband met het doseren op cholesterolwaarden

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat

Aantal ingesloten patiënten: 2.860

Trialregistratie: clinicaltrials.gov: NCT01252875

Financiering: Franse Ministerie van Gezondheid, SOS-Attaque Cérébrale Association en Pfizer, AstraZeneca en Merck

Literatuurreferenties

1. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355.
2. Wechsler LR. Statins and Stroke - It's Complicated. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):81-82. doi: 10.1056/NEJMe1914757.
3. Paraskevas KI. LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1480. doi: 10.1056/NEJMc2001195.
4. Amarenco P, Kim JS; Executive Committee of the Treat Stroke to Target Trial. LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. Reply. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1480-1481. doi: 10.1056/NEJMc2001195.
5. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding 1-5-2019. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/herseninfarct_en_hersenbloeding/secundaire_preventie_na_tia_of_herseninfarct/medicamenteuze_interventies_na_herseninfarct/streefwaarden_ldl_cholesterolgehalte.html#tab-content-substantiation. Geraadpleegd op 22-10-2020.
6. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004 Mar 6;363(9411):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Jun 13;null. PMID: 16899775.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
9. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008 Feb;39(2):497-502. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488791.
10. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement versie 4.0. Juni 2019. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/>. Geraadpleegd op 22-10-2020.

BIJWERKINGEN VAN VACCINS SIGNALEREN

27 januari 2021

Leo ML Stolk

Vaccins worden toegediend aan gezonde mensen om ziekte te voorkomen. Daarom is er een extra kritische houding ten aanzien van mogelijke bijwerkingen. Door de onvermijdelijk relatief beperkte omvang en duur van pre-registratieonderzoek van vaccins, worden zelden voorkomende en late bijwerkingen soms niet opgemerkt. Om bijwerkingen zo spoedig mogelijk na registratie op te sporen, wordt veel moeite en aandacht gegeven aan passieve rapportagesystemen, en aan grote databanken met medische gegevens waarmee farmaco-epidemiologisch onderzoek kan worden gedaan. Over het algemeen lijken de bijwerkingen van in het verleden geregistreerde vaccins beperkt en niet ernstig.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Door de relatief beperkte omvang van het pre-registratieonderzoek kunnen zelden voorkomende bijwerkingen van vaccins worden gemist.**
- **Veel aandacht wordt besteed aan systemen om na registratie bijwerkingen op te sporen zoals passieve rapportagesystemen en grote databanken met medische gegevens voor farmaco-epidemiologisch onderzoek.**
- **Bijwerkingen van in het verleden goedgekeurde vaccins lijken over het algemeen beperkt en mild.**

Bijwerkingen van vaccins worden minder snel geaccepteerd

Vaccins worden toegediend aan veelal gezonde kinderen en volwassenen en daarom wordt een hogere standaard van veiligheid verwacht dan bij andere medische behandelingen.¹ Voor acceptatie speelt ook de kennis van de ernst van de ziekte een belangrijke rol. Van een vaccin tegen pokken bijvoorbeeld zullen meer en ernstiger bijwerkingen worden geaccepteerd dan van een vaccin tegen influenza. De kennis over ziekten waartegen vaccins beschermen is bij de patiënten meestal gering. De persoon die wordt ingeënt heeft deze ziekte immers nog niet en door effectieve bescherming door vaccinatie zal die ziekte ook veel minder voorkomen en minder bekend zijn. Evenals bij geneesmiddelen wordt de veiligheid van een vaccin onderzocht en beoordeeld voor het op de markt wordt toegelaten, en ook na registratie worden de bijwerkingen gemonitord.

Signalering van bijwerkingen vóór registratie

Nieuwe vaccins moeten net zoals geneesmiddelen voordat ze kunnen worden voorgeschreven en gebruikt, worden goedgekeurd door registratieautoriteiten zoals het EMA en de Food and Drug Administration (FDA). Naast de effectiviteit wordt ook de veiligheid van vaccins onderzocht in de verschillende fasen in het registratieonderzoek. Fase 1 betreft onderzoek bij een zeer beperkt aantal (enkele tientallen) gezonde vrijwilligers om met name de

veiligheid te onderzoeken. Alleen zeer vaak voorkomende bijwerkingen zullen hier worden opgemerkt.

