

CYP2C19-GENOTYPERING BIJ CLOPIDOGREL NA PCI

Geen bewijs voor nut routinematige bepaling

22 februari 2021

Sander van den Bogert

Bij patiënten met een niet- of verminderd actief CYP2C19-enzym geeft behandeling met ticagrelor of prasugrel tot 12 maanden na stentplaatsing geen significante reductie van het totaal aantal gevallen van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte, stenttrombose of ernstig recidief ischemie ten opzichte van behandeling met clopidogrel. Dat is de conclusie van een internationaal gerandomiseerd onderzoek onder patiënten die stentplaatsing ondergingen. Deze resultaten zijn verrassend omdat CYP2C19 nodig is om de pro-drug clopidogrel om te zetten in de voor de antitrombotische werking verantwoordelijke actieve metaboliet. De eerste 3 maanden na stentplaatsing werd echter wel een voordeel waargenomen van ticagrelor ten opzichte van clopidogrel onder patiënten met een allel dat leidt tot CYP2C19-disfunctie. Het onderzoek had echter een aantal beperkingen en sluit niet naadloos aan op de huidige Europese richtlijnen. Het bewijs voor de noodzaak van een op CYP2C19 toegesneden tromboseprofylaxe na stentplaatsing blijft hiermee dus niet eenduidig.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **In gerandomiseerd onderzoek geeft behandeling met ticagrelor of prasugrel vergeleken met clopidogrel geen statistisch significante verlaging van het risico op cardiovasculaire complicaties onder patiënten met CYP2C19-disfunctie.**
- **Er werd in de analyse geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met een vrijwel volledig inactief (poor metabolizer) of een minder goed werkend (intermediate metabolizer) CYP2C19-enzym.**
- **De beperkingen van het nieuwe onderzoek bieden onvoldoende grond voor het aanpassen van het Nederlandse beleid bij acuut coronair syndroom.**
- **Clopidogrel kan na stentplaatsing bij stabiel coronair vaatlijden veilig worden voorgeschreven zonder vooraf het CYP2C19-genotype te bepalen.**
- **Het routinematig genotyperen van alle stent-patiënten is te kostbaar om op basis van beperkt bewijs onderdeel te maken van de klinische praktijk.**

Tailor-PCI

Het 'Tailored Antiplatelet Initiation to Lesson Outcomes Due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention' (TAILOR-PCI)-onderzoek onderzocht of een op genotype-gebaseerde behandeling met P2Y₁₂-remmers (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) na percutane coronaire interventie (PCI) een significante risicoreductie opleverde.¹ Clopidogrel is een zogenaamde prodrug. Het wordt onder meer door het leverenzym cytochroom-P450-2C19 (CYP2C19) omgezet in de actieve metaboliet die zorgt voor trombocytenuitremming. Van het gen dat codeert voor CYP2C19 zijn veel polymorfismen bekend waarvan een aantal allelen leiden tot synthese van een niet- of minder actief CYP2C19-enzym.² Mensen met minder actief CYP2C19 worden ook wel 'intermediate metabolizers' of bij een nog mindere werking 'poor metabolizers' genoemd. Het beoogde effect van clopidogrel, preventie van trombotische complicaties, kan daardoor onvoldoende zijn. De overige P2Y₁₂-remmers (prasugrel en ticagrelor) zijn voor hun werking niet of in veel mindere mate afhankelijk van omzetting door CYP2C19.

Nieuw onderzoek

Door voorafgaand aan een behandeling na PCI het CYP2C19-genotype te onderzoeken, kan worden bepaald of behandeling met clopidogrel meer of minder effectief zal zijn. Vanwege een gebrek aan prospectief onderzoek wordt routinematige bepaling van het CYP2C19-genotype echter niet geadviseerd door de Europese (waaronder ook de Nederlandse vallen) en Amerikaanse richtlijnen voor PCI.^{3,4}

Twee recente gerandomiseerde onderzoeken, waaronder het TAILOR-PCI-onderzoek zijn echter nog niet verwerkt in deze richtlijnen. TAILOR-PCI wordt in dit artikel verder besproken. Het andere onderzoek betreft POPular

I · N · H · O · U · D

**CYP2C19-genotypering bij
clopidogrel na PCI**

9

mRNA-vaccins bij COVID-19

13

Genetics waarover Ge-Bu eerder publiceerde.^{5,6} POPular Genetics wees uit dat een genotyperinggebaseerde behandelstrategie het risico op matig-ernstige bloedingen vermindert ten opzichte van de antitrombotische standaardbehandeling met ticagrelor of prasugrel zonder genotypering na PCI bij een hartinfarct.

Kosten genotyperen in Nederland

Genotyperen op CYP2C19 kost op dit moment circa € 82,50 per bepaling.⁷ Dit bedrag is exclusief toeslagen voor bepalingen die met spoed moeten worden uitgevoerd zoals bij stentplaatsing veelal het geval zal zijn.

