

## IVM Coronanieuws 15 oktober 2021

### Opening

Welkom bij het IVM Coronanieuws. Het is vandaag vrijdag 15 oktober.

### Molnupiravir

In de pers is de afgelopen weken veel aandacht geweest voor het orale antivirale middel molnupiravir. De fabrikant heeft in een persbericht de resultaten van de eerste 775 patiënten in een fase 3-studie met in totaal 1550 mild tot matig zieke COVID-19-patiënten gepubliceerd. Molnupiravir binnen vijf dagen na het optreden van de klachten vermindert het risico op ziekenhuisopname of overlijden met ongeveer 50% in vergelijking met placebo. Ondanks dat molnupiravir inmiddels in diverse media als wondermiddel gepresenteerd wordt, zijn er nog veel vraagtekens. Zo is er onder andere nog weinig bekend over de bijwerkingen en mogelijke resistentievorming en is het effect bij de deltavariant nog onvoldoende onderzocht. De kosten voor een behandeling zijn met ongeveer 700 dollar per kuur hoog, waardoor niet iedereen hiervoor in aanmerking zal komen. Het onderzoek is nog niet aangeboden voor publicatie. Wel heeft de fabrikant inmiddels een Emergency Use Authorization aangevraagd bij de FDA.

Persbericht: [www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat](https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat)

### AZD7442

De fabrikant van AZD7442 - een langwerkende combinatie van de antilichamen tixagevimab en cilgavimab - heeft een Emergency Use Authorization bij de FDA en een rolling review bij het EMA aangevraagd. In een persbericht meldt de fabrikant dat de combinatie in vergelijking met placebo het risico op ernstige COVID-19 of overlijden met 50% vermindert bij toediening binnen zeven dagen na het optreden van de klachten bij niet-opgenomen patiënten. Dit blijkt uit een studie met ruim 900 deelnemers, waarvan 90% hoog-risico patiënten. Eerder meldde de fabrikant al dat de combinatie in vergelijking met placebo voor 77% effectief is als pre-expositie profylaxe. De nieuwe studie is nog niet aangeboden voor publicatie.

Persbericht: [www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html](https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html)

### Monoklonale antilichamen

Het EMA heeft registratie-aanvragen ontvangen voor het monoklonale antilichaam regdanvimab en voor de combinatie van de monoklonale antilichamen casirivimab en imdevimab, dat de merknaam Ronapreve heeft gekregen maar eerder bekend was als REGEN-COV. De registratie van casirivimab met imdevimab is aangevraagd voor zowel de preventie van COVID-19 als de behandeling van COVID-19 bij patiënten zonder zuurstoftoediening met een verhoogd risico op ernstig beloop. De aanvraag voor regdanvimab geldt alleen voor de behandeling van COVID-19-patiënten met een verhoogd risico op ernstig beloop die geen zuurstof krijgen toegediend.

Beide middelen hebben al een speciale versnelde procedure bij het EMA doorlopen. Het EMA verwacht daarom de beoordeling binnen twee maanden af te kunnen ronden. De SWAB heeft alleen de combinatie van casirivimab en imdevimab opgenomen als een te overwegen behandeloptie bij opgenomen matig ernstig zieke COVID-19-patiënten zonder eigen antistoffen en bij ambulante mild zieke *hoog-risico* patiënten zonder eigen antistoffen.

SWAB: [www.swab.nl/nl/covid-19](http://www.swab.nl/nl/covid-19)

### IL6-remmers

De SWAB heeft het advies over de toepassing van IL6-remmers bij COVID-19 aangepast, vanwege het additionele voordeel naast dexamethason bij respiratoire insufficiëntie. Tocilizumab wordt nu aanbevolen bij matig ernstig en zeer ernstig zieke patiënten met dexamethason die daarnaast voldoen aan extra voorwaarden. Het gaat dan om patiënten met een CRP vanaf 75 mg/l, blijvende verslechtering van longfunctie waarvoor hoge zuurstoftoediening nodig is én bij wie COVID-19 geïnduceerde longinflammatie de meest aannemelijke verklaring hiervoor is. Bij een dreigend tekort aan tocilizumab kan sarilumab ingezet worden.

