

Infectieziekten

De lange en onzekere weg naar SARS-CoV-2-vaccins

Arts-onderzoeker Jaap Goudsmit (verbonden aan Amsterdam UMC en Harvard University Boston) vindt er geen doekjes om: de als veelbelovend beschouwde SARS-CoV-2-vaccins die in ontwikkeling zijn, zouden wel eens kunnen tegenvallen. Bovendien is het een gigantische uitdaging om zelfs met een effectief vaccin de groepsimmunitet te bereiken die met eerdere maatregelen onhaalbaar bleek.



FOTO: JULIE BLIK

Jaap Goudsmit, arts-onderzoeker, verbonden aan Amsterdam UMC en Harvard University Boston

In de discussie over de ontwikkeling van een SARS-CoV-2-vaccin worden doorgaans vijf kanshebbers als meest interessant naar voren geschoven: University of Oxford + AstraZeneca, BioNtech + Pfizer, Moderna, Janssen + Johnson & Johnson en Sanofi + GSK. Goudsmit voegt daar in de loop van het interview Novavax en Sinovac aan toe. Maar hij zegt ook: "Die vaccinontwikkeling is een 'balancing act' waarmee grote risico's gemoeid zijn en waarvan we veel te hoge verwachtingen hebben."

Een opmerking die een gedegen achtergrond verdient en Goudsmit geeft die graag: "Dat onze verwachtingen niet te hooggespannen mogen zijn, is niet zo verwonderlijk als je bedenkt dat 90% faalt en vaker vanwege veiligheidsredenen dan vanwege gebrek aan effectiviteit. Ook wordt een vaccin vaak al in de preklinische fase veelbelovend genoemd, terwijl het falen altijd in de klinische fase wordt gezien. Na een succesvolle fase III-trial, die veiligheid en effectiviteit aantoont, duurt het vaak zelfs nog jaren voordat het vaccin iedereen bereikt voor wie het bedoeld is. Daar komt nog bij dat een keuze moet worden gemaakt of je alleen de groep met het hoogste risico op ziekte, de ouderen, van plan bent te vaccineren, of ook de groep die het virus verspreidt. Dit lijkt bij SARS-CoV-2 een groot dilemma, immers: het virus houdt de epidemie in stand via de verspreiding onder 20- tot 60-jarigen, terwijl de 80-jarigen het meeste te lijden hebben van het virus."



Redactioneel

Infectiologen en de NVII in coronatijd

Voor de maatschappij en haar individuen was de afgelopen periode zwaar. Ernstig zieke mensen, oversterfte, thuisonderwijs, middelbare scholieren die geen eindexamen konden doen, ouderen alleen in verpleeghuizen en dreigende werkloosheid voor een grote groep de aankomende jaren.

Hoe is het de internist-infectiologen vergaan? We hebben erg hard gewerkt, waren prominent aanwezig in het OMT, namen de leiding in ziekenhuizen en er zijn en waren veel dankbare patiënten.

Eén groot goed is de toegenomen saamhorigheid. Er werden veel berichten en ervaringen uitgewisseld op de Siilo-app, we belden elkaar voor hulp en advies. Er waren vacatures, die niet vervuld konden worden. De NVII heeft ervoor gezorgd dat veel leden werden ingezet voor de diverse richtlijncommissies, webinars en beoordelingscommissies. En eind juni werd ook Suriname geholpen. Zijn er ook punten die we beter kunnen doen? Ik denk het wel.

Allereerst zijn we als beroepsgroep, die vooraan staat bij de zorg voor patiënten, te weinig in het nieuws geweest. Maar hoe belangrijk is dat, kun je je afvragen. Ik denk dat we dit – voor de emancipatie van ons beroep als internist-infectioloog – niet moeten onderschatten. Wat ik persoonlijk echter veel belangrijker vind, is het feit dat we niet in staat zijn gebleken om samen een onderzoeksagenda uit te werken. We hebben een paar duizend patiënten behandeld met (hydroxy)chloroquine, middelen waarvan we nu denken dat ze niet werken. We hebben onze patiënten wel blootgesteld aan de potentiële bijwerkingen. Ja, hoor ik u zeggen, we hebben dit op goede gronden gedaan. Het stond in de richtlijn, er waren in vitro data, er waren wat gegevens uit de SARS-CoV-1-periode en niet voor niets heeft China het in hun behandelrichtlijn opgenomen. Ook is er mooi fase I-onderzoek gedaan door onze collegae uit Nijmegen, maar als we over een paar jaar terugkijken, zal blijken dat er maar weinigen van ons hebben

bijgedragen aan de bewijsvoering rond de optimale behandeling van SARS-CoV-2. En behandeling is nu juist ons fort.