Onderzoeksopzet TAILOR-PCI

Patiënten werden gerandomiseerd in twee groepen, een genotyperinggroep en een controlegroep. In de genotyperinggroep werd bij patiënten door middel van een 'point of care test' genotypering uitgevoerd op CYP2C19, maximaal 72 uur na de PCI-procedure. Met deze point-of-care-test, de zogenoemde Spartan RX-test, kan in minder dan een uur het genotype worden bepaald. Deze korte doorlooptijd is essentieel voor toepassing in de dagelijkse praktijk van hartkatheterisatie.

De 'loss of function' (LOF)-patiënten, ofwel de 'poor' en 'intermediate metabolizers', werden vervolgens behandeld met ticagrelor of prasugrel conform de geregistreerde dosering in combinatie met acetylsalicylzuur (1 maal per dag 81 mg). Patiënten zonder afwijkend genotype werden behandeld met een combinatie van clopidogrel (1 maal per dag 75 mg) en acetylsalicylzuur (1 maal per dag 81 mg). In de controlegroep kregen alle patiënten clopidogrel (1 maal per dag 75 mg) en acetylsalicylzuur (1 maal per dag 81 mg). Achteraf werden ook binnen de controlegroep de LOF-patiënten geïdentificeerd.

Primaire analyse

Het primaire doel was om de LOF-patiënten te vergelijken op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte, stenttrombose en ernstig recidief van ischemie na 12 maanden follow-up. Secundaire eindpunten waren het optreden van ernstige of matig-ernstige bloedingen, gedefinieerd door middel van de 'Thrombolysis in Myocardial Infarction'(TIMI)-criteria⁸, de afzonderlijke trombotische voorvallen en sterfte ongeacht oorzaak.

Resultaten

Na 12 maanden was het primaire eindpunt opgetreden bij 35 van de 903 (4,0%) LOF-patiënten in de genotyperinggroep en in 54 van de 946 (5,9%) patiënten in de controlegroep. De op genotypering gebaseerde behandeling met prasugrel of ticagrelor reduceerde het absolute risico op het primaire eindpunt met 1,9%. Het relatieve risico was 0,67 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,45 tot 1,03). Dit betekent dat er met onvoldoende zekerheid kan worden gesteld dat genotyperinggebaseerde behandeling daadwerkelijk een afname van het risico oplevert. In het artikel werd gerekend met de hazard ratio (HR), deze was 0,66 (0,43 tot 1,02).

De totale sterfte ongeacht de oorzaak in de genotyperinggroep was 6/903 (0,7%) en in de groep zonder genotypering 10/946 (1,1%), met een relatief risico van 0,63 (0,23 tot 1,72). Matig-ernstige of ernstige bloedingen traden op bij 16/903 (1,9%) in de genotyperinggroep en 14/946 (1,6%) in de groep zonder genotypering (RR 1,2 [0,59 tot 2,44]). In subgroepanalyses werd op het primaire eindpunt noch voor stabiel coronair vaatlijden, noch voor instabiele angina, noch voor myocardinfarct met ST-elevatie een statistisch significant verschil gevonden (tabel 1).

Effect vooral de eerste maanden

In een niet vooraf geprotocolleerde post-hoc analyse laat de effectcurve gedurende de eerste 3 maanden in de genotyperinggroep ten opzichte van de clopidogrel-groep wel een voordeel zien op het primaire eindpunt (HR 0,21 [95%BI 0,08 tot 0,54]). Na 3 maanden was er geen significant verschil meer. De incidentie van ernstige of matig-ernstige bloedingen was in de groep die ticagrelor kreeg niet hoger ten opzichte van clopidogrel gedurende de eerste 3 maanden. Dit suggereert dat het ongeacht de CYP2C19-functie een goed idee is om de behandeling met ticagrelor of prasugrel te beginnen.

Het huidige beleid in Nederland is dat na stentplaatsing bij acuut coronair syndroom naast acetylsalicylzuur ook altijd ticagrelor of prasugrel wordt voorgeschreven. Na een geplande stentplaatsing bij stabiel coronair vaatlijden is clopidogrel de aangewezen P2Y₁₂-remmer naast acetylsalicylzuur. Gezien de beperkingen geeft het TAILOR-PCI-onderzoek geen aanleiding om het Nederlandse beleid bij acuut coronair syndroom aan te passen. Het onderstreept echter wel dat bij stabiel coronair vaatlijden clopidogrel prima kan worden voorgeschreven en dat CYP2C19 daarbij niet routinematig hoeft te worden bepaald.

Beperkingen

Ondanks dat er geen statistisch significant verschil werd aangetoond in het TAILOR-PCI-onderzoek kan het CYP2C19-genotyperen niet zonder meer worden afgeschreven. De Kaplan-Meier-curves lopen consistent uit elkaar en, zoals eerder gezegd, het verschil is wel statistisch significant van 0 tot en met 3 maanden follow-up in het voordeel van de genotyperinggroep. De curves blijven vervolgens parallel naast elkaar lopen, wat duidt op een gelijke toename van de cumulatieve incidentie van het primaire eindpunt in de twee onderzoeksgroepen gedurende 3 tot en met 12 maanden na start follow-up.

Op voorhand was een klinisch relevant verschil gedefinieerd als een HR van 0,65, later werd verlaagd naar 0,5 in verband met de benodigde power (zie verder Achtergrondinformatie). De gevonden HR van 0,66 lag net iets boven 0,65. Zowel in de oude als in de nieuwe definitie was de power daarmee onvoldoende om een verschil aan te kunnen tonen.