In fase 2-onderzoek worden gewoonlijk enkele honderden mensen geïncludeerd en worden verschillende samenstellingen en doseringen getest. Deze fase levert onder andere gegevens op over de invloed van de hoeveelheid antigeen, exacte samenstelling, opeenvolging van doses en het profiel van de meest voorkomende bijwerkingen. Deze gegevens vormen de basis voor de keuze van de samenstelling en dosering die in fase 3 worden onderzocht.

De omvang van fase 3-onderzoeken is veel groter: enkele (tien)duizenden deelnemers. Het onderzoek is geblindeerd en er is een controlegroep die placebo krijgt. Door het vaccin te vergelijken met een placebo is, naast de effectiviteit, een indruk te krijgen van de hoeveelheid, soort en ernst van de bijwerkingen.² Informatie over deze in het registratieonderzoek gevonden bijwerkingen is openbaar toegankelijk en terug te vinden op de internet-site van het EMA in de zogenaamde 'Summary of Product Characteristics' (SmPC).³

De praktische omvang van de registratiestudies beperkt de mogelijkheid tot het ontdekken van minder vaak voorkomende bijwerkingen. Als vuistregel kan de 'regel van drie' een ruwe schatting geven van de statistische zeggingskracht (ofwel power) van een onderzoek om een bijwerking te ontdekken. De kans op een bijwerking die nog niet is voorgekomen in een groep van n patiënten komt ongeveer overeen met $3/n$. Dit betekent bijvoorbeeld dat wanneer de bijwerking bij één op de 5.000 patiënten voorkomt ten minste 15.000 patiënten gevolgd zouden moeten worden om met 95% zekerheid één geval te ontdekken.^{1,4}

Signalering van bijwerkingen ná registratie: vaccinvigilantie

Het systeem voor onderzoek naar bijwerkingen na registratie van vaccins vertoont grote gelijkenis met farmacovigilantie, het systeem voor onderzoek naar bijwerkingen van geneesmiddelen. In 2017 verscheen in het Ge-Bu een uitgebreid artikel over de registratie van bijwerkingen van geneesmiddelen.⁵

Passieve rapportagesystemen

Passieve rapportagesystemen vormen de hoeksteen bij de registratie van bijwerkingen, mede door de relatief lage kosten. Bij passieve rapportagesystemen worden spontane meldingen van patiënten en zorgverleners verzameld. Nationaal kan een dergelijke rapportage via dezelfde kanalen lopen als bijwerkingen van geneesmiddelen. Het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb verzamelt informatie en meldingen over bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins in Nederland. De rapporten van Lareb 'Meldingen van bijwerkingen van Rijksvaccinatieprogramma' zijn voor iedereen toegankelijk via hun website.⁶ Alle Europese landen hebben dergelijke passieve rapportagesystemen. De Verenigde Staten (VS) heeft het 'Vaccine Adverse Events Reporting System' (VAERS).

Om uitwisseling te vergemakkelijken zijn gestandaardiseerde definities van bijwerkingen van vaccins

opgesteld tijdens de 'International Conference on Harmonization' en door de 'Brighton Collaboration'.^{7,8} Inherent aan passieve rapportagesystemen zijn een aantal zwakke punten zoals onderrapportage, rapportagebias en onvolledige rapportage (<http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1662>).

Een belangrijk methodologisch zwak punt van passieve rapportagesystemen is dat de informatie ongeschikt is voor epidemiologisch onderzoek. Voor epidemiologisch onderzoek naar bijvoorbeeld de incidentie, moet de hoeveelheid bijwerkingen onder gevaccineerden kunnen worden vergeleken met de mate waarin deze bijwerkingen voorkomen onder niet-gevaccineerden. Omdat het niet zeker is dat alle bijwerkingen van een vaccin daadwerkelijk zullen worden herkend, kan ook nooit met zekerheid worden gezegd dat een bepaald type bijwerking niet voorkomt bij een vaccin. De bewijskracht die van meldingen uitgaat, is vaak beperkt. Daarom is meestal aanvullende informatie nodig en zal een ander type onderzoek moeten worden gedaan om een oorzakelijk verband daadwerkelijk aan te tonen.