Ik pleit er dus voor een onderzoeksplatform te creëren of in een platform te participeren, bijvoorbeeld REMAP-(CAP), waar we bij een nieuwe uitbraak kunnen testen of door ons bedachte therapieën werken. Ik ben geen voorstander van centrale regie van studies door instanties, waar geen behandelaren in participeren. Internist-infectiologen moeten nauw betrokken worden bij beleidsvorming rond de patiëntengroepen waar wij primair verantwoordelijk voor zijn, uiteraard in samenspraak en met betrokkenheid van andere specialisten.

Nu maken buitenlandse groepen goede sier met deze in Nederland ontwikkelde methode. Dit zou iets zijn waar wij als beroepsgroep vertegenwoordigd in de NVII aan moeten werken om klaar te zijn voor de toekomst.

Prof. dr. Andy Hoepelman, internist-infectioloog, UMC Utrecht

De lange en onzekere weg naar SARS-CoV-2-vaccins 1

Redactioneel: 'Infectiologen en de NVII in coronatijd' 1

Top-publicaties



6

Amsterdamse aanpak bij acute hiv succesvol



9

Ebolavaccin effectief bij kinderen, adolescenten en volwassenen



11

Column Bousema

13

Aspergillose, een ernstige complicatie van COVID-19: lessen uit het zuiden



13

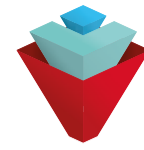
Coronavirus brengt digitale zorg in stroomversnelling



14

Agenda

15



BIKTARVY▼

bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/
tenofovirafenamide 25mg tabletten

HET MOOIE VAN VOORUITZIEN

BIKTARVY® draagt bij aan een duurzaam* behandelresultaat.^{1,2}



144-WEEKS-DATA
NU BESCHIKBAAR¹

BIKTARVY® combineert de INSTI bictegravir met Descovy▼ (FTC/TAF), een in de richtlijn aanbevolen** dubbele NRTI-backbone.^{1,4}

BIKTARVY® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv-1) zonder huidige of eerdere aanwijzingen van virale resistentie tegen de klasse van integraseremmers, emtricitabine of tenofovir.¹



* Duurzame ART wordt gedefinieerd² als ART die het optreden van behandelingsresistente mutaties voorkomt of vertraagt, die ervoor zorgt dat het aantal CD4 T-cellen toeneemt of stabiliseert en daardoor klinische meerwaarde oplevert. In klinische fase 3 studies (t/m 144 weken) heeft Biktaryv deze resultaten laten zien.¹ In de DHHS-richtlijnen wordt Biktaryv aangemerkt als een behandeling met 'demonstrated durable virologic efficacy'.²

** De nationale HIV behandelrichtlijn van de NVHB is gebaseerd op de Amerikaanse DHHS-richtlijnen.³ De FTC/TAF backbone heeft in de DHHS-richtlijnen "Rating of Recommendation: A=Strong" en "Rating of Evidence: I=Data from randomized controlled trials".²

ART, antiretrovirale therapie; BIC, bictegravir; FTC, emtricitabine; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; TAF, tenofovirafenamidefumarate.

▼ Dit product is onderworpen aan aanvullende monitoring. Zie voor meer productinformatie en referenties elders in deze uitgave.