Ook is er geen subgroepanalyse uitgevoerd op de poor metabolizers. Het is dus niet uit te sluiten dat deze groep

Tabel 1. Incidentiecijfers van het primaire eindpunt* uitgesplitst per subgroep

Subgroep	Primair eindpunt*, aantal voorvallen/totaal aantal patiënten (%)		
	Genotypering	Geen genotypering	Relatief risico (95%BI)
Patiënten met stabiel coronair vaatlijden	4/127 (3,1%)	10/148 (6,6%)	0,47 (0,15 – 1,45) NS
Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-elevatie	24/586 (4,1%)	31/598 (5,2%)	0,67 (0,47 – 1,33) NS
Patiënten met een myocardinfarct met ST-elevatie	7/190 (3,7%)	13/200 (6,5%)	0,57 (0,23 – 1,39) NS

* samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte, stenttrombose en ernstig recidief van ischemie na 12 maanden follow-up
BI = betrouwbaarheidsinterval, NS = niet-significant

wel degelijk een statistisch significant hoger risico liep op het primaire eindpunt.

Nieuwe hypothese

Het TAILOR-PCI-onderzoek heeft een relevante hypothese opgeleverd met betrekking tot de toepassing bij acuut coronair syndroom. Het lijkt er namelijk op dat behandeling van LOF-patiënten met ticagrelor of prasugrel als trombosepreventie in plaats van met clopidogrel met name voordeel oplevert gedurende de eerste 3 maanden na PCI. Ondanks dat het nooit rechtstreeks onderzocht is zijn er sterke aanwijzingen uit de literatuur dat het tromboserisico gedurende een kortere periode dan de gebruikelijke 12 maanden zodanig verhoogd is dat duale trombocytenuitremming noodzakelijk is. Gedurende deze kortere periode is dan op basis van het TAILOR-PCI-onderzoek een sterker werkende P2Y₁₂-remmer (ticagrelor of prasugrel) aan te bevelen boven clopidogrel. Bovendien zijn (recidief) ischemische voorvallen veelal zeer belastend voor de patiënt, terwijl bloedingen zelden voor blijvende schade zorgen.⁹

Geen verschil in bleedingsrisico

Op basis van de TAILOR-PCI en POPular Genetics-onderzoeken lijkt het bleedingsrisico van ticagrelor of prasugrel gedurende de eerste 3 maanden niet hoger te zijn dan van clopidogrel. In het POPular Genetics-onderzoek verschilden de groepen niet in bloedingen die voldeden aan de TIMI-criteria voor ernstige of matig-ernstige bloeding. Wel had de genotyperinggroep in het POPular Genetics-onderzoek een lagere kans op 'Bleeding Academic Research Consortium type 2'-bloedingen (bloedingen waar een medicus naar moet kijken en waar diagnostisch onderzoek, ziekenhuisopname en/of behandeling voor nodig is).⁵

Duale antistolling alleen de eerste 3 maanden?

Onder 'poor' en 'intermediate metabolizers' werd bij clopidogrel vanaf 3 maanden geen toename van trombotische voorvallen meer waargenomen ten opzichte van ticagrelor of prasugrel. Er vanuit gaande dat clopidogrel niet farmacologisch actief was, lijkt het er op dat een werkende P2Y₁₂-remmer bij deze patiënten alleen van toegevoegde waarde was gedurende de eerste periode van de behandeling. Het is daarom goed denkbaar dat

na 3 maanden veilig kan worden afgebouwd naar één trombocytenuitremmer zoals acetylsalicylzuur. Dit gebeurt nu meestal pas na 12 maanden.⁹ Eerder onderzoek liet bijvoorbeeld zien dat al na 1 maand switchen van ticagrelor of prasugrel naar clopidogrel (naast acetylsalicylzuur) superieur was ten opzichte van doorbehandelen met ticagrelor of prasugrel.¹⁰ Clopidogrel werd gegeven ongeacht de CYP2C19-activiteit. In dit onderzoek werd duale trombocytenuitremming nog wel gedurende een jaar gegeven. Deze periode kan dus mogelijk worden ingekort zonder in te leveren op effectiviteit (trombosepreventie). Bovendien wordt gewonnen aan veiligheid (minder bloedingen) en is er een aanzienlijk besparingspotentieel. De kosten in Nederland voor deze twee middelen waren ongeveer € 18,45 miljoen in 2019.¹¹

Dit zou in nieuw prospectief onderzoek kunnen worden onderzocht. Mogelijk volstaat daarbij de pooling van de data van POPular Genetics en TAILOR-PCI, eventueel aangevuld met observationele praktijkdata. De effectcurves van de verschillende strategieën alsmede de potentiële rol van het CYP2C19-genotypering kunnen dan als functie van de behandelperiode na de stentplaatsing nauwkeurig met voldoende statistische power in kaart worden gebracht.

