

ESKETAMINE BIJ ERNSTIGE DEPRESSIE

2 maart 2022

Erik P. Schwarz

Samenvatting

Recent is een Cochrane systematische review en meta-analyse gepubliceerd waarin de werkzaamheid en bijwerkingen van onder andere esketamine bij patiënten met (zeer) ernstige depressie zijn onderzocht. Bij deze patiënten verminderen de symptomen van depressie binnen 24 uur na behandeling met esketamine. De meeste bijwerkingen verdwijnen binnen een dag. In de meta-analyse konden bijwerkingen op lange termijn niet worden bepaald, maar deze zijn eerder beschreven. Door de inclusie van een klein aantal onderzoeken met bovendien kleine aantallen patiënten heeft de meta-analyse van esketamine een lage tot matige bewijskracht.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Bij patiënten met (zeer) ernstige depressie verminderen de symptomen van depressie binnen 24 uur na behandeling met esketamine.**
- **De gemiddelde bewijskracht van dit resultaat is laag tot matig door het kleine aantal onderzoeken, waarin ook patiëntenaantallen laag zijn.**
- **Bij therapieresistente depressie komt esketamine als vierde stap in de behandeling in aanmerking.**
- **Het werkingsmechanisme van esketamine dat ten grondslag ligt aan de snelle werking bij depressie, kan een uitgangspunt zijn voor het ontwikkelen van antidepressiva met een snelle inwerkingtreding zonder bijwerkingen op lange termijn.**

Inleiding

Afgelopen decennium is de behandeling van therapieresistente depressie met ketamine in de belangstelling gekomen. Er zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd naar de rol en de werkzaamheid van ketamine bij deze aandoening. Het in 1962 ontwikkelde ketamine is een racemisch mengsel van het actieve linksdraaiende enantiomeer esketamine ((S)-ketamine) en het rechtsdraaiende enantiomeer arketamine ((R)-ketamine). De analgetische en anesthesische werking van esketamine is twee keer sterker dan ketamine en vier keer sterker dan arketamine.^{1,2}

In Nederland wordt esketamine toegepast als injectie- of infusievloeistof als anestheticum en analgeticum. In 2019

is de neusspray (Spravato®) geregistreerd bij therapieresistente depressie en bij acute noodsituaties als gevolg van depressie.³

Het onderzoek naar de effectiviteit van esketamine bij depressie werd onlangs samengevat in een systematische review.⁴ De auteurs van deze meta-analyse concluderen dat esketamine na intranasale of intraveneuze toediening een snel intredend antidepressief effect heeft. Daarmee is het een antidepressivum dat in acute, levensbedreigende situaties snel het gewenste antidepressieve effect heeft, in tegenstelling tot andere antidepressiva. Over de duur van het effect kan geen robuuste conclusie worden getrokken, na vier weken wordt effectiviteit aangetoond, maar niet na 72 uur. De meeste bijwerkingen verdwijnen binnen een dag.⁴

Waarom is dit onderzoek belangrijk?

Prevalentie depressie

Een depressie komt in Nederland veel voor, in 2009 was de levensprevalentie 18,7% en de 1-jaarsprevalentie 5,2%.⁵ Een recent onderzoek schat dat de prevalentie van depressie in Nederland in het jaar 2020 met 27,4% is gestegen door de impact van de covidpandemie op de mentale gezondheid.⁶

Dagelijks functioneren negatief beïnvloed door depressie

Een depressie heeft een negatieve invloed op het functioneren op het werk en in het sociale leven. Daarnaast is er een verhoogd suïciderisico, 40% van de depressieve patiënten doet gedurende hun leven een suïcidepoging.⁷ Omdat de huidige antidepressiva mogelijk pas na enkele

I · N · H · O · U · D

Esketamine bij ernstige depressie 21

Vaccins bij COVID-19: een update 25

Update: voorkomt HPV-vaccinatie cervixcarcinoom? 30

Amoxicilline bij kinderen met pneumonie 33

weken werken, is het van groot belang een snelwerkend antidepressivum (zoals esketamine) in het therapeutisch arsenaal te hebben waarmee in acute situaties, zoals bij dreigende suicide, snel kan worden ingegrepen.

Falen van bestaande therapieën

Bij ongeveer 50% van de patiënten met depressie slaat de therapie met antidepressiva niet aan.⁸ Dat kan leiden tot therapieresistente depressie, die gedefinieerd is als depressie na het falen van tenminste twee behandelingen met antidepressiva. De huidige richtlijn voor de behandeling van therapieresistente depressie beveelt toevoeging van lithium, mirtazapine of een atypisch antipsychoticum aan, of behandeling met een MAO-remmer (tranylcypromine) of elektroconvulsie therapie (ECT).⁸ Daarnaast is nu ook esketamine hiervoor geregistreerd.⁹

Mogelijk snel intredende werking esketamine

In 2000 werd voor het eerst een snel intredend antidepressief effect na intraveneuze toediening van ketamine vastgesteld.¹⁰ Het was daarmee mogelijk geschikt voor de toepassing in acute situaties. Ketamine is een glutamaatreceptormodulator. Het werkingsmechanisme bij depressie is nog niet volledig opgehelderd.⁴

De effectiviteit en bijwerkingen van esketamine en 15 andere glutamaatreceptormodulators werden bij patiënten met unipolaire depressie onderzocht in een Cochrane systematische review en meta-analyse. Hier worden alleen de resultaten met betrekking tot het in Nederland geregistreerde esketamine beschreven. De resultaten van de onderzoeken met ketamine en de andere glutamaatreceptormodulators zijn gebaseerd op zeer beperkt bewijs en worden ook daarom niet nader beschreven in dit artikel.⁴

Onderzoeksvraag

In de meta-analyse wordt de effectiviteit van esketamine onderzocht in het verminderen van de acute symptomen bij patiënten met (zeer) ernstige depressie vergeleken met placebo of een ander psychotroop geneesmiddel. Daarnaast worden de bijwerkingen van esketamine geanalyseerd.

Onderzoeksmethode

In de meta-analyse werden gerandomiseerde enkel- of dubbelblinde onderzoeken geïncludeerd van patiënten met een primaire diagnose van unipolaire depressie. Van cross-overonderzoeken werd alleen de eerste periode in de meta-analyse meegenomen om overloopeffecten te voorkomen. Quasi-gerandomiseerde (niet zuiver op toeval gerandomiseerde) onderzoeken werden niet meegenomen. De uitkomsten werden, indien mogelijk, gemeten na 24 uur, 72 uur, 7 dagen, 14 dagen, 4 weken en 3 maanden.

Er werden twee primaire uitkomsten gemeten:

- Effectiviteit: het aantal patiënten dat reageert op behandeling, gedefinieerd als meer dan 50% verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde op een depressieschaal, waaronder de Hamilton Rating

Scale for Depression (HRSD) en de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) of '(erg) veel verbeterd' (score 1 of 2) op de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)-schaal.

- Bijwerkingen: het aantal patiënten dat ten minste één bijwerking heeft en het aantal patiënten dat een specifieke bijwerking heeft, waaronder angst, wanen, dissociatie, hypertensie en plasproblemen.

De twee belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren:

- Remissie: het aantal patiënten dat in remissie komt, gedefinieerd als een score van minder dan 8 op de HRSD of minder dan 11 op de MADRS.
- Verandering van de score op een depressieschaal op een bepaald tijdstip na toediening van esketamine of placebo ten opzichte van de uitgangswaarde.

Resultaten

In de meta-analyse van esketamine voldeden tien onderzoeken aan de insluitingscriteria, negen onderzoeken van esketamine versus placebo en één onderzoek van esketamine versus ketamine.

Esketamine versus placebo

Esketamine werd in negen onderzoeken met in totaal 1.359 patiënten (gemiddelde leeftijd 46 jaar en 62% vrouw) vergeleken met placebo. Bij aanvang van het onderzoek hadden de patiënten een ernstige tot zeer ernstige depressie met een score van 29 tot 41 op de MADRS. In zes onderzoeken hadden patiënten ook therapieresistente depressie en in drie onderzoeken suicidale gedachten. De toediening was tweemaal per week intranasaal 28, 56 of 84 mg gedurende 4 weken, behalve in twee onderzoeken waarin esketamine intraveneus werd toegediend in een dosering van 0,2 of 0,4 mg/kg. Daarnaast kregen de patiënten in alle onderzoeken een (nieuw) antidepressivum.

De resultaten van deze meta-analyse zijn in tabel 1 samengevat. Esketamine was na 24 uur significant effectiever dan placebo met betrekking tot de respons op de behandeling (OR 2,11 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,20 tot 3,68]), evenals na 1 week (OR 1,60 [1,09 tot 2,34]), na 2 weken (OR 1,57 [1,09 tot 2,28]) en na 4 weken (OR 1,84 [1,44 tot 2,37]). Het verschil was echter niet significant na 72 uur (OR 1,34 [0,92 tot 1,96]). Patiënten behandeld met esketamine meldden significant meer hypertensie, obstipatie, dissociatie, duizeligheid/vertigo, dronken gevoel, misselijkheid/braken, paresthesie/neuropathie, slaperigheid en wazig zien dan patiënten behandeld met placebo. De uitval in beide groepen was niet significant verschillend (OR 1,58 [0,92 tot 2,73]).

Het aantal patiënten dat in remissie komt door behandeling met esketamine was significant groter na 24 uur (OR 2,74 [1,71 tot 4,40]), 2 weken (OR 1,52 [1,07 tot 2,16]) en 4 weken (OR 1,57 [1,18 tot 2,10]), maar niet na 72 uur (OR 1,55 [0,91 tot 2,64]) en 1 week (OR 1,54 [0,88 tot 2,69]). De score op de depressieschaal daalde significant na 24 uur (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) -0,31 [-0,45 tot -0,17]), 72 uur (SMD -0,30 [-0,50 tot -0,11]), 1 week (SMD -0,23 [-0,37 tot -0,10]), 2 weken (SMD -0,21 [-0,34 tot -0,07]), en 4 weken

(SMD -0,27 [-0,39 tot -0,16]), maar niet na 3 maanden (SMD -0,12 [-0,75 tot 0,52]). In drie onderzoeken werd geen verschil in suicidaliteit aangetoond tussen de patiënten behandeld met esketamine en placebo.