Grote vraagtekens

Kernpunt is waar een virus wordt toegediend en wat ermee moet worden bereikt. "Bij een uitbraak wil je idealiter dat na een enkele injectie genoeg afweer wordt opgewekt die voor maanden beschermt", zegt Goudsmit. "Dit zorgt ervoor dat de epidemie verdwijnt als groepsimmunitet is bereikt. Dan moet het vaccin er vroeg in de epidemie zijn. Dat is al niet zo bij de huidige SARS-CoV-2-epidemie. Als je de tweede of derde golf wilt voorkomen of het terugkeren van het virus, is langdurige bescherming het doel en vaak kan dit alleen worden bereikt met een zogeheten 'prime-boost vaccin'. Het nadeel daarvan is weer dat het na het eerste shot niet voldoende bescherming biedt en dat

langdurige bescherming van jaren in plaats van maanden het best wordt opgewekt bij een schema van bijvoorbeeld vaccinatie op moment nul en herhaling na één en drie of

De ontwikkeling van een vaccin heeft twee elementen, legt Goudsmit uit, die beiden van essentieel belang zijn: veiligheid en effectiviteit. Voor het tweede is een diermo-

"Zelfs na een succesvolle fase III-trial duurt het vaak nog jaren voordat het vaccin iedereen bereikt voor wie het bedoeld is"

zes maanden. Dat vraagt weer meer vaccinoseringen, met als gevolg dat de productie meer vraagt en langer duurt en het vaccin dunder wordt."

del nodig. Bij het nieuwe coronavirus lijkt het hamstermodel het best, gevolgd door een frettenmodel net als bij griep en een apenmodel om naast effectiviteit de dosis →

CBG: veiligheid ook met verkorte procedure niet in het geding

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is vertegenwoordigd in de European Medicines Agency (EMA). "We adviseren farmaceutische bedrijven over de bewijsvoering uit onderzoek die nodig is om een registratietraject te kunnen starten", vertelt Leonoor Wijnans, senior beoordelaar en vaccinexpert bij het CBG, "ook als het gaat om SARS-CoV-2-vaccins. We doen dit nu in een veel vroeger stadium dan normaal. Ook overleggen we nu met autoriteiten van over de hele wereld. Dit doen we om overeenstemming te bereiken over welke data bedrijven minimaal moeten indienen voordat we de veiligheid en werkzaamheid van de vaccins goed kunnen beoordelen. Normaal duurt een registratietraject bij de EMA 210 dagen, die tijd is nodig om de noodzakelijke procedures te doorlopen. In het kader van de coronacrisis hebben we die tijd nu verkort voor aanvragen die betrekking hebben op de ontwikkeling van SARS-CoV-2-vaccins. Dit kunnen we doen door volledige prioriteit te geven aan dit onderwerp en andere aanvragen dus even wat meer op de achtergrond te plaatsen. We zien heel veel ontwikkeling op dit gebied. Een aantal bedrijven verricht onderzoek in fase I/II en een paar bedrijven in fase III."

"Op de zorgvuldigheid van het traject heeft de versnelde procedure geen invloed"

De kop boven een recent artikel in het *Journal of the American Medical Association* luidt: *Developing a SARS CoV-2 vaccine at warp speed*.¹ Wat betekent dit voor de zorgvuldigheid van het proces dat moet worden doorlopen voor die ontwikkelings-



Leonoor Wijnans, senior beoordelaar en vaccinexpert bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)

procedure? "Op de zorgvuldigheid van het traject heeft de versnelde procedure geen invloed", stelt Wijnans. "Wij werken net als we altijd doen", zegt ze. "Het zijn de farmaceutische bedrijven die voor zichzelf grote risico's nemen door in hun vaccinontwikkeling grote stappen te zetten. Beslissingen worden al genomen voordat data binnen zijn. Er vindt al productie plaats voordat de veiligheid en effectiviteit zijn aangetoond. Die snelheid is nodig, gelet op de wereldwijde omvang van het probleem. Maar de EMA doet geen concessies aan de eisen die zij stelt op het gebied van de veiligheid van vaccins. Dus mocht in de loop van de procedure blijken dat die veiligheid niet kan worden gewaarborgd, dan is het bedrijf zijn investering kwijt. De veiligheid voor de mensen die uiteindelijk het vaccin moeten gaan krijgen, blijft dus gewaarborgd."