Achtergrondinformatie

CYP2C19-genotype

Voorafgaand aan de behandeling met clopidogrel kan DNA-onderzoek uitwijzen of een patiënt allelen draagt die leiden tot een disfunctioneel CYP2A19-enzym. De meest voorkomende 'disfunctionele allelen' zijn het *2- en (in mindere mate) het *3-allel. 'Intermediate metabolizers' zijn patiënten met één *2- of *3-allel en één wildtype (*1-)allel (heterozygoot). Homozygote patiënten worden aangeduid als 'poor metabolizers'.

De prevalentie van de *2- en *3-allelen is respectievelijk 10 – 32% en 6,3 – 0,025%.² Bij Aziaten ligt de prevalentie aanmerkelijk hoger dan bij mensen van Westerse afkomst.

Absoluut risico lager

Het valt op dat de absolute risico's van ischemische recidieven in het TAILOR-PCI-onderzoek aanmerkelijk lager zijn dan in andere onderzoeken waarin de sterker werkende trombocytenuitremmers ticagrelor en

Tabel 2. Vergelijking van absolute risico's in onderzoeken naar trombocytenaggregerende behandelstrategieën

Onderzoek	Aantal bereikte eindpunten*	Periode vanaf inclusie tot laatste follow-up
TAILOR-PCI (alleen patiënten met instabiele angina/non-STEMI of STEMI) ¹	75/1.574 (4,8%)	2013-2019
POPular Genetics ⁵	116/2.488 (4,6%)	2011-2018
Onderzoek ticagrelor (PLATO) ¹²	2.882/18.624 (15,5%)	2006-2008
Onderzoek prasugrel (TRITON) ¹³	1.945/13.608 (14,3%)	2004-2007

* Totaal aan cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte, ernstige recidief ischemie en stenttrombose

prasugrel werden vergeleken met clopidogrel (tabel 2).^{12,13} In grote lijnen waren de inclusiecriteria van deze onderzoeken gelijk (van TAILOR-PCI zijn in tabel 2 uitsluitend de patiënten met hartinfarct meegenomen). Er lijkt hier sprake van een verband tussen de periode waarin een onderzoek is gedaan. Een verklaring hiervoor is dat in de loop der tijd betere zogenoemde 'drug-eluting stents' (stents die langzaam geneesmiddelen afgeven uit de coating) op de markt zijn gekomen waarmee het risico op recidief ischemie lager is.¹⁴

De lagere incidentie was in het TAILOR-PCI-onderzoek methodologisch problematisch, omdat het meer patiënten vergt om met dezelfde statistische power een effect te kunnen aantonen. Aan de andere kant kan worden beargumenteerd dat als de algehele incidentie lager wordt, ook het afkappunt verandert vanaf wanneer een relatieve risicoreductie klinisch relevant is.

Absolute versus relatieve risicoreductie

Bij het ontwerp van het onderzoek werd het percentage primaire eindpunten na 12 maanden verondersteld op 12% onder patiënten zonder CYP2C19-functionaliteit die clopidogrel kregen en 8% onder patiënten zonder CYP2C19-functionaliteit die ticagrelor of prasugrel kregen. De minimaal detecteerbare hazard ratio werd vastgesteld op 0,65 met een $\alpha < 0,05$ en een power van 80%. Dit betekent dat een risicoreductie van 35% of meer werd beschouwd als klinisch relevant en dat een relatief risicoverschil van 35% of groter dus statistisch moest kunnen worden aangetoond.

Op basis van deze berekening zouden 1.784 LOF-patiënten moeten worden ingesloten. De prevalentie van CYP2C19-disfunctie werd geschat op 30%, waarmee in totaal 5.945 patiënten moesten worden geïncludeerd. Toen de Zuid-Koreaanse ziekenhuizen zich aansloten bij het onderzoek werd het benodigde aantal patiënten naar 5.270 verlaagd vanwege de hogere prevalentie van CYP2C19-LOF-allelen onder Aziaten.

Na verloop van tijd bleek het percentage primaire eindpunten echter aanmerkelijk lager te liggen dan geschat. Vanwege dit lage percentage werd in overleg met de superviserende commissie besloten de powerberekening te heroverwegen. De volgende argumenten werden hier toe aangevoerd:

- Oorspronkelijk werd geschat dat de incidentie van het primaire eindpunt voor de genotyperinggroep en de groep zonder genotypering respectievelijk 8% en 12% zou zijn.

- De incidentie van het primaire eindpunt over de twee groepen als geheel bleek na interim-analyse slechts 4,5% te zijn.
- Op basis hiervan werd berekend dat de power om een reductie van 6% naar 3% (HR 0,5) met hetzelfde aantal patiënten aan te tonen 0,85 zou zijn.

Als de incidentie van het primaire eindpunt anders is dan verwacht, krijgt de relatieve risicoreductie een andere klinische betekenis. Ter illustratie, als het absolute risico in de controlegroep 50% is en in de behandelgroep 25%, geeft dit een relatief risico van 0,5. Als het absolute risico 0,5% is in de controlegroep en 0,25% in de behandelgroep, geeft dit nog steeds een relatief risico van 0,5. De absolute risicoreductie van 25% in de eerste situatie zal echter sneller als klinisch relevant worden beschouwd dan in de tweede situatie waar de absolute risicoreductie slechts 0,25% is.