Esketamine versus ketamine

In een studie met 63 patiënten (gemiddelde leeftijd 47 jaar, 63% vrouw) met depressie, bij wie tenminste één behandeling met een antidepressivum faalde, werd eenmalig intraveneus toegediend ketamine (0,5 mg/kg) en esketamine (0,25 mg/kg) onderzocht. Er werd geen significant verschil in effectiviteit (primaire uitkomst) aangetoond tussen ketamine en esketamine na 24 uur (OR 1,07 [95%BI 0,40 tot 2,89]), 72 uur (OR 1,56 [0,58 tot 4,22]) en één week (OR 2,34 [0,85 tot 6,45]). Er zijn geen gegevens over bijwerkingen beschikbaar.^{4,11}

Conclusie

Effectiviteit

De auteurs van de meta-analyse concluderen dat bij patiënten met depressie esketamine ten opzichte van placebo al na 24 uur na toediening effectief lijkt te zijn, gemeten naar het aantal patiënten dat reageert op de behandeling (primaire uitkomst), het aantal dat in remissie komt en het aantal patiënten bij wie de depressiescore daalt. Deze effectiviteit is na 72 uur niet aantoonbaar, maar na 1, 2 en 4 weken wel.⁴ De Cochrane-auteurs geven geen verklaring voor de dip in effectiviteit na 72 uur. Mogelijk speelt een rol dat slechts twee studies resultaten op dit tijdstip meldden.

Bijwerkingen

In de hier beschreven meta-analyse was het merendeel van de eerder beschreven bijwerkingen binnen een dag verdwenen. Vanwege de korte duur van de onderzoeken konden geen bijwerkingen op lange termijn worden vastgesteld. In eerdere onderzoeken bij pijnpatiënten en recreatieve gebruikers (die het als dissociatief tripmiddel gebruiken) werden ernstige bijwerkingen gerapporteerd, zoals ulceratieve cystitis, cognitieve veranderingen (met name van het geheugen), gewenning en verslaving.¹² Door acute bijwerkingen zoals dissociatie, sedatie en verhoogde bloeddruk en het verslavingsgevaar moet de toediening van esketamine onder toezicht van een zorgverlener worden uitgevoerd.³

Beschouwing

De meta-analyse heeft enkele tekortkomingen:

- In veel van de onderzoeken was het aantal ingesloten patiënten laag, soms maar 30 patiënten. Daarnaast was de duur van het merendeel van de geïncludeerde onderzoeken kort, namelijk maximaal 4 weken.
- Veel gegevens om de van te voren gedefinieerde uitkomsten te bepalen, ontbraken. Zo ontbraken uitkomsten van esketamine op bepaalde tijdstippen na toediening en gegevens over de opgetreden bijwerkingen.
- De ernst van de depressie bij aanvang van het onderzoek varieerde van mild tot therapieresistent, waarbij de definitie van therapieresistentie niet in elk onderzoek dezelfde was.
- Esketamine werd toegediend op verschillende manieren (intranasaal of intraveneus), in verschillende doseringen (vast of variabel, van 28 mg tot 84 mg), gedurende verschillende periodes (1 tot 4 weken). Deze heterogeniteit bemoeilijkte de interpretatie van de resultaten.
- De heterogeniteit werd verder vergroot door verschil in patiëntenpopulatie (18 tot 64 jaar of ouder dan 65 jaar) in de verschillende onderzoeken.
- Het risico op bias, vastgesteld met de 'Cochrane risk of bias assessment tool', was op veel onderdelen onduidelijk. De bias door de blinding in de onderzoeken met esketamine gaf een hoog risico, omdat door de psychometrische effecten van esketamine het duidelijk werd welke patiënt met esketamine werd behandeld en welke met placebo.
- Het al of niet toestaan van het gebruik van andere, soms nieuwe psychotrope medicatie tijdens het onderzoek kon het resultaat beïnvloeden, waarbij het onduidelijk was welk geneesmiddel verantwoordelijk was voor het behaalde resultaat.
- De bewijskracht volgens GRADE varieerde van laag tot matig voor esketamine.

Ondanks de vele tekortkomingen van de meta-analyse lijkt er bewijs dat esketamine een snel intredend antidepressief effect heeft. Ook lijkt het effectief bij patiënten met (zeer) ernstige depressie, met therapieresistentie en/of suicidale gedachten. Mogelijk wordt de effectiviteit van esketamine met meer bewijskracht bevestigd door de meer dan 40 op dit moment lopende onderzoeken.

Tabel 1. Resultaten van effectiviteit, remissie en score op een depressieschaal van esketamine versus placebo in de tijd

| Tijd na toediening | Effectiviteit* OR (95%BI) | Remissie OR (95%BI) | Score depressieschaal SMD (95%BI) |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 24 uur | 2,11 (1,20 - 3,68) (n=1.071) | 2,74 (1,71 - 4,40) (n=894) | -0,31 (-0,45 tot -0,17) (n=824) |
| 72 uur | 1,34 (0,92 - 1,96) NS (n=451) | 1,55 (0,91 - 2,64) NS (n=517) | -0,30 (-0,50 tot -0,11) (n=517) |
| 1 week | 1,60 (1,09 - 2,34) (n=1.115) | 1,54 (0,88 - 2,69) NS (n=948) | -0,23 (-0,37 tot -0,10) (n=884) |
| 2 weken | 1,57 (1,09 - 2,28) (n=451) | 1,52 (1,07 - 2,16) (n=832) | -0,21 (-0,34 tot -0,07) (n=857) |
| 4 weken | 1,84 (1,44 - 2,37) (n=1.117) | 1,57 (1,18 - 2,10) (n=957) | -0,27 (-0,39 tot -0,16) (n=1.182) |
| 3 maanden | geen waarden | geen waarden | -0,12 (-0,75 tot 0,52) NS (n=38) |

NS = niet-significant; n = aantal patiënten

* Primaire uitkomstmaat: het aantal patiënten dat reageert op behandeling, gedefinieerd als een meer dan 50% verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde op een depressieschaal, waaronder de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) en de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) of '(erg) veel verbeterd' (score 1 of 2) op de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)-schaal

Achtergrondinformatie

Werkingsmechanisme van esketamine

In tegenstelling tot de gebruikelijke antidepressiva komt de werking van esketamine niet tot stand door beïnvloeding van serotonine, dopamine of noradrenaline. Het werkingsmechanisme is nog niet geheel opgehelderd, maar het is bekend dat esketamine een niet-selectieve, niet-competitieve antagonist van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor is. Door blokkade van de NMDA-receptor op gamma-aminoboterzuur (GABA)-neuronen wordt glutamaat afgegeven dat de 2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl)propaanzuur (AMPA)-receptor activeert. Dit leidt tot een verhoogde neuroplasticiteit met verhoogde 'brain-derived neurotrophic factor' (BDNF)-spiegels, fosforylering van tropomyosinereceptorkinase B (TrkB) en herstel van de synaptische functies in bij stemmingsregulatie betrokken hersendelen.⁴

Esketamine

In Nederland is alleen esketamine geregistreerd. In de anesthesie wordt het als oplossing voor injectie of infusie toegepast als anestheticum of analgeticum. Daarnaast is het als neusspray (Spravato®), in combinatie met een SSRI of een SNRI, geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva. Bovendien is het, in combinatie met een oraal antidepressivum, geregistreerd bij volwassenen met een matige tot ernstige depressieve stoornis als acute kortdurende behandeling voor snelle vermindering van depressieve symptomen die volgens klinisch oordeel een psychiatrische noodsituatie vormen.³

Spravato® werd ontwikkeld omdat intraveneuze toediening van esketamine bij patiënten met een depressie in de dagelijkse praktijk niet handig is.³ Deze neusspray is een wegwerppomp die in totaal 28 mg esketamine (als hydrochloride) bevat in twee verstuingen.

In de huidige richtlijnen voor depressie wordt esketamine nog niet genoemd, maar het Zorginstituut Nederland geeft esketamine een plaats als vierde optie bij patiënten met depressie na twee mislukte behandelingen met een antidepressivum, additie van lithium, mirtazapine of een atypisch antipsychoticum, behandeling met tranylcypromine of ECT. Voor deze patiënten wordt dit dure geneesmiddel vergoed. De behandeling met esketamine kost 10.175 euro per jaar.⁹

Recreatief gebruik

Ketamine wordt, vrijwel altijd het racemisch mengsel als hydrochloride, ook voor recreatieve doeleinden gebruikt als dissociatief tripmiddel. Na het snuiven van 60 tot 250 mg ketamine treedt een gevoel op van scheiding van lichaam en geest, van niet kunnen bewegen en praten, en soms van een bijna-doodervaring bekend als 'K-hole'. De gebruikte doseringen liggen in het algemeen lager dan de in de anesthesie gebruikte doseringen.^{13,14}

Onderzoeksdetails

Cochrane meta-analyse unipolaire depressie⁴

Opzet: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Primaire eindpunten: aantal patiënten met respons op behandeling met esketamine of andere glutamaatreceptormodulator, gemeten op een depressieschaal ($\geq 50\%$ daling of goede tot zeer goede verbetering), aantal patiënten met tenminste één bijwerking en het aantal patiënten met een specifieke bijwerking

Belangrijke secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten in remissie, effectiviteit na 24 uur tot drie maanden, suïcidaliteit, aantal patiënten dat tijdens het onderzoek stopt

Insluiscriterium: enkel- of dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met esketamine of andere glutamaatreceptormodulator bij patiënten met unipolaire depressie.

Zoekstrategie: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, PsycINFO Ovid tot juli 2020, ongeacht taal of publicatiestatus.

Belangrijk uitsluitingscriterium: quasi-gerandomiseerd onderzoek

Aantal geanalyseerde artikelen: 3.813, 64 voldeden aan inclusiecriteria, 54 geïnccludeerd, waaronder 26 met ketamine en 9 met esketamine

Aantal patiënten: 5.299, minimaal 5, maximaal 357 patiënten per onderzoek

Kwaliteitsnormen toegepast: GRADEproGDT

Methode vaststellen risico op bias: Cochrane risk of bias assessment tool

Beperkingen genoemd door auteurs: klein tot zeer klein aantal patiënten per onderzoek, depressie varieert van matig tot therapieresistent, niet alle onderzoeken genereren de benodigde gegevens voor de uitkomstmaten, korte onderzoeksduur (maximaal 3 maanden), bewijs incompleet en van erg lage tot hoge bewijskracht (GRADE), 'performance bias' door lastige blindering vanwege psychomimetische bijwerkingen van esketamine, verschillen in toegestane comedicaatie

Financiering: National Institute for Health Research (NIHR), Universiteit van Oxford, Verenigd Koninkrijk