Verkorte Productinformatie Biktarvy[®]

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
SAMENSTELLING: bictegravir, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofovirafenamidofumarate, overeenkomend met 25 mg tenofovirafenamide.
FARMACEUTISCHE VORM: filmomhulde tablet. **INDICATIES:** Biktarvy is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met humaan immunodeficiëntievirus 1 (HIV-1) zonder huidige of eerdere aanwijzingen van virale resistentie tegen de klasse van integraseremmers, emtricitabine of tenofovir. De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties. **DOSERING:** Eén tablet, eenmaal daags in te nemen met of zonder voedsel. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd, fijngemaakt of doorgebroken. **Ouderen:** Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Biktarvy bij patiënten van 65 jaar of ouder. Geen dosisaanpassing noodzakelijk. **Nierfunctiestoornis:** Geen dosisaanpassing bij een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml/min. Niet starten bij een geschatte CrCl < 30 ml/min. **Leverfunctiestoornis:** Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Biktarvy noodzakelijk. Biktarvy is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); daarom wordt Biktarvy niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. Biktarvy mag niet gelijktijdig worden toegediend met rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen. **Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en het hepatitis B- of C-virus (HBV, HCV):** Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Biktarvy bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv-1 en het hepatitis C-virus (HCV). Stoppen van de behandeling met Biktarvy bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV die stoppen met de behandeling zowel door middel van klinisch vervolgonderzoek als door laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden. **Leverziekte:** De veiligheid en werkzaamheid van Biktarvy bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening zijn niet vastgesteld. **Gewicht en metabole parameters:** Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosepiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. **Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero:** nucleos(t)ideanalogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties; hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine; bij hiv-negatieve zuigelingen die in utero en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd, voornamelijk in schema's met zidovudine; zie verder SmPC. **Immuunreactivingsyndroom:** Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. **Auto-immuunreactivingsyndroom (zoals de ziekte van Graves en auto-immunhepatitis)** zijn ook gemeeld in het kader van immuunreactivering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is niet erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het

starten van de behandeling optreden. **Opportunistische infecties:** Patiënten moeten geïnformeerd worden dat Biktarvy of welke andere antiretrovirale therapie de hiv-infectie niet geneest en dat zij nog altijd opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-infectie kunnen ontwikkelen. **Osteonecrose:** Gevallen van osteonecrose zijn vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen. **Nefrotoxiciteit:** Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties vanwege dosering met tenofovirafenamide kan niet worden uitgesloten. **Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen:** Bepaalde geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend met Biktarvy, zie SmPC. Biktarvy mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen. **INTERACTIES:** Biktarvy mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die tenofovirafenamide, tenofovirdisoproxil, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten, die gebruikt worden voor de behandeling van een HBV-infectie. Voor volledige en gedetailleerde informatie omtrent interacties zie SmPC. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING: Zwangerschap:** Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van bictegravir en tenofovirafenamide bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) duidt erop dat emtricitabine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Biktarvy mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide noodzakelijk maakt. **Borstvoeding:** Biktarvy mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. **Vruchtbaarheid:** Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid van Biktarvy bij de mens. **BEÏNVOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Patiënten dienen ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met de componenten van Biktarvy. **BIJWERKINGEN: vaak:** depressie, ongewone dromen, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, vermoeidheid; **soms:** anemie, suïcidaal gedrag, angst, slaapproblemen, braken, abdominale pijn, dyspepsie, flatulentie, hyperbilirubinemie, angio-oedeem, huiduitslag, pruritus, urticaria, artralgie. Zie ook de SmPC. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** antiviraal middel voor systemisch gebruik; antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatietherapiepreparaten, ATC-code: J05AR20. **AFLEVERSTATUS:** U.R. **PRIJS:** Zie Z-index **VERGOEDING:** Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/18/1289/001-002 **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences Ireland UC, Ierland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam **DATUM:** Deze tekst is het laatst herzien in januari 2020. NL-HIV-2019-12-0001. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

Referenties:

1. Biktarvy[®]. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). 2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> Section accessed April 3, 2020. 3. Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). www.nvhb.nl/RichtlijnHIV. Accessed on April 3, 2020 via <http://www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/>. 4. Descovy[®]. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).