Uiteraard geeft het afwijken van het voor het onderzoek gespecificeerde protocol een risico op bias en kan het de robuustheid van de resultaten negatief beïnvloeden. Hier lijkt de introductie van bias echter beperkt om de volgende drie redenen. Ten eerste is de aanpassing gedaan toen 30% van de patiënten nog geïncludeerd moest worden en konden de TAILOR-PCI-onderzoekers op dat moment de eindresultaten nog niet weten. Ten tweede is het amendement voorgelegd en goedgekeurd door een onafhankelijke superviserende commissie. Ten derde wordt in de publicatie transparant toegelicht waarom van het protocol is afgeweken zodat buitenstaanders er zelf een oordeel over kunnen vormen.

Andere risicofactoren belangrijker

Andere oorzaken dan dragerschap van een *2 of *3-allel kunnen mede bepalend zijn voor de behandeling van patiënten die PCI ondergaan. Hierbij kan worden gedacht aan andere factoren die de kinetiek van clopidogrel beïnvloeden, de ernst van de trombose, factoren gerelateerd aan de anatomie en complexiteit van de ingreep en therapietrouw.¹⁴ Deze factoren zouden echter alleen door toeval van invloed kunnen zijn geweest op de onderzoeksresultaten van TAILOR-PCI aangezien er werd gerandomiseerd.

Onderzoeksdetails

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

Literatuurreferenties

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

MRNA-VACCINS BIJ COVID-19

23 februari 2021

Leo M.L. Stolk

Een uitbraak met een virus die uitmondt in een pandemie, vereist snelle ontwikkeling van een vaccin. Messenger-RNA (mRNA)-vaccins zijn gemaakt met een nieuwe technologie die onder andere berust op genetische technieken. Na vaststelling van de genoomsequentie van een nieuw virus blijkt met deze methode snel een effectief vaccin te kunnen worden geproduceerd. Inmiddels hebben twee mRNA-vaccins een voorlopige handelsvergunning gekregen en zijn beschikbaar om de COVID-19-pandemie in te perken.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De snelle ontwikkeltijd en productie van mRNA-vaccins zijn een groot voordeel bij een uitbraak en pandemie.**
- **De twee eerste mRNA-vaccins zijn effectief in het verlagen van het aantal COVID-19-gevallen en de bijwerkingen zijn mild.**
- **Een nadeel is de zeer lage bewaartemperatuur van beide vaccins.**
- **Veel vragen zijn nog onbeantwoord, zoals de bijwerkingen op lange termijn, besmettelijkheid na toediening, duur van de bescherming, effectiviteit na eenmalige toediening, uitwisselbaarheid vaccins, de toepasbaarheid bij specifieke doelgroepen en werkzaamheid tegen mutaties van het SARS-CoV-2.**

Noodzaak snelle ontwikkeling vaccin

Door vaccins worden bij ernstige infectieziekten miljoenen ziektegevallen voorkomen en jaarlijks veel levens gespaard. Conventionele vaccins bestaan uit dode of verzwakte pathogenen of gedeeltes van pathogenen (subunit-vaccins). In de klassieke techniek worden verzwakte virussen gekweekt in kippenembryo's of, meer recent, in celculturen. Het ontwikkelingsproces kan 4 tot 6 maanden in beslag nemen voor bekende virussen en jaren voor onbekende virussen. Bij de uitbraak van een nieuw virus, gevolgd door een pandemie gaat bij conventionele vaccins de ontwikkeling en de opschaling van de productie te langzaam.

Met name bij een uitbraak en pandemie van een nieuw virus is het noodzakelijk snel een nieuw vaccin te ontwikkelen en te produceren. Daarom wordt er de laatste jaren gezocht naar snellere methoden gebaseerd op genetische technieken.¹ De twee nieuwe mRNA-vaccins, recent geregistreerd door het EMA, zijn in dat opzicht een veelbelovende aanvulling. Een derde mRNA-vaccin is in ontwikkeling.² Bij de ontwikkeling van dit soort vaccins worden genetische technieken ingezet, die gebruik maken van de informatie van het genoom van het virus. Hieruit wordt een blauwprint voor bepaalde antigene eiwitten geselecteerd. Deze blauwprint bestaat uit een stukje RNA. Dit stukje RNA kan tot mRNA worden gevormd. Na toediening zet het mRNA lichaamcellen aan tot productie van het antigene eiwit. (Zie voor een begrippenlijst de Achtergrondinformatie).

Hoe werken mRNA-vaccins?

Het toegediende mRNA wordt opgenomen in de lichaamscellen van de patiënt. Deze eigen lichaamscellen gaan vervolgens met de codering van het toegediende mRNA antigene viruseiwitten maken. Deze viruseiwitten veroorzaken een immuunreactie bij de patiënt en immuniteit tegen het virus. Een voordeel van deze methode is dat de patiënt niet wordt blootgesteld aan verzwakt of dood virus of delen daarvan, die potentieel een besmetting zouden kunnen veroorzaken. Het mRNA wordt in het lichaam snel afgebroken en komt niet in de kern van de cel. Algemeen wordt aangenomen dat RNA niet in staat is om te integreren in het menselijk genoom, dat bestaat uit DNA. Voor meer informatie over de ontwikkeling mRNA-vaccins zie Achtergrondinformatie.