Oorzakelijk verband

Bij meldingen over bijwerkingen is het lastig om vast te stellen of er een oorzakelijk verband ofwel causaliteit is. De criteria voor de beoordeling van het causale verband die de epidemioloog en statisticus Bradford Hill formuleerde kunnen hier bij behulpzaam zijn (<http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1911>). Er zijn een aantal methoden ontwikkeld waarmee vastgesteld kan worden in hoeverre een bepaald klinisch beeld ook inderdaad een bijwerking betreft.⁹

- 1) Een algoritme: een aantal vragen, waarbij op basis van de scores op de vragen een uitspraak wordt gedaan ten aanzien van de waarschijnlijkheid. Een voorbeeld is de Naranjo-score.¹⁰
- 2) De mening van experts: de WHO heeft een hierop gebaseerd model voor bijwerkingen vaccins ontwikkeld.¹¹
- 3) De derde methode is gebaseerd op een Bayesiaanse benadering.⁹ Bij deze benadering wordt op basis van epidemiologische gegevens berekend welke kans bestond op het ontstaan van een klacht of aandoening vóór het gebruik van het geneesmiddel. Vervolgens wordt een achterafkans bepaald waarbij deze achtergrondinformatie wordt gecombineerd met informatie uit de specifieke casus. Met deze gegevens als basis wordt een inschatting gemaakt van de sterkte van het oorzakelijke verband tussen de ontstane bijwerkingen en het gebruik van een geneesmiddel.

Onlangs is Causdoc ontwikkeld, een combinatie van methode 1 en 2 voor geneesmiddelen en vaccins.¹²

Databanken met medische gegevens

Gezien de beperkingen van de passieve rapportagesystemen zijn farmaco-epidemiologen gebruik gaan maken van grote gegevensbestanden.¹³ Dat kunnen bijvoorbeeld bestanden zijn van geneesmiddelen die in de apotheek zijn afgeleverd of bestanden met diagnoses en behandelingen bij de huisarts of ziekenhuizen. Deze databanken

kunnen informatie bevatten over patiëntkarakteristieken, medische diagnoses, medicatiegebruik en soms ook overige gegevens zoals lichaamsgewicht, roken en alcoholgebruik. In Nederland kennen we onder meer het 'PHARMO Database Network'. Oorspronkelijk begonnen met apotheekbestanden omvat het nu ook bestanden van medische behandelingen bij de huisarts of in de tweede lijn. Een ander voorbeeld is de 'Clinical Practice Research Datalink' (CPRD). Deze databank bevat gegevens van de eerstelijnsgezondheidszorg in het Verenigd Koninkrijk.¹⁴ Een derde voorbeeld is het 'Danish National Health Service Register' (NHSR). Databanken kunnen worden gebruikt om veiligheid van vaccins te onderzoeken.¹⁵ In de VS is in 1990 het project 'Vaccine Safety Datalink' (VSD) gestart door het 'Centers for Disease and Prevention Control' (CDC).¹⁶

Dit soort gegevensbestanden kan tot miljoenen patiënten omvatten. Doordat de gegevens routinematig worden verzameld in het kader van de reguliere gezondheidszorg, is het gevaar van onderrapportage en recall-bias verminderd (<http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1667>). Een beperking is dat de patiënten door onder andere geografische en sociaal-economische verschillen niet altijd representatief zijn voor de totale bevolking. Bovendien zijn bij een hoge vaccinatiegraad in verhouding minder niet-gevaccineerde patiënten beschikbaar.