Belangenverstrengeling: 3 van de 12 auteurs melden NIHR support

Literatuurreferenties

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

VACCINS BIJ COVID-19: EEN UPDATE

9 maart 2022

Leo ML Stolk

Samenvatting

Sinds begin 2021 zijn twee mRNA-vaccins en twee vectorvaccins tegen SARS-CoV-2 beschikbaar in Nederland en heeft vaccinatie van een groot deel van de bevolking plaatsgevonden. Inmiddels is er meer informatie over bijwerkingen, duur van het effect, werkzaamheid tegen nieuwe varianten van het virus en het effect van een booster-vaccinatie. Er zijn vijf nieuwe vaccins, waarvan sommige op een aantal punten verschillen van de bestaande vaccins. Twee vaccins zijn zogenoemde klassieke geïnactiveerde virusvaccins en twee vaccins zijn subunit-eiwitvaccins. De vijfde is een vectorvaccin. Vier vaccins worden op dit moment beoordeeld door het EMA. Het vijfde vaccin (een subunit-eiwitvaccin) is in december 2021 geregistreerd. De ontwikkeling van een derde mRNA-vaccin is gestaakt.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **De effectiviteit van de vaccins tegen besmetting neemt af in de loop van enkele maanden na vaccinatie.**
- **De vaccins beschermen minder goed tegen besmetting door bepaalde nieuwe varianten van het virus.**
- **Een derde vaccinatie (booster) verhoogt de effectiviteit van de covidvaccins tegen besmetting, ziekenhuisopname en mortaliteit.**
- **Nieuwe, nog door het EMA te beoordelen, geïnactiveerde virusvaccins of subunit-eiwitvaccins zijn gericht op het oorspronkelijke Wuhan SARS-CoV-2-virus en de effectiviteit tegen de nieuwere varianten is waarschijnlijk minder.**
- **Deze nieuwe geïnactiveerde virusvaccins of subunit-eiwitvaccins kunnen een alternatief zijn wanneer toediening van de bestaande vaccins niet mogelijk of niet wenselijk is.**

Covidvaccins in Nederland

Nieuwe informatie over de bestaande vaccins

Vanaf de eerste helft van 2021 zijn in Nederland twee mRNA-vaccins en twee vectorvaccins beschikbaar. De mRNA-vaccins tozinameran (Comirnaty[®], het 'Pfizer'-vaccin) en COVID-19-mRNA-vaccin (Spikevax[®], het 'Moderna'-vaccin) zijn evenals de vectorvaccins Vaxzevria[®] (het 'AstraZeneca'-vaccin) en COVID-19-vaccin Janssen eerder in het Ge-Bu besproken.^{1,2} Er waren toentertijd nog veel onbeantwoorde vragen, zoals welke bijwerkingen kunnen ontstaan, de duur van de bescherming na vaccinatie, de effectiviteit tegen mutaties van het virus, de effectiviteit van een derde dosis (booster) van het vaccin, of heterologe toediening mogelijk is en de veiligheid van toediening aan kinderen of zwangeren. Dit artikel bespreekt

de resultaten van observationeel onderzoek dat deze vragen zou kunnen beantwoorden. Alleen de onderzoeken van vaccins die zijn gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift worden uitgebreid in dit artikel besproken.

Nieuwe vaccins

Er is bij het EMA een aantal (nieuwe) vaccins in evaluatie en er is onlangs een nieuw vaccin geregistreerd. Een derde vectorvaccin, het COVID-19-vaccin Sputnik-V[®], is eerder in Ge-Bu besproken.² In evaluatie zijn twee nieuwe ('klassieke') geïnactiveerde virusvaccins, COVID-19 Vaccine Inactivated (Sinovac-Coronavac) en VLA201 (Valneva[®]) en twee subunit-eiwitvaccins (Vidprevtyn[®], 'Sanofi Pasteur') en nuvaxovid (Novavax[®]). Dit laatste vaccin is geregistreerd in december 2021. Een derde mRNA-vaccin in ontwikkeling, CVnCoV COVID-19 vaccine (Curevac[®]) is teruggetrokken door de producent vanwege lage effectiviteit ten opzichte van de twee beschikbare mRNA-vaccins.³ Een reden voor de lage effectiviteit is mogelijk het niet toepassen van pseudouridine in het mRNA.⁴

Huidige soorten covidvaccins

Op dit moment zijn er vier verschillende soorten covidvaccins:

- **Subunit-eiwitvaccin:** een inert vaccin dat slechts één of meerdere gezuiverde eiwitten bevat. Vaak worden voor de samenstelling van het vaccin slechts enkele zorgvuldig geselecteerde eiwitten van het virus gebruikt als antigenen. Bij vaccinatie tegen coronavirussen worden hiervoor de spike-eiwitten van het virusomhulsel gebruikt.
- **Geïnactiveerd virusvaccin:** bestaat uit virussen die ineffectief zijn gemaakt door fysische en/of chemische behandelingen. Dit vaccin bevat daardoor alle verschillende antigene eiwitten die in een virus voor kunnen komen.
- **mRNA-vaccin:** bestaat uit messenger-RNA met een code voor een stukje van een van de viruseiwitten. De gastheer cel produceert zelf het virale antigeen met behulp van de codering in het toegediende mRNA.
- **Vectorvaccin:** in een gemodificeerde versie van een onschadelijk virus wordt een deel van de genetische code van een (deel van) een eiwit van het SARS-CoV-2 ingebouwd. Het vectorvirus levert dit genetisch materiaal af in de gastheer cel. Bijna alle vectorvaccins tegen COVID-19 die zijn of worden ontwikkeld, gebruiken het adenovirus als vector.

Nieuwe informatie over de bestaande vaccins

Bijwerkingen

In de eerder in het Ge-Bu gepubliceerde artikelen over de mRNA- en de vectorvaccins zijn de bijwerkingen besproken die in de registratieonderzoeken werden gevonden.^{1,2} De noodzakelijkerwijs beperkte omvang van de registratiestudies beperkt echter de mogelijkheid tot het ontdekken van minder vaak voorkomende bijwerkingen.⁵ Passieve rappor-

tagesystemen (spontane rapportage) vormen de hoeksteen bij de opsporing van bijwerkingen na registratie. Het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb verzamelt informatie en meldingen over bijwerkingen van vaccins in Nederland. De rapporten van Lareb over bijwerkingen van covidvaccins zijn voor iedereen toegankelijk via hun website.⁶

Gemelde bijwerkingen

In Nederland zijn tot 30 januari 2022 ongeveer 33,4 miljoen vaccins toegediend. Hierbij gaat het om zo'n 23,4 miljoen vaccins van Pfizer, 6,4 miljoen van Moderna, 2,8 miljoen van AstraZeneca en 850.000 van Janssen. Lareb publiceert iedere twee weken een update van de gemelde bijwerkingen. Er zijn bij Lareb tot 6 februari 2022 in totaal 190.280 vermoede bijwerkingen gemeld. De meest gemelde bijwerkingen zijn vermoeidheid, hoofdpijn, zich niet lekker voelen, spierpijn, rillingen, pijn op de prikplek, koorts, misselijkheid, gewrichtspijn en zwelling op de prikplek. Deze bijwerkingen zijn ook eerder gemeld in de klinische onderzoeken. De bijwerkingen per afzonderlijk vaccin zijn ook op de Lareb-website te vinden en in de bijsluiters van de betreffende vaccins.

'Trombose-trombocytopenie-syndroom'

Een combinatie van uitgebreide trombose en een laag aantal bloedplaatjes is beschreven als zeldzame bijwerking in de bijsluiters van het AstraZeneca-vaccin en het Janssen-vaccin. Deze bijwerking wordt in de bijsluiters 'trombose met trombocytopenie syndroom' (TTS) genoemd. Lareb ontving tot nu toe 40 meldingen bij het AstraZeneca-vaccin en acht meldingen bij het Janssen-vaccin waarbij sprake was van een combinatie van trombose en een laag aantal bloedplaatjes. Van 22 meldingen (waarvan 18 bij het AstraZeneca en 4 bij het Janssen vaccin) is het vrijwel zeker dat het om deze zeldzame bijwerking gaat. Zes mensen zijn overleden, waarbij het bij drie meldingen voor het AstraZeneca-vaccin vrijwel zeker om TTS gaat.

Myocarditis

Myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) zijn opgenomen als bijwerkingen in de bijsluiters van het Pfizer- en het Moderna-vaccin. Het gaat om zeldzame bijwerkingen, die meestal binnen 14 dagen na de vaccinatie ontstaan. Het lijkt iets vaker op te treden na de tweede vaccinatie en vaker bij jongvolwassen mannen. Het aantal meldingen is vergeleken met een schatting hoe vaak myocarditis en pericarditis normaal voorkomt. In meerdere leeftijdsgroepen tot 40 jaar bleek het aantal meldingen van myocarditis en pericarditis bij het Pfizer- en Moderna-vaccin hoger dan normaal te verwachten zou zijn. Ook bij het AstraZeneca- en Janssen-vaccin werden meer meldingen ontvangen dan verwacht. Bij deze vergelijkingen is geen rekening gehouden met een mogelijk verhoogd aantal gevonden gevallen ontstaan door een covidinfectie en de hogere alertheid van de artsen op het voorkomen van myo- en pericarditis.⁶

Uitbreiding van de indicaties

Sinds de eerste registratie is de populatie waarvoor de vaccins zijn geïndiceerd aanzienlijk uitgebreid. Aanvankelijk

werden de vaccins geregistreerd voor personen ouder dan respectievelijk 16 jaar (Pfizer-vaccin) en 18 jaar (Moderna-vaccin). Inmiddels is de leeftijd en de dosering gewijzigd in 12 jaar en ouder voor het Pfizer- en Moderna-vaccin.^{7,8} Het EMA heeft onlangs het Pfizer-vaccin goedgekeurd voor 5 jaar en ouder.⁹ Bij zwangerschap adviseert het RIVM zich te laten vaccineren met de mRNA-vaccins van Pfizer of Moderna.^{10,11} Dit geldt ook voor ernstig immuungecompromitteerden. Soms zijn de gebruikelijke twee vaccinaties bij hen onvoldoende en moet nog een derde dosis worden gegeven.¹²

Verminderd effect in de tijd

Na vaccinatie vermindert de werkzaamheid van de vaccins in de tijd. Dit heeft verscheidene oorzaken. In de eerste plaats vermindering van de immuniteit in de tijd, zoals bij de meeste vaccins gebruikelijk is. Een andere zeer belangrijke factor is de verminderde effectiviteit tegen nieuwe varianten van SARS-CoV-2.

Ook andere factoren zoals soort populatie, leeftijd, risicofactoren en seizoenen kunnen van invloed zijn. Vermindering van de effectiviteit is een optelsom van al deze factoren en het is niet altijd mogelijk deze invloeden helemaal van elkaar te scheiden.