Twee mRNA-vaccins geregistreerd

De COVID-19-pandemie heeft geleid tot de ontwikkeling van verschillende nieuwe vaccins. Als eerste zijn twee mRNA-vaccins geregistreerd. Beide vaccins zijn inmiddels door het EMA goedgekeurd en hebben een voorwaardelijke handelsvergunning verkregen.³ Tozinameran (international nonproprietary name) (Pfizer/BioNTech) is geregistreerd voor de indicatie actieve immunisatie bij personen van 16 jaar en ouder ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door het SARS-CoV-2. Het Moderna-COVID-19-vaccin (Moderna) is geregistreerd voor dezelfde indicatie maar dan voor personen van 18 jaar en ouder.

Kenmerken beide mRNA-vaccins

Tozinameran (Comirnaty®, Pfizer/BioNTech)

Het tozinameran-vaccin is een steriel concentraat voor dispersie voor injectie. Een injectieflacon bevat, na vereiste verdunning met 1,8 ml 0,9% natriumchloride, 6 doses van 0,3 ml. Om zes doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De combinatie daarvan moet een dode ruimte hebben van ten hoogste 35 µl. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit één enkele injectieflacon op te trekken.

1 dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram COVID-19-mRNA-vaccin (ingebed in nanopartikels van lipiden), dat codeert voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2. Na verdunnen is het vaccin maximaal 6 uur houdbaar. Het vaccin is 6 maanden houdbaar bij -90 °C tot -60 °C. Buiten de vriezer is het ongeopende vaccin maximaal 5 dagen houdbaar bij 2 °C tot 8 °C, en maximaal 2 uur bij temperaturen tot 25 °C.⁴ Na verdunning wordt het vaccin intramusculair toegediend als een kuur van 2 doses (van elk 0,3 ml). Er wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen. Voor informatie over de hulpstoffen in het vaccin zie de Achtergrondinformatie (tabel 1).

Moderna-COVID-19-vaccin (Moderna)

Het Moderna-COVID-19-vaccin is een witte tot gebroken witte suspensie voor intramusculaire injectie in injectieflacons van 5 ml. Iedere 0,5 ml (1 dosis) bevat 100 µg mRNA

dat codeert voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2. Het vaccin moet worden bewaard tussen -15 tot -25 °C. Na ontdooien kan het vaccin tot 30 dagen tussen 2 en 8 °C worden bewaard en 12 uur tussen 8 en 25 °C. Voor gebruik moet het vaccin worden ontdooid. Dit duurt 2,5 uur tussen 2 en 8 °C of 1 uur tussen 15 en 25 °C.⁵ Het vaccin behoeft niet te worden verdund. Het vaccin wordt intramusculair toegediend als een kuur van 2 doses (van elk 0,5 ml). Er wordt aanbevolen de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe te dienen. Voor informatie over de hulpstoffen in het vaccin zie de Achtergrondinformatie (tabel 1).

Tozinameran

Registratieonderzoek tozinameran

In een internationaal gerandomiseerd placebogecontroleerd registratieonderzoek uit 2020 werd het vaccin tozinameran vergeleken met placebo (fysiologisch zout).⁶ De onderzoekers die de gegevens verwerkten in dit onderzoek waren geblindeerd. Proefpersonen van 16 jaar of ouder kregen tweemaal, met een tussenpoos van 21 dagen, òf het vaccin, òf placebo, intramusculair toegediend. De primaire eindpunten waren effectiviteit (voórkomen van met laboratorium PCR-onderzoek bevestigde besmetting met SARS-CoV-2) en veiligheid. Er waren acht gevallen van SARS-CoV-2-besmetting in de vaccingroep (n = 18.198) en 162 gevallen in de placebogroep (n = 18.325). De effectiviteit van het vaccin was 95,0% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 90,3 tot 97,6%). De effectiviteit voor de subgroepen > 55 en > 65 jaar was respectievelijk 93,7% (95%BI 80,6 tot 98,8) en 94,7% (95%BI 66,7 tot 99,9). Zie voor de berekening van de effectiviteit van vaccins de Achtergrondinformatie.

Bijwerkingen tozinameran

De veiligheid van tozinameran werd geëvalueerd bij deelnemers van 16 jaar en ouder in twee klinische onderzoeken waarin 21.744 deelnemers werden opgenomen die ten minste één dosis tozinameran hebben gekregen. De meest frequent voorkomende bijwerkingen waren: pijn op de injectieplaats (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), spierpijn en koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), koorts en zwelling van de injectieplaats (> 10%). De bijwerkingen waren licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie.⁴ Door het aantal deelnemers in de studies, en de beperkte tijdsperiode, is er noodzakelijkerwijs een praktische grens aan het signaleren van niet veel voorkomende bijwerkingen en bijwerkingen die pas op langere termijn optreden. De ervaring met eerdere vaccins leert dat er weinig aanwijzingen zijn dat bijwerkingen op lange termijn op zullen treden.⁷ Tozinameran is door de autoriteiten onderworpen aan zogenaamde 'aanvullende monitoring'. Het idee is dat daardoor snel nieuwe veiligheidsinformatie kan worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt daarom uitdrukkelijk verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, via www.lareb.nl.