MedNet

ISSN 2666-6154
Augustus 2020 / vol. 8 / nr. 3

Wetenschappelijke adviesraad
Dr. J.E. Arends, internist-infectioloog UMC Utrecht, dr. M.I. Blonk, ziekenhuisapotheker Ziekenhuisgroep Twente, locatie Almelo en Hengelo, prof. dr. A.I.M. Hoepelman, internist-infectioloog UMC Utrecht, dr. J.F.G.M. Meis, arts-microbioloog Canisius Wilhelmina ziekenhuis, dr. J.C. Rahamat-Langendoen, arts-microbioloog Radboudumc Nijmegen, dr. M. van der Valk, internist-infectioloog AMC Amsterdam

Aan dit nummer werkten mee
Dr. S. Claessens, dr. J.H. van Dierendonck, drs. D. Dresden, drs. K. Vermeer, drs. F. van Wijck

Redactie
Springer Healthcare
Drs. R.B. Mouton-Verschoor
Postbus 246
3990 GA Houten
Telefoonnummer 030-6383698
info@mednet.nl

Uitgever en advertenties
Springer Healthcare
Annette Adriaanse, afdeling Traffic
Telefoonnummer 030-6383712
E-mail traffic@bsl.nl

Abonnementen
Voor Nederland en België aanmelden via de uitgever:
€ 99,00 en € 168,00 per jaar, ex 9% BTW

Adreswijzigingen
Tel. 035-6955355,
nl.onekey@iqvia.com

Opmaak
Pre Press Media Groep, Zeist

Drukkerwerk
Wilco BV, Meppel

MedNet Infectieziekten is een multimediaal concept dat de specialist en andere geïnteresseerden middels vak- en congresnieuws snel op de hoogte brengt van belangrijke ontwikkelingen binnen het vakgebied. MedNet Infectieziekten biedt u wekelijks nieuws, een tweemaandelijks e-nieuwsbrief, congres e-nieuwsbrieven, video-updates en de krant MedNet Infectieziekten. Via een gedrukte krant en een e-nieuwsbrief bent u snel bij. De krant MedNet Infectieziekten verschijnt vijf maal per jaar en wordt kosteloos toegezonden aan internist-infectiologen, arts-assistenten, medisch microbiologen en ziekenhuisapothekers.

Disclaimer
MedNet Infectieziekten bestaat grotendeels uit bijdragen van wetenschapsjournalisten. Noch de redactie, noch de wetenschappelijke adviesraad, noch de uitgever van MedNet Infectieziekten kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze uitgave. Voor de meningen en beweringen die deel uitmaken van gesigneerde artikelen zijn alleen de vermelde auteurs en commentatoren verantwoordelijk. In (artikelen op basis van) vraaggesprekken is de geïnterviewde verantwoordelijk voor zijn uitingen. De verantwoordelijkheid voor de inhoud van de advertenties en de mededelingen met een commercieel karakter ligt bij de adverteerder. Interviews of artikelen binnen rubrieken als korte berichten, congresnieuws en referaten kunnen tot stand komen met een educational grant van een farmaceutisch bedrijf. Indien dit het geval is, wordt het expliciet vermeld. Artsen die informatie uit de artikelen in de praktijk brengen, worden geacht vooraf de juistheid ervan te hebben gecontroleerd. De aansprakelijkheid voor medische handelingen die voortkomen uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.

Transparantie
Om transparantie te bieden in eventueel conflicterende belangen verwijzen we naar www.transparantieregister.nl

Copyright
©2020, Springer Healthcare
Overname van tekst of foto's uit MedNet Infectieziekten of gedeelten daarvan, is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.

Springer Healthcare

te bepalen en de veiligheid bij mensen te voorspellen. Goudsmit: "Van alle vaccins die nu het snelst worden ontwikkeld, is er maar één dat op exact dezelfde manier wordt gemaakt als een vaccin dat al op de markt is, dat van Janssen Vaccines, een dochtermaatschappij van Johnson & Johnson. Er is net een ebolavaccin goedgekeurd in de EU, gebaseerd op de Advac-vector gemaakt met behulp van een humane cellijn. Dit vaccin is op duizenden mensen in Afrika getest en veilig bevonden."