Vermindering van de immuniteit

Het vervolg van het registratieonderzoek van het Pfizer-vaccin kan een indruk geven van enkel het effect van de vermindering van de immuniteit.¹³ Deze studie is eerder in het Ge-Bu besproken.¹ Uit genetisch onderzoek bleek dat gedurende de 6 maanden looptijd van dit onderzoek de bètavarient van het SARS-CoV-2 uitsluitend werd aangetroffen bij de Zuid-Afrikaanse deelnemers van het onderzoek. Na twee, vier en zes maanden na de tweede injectie werd ten aanzien van besmetting met SARS-CoV-2 een effectiviteit gezien van respectievelijk 96,2% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 93,3 tot 98,1%), 90,1% (86,6 tot 92,9%) en 83,7% (74,7 tot 89,9%). De auteurs concluderen een vermindering van de effectiviteit van ongeveer 6% per twee maanden.¹³

Mutaties SARS-CoV-2

Het oorspronkelijk Wuhan SARS-CoV-2 virus van 2019 is inmiddels gemuteerd en in de loop van de tijd zijn er verscheidene varianten ontstaan. De verschillen in de virusvarianten lijken tot nu toe vooral te zitten in veranderingen van het spike-eiwit. De eiwitten van deze virusvarianten kunnen zich mogelijk beter aan menselijke cellen hechten. In chronologische volgorde zijn dit onder meer de alfavarient B.1.1.7 (de 'Britse' variant), de bètavarient B.1.351 ('Zuid-Afrikaanse' variant), de gammavarient P.1 ('Braziliaanse' variant), de deltavarient B.1.617.2 ('Indiase' variant), en de omikronvariant B.1.1.529 van eind 2021. In een kiemsurveillance onderzoek het RIVM wekelijks steekproefsgewijs besmette monsters op genetische varianten.¹⁴

Het EMA heeft een richtsnoer uitgebracht voor beoordeling van aanpassing van bestaande vaccins aan nieuwe virusvarianten. Het EMA heeft een richtlijn ontwikkeld voor registratieonderzoek van op nieuwe varianten aangepaste bestaande vaccins.¹⁵

In een systematische review is de effectiviteit tegen de varianten alfa, bèta, gamma en delta onderzocht. De bescherming tegen de alfavariant was het hoogst gevolgd door de bèta- en gammavariant. De effectiviteit tegen de deltavariant leek het laagst, maar voor deze variant was slechts een beperkt aantal onderzoeken beschikbaar.¹⁶

In een groot observationeel onderzoek in de staat New York is vanaf 1 mei tot 31 augustus 2021 de verandering van de effectiviteit van verschillende vaccins onderzocht bij 8.690.825 volwassenen. 64,9% van hen was volledig gevaccineerd met of Pfizer-vaccin (48,5%), of Moderna-vaccin (41,5%) of COVID-19-vaccin Janssen (10,0%). De eerste week van mei 2021 was de prevalentie van de deltavariant 1,8%. De effectiviteit tegen besmetting met SARS-CoV-2 was respectievelijk 91,3% (95%BI 84,1 tot 97,0%), 96,9% (93,7 tot 98,0%) en 86,6% (77,8 tot 89,7%) voor Pfizer-, Moderna- en COVID-19-vaccin Janssen. In de week van 28 augustus was de prevalentie van de deltavariant gestegen naar 99,6% en was de effectiviteit van de vaccins gedaald tot respectievelijk 72,3% (63,7 tot 77,5%), 77,8% (70,1 tot 86,8%) en 69,4% (63,4 tot 77,3%). Dit is een vermindering van de effectiviteit van ongeveer 20%. Deze vermindering is groter dan de eerder genoemde normale vermindering van de immuniteit van 6% per twee maanden en het verschil is waarschijnlijk ontstaan door de invloed van de delta-variant. De vermindering verschilde in de diverse leeftijdsgroepen met 24,8% in de leeftijdsgroep 18 tot 49 jaar, 19,7% in de groep 50 tot 64 jaar en 14,8% in de groep van 65 jaar en ouder. De effectiviteit tegen ziekenhuisopname bleef bij de leeftijdsgroep tot 64 jaar in de hele periode onveranderd hoog (>86%). Bij personen van 65 jaar en ouder was er voor Pfizer en Moderna een daling in de effectiviteit te zien van 94,8 tot 88,6%. Voor COVID-19-vaccin Janssen was de effectiviteit lager, maar was er geen duidelijke trend. De effectiviteit varieerde bij het Janssen-vaccin van 80,0 tot 96,6%.¹⁷ De effectiviteitsvermindering tegen besmetting is zeer vergelijkbaar bij alle drie de vaccins. Dit komt waarschijnlijk doordat deze vaccins hetzelfde spike-eiwit als doelwit hebben.

Effectiviteit van een boostervaccinatie

In verscheidene Israëlische observationele studies is de effectiviteit van een boostervaccinatie van het Pfizer-vaccin onderzocht.^{18,19,20} Deze booster werd tenminste 5 maanden na de eerste twee doses gegeven. De conclusie van de studies was dat de effectiviteit tegen besmetting met COVID-19 na twee doses en boostervaccinatie verbetert tot 89,1%, de effectiviteit ter voorkoming ziekenhuisopname verbetert tot 93% en de mortaliteit vermindert (hazard ratio 0,1) in vergelijking met twee doses zonder boostervaccinatie. De mogelijkheid van een boostervaccinatie voor personen ouder dan 18 jaar is inmiddels in de productinformatie van Pfizer en Moderna opgenomen.^{7,8} De uitwisselbaarheid van deze vaccins is niet opgenomen in de productinformatie. Ook een boostervaccinatie met COVID-19-vaccin Janssen is in de productinformatie opgenomen. Dit laatste vaccin is toegelaten als booster na ieder ander goedgekeurd mRNA-vaccin tegen COVID-19.²¹

Heterologe toediening

Een belangrijke vraag is of de verschillende soorten vaccins bij de primaire vaccinatie of bij boostervaccinatie kunnen worden uitgewisseld (heterologe vaccinatie) en wat de verschillen zijn met vaccinatie met hetzelfde vaccin (homologe vaccinatie). Heterologe vaccinatie zou logistiek voordelen kunnen bieden. In december 2021 hebben het EMA en het 'European Centre for Disease Prevention' (ECDC) na evaluatie van de wetenschappelijke gegevens aanbevelingen gedaan over primaire en heterologe boostervaccinaties. Resultaten van studies naar heterologe vaccinatie lijken aan te geven dat met de combinatie van een vectorvaccin en een mRNA-vaccin hoge antilichaamspiegels tegen SARS-CoV-2 worden verkregen en een hogere T-celrespons (T-cellen zijn onderdeel van cellulaire afweer) dan bij homologe vaccinatie. De heterologe doseerschema's werden over het algemeen goed verdragen.²²

Vaccins waarvan registratie in Europa wordt verwacht

Een aantal vaccins ondergaat een 'rolling review' (een doorlopende beoordeling) door het EMA en aan een van deze vaccins is onlangs een voorwaardelijke handelsvergunning verleend. Het gaat om twee geïnactiveerde virusvaccins COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated (Sinovac) en VLA201 (Valneva) en twee subunit-eiwit vaccins, vidprevtyn (Sanofi Pasteur) en nuvaxovid (NVX-CoV2373) (Novavax). Het vectorvaccin COVID-19-vaccin Sputnik-V is besproken in het eerdere Ge-Bu-artikel.²

Geïnactiveerde virusvaccins

Geïnactiveerde virusvaccins zijn zogenoemde 'klassieke' vaccins. Omdat deze vaccins alle viruseiwitten bevatten, kunnen ze theoretisch een bredere antilichaam- en T-celrespons geven dan de bestaande vaccins die slechts aangrijpen op één van de structurele eiwitten van SARS-CoV-2.²³ Mogelijk betekent dit een betere bescherming tegen mutaties.

Sinovac

Sinovac wordt geproduceerd door de Chinese firma Sinovac Biotech. Het vaccin is een geïnactiveerd virusvaccin waaraan het adjuvans aluminiumhydroxyde is toegevoegd om de immunoreactie te versterken. Het vaccin bestaat uit twee doses van 0,5 ml die met een tussenpoos van 2 tot 4 weken intramusculair moeten worden toegediend aan personen van 18 jaar of ouder. Het kan in de koelkast worden bewaard tussen 2 en 8 °C.²⁴

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek werd het vaccin of placebo (2:1) toegediend aan 10.214 deelnemers van 18 tot 59 jaar in het laatste kwartaal van 2020.²⁵ De vaccineffectiviteit ten aanzien van besmetting 14 dagen of meer na de tweede dosis was 83,5% (95%BI 65,4 tot 92,1%). Een beperking van de studie is dat alleen personen van 18 tot 59 jaar werden ingesloten.

Valneva

Valneva wordt geproduceerd door de Franse firma Valneva SE in samenwerking met de Amerikaanse firma Dy-

navax Technologies. Het vaccin is een geïnactiveerd virusvaccin en het bevat twee adjuvantia om de immunoreactie te versterken, namelijk alum (kaliumaluminiumsulfaat) en CpG 1018 (cytosine fosfoguanine).²⁶ Er zijn tot op heden geen fase 3-onderzoeken van Valneva gepubliceerd in een tijdschrift met peerreview.

Subunit-eiwitvaccins

Een subunit-eiwitvaccin is een inert vaccin dat slechts één of meerdere gezuiverde eiwitten bevat. Vaak worden voor de samenstelling van het vaccin slechts enkele zorgvuldig geselecteerde eiwitten van het virus gebruikt als antigenen. Bij vaccinatie tegen coronavirussen worden hiervoor de spike-eiwitten van het virusomhulsel gebruikt.

Novavax

Novavax wordt geproduceerd door het Amerikaanse bedrijf Novavax. Het vaccin wordt geproduceerd door een baculovirus dat een ingebracht gen bevat voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2. Het baculovirus infecteert een cultuur van mottencellen, die het spike-eiwit gaan produceren. De spike-eiwitten worden vervolgens verpakt in lipide nanodeeltjes. De toedieningsvorm is een injectieflacon met 10 doses van 0,5 ml. Het wordt in twee doses met een tussenpoos van 21 dagen intramusculair toegediend en kan in de koelkast tussen 2 en 8 °C worden bewaard. Het vaccin bevat ook een adjuvans gebaseerd op saponine (MatrixMTM) om de immunoreactie te versterken.²⁷

In een gerandomiseerd observatorgeblindeerd placebocontroleerd fase 3-onderzoek in het Verenigd Koninkrijk werd vaccin of placebo (1:1) toegediend aan 14.039 deelnemers (27,9% daarvan was 65 jaar of ouder en 44,6% met comorbiditeit). De vaccineffectiviteit ten aanzien van besmetting vanaf 7 dagen of meer na de tweede dosis was 89,7% (95%BI 80,2 tot 94,6%).²⁸

In een gerandomiseerd observatorgeblindeerd placebocontroleerd fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten en Mexico werd vaccin of placebo (2:1) toegediend aan 29.582 deelnemers (mediane leeftijd 47 jaar, 11,8% >65 jaar). De vaccineffectiviteit vanaf 7 dagen of meer na de tweede dosis was 90,4% (82,9 tot 94,6%).²⁹

Zijn de nieuwe vaccins een aanvulling?