Moderna-COVID-19-vaccin

Registratieonderzoek Moderna-COVID-19 vaccin

In een Amerikaans gerandomiseerd placebogecontroleerd registratieonderzoek uit 2020 werd het Moderna-COVID-19-vaccin vergeleken met placebo.⁸ De deelnemers van 18 jaar en ouder kregen tweemaal òf het Moderna-vaccin òf placebo (fysiologisch zout) met een tussenpoos van een maand. De primaire eindpunten waren effectiviteit (voórkomen van met laboratorium PCR-onderzoek bevestigde besmetting met SARS-CoV-2) en veiligheid. Er waren 11 gevallen van besmetting met SARS-CoV-2 in de vaccingroep (n = 14.134) en 185 gevallen in de placebogroep (n = 14.073) volgens de per protocolanalyse. De effectiviteit van het vaccin was 94,1% (95%BI 89,3 tot 96,8%). De effectiviteit voor de subgroep > 65 jaar (3.583 vaccin en 3.552 placebo) was 86,4% (95%BI 61,4 tot 95,2). Zie voor de berekening van de effectiviteit van vaccins de Achtergrondinformatie.

Bijwerkingen Moderna-COVID-19-vaccin

De veiligheid van het Moderna-COVID-19-vaccin werd in een gerandomiseerd fase 3-onderzoek (NCT04470427) geëvalueerd bij 30.351 deelnemers van 18 jaar en ouder, van wie 15.185 tenminste één dosis van het vaccin hebben gekregen. Op het moment van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd 52 jaar. 24,8% van de deelnemers was 65 jaar of ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 jaar en ouder waren pijn op de injectieplaats (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), spierpijn (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), misselijkheid en/of braken (23%), zwelling in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van de injectieplaats (10%) en roodheid injectieplaats (10%). De bijwerkingen waren licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie.⁵ Ook het Moderna-COVID-19-vaccin is door de autoriteiten onderworpen aan zogenaamde 'aanvullende monitoring'. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt daarom uitdrukkelijk verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van Lareb, via www.lareb.nl.

Openstaande vragen

De effectiviteit en bijwerkingen van de geregistreerde mRNA-vaccins zijn uitgebreid onderzocht bij een groot aantal proefpersonen. De aantallen zijn groot in vergelijking met vele eerdere onderzoeken naar vaccins. In een cohortstudie van de FDA van 57 onderzoeken naar vaccins tussen 1996 en 2015 was de mediane grootte van de onderzoekspopulatie bijvoorbeeld 4.161.⁷ Dit is een stuk minder dan de grootte van de onderzoeken van de mRNA-vaccins waarin rondom de 30.000 tot 35.000 patiënten werden geïncludeerd.

Veel zaken zijn echter nog niet of niet volledig onderzocht. Er blijven daarom nog wel wat vragen openstaan, zoals:

- de besmettelijkheid van mensen die het vaccin hebben gekregen maar daarna in aanraking zijn geweest met het virus

Hulpstoffen vaccins

Tabel 1. Hulpstoffen in de mRNA-vaccins

Naam vaccin	Naam hulpstof	Bijzonderheden
Tozinameran	((4-hydroxybutyl)azaandiy)bis(hexaan-6,1-diy)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315) 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159) 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC) cholesterol kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, sucrose water voor injectie	vet voor nanopartikels niet-ionogene oppervlakte actieve stof fosfolipide voor bereiden nanopartikels zouten en suiker (als PH-buffer en om de injectie isotoon te maken)
Moderna-COVID-19-vaccin	Lipid SM-102 cholesterol 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC) 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 (PEG2000 DMG) tromethamol, tromethamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatdihydraat, sucrose water voor injectie	vet voor nanopartikels fosfolipide voor bereiden nanopartikels gepegyleerd vet om nanopartikels te maken zouten en suiker (als PH-buffer en om de injectie isotoon te maken)

- de duur van de bescherming na vaccinatie
- de risico's van specifieke doelgroepen die niet in de onderzoeken zijn geïncludeerd zoals zwangeren, kinderen of immuungecompromitteerden
- de onderlinge verwisselbaarheid met andere COVID-19-vaccins bij voltooiing van de vaccinatiekuur
- de effectiviteit van het vaccin na eenmalige toediening i.p.v. de volledige toediening van twee keer
- de mate waarin een tweede dosis kan worden uitgesteld
- de werkzaamheid tegen mutaties van het virus.