Verminderde bereidheid om zich te laten vaccineren

Ondanks de grote successen van de vaccinatieprogramma's voor de volksgezondheid is er onder de bevolking een toenemende verminderde bereidheid om zich te laten vaccineren mede vanwege zorgen over bijwerkingen. Vaccinatie wordt soms als onnodig en zelfs gevaarlijk beschouwd.^{17,18} In de huidige tijd, waarin de legitimiteit van wetenschap, expertise en medische autoriteit steeds meer ter discussie staat, wordt de relevantie van vaccinatie sneller in twijfel getrokken. Het traditionele gezag van de dokter ten aanzien van de patiëntenzorg is verschoven naar een gedeelde besluitvorming tussen zorgverleners en patiënten. Antivaccinatie-activisten spelen via internet ook een rol in de informatievoorziening.¹⁹ Mede daardoor bestaan er een aantal controversen rondom bijwerkingen van vaccins (zie Achtergrondinformatie).

Onderzoek bijwerkingen van bestaande vaccins

Onderzoek naar door de FDA goedgekeurde vaccins

Een cohortstudie includeerde 57 tussen 1996 en 2015 door de FDA goedgekeurde vaccins.²⁰ De oorspronkelijke goedkeuring was bij 53 van de vaccins (93%) gebaseerd op gerandomiseerde onderzoeken met een mediane omvang van 4.161 deelnemers (interkwartielafstand 2.204 tot 8.634).

In de onderzoeksperiode na registratie zijn de bijsluiters van 25 vaccins 58 maal gewijzigd in verband met ontwikkelingen rondom de veiligheid. De wijzigingen betroffen 49 maal waarschuwingen en voorzorgen, 8 contra-

indicaties, en eenmaal terugtrekking om veiligheidsredenen. 55 wijzigingen betroffen extra veiligheidsinformatie en 3 betroffen schrappen van eerder opgenomen waarschuwingen en voorzorgen. De mediane tijd van registratie tot wijziging was 5 jaar. Het aantal wijzigingen in verband met de veiligheid was over de jaren heen stabiel. 6 vaccins werden teruggetrokken om commerciële redenen.

De meest voorkomende reden voor een wijziging van de bijsluiters van vaccins was uitbreiding van de populatierestricties. In 21 gevallen (36%) werd de populatie uitgebreid waarin het vaccin niet mag worden gebruikt. Het ging hierbij om immuungecompromitteerde patiënten (9 wijzigingen), specifieke pre-existente medische afwijkingen (5 wijzigingen), prematuren (4 wijzigingen) en zwangerschap (3 wijzigingen). 13 (22%) wijzigingen vanwege allergieën hielden grotendeels verband met de latex bevattende verpakking (12 van de 13 wijzigingen, 92%). 12 (21%) waarschuwingen betroffen syncope na vaccinatie, 4 wijzigingen betroffen infectie door transmissie van verzwakt levend vaccin en 3 waarschuwingen betroffen neurologische complicaties. 2 waarschuwingen en een terugtrekking waren gerelateerd aan darminvaginatie (intussusceptie) bij een product van het rotavirusvaccin. Het bewuste vaccin werd binnen een jaar na registratie teruggetrokken op basis van deze veiligheidswaarschuwingen. Een beperking van de registratieonderzoeken was dat een gedeelte van de populatie niet wordt geïncludeerd in de onderzoeken, zoals immuungecompromitteerde patiënten, zwangere vrouwen, prematuren en patiënten met ernstige comorbiditeit. Ongeveer de helft van de wijzigingen heeft betrekking op deze subpopulaties.

De conclusie van het cohortonderzoek is dat de in deze periode van 20 jaar door de FDA goedgekeurde vaccins opmerkelijk veilig gebleken zijn.