De beoordeling van het geïnactiveerde virusvaccin Valneva en het subunit-eiwitvaccin Vidprevtyn is op dit moment (nog) niet mogelijk omdat er geen onderzoek is gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift. Voor Sinovac is er slechts één klinisch onderzoek gepubliceerd bij patiënten tussen 18 en 59 jaar. Theoretisch zouden de geïnactiveerde virusvaccins een voordeel kunnen hebben door de aanwezigheid van meerdere aangrijpingspunten dan alleen de spike-eiwitten. Een nadeel is het mogelijke risico op besmetting van het toedienen van het volledige virus.

Dit nadeel hebben de subunit-eiwitvaccins niet, maar die werken weer alleen op de spike-eiwitten, waar nu juist de grootste mutaties zijn. Het subunit-eiwitvaccin Novavax is onlangs geregistreerd en er zijn twee klinische onderzoeken beschikbaar. Novavax is ook bij ouderen onderzocht.

Een mogelijk voordeel van de nieuwe vaccins is dat ze op een ander principe berusten dan de al bestaande

vaccins. De geïnactiveerde vaccins lijken veel op de klasieke vaccins. Dit zou mensen die twifelen over vaccinatie vanwege het feit dat de nieuwere vaccins onvoldoende onderzocht zouden zijn over de streep kunnen trekken zich toch te laten vaccineren. Een ander voordeel in vergelijking met de mRNA vaccins is de handzamere opslagconditie bij 2 tot 8 °C.

Voor alle nieuwe vaccins geldt dat ze zijn ontworpen tegen het oorspronkelijke Wuhan-SARS-CoV-2-virus uit 2019. De werkzaamheid tegen alle nieuwe varianten van het virus is niet of slechts gedeeltelijk onderzocht en is waarschijnlijk lager.

Achtergrondinformatie

Gebuurde eindpunten om vaccineffectiviteit te bepalen

In de wetenschappelijke literatuur en ook in de populaire pers wordt de effectiviteit van covidvaccins op verschillende wijze vermeld. In dit artikel wordt de mate waarin besmetting wordt voorkomen, gebruikt als uitkomstmaat, evenals de preventie van ziekenhuisopname, preventie van opname op de IC en preventie van het ontstaan van ernstige covidziekte.³⁰

De effectiviteit van een vaccin in het voorkomen van besmetting kan worden berekend op grond van de verminderde kans die gevaccineerden hebben op het krijgen van een infectie:

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

Problemen bij het vergelijken van vaccineffectiviteit

Er is behoefte om de effectiviteit van de verschillende vaccins met elkaar te vergelijken. Hoewel er voorstellen zijn gedaan voor gestandaardiseerde eindpunten voor het bepalen van de effectiviteit van vaccins worden deze niet algemeen toegepast. Daarnaast zijn de resultaten van onderzoek vaak moeilijk te vergelijken door verschillen in de onderzoekspopulatie en de wijze waarop de effectiviteit wordt berekend. Ook de onderzoekspopulatie, het besmettingsniveau en de heersende virusvariant kunnen verschillen. De effectiviteitscijfers uit onderzoeken zijn slechts een momentopname en een indicatie van de werkzaamheid van de onderzochte vaccins.

Aangrijpingspunten van de vaccins

SARS-Cov-2 bevat vier grote structurele eiwitten. De oppervlakte-envelop van het virus bevat het spike(S)-eiwit, het membraan(M)-eiwit en de envelop(E)-eiwitten. De vierde is het nucleocapside(N)-eiwit in de RNA-eiwitkern. Het S-eiwit is sterk immunogeen en wordt daarom bij de meeste vaccins als doelwit gebruikt. In tegenstelling tot de S-eiwitten zijn de M- en E-eiwitten minder immunogeen. Waarschijnlijk is de reden hiervan dat het relatief kleine moleculen zijn die daardoor moeilijker herkenbaar zijn voor immuuncellen. Het N-eiwit is in grote hoeveelheden aanwezig in het virus en sterk immunogeen.

In eerdere studies naar een vaccin bleek het N-eiwit echter niet zeer effectief immunogeen. Geïnactiveerde virusvaccins bevatten alle structurele eiwitten. Mogelijk kunnen dit soort vaccins een bredere antilichaam- en T-cel-respons veroorzaken dan de vaccins die op enkele eiwitfragmenten zijn gebaseerd.²³

Onderzoeksdetails

COVID-19-vaccin Sinovac²⁵

Onderzoeksnaam: Clinical Trial For SARS-CoV-2 Vaccine (COVID-19)

Opzet: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek in 24 centra in Turkije

Insluitingscriteria: leeftijd 18 tot 59 jaar

Belangrijke uitsluitingscriteria: immunosuppressieve geneesmiddelen, bloedingsstoornissen, asplenie, bloedtransfusie

Interventie: tweemaal toediening van het vaccin met een tussenpoos van twee weken in de deltoid-spier

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: besmetting met SARS-CoV-2 aangetoond met PCR plus tenminste één symptoom van COVID-19 vanaf 14 dagen na de tweede injectie. Vaccineffectiviteit was gedefinieerd als $(1-RR) \times 100$. Het relatieve risico is berekend uit de incidentie besmettingen in de vaccingroep in vergelijking met de incidentie besmettingen in de placebogroep. Mediane follow-up was 43 dagen

Beoogd patiëntenaantal en power: onbekend

Randomisatie: gerandomiseerd in een 3:1 ratio via interactief web response systeem

Blinding: deelnemers en behandelaars waren geblindeerd. Uiterlijk placebo en verum gelijk

Geanalyseerde populatie: per-protocolanalyse.

Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken: in de per-protocolanalyse waren 10.029 evalueerbare deelnemers in de vaccingroep en 3.470 in de placebogroep. Mediane leeftijd was 45 jaar, 41,4% vrouw en 15% obees

Trialregistratie: NCT04582344

Financiering: Turkish Health Institutes Association

Belangenverstrengeling: geen van de onderzoekers

Nuvaxovid (Novavax)²⁸

Onderzoeksnaam: Clinical Trial For SARS-CoV-2 Vaccine (COVID-19)

Opzet: gerandomiseerd observatorgeblindeerd placebogecontroleerde fase 3-onderzoek in het Verenigd Koninkrijk.

Insluitingscriteria: leeftijd 18 en ouder

Belangrijke uitsluitingscriteria: eerdere covid-besmetting, eerdere behandeling met immunosuppressiva of immunodeficiëntie

Interventie: tweemaal intramusculaire toediening van het vaccin met een tussenpoos van 21 dagen

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: besmetting met SARS-CoV-2 aangetoond met PCR vanaf

7 dagen na de tweede injectie. Mediane follow-up was drie maanden

Beoogd patiëntenaantal en power: beoogd patiëntenaantal 9.000, power 90%

Randomisatie: gerandomiseerd in een 1:1 ratio via gecentraliseerd interactief response systeem

Blinding: observatoren waren geblindeerd

Geanalyseerde populatie: per-protocolanalyse

Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken: in de per-protocolanalyse waren 7.021 evalueerbare deelnemers in de vaccingroep en 7.019 in de placebogroep. Mediane leeftijd was 56 jaar, 27,9% >65 jaar, 48,4% vrouw, 94,5% blank en 26,0% obees

Trialregistratie: EudraCT number, 2020-004123-16

Financiering: Novavax

Belangenverstrengeling: 8 van de 45 onderzoekers

Nuvaxovid (Novavax) Prevent-19²⁹

Onderzoeksnaam: Prevent-19 (Prefusion Protein Subunit Vaccine Efficacy Novavax Trial-COVID-19)

Opzet: een gerandomiseerd observatorgeblindeerd placebogecontroleerd fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten en Mexico

Insluitingscriteria: leeftijd 18 en ouder

Belangrijke uitsluitingscriteria: eerdere covid-besmetting, eerdere behandeling met immunosuppressiva

Interventie: tweemaal intramusculaire toediening van het vaccin met een tussenpoos van 21 dagen.

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: besmetting met SARS-CoV-2 aangetoond met PCR vanaf 7 dagen na de tweede injectie. Mediane follow-up was drie maanden

Beoogd patiëntenaantal en power: beoogd ongeveer 30.000 deelnemers, power 90%

Randomisatie: gerandomiseerd in een 2:1 ratio via blok randomisatie

Blinding: observatoren waren geblindeerd.

Geanalyseerde populatie: per-protocolanalyse

Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken: er zijn 29.582 patiënten ingesloten. In de analyse waren 17.312 evalueerbare deelnemers in de vaccingroep en 8.140 in de placebogroep. Mediane leeftijd was 47 jaar, 11,8% >65 jaar, 48,2% vrouw, 75,0% blank, 94,0% VS en 37,2% obees

Trialregistratie: NCT04611802

Financiering: Novavax

Belangenverstrengeling: 7 van de 33 auteurs

Literatuurreferenties

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

UPDATE: VOORKOMT HPV-VACCINATIE CERVIXCARCINOOM?

Nieuw onderzoek geeft meer duidelijkheid

4 april 2022

Marielle AE Nieuwhof

Samenvatting

In een eerder in het Ge-Bu verschenen artikel werd geconcludeerd dat er nog te weinig onderzoek was gepubliceerd om de vraag te beantwoorden of vaccinatie tegen het humaan papillomavirus (HPV) beschermt tegen cervixcarcinoom. Eind 2021 werden echter de resultaten gepubliceerd van een groot Engels retrospectief cohortonderzoek gefinancierd door het nationale kankerinstituut van het Verenigd Koninkrijk. Deze studie onderzocht het aantal cervixcarcinomen dat is voorkomen door vaccinatie. In Engeland is het HPV-vaccinatieprogramma ingevoerd voor alle vrouwen geboren vanaf 1 september 1990. De incidentie van CIN3 (cervicale intra-epitheliale neoplasie type 3) en van cervixcarcinoom blijkt in deze groep statistisch significant lager dan in de groep vrouwen die net te oud waren om in aanmerking te komen voor het HPV-vaccinatieprogramma.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **De resultaten van een Engels retrospectief cohortonderzoek laten een daling zien van het aantal gevallen van cervixcarcinoom en CIN3 bij vrouwen in de leeftijdsgroep 20 tot 30 jaar die op jongere leeftijd de mogelijkheid hebben gekregen zich te laten vaccineren tegen HPV.**
- **Dit onderzoek is een goede aanvulling op het al aanwezige bewijs voor de effectiviteit van HPV-vaccinatie in het voorkomen van cervixcarcinoom.**
- **Vanwege verschillen in het vaccinatie- en het screeningsprogramma rondom cervixcarcinoom en de vaccinatiegraad zijn de resultaten niet zonder meer te vertalen naar de Nederlandse situatie.**

Definitief antwoord in zicht?