Aanwijzingen hoe om te gaan met openstaande vragen zijn te vinden op de website van het EMA.⁹

Achtergrondinformatie

Ontwikkeling mRNA-vaccins

Vaccins van nucleïneuren (DNA en RNA) zijn al langer in beeld als alternatief voor conventionele vaccins. Het eerste rapport van succesvolle toepassing van een mRNA-vaccin in muizen werd al gepubliceerd in 1990.¹⁰ Belemmeringen waren aanvankelijk de instabiliteit, de immunogeniteit, de toediening van mRNA en de productie.¹¹ De problemen met immunogeniteit en instabiliteit zijn overwonnen door onder andere het inbouwen van pseudouridine in het RNA en zuivering door middel van chromatografie.^{12,13} Recent onderzoek heeft geleid tot verschillende veelbelovende soorten dragers gebaseerd op lipiden waarmee het mRNA lang genoeg kan worden gestabiliseerd voor toediening.¹⁴ Met al deze technieken bleek het ook mogelijk een relatief eenvoudig en snel productieproces te ontwikkelen. Wanneer eenmaal de DNA- of RNA-sequentie van een nieuw virus bekend is, kan een mRNA-vaccin met daarin een RNA-blauwdruk voor de productie van antigene eiwitten, in zeer korte tijd worden gemaakt. Dit kan van belang zijn bij een pandemie, uitbraak en mogelijke mutaties van een virus.

Maat effectiviteit van vaccins

De effectiviteit van een vaccin wordt berekend op grond van de verminderde kans die gevaccineerden hebben op het krijgen van een infectie:

$$\frac{\text{absoluut risico ongevaccineerden} - \text{absoluut risico gevaccineerden}}{\text{absoluut risico ongevaccineerden}} \times 100\%$$

Onderzoeksdetails

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

Begrippenlijst biochemie en vaccins

Adenovirussen: een familie van virussen met de vorm van een regelmatig twintigvlak. Adenovirussen veroorzaken bij mensen doorgaans milde ziekteverschijnselen, waaronder luchtweginfecties.

Coronavirussen: een onderfamilie van virussen met positief enkelstrengs RNA als genetisch materiaal.

COVID-19: voluit coronavirus disease 2019, is een besmettelijke ziekte die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2, behorende tot de coronavirussen.

DNA: desoxyribonucleïnezuur, afgekort als DNA, is een biochemisch macromolecuul dat fungeert als belangrijkste drager van erfelijke informatie in alle bekende organismen, maar ook in virussen (met uitzondering van RNA-virussen). Een DNA-molecuul bestaat uit twee lange strengen van nucleotiden, die in de vorm van een dubbele helix met elkaar vervlochten zijn.

Epidemie: veel voorkomende ziekte, plaag.

Genoom: de complete genetische samenstelling van een organisme, cel of virus. Het genoom van SARS-CoV-2 heeft een lengte van 29.903 nucleotiden en bestaat uit verschillende genen die coderen voor de eiwitten waaruit het virus is opgebouwd.

Messenger-RNA (mRNA): een vorm van RNA die als 'boodschapper' (messenger) twee processen met elkaar verbindt: de transcriptie, waarbij een stuk DNA (een gen) overgeschreven wordt tot mRNA, en de translatie, waarbij het mRNA wordt vertaald naar een keten van aminozuren (een eiwit). Een RNA-molecuul is enkelstrengs.

Pandemie: een epidemie op wereldwijde schaal.

RNA: ribonucleïnezuur, vaak afgekort als RNA, is een biologisch macromolecuul dat essentieel is voor de regeling van cellulaire processen in alle bekende levensvormen. RNA lijkt qua chemische structuur sterk op DNA, en net als DNA is RNA opgebouwd uit een lange keten van nucleotiden. RNA en DNA behoren hierdoor beide tot de nucleïnezuuren.

RNA-virus: een virus waarvan het erfelijk materiaal uit RNA bestaat, in tegenstelling tot een DNA-virus (waarvan het erfelijk materiaal uit DNA bestaat, net als het geval is bij de meeste organismen).

SARS-CoV-2: (afkorting van Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2) het coronavirus dat COVID-19 veroorzaakt. Dit virus bestaat uit het virusgenoom omgeven door een bolvormige virusenvelop, een voornamelijk uit lipiden bestaand membraan. In die virusenvelop bevinden zich verder het membraaneiwit, dat een sleutelrol speelt in de

vorm van de virusenvelop, en kleine hoeveelheden van het envelopeiwit, dat betrokken is bij diverse processen in de vermeerderingscyclus van het virus. Op de membraan zitten knop- of spike-achtige uitsteeksels. Die spikes bestaan elk uit drie glycoproteïnen (eiwitten met een suikergroep eraan) die een sleutelrol spelen bij hechting aan receptoren op de celmembraan van dierlijke cellen. Deze hechting is nodig om de cel binnen te dringen, waarna het virus zich intracellulair kan vermenigvuldigen.

Spike-eiwit: het spike-eiwit stelt SARS-CoV-2 in staat om menselijke cellen binnen te dringen door hechting aan ACE 2. De ACE 2-receptoren zijn in studies aangewezen als plek waar het virus mensen binnentreedt.

Vaccin: een biologisch of genetisch gemanipuleerd antigeen, meestal bestaand uit eiwit of genetische fragmenten (DNA of mRNA), die programmeren tot productie van antigene eiwitten, met eventueel gebruik van virale vectoren uit gedode of verzwakte ziekteverwekkers (pathogenen). Wekt bij mensen (of dieren) een immuunrespons op zonder hen ziek te maken.

Literatuurreferenties

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



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 veeleenvoudigd, 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 | mw S Mouton, management ondersteuner

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

Mercatoriaan 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