SWAB: [www.swab.nl/nl/covid-19](http://www.swab.nl/nl/covid-19)

### Antistolling

Een therapeutische dosis antistolling verlaagt het optreden van trombo-embolie en overlijden bij opgenomen COVID-19-patiënten met hoge D-dimeer spiegels in vergelijking met profylactische en hoge doseringen. Het effect treedt niet op bij IC-patiënten. Dat blijkt uit een gerandomiseerde studie met ruim 250 patiënten. De bevindingen komen overeen met de conclusies uit een eerder overzichtsartikel, maar wijken af van de adviezen in de leidraad 'COVID-19 coagulopathie' uit april 2020. Deze adviseert een profylactische dosering bij patiënten op een verpleegafdeling.

Onderzoek: [www.jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004](http://www.jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004)

Overzichtsartikel: [www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(21\)00105-8](http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(21)00105-8)

Leidraad: [www.internisten.nl/leidraad-covid-19-coagulopathie](http://www.internisten.nl/leidraad-covid-19-coagulopathie)

### Myocarditis

Diverse observationele studies hebben een verhoogd risico op myocarditis gevonden na vaccinatie met een mRNA-vaccin. Twee Israëlische en één Amerikaanse studie komen tot de conclusie dat de incidentie van myocarditis stijgt na vaccinatie, vooral na de tweede vaccinatie en bij mannen onder de 30 jaar. Het absolute risico blijft echter laag en het verloop is meestal mild. Diverse Scandinavische landen zijn voorlopig gestopt met het vaccin van Moderna, in de meeste gevallen alleen bij jongeren. Directe aanleiding is een interim-analyse waaruit blijkt dat het risico op myocarditis met name bij het vaccin van Moderna verhoogd is. De interim-analyse is gedeeld met het EMA dat nader onderzoek doet. Bij Bijwerkingencentrum Lareb is 12 keer myocarditis of pericarditis gemeld op 200.000 30-minners die gevaccineerd zijn met het vaccin van Moderna. Niemand hiervan

is overleden. In Nederland wordt het vervolgonderzoek van het EMA afgewacht voor een verder besluit genomen wordt over de inzet van het vaccin. Het besluit van de Nederlandse GGD'en om geen eerste vaccinaties met Moderna meer te zetten, staat los van deze bijwerking. Deze beslissing is genomen op grond van logistieke overwegingen: omdat er weinig eerste vaccinaties meer gezet worden, is het efficiënter om de vaccinatiestraten met één coronavaccin in te richten.

Israëlische onderzoeken:

[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110737](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110737)

[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109730](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109730)

Amerikaans onderzoek:

[www.jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2784800](http://www.jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2784800)

Scandinavische analyse: [www.fhi.no/en/news/2021/myocarditis-in-boys-and-young-men-can-occur-more-often-after-the-spikevax-v](http://www.fhi.no/en/news/2021/myocarditis-in-boys-and-young-men-can-occur-more-often-after-the-spikevax-v)

### Overige bijwerkingen

En dan andere bijwerkingen: in de productinformatie en bijsluiter van de vaccins van AstraZeneca en Janssen wordt immuun trombocytopenie opgenomen als bijwerking. Immune trombocytopenie, afgekort ITP, is een auto-immuunziekte die leidt tot te snelle afbraak van trombocyten, met bloedingen tot gevolg. De bijwerking is zeer zeldzaam. In Nederland zijn 13 meldingen bekend na vaccinatie met het vaccin van AstraZeneca of Janssen. Bij het vaccin van Janssen wordt ook veneuze trombose als mogelijke bijwerking toegevoegd. In Nederland zijn 43 meldingen na dit vaccin bekend. Bijwerkingencentrum Lareb roept op tot meer onderzoek naar veneuze trombose als mogelijke bijwerking.

### Boostervaccinatie

Het EMA heeft geconcludeerd dat mensen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, baat kunnen hebben bij een derde dosis van het coronavaccin van Pfizer of Moderna. Uit diverse studies blijkt dat een derde dosis bij deze groep patiënten tot extra antilichamen leidt. Of daarmee ook de bescherming tegen COVID-19 toeneemt, wordt nog onderzocht. De mogelijkheid voor de derde vaccinatie is toegevoegd aan de productinformatie en bijsluiter van beide vaccins. In Nederland krijgt sinds deze maand een groep van immuungecompromitteerde patiënten een oproep voor een derde vaccinatie. Minister de Jonge heeft daarnaast aangekondigd dat ook de alleroudsten dit najaar een derde vaccinatie kunnen krijgen.