In mei 2021 publiceerde het Ge-Bu een artikel waarin nog geen definitief antwoord kon worden gegeven op de vraag of vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) cervixcarcinomen voorkomt. Dit kon nog niet worden gemeten vanwege de lange ontwikkelingsduur van deze carcinomen. Eén grootschalig onderzoek in Zweden liet (na correctie) een incidentieratio voor cervixcarcinomen zien van 0,37 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,21 tot 0,57) voor gevaccineerde vrouwen ten opzichte van ongevaccineerde vrouwen.¹

In het ideale geval zou langdurend gerandomiseerd onderzoek moeten worden gedaan om de werkzaamheid van HPV-vaccinatie met betrekking tot de preventie van cervixcarcinoom aan te kunnen tonen. Dit brengt echter praktische problemen en hoge kosten met zich mee. Een beter haalbaar alternatief is observationeel onderzoek, zoals onderzoek met gegevens uit databanken.

Onlangs publiceerde 'The Lancet' een retrospectief cohortonderzoek met sterke aanwijzingen dat het invoeren van een HPV-vaccinatieprogramma ook in Engeland de incidentie van cervixcarcinomen sterk heeft verlaagd. De auteurs van het onderzoek concludeerden zelfs dat "The HPV immunization programme has successfully almost eliminated cervical cancer in women born since Sept 1, 1995".² Deze resultaten geven aanleiding tot optimisme. De daling geldt zowel voor het aantal gevallen van CIN3 (cervicale intra-epitheliale neoplasie type 3) als het aantal cervixcarcinomen.

Het uit observationeel onderzoek verkregen bewijs is minder robuust dan resultaten verkregen uit gerandomiseerd onderzoek, dus blijft er altijd een mate van onzekerheid bestaan over de resultaten en blijft meer onderzoek gewenst. Omdat in Nederland minder vaccinatiedoses worden gegeven en de vaccinatiegraad fors lager is, zijn de resultaten van het Engelse onderzoek ook niet zonder meer te vertalen naar de Nederlandse situatie.^{3,4}

Het Engelse HPV-vaccinatieprogramma

In Engeland begon het HPV-vaccinatieprogramma in september 2008. Vanaf dat moment werden alle meisjes van 12 en 13 jaar uitgenodigd voor vaccinatie. Daarna kregen ook oudere meisjes (14-18 jaar) een uitnodiging. Dit betekent dat alle meisjes geboren na 1 september 1990 de mogelijkheid hebben gekregen of nog krijgen om zich te laten vaccineren. Tot 1 september 2012 werd gevaccineerd met het bivalente HPV-vaccin (3 doses). Daarna werd overgegaan naar vaccinatie met het quadrivalente vaccin.²

Het onderzoek

Methode

Het gepubliceerde onderzoek is een retrospectief cohortonderzoek met gegevens uit een databank van de 'National Cancer Registration and Analysis Service' in Engeland. In deze nationale databank worden alle gediagnosticeerde kankergevallen geregistreerd. Alle daarin opgenomen vrouwen tussen de 20 en de 64 jaar met een CIN3- of cervixcarcinoomdiagnose werden ingesloten in het onderzoek, maar alleen van de vrouwen tussen 20 en 30 jaar worden de resultaten uitgebreid besproken. De primaire uitkomstmaat was de 'incidence rate ratio' (IRR) van de incidentie van kanker of CIN3 in het cohort van vrouwen geboren na september 1990 ten opzichte van een geschatte incidentie berekend in een cohort van vrouwen die een jaar voor september 1990 werden geboren. Deze laatste groep was te oud om nog een vaccinatie-oproep te krijgen maar viel onder de vigerende criteria voor de screening op cervixcarcinoom (oproep vanaf 24,5 jaar). De cohorten werden ingedeeld in drie leeftijdsgroepen tussen 20 en 30 jaar. Met de incidentie van CIN3 of cervixcarcinoom in de controlegroep werd met behulp van

computermodellen een voorspelling gedaan van de incidentie in het onderzoekscohort als deze groep niet zou zijn gevaccineerd. Vervolgens werd onderzocht hoeveel gevallen daadwerkelijk in het onderzoekscohort voorkwamen en werd berekend hoeveel gevallen er dus zijn voorkomen door vaccinatie. Correcties werden onder meer uitgevoerd voor eerder gevonden toename van incidentie door media-aandacht rondom screening op cervixcarcinoom (mogelijk hogere opkomst en vroegere ontdekking) en voor toename van de incidentie van cervixcarcinoom met de toenemende leeftijd.

De resultaten gelden uitsluitend voor de vaccinatie met het bivalente vaccin, omdat vrouwen die werden ingeënt met het quadrivalente vaccin nog geen 20 waren ten tijde van het onderzoek.²

Resultaten

De resultaten werden weergegeven in IRR's van de daadwerkelijk gevonden incidentie ten opzichte van de ingeschatte incidentie van cervixcarcinoom of CIN3 (zie tabel).² Sensitiviteitsanalyses lieten geen bewijs zien voor een invloed van externe factoren zoals onderregistratie of mediacampagnes voor cervixscreening op het aantal gevonden gevallen. De auteurs van het onderzoek concluderen dat door HPV-vaccinatie cervixcarcinomen bij vrouwen die zijn geboren na 1 september 1995 (het jongste cohort) vrijwel volledig zijn verdwenen. Evenals in eerdere onderzoeken blijkt ook hier dat de vaccinatie het meest effectief is wanneer deze wordt toegediend op jonge leeftijd, in het algemeen voordat vrouwen seksueel actief worden.²

Beperkingen volgens de onderzoekers

De auteurs van het onderzoek noemen zelf als beperking dat de individuele vaccinatiestatus bij de gevonden CIN3- of cervixcarcinoomgevallen niet bekend was. De directe invloed van vaccinatie was met dit onderzoek dan ook niet te bepalen. Ook was niet bekend welk hoogrisicotype van HPV was betrokken bij het ontstaan van het carcinoom. Daarnaast kan door de kleine hoeveelheid gevonden gevallen, met name in het jongste cohort, een klein verschil in aantal een grote verschuiving in de resultaten geven. In het onderzoek werd een lagere IRR gevonden voor CIN3 ten opzichte van cervixcarcinoom. De auteurs geven aan dat zij hiervoor geen verklaring hebben.

Beschouwing

Dit onderzoek kent een aantal positieve punten. Het is een van de weinige die kijkt naar cervixcarcinoom als hard eindpunt en ook voldoende aantallen vrouwen includeert. Het onderzoek werd bovendien niet gefinancierd door de vaccinproducenten maar door het Nationale Kanker Instituut. De onderzoekers hebben met de onderzoeksopzet geprobeerd de resultaten zo robuust mogelijk te krijgen. Zo werd de specifieke analysemethode vooraf bepaald en deze werd geblindeerd voor de onderzoekers uitgevoerd. Door het uitvoeren van diverse correcties is getracht de invloed van externe factoren op de resultaten zo veel mogelijk te neutraliseren.

Het nadeel van observationeel onderzoek blijft dat de resultaten minder robuust zijn dan resultaten uit gerandomiseerd onderzoek, ondanks correctie voor confounders. Waar gerandomiseerd onderzoek echter praktisch onmogelijk en te kostbaar is kan observationeel onderzoek een goed alternatief zijn.

De resultaten uit het beschreven onderzoek zijn deels gebaseerd op inschattingen en dit kan fouten introduceren in de gevonden uitkomst, zeker wanneer het eindpunt niet vaak voorkomt. Het valt dan ook op dat de auteurs erg stellig zijn in hun conclusie dat cervixcarcinoom in het jongste cohort vrijwel geheel is voorkomen. Het jongste cohort is nog aan de jonge kant voor cervixcarcinoom (ten tijde van de data-extractie zijn ze 23 of 24 jaar) en de gevonden aantallen van cervixcarcinoom zijn daardoor klein. Het verschil in incidentie tussen de leeftijdsgroepen van 20-24,5 en van 24,5-26 jaar is groot. Daarnaast is de onderzoeksperiode nog steeds relatief kort en kan nog niet met voldoende stelligheid worden gezegd dat de resultaten positief zullen blijven met het toenemen van de leeftijd en daarmee de incidentie van cervixcarcinoom.

Vertaling naar de Nederlandse situatie

Verschillen in screening op cervixcarcinoom

In Engeland worden vrouwen op 24,5-jarige leeftijd voor het eerst uitgenodigd voor het maken van een uitstrijkje voor de screening op baarmoederhalskanker. Vrouwen krijgen vervolgens tot 65 jaar elke 5 jaar een nieuwe uitnodiging. Tot 2011 werd gescreend door middel van een cytologische test. Vanaf 2011 werd eveneens gescreend op de aanwezigheid van hoogrisicotype HPV (hrHPV). Vanaf

Tabel 1. Effectiviteit HPV-vaccinatie weergegeven in incidence rate ratio's

| Leeftijd vaccinatie (jaar) | Vrouwjaar in populatie (in milj.) | % met 1 vaccinatie | % volledig gevaccineerd | Aantal gevallen cervixcarcinoom | Aantal gevallen CIN 3 | IRR* (95%BI) cervixcarcinoom | IRR (95%BI) CIN3 |
|---|-----------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|
| Laatste groep ongevaccineerd (geboren tussen 1 mei 1989 en 1 sept 1990) | 4,6 | 0 | 0 | 563 | 17.279 | 1,00 | 1,00 |
| 16-18 | 8,0 | 60,5 | 44,8 | 561 | 16.959 | 0,66 (0,59-0,75) | 0,61 (0,59-0,64) |
| 14-16 | 3,3 | 80,1 | 73,2 | 70 | 1.654 | 0,38 (0,29-0,48) | 0,25 (0,23-0,28) |
| 12-13 | 2,5 | 88,7 | 84,9 | 7 | 49 | 0,13 (0,06-0,28) | 0,03 (0,02-0,04) |

CIN3: cervicale intra-epitheliale neoplasie type 3, IRR: incidence rate ratios

2019 wordt alleen nog gescreend op HPV, pas bij een positieve test wordt ook een cytologische test uitgevoerd.⁵

In Nederland wordt sinds 1996 via een landelijk bevolkingsonderzoek gescreend op baarmoederhalskanker. Vrouwen vanaf 30 tot en met 60 jaar worden om de 5 jaar uitgenodigd voor een uitstrijkje. Tot 2017 werd dit uitstrijkje onderzocht op cytologische afwijkingen. Vanaf 2017 wordt het uitstrijkje eerst getest op de aanwezigheid van hrHPV. Alleen als hrHPV wordt gevonden, wordt het uitstrijkje ook onderzocht op cytologische afwijkingen.⁶