Forse problemen

Er zijn nog vier extra problemen die overwonnen moeten worden en die volgens Goudsmit niet ongenoemd mogen blijven: ten eerste de zogeheten antistofafhankelijke versnelling van de infectie en ten tweede het muteren van het virus, zoals we dat bij griep zien. Het derde probleem betreft het snel weer verdwijnen van de bescherming, omdat de antistoffen maar kort blijven circuleren in het bloed en geen goed immuungeheugen wordt opgebouwd. En het vierde probleem ten slotte is het feit dat de afweerontwikkeling verslechtert op oudere leeftijd. "Als het vaccin niet genoeg antistoffen opwekt die beschermen, kunnen zulke antistoffen ook de infectieverspreiding versnellen of de ziekte verergeren, iets wat we bij dengue zien", vertelt Goudsmit. "Ook

"Het is met die vaccins nog geen gelopen race"

kan de effectiviteit van het vaccin omlaag gaan en zelfs helemaal verdwijnen doordat het virus verandert tijdens de verspreiding. Dit kan leiden tot zogeheten 'escape-mutations' en kan ervoor zorgen dat het vaccin nog wel werkt tegen het virus dat de eerste golf veroorzaakte, maar niet meer bij de tweede golf. Dit is iets wat we bij griep zien. Recentelijk is ook nog eens bij SARS-CoV-2 aangetoond wat we ook gezien hebben bij de goedaardiger coronavirussen die alleen maar een koutje veroorzaken: de bescherming na infectie duurt maar een paar maanden en dat kon ook wel eens bij een vaccin zo zijn. Op oudere leeftijd komen vaak infecties uit de jeugd weer terug vanwege verslechterde afweer, dit zien we bij pneumokokken, pneumonie en kinkhoest. Door die verslechterde afweer kan de afweer die een vaccin oproept ook matig zijn en dit zien we ook bij griep. Kortom: het is met die vaccins geen gelopen race."

Zie het kader 'De top vijf, plus twee' op de volgende pagina voor een overzicht van de meest veelbelovende kandidaat-vaccins.

Referenties

1. O'Callaghan, KP, Blatz AM, Offit PA. Developing a SARS-CoV-2 Vaccine at Warp Speed. JAMA. Published online July 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12190
2. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/vaccins>
3. <https://www.knvm.org/vaccinologie/covid-19>
4. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [klik vervolgens op blauwe knop download]

Drs. F. van Wijck, wetenschapsjournalist



GILEAD

Creating Possible



**BLIJF
GEÏNFORMEERD**



NL-HIV-2020-07-0003

Meld u in één minuut aan voor onze updates.
Scan de QR code of ga naar onze aanmeldpagina:
gilead-nederland.nl/consent-corporate

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam
www.gilead.com

De top vijf, plus twee

Overall in de wereld wordt onderzoek gedaan naar vaccins tegen het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2, meldt het RIVM op haar website.² Dat is niet overdreven, want in totaal zijn meer dan 100 vaccins in ontwikkeling. De World Health Organization heeft een 'draft landscape' opgesteld van 21 kandidaatvaccins die in het stadium van klinische evaluatie verkeren, te downloaden via haar website. Het document vermeldt de naam van de organisatie, het platform en het type kandidaatvaccin. Ook vermeldt het de status van de klinische evaluatie. Het document krijgt wekelijks een update.³

De Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie (KNVM) biedt op haar website een overzicht van de vaccins waaraan wordt gewerkt en geeft ook hiervan een wekelijkse update.⁴ Als meest veelbelovende kandidaten benoemt ze de vaccins in ontwikkeling van University of Oxford + AstraZeneca, BioNtech + Pfizer, Moderna, Janssen + Johnson & Johnson en Sanofi + GSK.