Bij niet-immuungecompromitteerde patiënten leidt een derde vaccinatie met het coronavaccin van Pfizer ook tot extra antistoffen volgens het EMA. Voor het coronavaccin van Moderna wordt dit nog geëvalueerd. Ook de FDA buigt zich nog over het effect van een derde prik met dit vaccin. De FDA lijkt nog te twijfelen over het nut, aangezien de stijging in antilichamniveaus na de derde vaccinatie met Moderna beperkt is. Mogelijk hangt dit samen met al bestaande hoge antilichamniveaus na de eerste en tweede vaccinatie.

### Langetermijneffectiviteit

Opnieuw tonen diverse studies aan dat de bescherming tegen ernstige COVID-19 na vaccinatie met het vaccin van Pfizer hoog blijft, ook al nemen de antilichaamconcentraties en bescherming tegen infectie in de loop van de tijd af. In het vorige jaartal bespraken we al twee grote studies met deze conclusie. In de afgelopen 2 weken verschenen er nog 3 studies met dezelfde bevindingen. Een Israëlische studie toont aan dat de concentratie antilichamen na vaccinatie met name afneemt bij mannen, 65-plussers en immuungecompromitteerde personen. Het effect op ziekte is hier niet onderzocht.

Israëliisch onderzoek: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114583](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114583)

Een case-control studie uit Qatar toont aan dat de bescherming tegen COVID-19 afneemt vanaf één maand na de tweede dosis, maar dat de bescherming tegen ernstige COVID-19 gedurende zes maanden ongeveer 95% blijft.

Qatarees onderzoek: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114114](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114114)

En tot slot een Amerikaanse cohortstudie die aantoont dat zes maanden na vaccinatie de bescherming tegen ziekenhuisopnames als gevolg van de delta-variant 93% is. In deze studie nam de bescherming tegen infectie wel af.

Amerikaans onderzoek: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02183-8](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02183-8)

### Effectiviteit vaccinatie Europa

Door de vroegere start van de vaccinaties in Israël, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten zijn de meeste inzichten over de 'real-world' effectiviteit van de vaccinatiecampaagnes tot nu toe vooral uit die landen gekomen. Inmiddels komen er ook vanuit Europa steeds meer inzichten over de gevolgen van de grootschalige vaccinatie. Het European Centre for Disease Prevention and Control evalueert de effectiviteit van de vaccinatiecampaagne in 10 Europese landen. Uit de eerste interim-analyse blijkt een vaccin-effectiviteit van ongeveer 90%, wat vergelijkbaar is met de eerder gevonden effectiviteit in klinische studies en observationele onderzoeken uit de eerder genoemde landen.

ECDC: [www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-analysis-covid-19-vaccine-effectiveness-against-severe-acute-respiratory](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-analysis-covid-19-vaccine-effectiveness-against-severe-acute-respiratory)

### Levercirrose

mRNA-vaccins zijn ook effectief bij personen met levercirrose. Dat blijkt uit een cohortstudie met ruim 20.000 gevaccineerde Amerikaanse veteranen met levercirrose. Na de tweede vaccinatie was het risico op COVID-19 met 79% verlaagd ten opzichte van niet-gevaccineerden. De bescherming tegen ziekenhuisopnames als gevolg van COVID-19 was 100%.

Onderzoek: [www.jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2782121](http://www.jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2782121)

### Overig vaccinnieuws

Dan een aantal losse berichten met betrekking tot de coronavaccins. Pfizer heeft een aanvraag ingediend bij de FDA voor registratie van hun vaccin bij 5- tot 11-jarigen. Sanofi heeft in een persbericht bekend gemaakt dat een gecombineerd griep- en coronavaccin een vergelijkbare immunogeniciteit en veiligheid heeft als de individuele vaccins. CureVac heeft aangekondigd de ontwikkeling van hun mRNA-vaccin tegen COVID-19 te staken. Eerder werd al bekend dat het vaccin een teleurstellende effectiviteit van minder dan 50% had. Het rolling review door het EMA stopt hierdoor ook. In plaats van het huidige vaccin richt CureVac zich in samenwerking met GlaxoSmithKline op de ontwikkeling van een ander coronavaccin.

Persbericht: [www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-10-07-07-00-00-2309981](https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-10-07-07-00-00-2309981)

### Tot slot

Het eerstvolgende coronanieuws verschijnt over 2 weken, op vrijdag 30 oktober. Wilt u op de hoogte blijven van het geneesmiddelen-gerelateerde Coronanieuws? Abonneer u dan op ons YouTube-kanaal of de jaarnaalupdate op onze website.

[www.ivm.nl](https://www.ivm.nl)