Verschillen in vaccinatie

Vaccinatie vond in Engeland plaats vanaf september 2008 tot september 2012 met 3 doses van het bivalente vaccin (Cervarix®). Daarna is overgegaan op het quadrivalente vaccin. In het onderzoek was de vaccinatiegraad onder 12 tot 13 jarigen 84,9%.²

In Nederland wordt vanaf 2010 via het Rijksvaccinatieprogramma gevaccineerd met het bivalente vaccin (Cervarix®). Meisjes kregen tot dit jaar een oproep op 12-jarige leeftijd. Vanaf 2022 krijgen meisjes al vanaf 10 jaar een eerste uitnodiging. Bij vaccinatie op een leeftijd jonger dan 15 jaar ontvangen meisjes 2 doses, vanaf 15 jaar worden 3 doses gegeven. De vaccinatiegraad per geboortecohort varieerde afgelopen jaren van 45,5% tot 63,1%. Deze laatste vaccinatiegraad werd bereikt in het geboortecohort 2006 (oproep voor vaccinatie in 2018). De cijfers voor het geboortecohort 2007 zijn nog niet bekend. Wanneer de uitgestelde vaccinaties worden meegeteld is de vaccinatiegraad in het geboortecohort 2006 68,0%.^{3,4}

Literatuurreferenties

1. Van Avendonk M, Nieuwhof MA, Helmerhorst FM. Voorkomt HPV-vaccinatie cervixcarcinoom? *Gebu.* 2021 ;55(5):47-56.
2. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
3. Schurink T, de Melker HE. HPV vaccination: Background information for the Dutch Health Council. RIVM Letter report 2017-0020. Via: www.rivm.nl/publicaties/hpv-vaccination-background-information-for-dutch-health-council. Geraadpleegd op 1-2-2022.
4. RIVM. Addendum: HPV-vaccinatie. In: RVP-richtlijn Uitvoering Rijksvaccinatieprogramma. 2022. Via: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/23-addendum-hpv-vaccinatie>. Geraadpleegd op 1-2-2022.
5. Public Health England. Guidance - Cervical screening: implementation guide for primary HPV screening. 22 February 2019. Via: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-primary-hpv-screening-implementation/cervical-screening-implementation-guide-for-primary-hpv-screening>. Geraadpleegd op 1-2-2022.
6. RIVM. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. 13 januari 2022. Via: <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-baarmoederhalskanker>. Geraadpleegd op 15-2-2022.

AMOXICILLINE BIJ KINDEREN MET PNEUMONIE

Lager en korter doseren?

6 april 2022

Erik P. Schwarz

Samenvatting

Amoxicilline is het geneesmiddel van eerste keuze voor de behandeling van een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) bij kinderen onder de 5 jaar. Over de hoogte van de dosering en de duur van de kuur bestaat echter geen consensus. In Nederland wordt een orale dosis amoxicilline van 40 tot 50 mg/kg per dag geadviseerd, verdeeld over 3 doses per dag gedurende 5 dagen. Een non-inferioriteitsonderzoek toont aan dat een behandeling met een lage dosering (35 tot 50 mg/kg/dag in 2 doses) amoxicilline even effectief is als een behandeling met een hoge dosering (70 tot 90 mg/kg/dag in 2 doses) en een kuur van 3 dagen even effectief is als een kuur van 7 dagen. Het verlagen van het totale antibioticagebruik is belangrijk ter preventie van resistentie en bacteriële superinfecties en kan leiden tot minder bijwerkingen, betere therapietrouw en lagere kosten.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Behandeling van kinderen onder de 5 jaar met een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie met een lage dosering amoxicilline (35 tot 50 mg/kg/dag in 2 doses) is niet-inferieur aan behandeling met een hoge dosering amoxicilline (70 tot 90 mg/kg/dag in 2 doses) gedurende 3 tot 7 dagen.**
- **Een driedaagse kuur amoxicilline (in lage of hoge dosering) is niet-inferieur aan een zevendaagse kuur amoxicilline (in lage of hoge dosering).**
- **Mogelijk kan de huidige in Nederland aangeraden behandelingsduur van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie bij kinderen met amoxicilline 40 tot 50 mg/kg per dag nog verder worden verkort van 5 naar 3 dagen.**
- **Een eventuele aanpassing van de behandelingsduur dient te worden bevestigd in onderzoek waarin ook de doseerfrequentie, de ernst van de pneumonie en de comorbiditeit worden meegenomen.**

Hoe minder amoxicilline, hoe beter?

Voor de behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) bij kinderen is amoxicilline het middel van eerste keuze, omdat het effectief is tegen de meeste bacteriën die een pneumonie bij kinderen veroorzaken. Het verlagen van de dosis van amoxicilline of het verkorten van de behandelingsduur leidt mogelijk tot minder bijwerkingen, minder antimicrobiële resistentie, een lager risico op een bacteriële superinfectie, minder impact op het microbioom van de darm, betere therapietrouw en lagere kosten. Deze voordelen zouden op moeten wegen tegen het mogelijk nadeel van

het hogere risico op een nieuwe luchtweginfectie. Het is belangrijk de laagst mogelijk effectieve dosering en het hoogst mogelijk genezingspercentage van amoxicilline te bepalen, zodat de kans op negatieve gevolgen van antibioticagebruik wordt geminimaliseerd.

In een Brits-Ierse gerandomiseerde studie (CAP-IT) bij kinderen tot ongeveer 5 jaar wordt geconcludeerd dat een behandeling met een lage dosering (35 tot 50 mg/kg/dag in 2 doses) amoxicilline niet-inferieur is aan een behandeling met een hoge dosering (70 tot 90 mg/kg/dag in 2 doses) wat betreft het primaire eindpunt, het aantal nieuwe luchtweginfecties dat binnen 28 dagen met antibiotica (niet amoxicilline) moet worden behandeld.^{1,2} Ook is een driedaagse kuur met amoxicilline niet-inferieur aan een zevendaagse kuur met betrekking tot het ontstaan van een nieuwe luchtweginfectie binnen 28 dagen.

Huidige Nederlandse situatie

In Nederland is voor de behandeling van pneumonie bij kinderen amoxicilline het middel van eerste keuze. Het is een breedspectrumantibioticum, behorend tot de penicillines, en is werkzaam tegen de meeste bacteriën die pneumonie veroorzaken. Het is bovendien goedkoop en geeft weinig bijwerkingen. De in Nederland geadviseerde dosering is 40 mg/kg per dag in 3 doses gedurende 5 dagen³ of 50 mg/kg per dag in 3 doses gedurende 5 dagen⁴. In buitenlandse richtlijnen worden doseringen van 40 tot 100 mg/kg per dag in 2 tot 3 doses gedurende 5 tot 10 dagen aanbevolen.^{5,6,7}

In Nederland wordt amoxicilline bij pneumonie dus al relatief laag en kort gedoseerd ten opzichte van wat in de buitenlandse richtlijnen wordt geadviseerd. Toch is dit onderzoek ook voor Nederland interessant, omdat het een indicatie geeft dat de kuurduur mogelijk nog verder zou kunnen worden verkort naar 3 dagen.

Het onderzoek

Onderzoeksvraag

De auteurs vergeleken bij kinderen met een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie een lage dosis amoxicilline (35 tot 50 mg/kg/dag in 2 doses) ten opzichte van een hoge dosis amoxicilline (70 tot 90 mg/kg/dag in 2 doses) en een korte kuur van 3 dagen ten opzichte van een lange kuur van 7 dagen. De primaire uitkomstmaat was het aantal nieuwe luchtweginfecties dat binnen 28 dagen met antibiotica (niet amoxicilline) moest worden behandeld. Er werd bepaald of de lage dosering niet-inferieur was aan de hoge dosering en de korte kuur niet-inferieur was aan de lange kuur.¹

Onderzoeksmethode

In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek in het Verenigd Koninkrijk en Ierland werden kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van 6 tot 24 kg en

met een klinische diagnose van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (hoesten, temperatuur > 38°C en verhoogde ademarbeid of lokale symptomen op de borst) geïncludeerd. Bij ontslag uit de spoedeisende hulp of de kinderafdeling van het ziekenhuis werd een amoxicillinekuur meegegeven, eventueel in aansluiting op een minder dan 48 uur geleden gestart bètalactamantibioticum. De amoxicillinekuur werd gestart op grond van de klinische diagnose pneumonie en niet op grond van een bewezen bacteriële pneumonie. De kinderen werden gerandomiseerd naar vier groepen:

1. Laag/kort: lage dosis amoxicilline (35 tot 50 mg/kg/dag in 2 doses) gedurende 3 dagen.
2. Laag/lang: lage dosis amoxicilline (35 tot 50 mg/kg/dag in 2 doses) gedurende 7 dagen.
3. Hoog/kort: hoge dosis amoxicilline (70 tot 90 mg/kg/dag in 2 doses) gedurende 3 dagen.
4. Hoog/lang: hoge dosis amoxicilline (70 tot 90 mg/kg/dag in 2 doses) gedurende 7 dagen.

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten dat binnen 28 dagen opnieuw een behandeling voor een luchtweginfectie nodig had. Deze nieuwe luchtweginfectie werd met een ander antibioticum dan amoxicilline behandeld. De studie onderzocht of de behandeling met een lage dosis amoxicilline niet-inferieur was aan de behandeling met een hoge dosis, en of de behandeling met een korte kuur niet-inferieur was aan de lange kuur. Secundaire eindpunten waren de ernst en de duur van de pneumoniesymptomen en de bijwerkingen. De non-inferioriteitsmarge werd van tevoren vastgesteld op 8%.

Resultaten

Aan dit onderzoek deden 814 kinderen (52% jongens, mediane leeftijd 2,5 jaar) mee. Zij werden gerandomiseerd naar de groepen laag/kort (208 kinderen), laag/lang (202 kinderen), hoog/kort (205 kinderen) en hoog/lang (199 kinderen). Het primaire eindpunt kon bij 789 (97%) kinderen worden bepaald.

In totaal werden 100 van de 814 (12,5% [90% betrouwbaarheidsinterval (BI) 10,7 tot 14,6]) kinderen binnen 28 dagen opnieuw voor een luchtweginfectie behandeld. In de groep laag/kort waren dit 25 van de 208 kinderen (12,1% [8,9 tot 16,5]), in de groep laag/lang 26 van de 202 (13,1% [9,7 tot 17,7]), in de groep hoog/kort 26 van de 205 (13,1% [9,6 tot 17,6]) en in de groep hoog/lang 23 van de 199 (11,8% [8,5 tot 16,2]) kinderen.