Bijwerkingen vaccins bij massa-immunisatie

Bij immunisatiecampagnes waarbij veel mensen in een korte tijd worden gevaccineerd, is het van groot belang dat er een veiligheidssysteem operationeel is. Daarmee moeten potentiële veiligheidsproblemen snel op te sporen zijn zodat zo snel mogelijk actie kan worden ondernomen. Het is ook van belang dat de achtergrondincidentie van mogelijke bijwerkingen bekend is, om snel te kunnen evalueren of gerapporteerde bijwerkingen in hogere aantallen worden gemeld dan normaliter is te verwachten. Een goed voorbeeld is het vaststellen van achtergrondincidenties in het geval van de vaccins die werden gebruikt tijdens de H1N1-pandemie.²¹

Monitoren bijwerkingen vaccins tegen Mexicaanse griep

In november 2009 werd in Nederland een vaccinatiecampagne begonnen tegen influenza A (H1N1). Er werden twee vaccins met een versnelde registratieprocedure geregistreerd en deze zouden op grote schaal worden toegepast. Dit rechtvaardigde de noodzaak van een uitgebreide monitoring van de veiligheid na de registratie.^{22,23} Er werden van 1 november 2009 tot 1 maart 2010 7.534 meldingen van een of meer bijwerkingen ontvangen, die mogelijk gerelateerd waren aan de toediening van de

vaccins. De conclusie was dat het profiel van de gerapporteerde bijwerkingen vergelijkbaar was met de informatie in de SmPC.

Achtergrondinformatie

Controversen rondom bijwerkingen van vaccins

Een aantal belangrijke controversen die zijn ontstaan ten aanzien van bijwerkingen van vaccins zijn de volgende:^{24,25}

- mazelen, bof en rubellavaccin en autisme
- thiomersal, een conserveermiddel op kwikbasis en het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen
- vaccin-geïnduceerd Guillain-Barré-syndroom
- vaccin-geïnduceerde auto-immuunziekten
- veiligheid van het humaan papillomavirusvaccin
- ziekten veroorzaakt door hulpstoffen op aluminiumbasis
- te veel vaccins op jonge leeftijd.

Uit onderzoek blijkt dat er mogelijk een licht verhoogd risico is op Guillain-Barré-syndroom na griepvaccinatie maar minder groot dan het risico na een griepinfectie. Voor de andere veronderstelde bijwerkingen is geen bewijs gevonden.^{24,25}

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl

Het Ge-Bu is op zoek naar

5 LEDEN VAN EEN OP TE ZETTEN LEZERSPANEL

Functie-inhoud

Je leest een Ge-Bu-artikel na publicatie en beoordeelt de leesbaarheid ervan.

Functieprofiel

De collega die wij zoeken, is ofwel:

- praktiserend huisarts of apotheker (voorzitter)
- verloskundige, physician assistant of nurse practitioner
- student geneeskunde of student farmacie
- docent geneeskunde of farmacie aan een van de Nederlandse faculteiten.

Je bent geen lid van een van de Ge-Bu-gremia.

Je hebt geen belangenverstrengelingen met de farmaceutische en medische hulpmiddelenindustrie.

Het aanbod

Naast leesplezier en deelname aan het Ge-Bu, is er een geringe vergoeding van 25 euro per artikel.

Meer informatie?

Informatie kan worden ingewonnen bij
hoofdredacteur a.i. Frans Helmerhorst (info@ge-bu.nl; tel. 030 727 1717).

De procedure

Je kunt je schriftelijke sollicitatie met een beknopt curriculum vitae sturen naar Frans Helmerhorst (info@Ge-Bu.nl).

STICHTING GENEESMIDDELENBULLETIN

De Stichting Geneesmiddelenbulletin (Ge-Bu) bestaat uit de gremia Bestuur, Redactieteam, Redactiecommissie en Wetenschappelijke Adviesraad.

Het Geneesmiddelenbulletin schrijft al meer dan 50 jaar op kritische en onafhankelijke wijze over actuele thema's in de farmacotherapie en sinds kort ook over medische hulpmiddelen. De primaire doelgroep van het blad zijn allen die geneesmiddelen (gaan) voorschrijven en/of afleveren en medische hulpmiddelen toepassen.

Acquisitie naar aanleiding van deze advertentie wordt niet op prijs gesteld.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur |
dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg,
klinisch epidemioloog | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker |
dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch
microbioloog io/klinisch farmacoloog io | mw LEJ Peeters, apotheker, klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout,
internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 727 17 17
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629