In de groep met een lage dosis amoxicilline, waarin zowel de korte als de lange kuur werden gebruikt, moesten 51 van de 410 (12,6% [10,1 tot 15,6]) kinderen binnen 28 dagen opnieuw voor een luchtweginfectie worden behandeld. In de groep met een hoge dosis amoxicilline en zowel de korte als de lange kuur waren dit 49 van de 404 (12,4% [10,0 tot 15,5]) kinderen. Het verschil bedroeg 0,2% (bovengrens 95%BI 4,0%). Deze bovengrens lag onder de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 8% en de lage dosering was daarmee niet-inferieur aan de hoge dosering.

In de groep met de korte kuur amoxicilline, waarin zowel de lage als de hoge dosis werden gebruikt, werd het

primaire eindpunt gehaald door 51 van de 413 (12,5% [10,1 tot 15,5]) kinderen. In de groep met de lange kuur en zowel de lage als de hoge dosering was dit 49 van de 401 (12,5% [10,0 tot 15,5]) kinderen. Het verschil bedroeg 0,1% (bovengrens 95%BI 3,9%). De korte kuur was daarmee niet-inferieur aan de lange kuur.

De kenmerken van een pneumonie, zoals koorts, verhoogde ademhalingsfrequentie, piepende ademhaling (wheezing), braken, slijmproductie en verminderde activiteit en eetlust verdwenen in alle groepen even snel, zonder statistisch significant verschil.

De bekende bijwerkingen van amoxicilline, zoals diarree (44%), huiduitslag (24%) en spruw (7%) zijn in alle groepen in gelijke mate gerapporteerd.

Conclusie

Dit Brits-Ierse onderzoek toont aan dat behandeling van kinderen met een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie met een lage dosis amoxicilline niet-inferieur is aan de behandeling met een hoge dosis amoxicilline met betrekking tot het aantal opnieuw met antibiotica behandelde luchtweginfecties binnen 28 dagen. Ook is behandeling gedurende 3 dagen niet-inferieur aan een behandeling gedurende 7 dagen. In dit onderzoek is niet aangetoond dat een lagere dosis of een kortere kuur amoxicilline leidt tot minder bijwerkingen. De auteurs waarschuwen dat bij de interpretatie van de resultaten de ernst van de pneumonie moet worden meegewogen, evenals of de behandeling in het ziekenhuis of thuis heeft plaatsgevonden, eventueel eerder gebruik van antibiotica en de validiteit van de hoogte van de non-inferioriteitsmarge.

Beschouwing

De hier beschreven studie is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk en Ierland. Dit zijn hoge-inkomenslanden met een zeer lage mortaliteit door buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie bij kinderen tot 5 jaar, net als in Nederland.

De auteurs van dit onderzoek plaatsen de volgende opmerkingen bij hun conclusies:

- Amoxicilline wordt vaak driemaal per dag gedoseerd, zoals aanbevolen in de Nederlandse richtlijnen, maar in dit onderzoek is gekozen voor een tweemaaldaagse dosering, zoals aanbevolen in buitenlandse richtlijnen. Het is mogelijk dat hoge doseringen door verzadiging van de absorptie niet volledig worden opgenomen. Dit leidt bij een tweemaaldaagse dosering mogelijk niet tot de gewenste amoxicillinespiegels, terwijl de in Nederland gebruikelijke driemaaldaagse lage dosering mogelijk wel tot de gewenste amoxicillinespiegels leidt.⁸
- De diagnose pneumonie is een klinisch gestelde diagnose, omdat bloedonderzoek en radiologische diagnostiek geen goede hulpmiddelen zijn om onderscheid te maken tussen een bacteriële ten opzichte van een virale pneumonie. Het is daarom niet zeker bij welke kinderen amoxicilline uiteindelijk effectief zal zijn.
- Bij 13% van de kinderen in dit onderzoek werd de kuur in het ziekenhuis gestart met intraveneuze antibiotica, waarna de kinderen met oraal amoxicilline werden ontslagen. Kinderen die al langer dan 48 uur in het zie-

kenhuis werden behandeld, zijn in dit onderzoek uitgesloten.

- De in dit artikel getrokken conclusies zijn volgens de auteurs niet toepasbaar op kinderen met een zeer ernstige pneumonie (met sepsis, zuurstofbehoefte, pleurale of pulmonaire complicaties) of comorbiditeit (sikkelcelanemie, immunodeficiëntie, chronische longziekte of cystische fibrose). Zij hebben mogelijk een hogere dosis amoxicilline of een langere kuur nodig.
- De power van de studie is niet toereikend om aan te tonen dat de vier groepen (laag/lang, laag/kort, hoog/lang, hoog/kort) los van elkaar niet-inferieur ten opzichte van elkaar zijn.

Bruikbaarheid resultaten voor de Nederlandse situatie

De bruikbaarheid van de bevindingen van deze studie voor de Nederlandse situatie is beperkt, mede doordat de dosering en de doseerintervallen afwijken van de Nederlandse situatie. Daarnaast heeft de studie slechts voldoende power om aan te tonen dat laaggedoseerd amoxicilline niet-inferieur is aan hooggedoseerd amoxicilline (korte en lange kuur samen) en de korte kuur niet-inferieur is aan de lange kuur (lage en hoge dosis samen). De conclusie is dat de studie een indicatie geeft dat de huidige in Nederland gebruikte kuurduur bij een dosering van 40 tot 50 mg/kg/dag wellicht nog korter zou kunnen. Dit moet echter in nader onderzoek worden bevestigd.

Achtergrondinformatie

Pneumonie

Pneumonie is wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak van kinderen onder de 5 jaar en is verantwoordelijk voor 14% van de sterfgevallen onder kinderen (ongeveer 740.000 in 2019). De meeste sterfgevallen doen zich voor in lage-inkomenslanden waar maar een derde van de kinderen met antibiotica wordt behandeld.⁹ In Nederland zijn in 2020 twee kinderen onder de 5 jaar aan pneumonie overleden.¹⁰ In Nederland en de hoge-inkomenslanden is het aantal sterfgevallen veel lager dan in lage-inkomenslanden door onder meer vaccinatie (tegen *Haemophilus influenzae* type b, pneumokokken, kinkhoest en mazelen), betere voeding en betere levensomstandigheden.⁹

Pneumonie wordt veroorzaakt door bacteriën, virussen en schimmels. De meest voorkomende zijn *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en respiratoir syncytieel virus (RS-virus). De symptomen van een pneumonie zijn koorts, verhoogde ademarbeid en ademprequentie, hoesten en verminderde borstexpansie bij inademing. Uitsluitend 'wheezing' (piepende ademhaling) en hypoxie duiden meer op bronchiolitis of astma. Alhoewel er geen duidelijke definitie van 'ernstige pneumonie' bestaat, wordt deze term gebruikt bij verder verslechterde ademprequentie, zuurstofsaturatie en borstexpansie. Al deze symptomen kunnen aan- of afwezig zijn en kunnen niet worden gebruikt om onderscheid te maken tussen een bacteriële of virale pneumonie. Microbiologische en beeldvormende diagnostiek worden, net als

bloedonderzoek (waaronder C-reactieve proteïne, CRP), niet aanbevolen bij ongecompliceerde pneumonie. Alleen bij aanhoudende of ernstige pneumonie kan nader laboratoriumonderzoek worden uitgevoerd.⁴

Onderzoeksdetails

CAP-IT'

Onderzoeksnaam: Community-Acquired Pneumonia: a randomized controlled trial (CAP-IT)

Opzet: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek met een 2x2 factorieel ontwerp in het Verenigd Koninkrijk en Ierland

Insluitingscriteria: kinderen ouder dan 6 maanden met een gewicht van 6 tot 24 kg, een klinische diagnose van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en behandeld met amoxicilline na ontslag uit het ziekenhuis vanaf een afdeling of de spoedeisende hulp

Uitsluitingscriteria: eerdere langer dan 48 uur durende behandeling met bètalactamantibiotica, gecompliceerde pneumonie (zoals sepsis) of comorbiditeit (zoals sikkelcelanemie, immunodeficiëntie, chronische longziekte of cystische fibrose) die de kans op gecompliceerde pneumonie vergroot, bilaterale piepende ademhaling (wheezing) zonder verminderde borstexpansie bij inademing en allergie voor amoxicilline

Interventie: behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie met amoxicilline in lage dosis (35 tot 50 mg/kg/dag) of hoge dosis (70 tot 90 mg/kg/dag) gedurende korte tijd (3 dagen) of lange tijd (7 dagen) bij kinderen ontslagen uit het ziekenhuis

Primair eindpunt en looptijd: behandeling van een binnen 28 dagen na randomisatie opgelopen luchtweginfectie, inclusief pneumonie, met een antibioticum (niet amoxicilline), looptijd 28 dagen

Belangrijke secundaire eindpunten: ernst en duur van de pneumoniesymptomen, bijwerkingen en bepaling penicillineresistentie *Streptococcus Pneumoniae* in een nasofaryngeale swab

Beoogd patiëntenaantal en power: indien 15% het primair eindpunt bereikt en 15% uitvalt zijn 800 patiënten nodig om 90% power te behalen

Randomisatie: computergegenereerd in blokken van acht met gelijk aantal van de vier mogelijke groepen

Blinding: dubbelblind, amoxicillinesuspensie in twee concentraties opnieuw verpakt, beide suspensies met hetzelfde uiterlijk, geur en smaak

Geanalyseerde populatie: per-protocol

Aantal ingesloten patiënten en patiëntkenmerken: 814 kinderen uit het Verenigd Koninkrijk en Ierland, verdeeld over vier groepen, mediane leeftijd 2,5 jaar, 52% jongens

Trialregistratie: ISRCTN76888927

Financiering: National Institute for Health Research (NIHR)

Belangenverstrengeling: door 7 van de 19 auteurs gemeld

Literatuurreferenties

1. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, Roland D, et al. PERUKI, GAPRUKI, and the CAP-IT Trial Group. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1713-1724. doi: 10.1001/jama.2021.17843. Erratum in: *JAMA*. 2021 Dec 7;326(21):2208.
2. Dekkers OM. Het non-inferioriteitsonderzoek. *Gebu*. 2015;49(3):27-34.
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard: Acuut hoesten. 2011. Laatste aanpassing versie 2.1, mei 2020 (in herziening). Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten>.
4. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Onderste luchtweginfecties. 14 oktober 2015. Via: <https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=7864320>
5. World Health Organization guidelines review committee. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities: Evidence summaries. Geneva: WHO 2014:1-26. Via: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137319/9789241507813_eng.pdf.
6. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.
7. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011 Oct;66 Suppl 2:ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
8. de Velde F, de Winter BC, Koch BC, van Gelder T, Mouton JW; COMBACTE-NET consortium. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2909-17. doi: 10.1093/jac/dkw226.
9. World Health Organization. Pneumonia. Key facts. 11 november 2021. Via: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
10. CBS. Via: <https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/7233?q=pneumonie#shortTableDescription>. Geraadpleegd op 14-12-2021.



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/redacteur | 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, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | 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