University of Oxford + AstraZeneca

De KNVM omschrijft dit ontwikkelplan als "een van de meest ambitieuze". Dat het voor de twee samenwerkingspartners mogelijk is om snel stappen te zetten in de ontwikkeling, is te danken aan het feit dat wordt voortgebouwd op een eerder vaccin tegen MERS dat gebaseerd is op een chimpansee adenovirus platform. Op 13 mei maakte de University of Oxford de resultaten bekend van inenting met het vaccin van resusapen, die vervolgens met het SARS-CoV-2-virus werden geïnfecteerd. De apen bleken in staat virusdeeltjes te produceren, aangetroffen in de neus. Ook werden sommige apen kortademig. Het vaccin bleek wel in staat de ontwikkeling van longontsteking te voorkomen. Of het bij mensen complete immuniteit zal veroorzaken, is nog onduidelijk. Een eerste proef bij ruim 1000 Britse vrijwilligers toonde een positief resultaat: de inenting geeft wei-

nig bijwerkingen en wekt beschermende neutraliserende antistoffen en T-cellen op. De komende maanden wordt het getest op vrijwilligers in Engeland, Brazilië en Zuid-Afrika. AstraZeneca hoopt nog dit jaar honderden miljoenen doses van het vaccins te kunnen aanleveren.



BioNtech + Pfizer

Dit bedrijf gebruikt zijn kennis met mRNA-vaccins voor kanker en infectieziekten om een SARS-CoV-2-vaccin te ontwikkelen, in samenwerking met Pfizer. Een fase I/II-studie onder 45 vrijwilligers met 2 doses 10 of 30 µg wordt omschreven als "zeer hoopvol", al zijn er wel bijwerkingen als milde koorts of pijn op de injectieplaats. Bij een fase II klinische studie in de Verenigde Staten worden 30.000 patiënten betrokken. Pfizer hoopt het vaccin al in oktober onder 'emergency use' beschikbaar te hebben en in 2021 honderden miljoenen doses te kunnen produceren.

Moderna

Moderna was al vergevorderd met de ontwikkeling van een vaccin tegen het coronavirus MERS, toen de noodzaak van de ontwikkeling van een vaccin tegen SARS-CoV-2 zich aandiende. Nadat Chi-

nese onderzoekers de genetische sequentie van het virus hadden gepubliceerd, kostte het het bedrijf slechts twee dagen om zijn mRNA-273-vaccin te ontwerpen, een mRNA-vaccin dus. De bedoeling is een vaccin in twee doses beschikbaar te krijgen, een initiële doses en vervolgens

zijn, zou het vaccin er begin 2021 kunnen zijn om er vervolgens op termijn meer dan een miljard van te kunnen produceren. De inschatting nu is dat dit vaccin minder goed werkzaam zal zijn in de regio's Sub-Sahara-Afrika en zuidoost Azië.

Sanofi + GSK

Sanofi ontwikkelde een antigeen op basis van recombinant DNA-techniek. Dit antigeen is een exacte genetische match met proteïnen die zich aan de oppervlakte van het virus bevinden. GSK beschikt over een adjuvanstechniek waarmee de hoeveelheid vaccin die per dosis nodig is kan worden verlaagd, zodat meer doses kunnen worden geproduceerd.

Novavax en Sinovac

Dan zijn er nog de vaccinontwikkelingen van Novavax en Sinovac, waarnaar Goudsmit verwijst. Het biotechbedrijf Novavax ontwikkelt 'next generation'-vaccins voor infectieziekten. Als vaccin voor SARS-CoV-2 gaat het uit van NVX-Cov2373, een stabiel perfusieproteïne. In de fase I/II klinische studie zijn 130 gezonde vrijwilligers geïncludeerd. In fase I gaat het om het bepalen van de immunogeniciteit en veiligheid. Het fase II-deel is gericht op immuniteit, veiligheid en ziektereductie. Het Chinese Sinovac heeft inmiddels de fase I/II-studie achter de rug. Het fase II-deel – waarbij 600 gezonde vrijwilligers werden geïncludeerd – liet in 90% van de gevallen 14 dagen na vaccinatie de gewenste immunerespons zien. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een geïnactiveerd virus, in tegenstelling tot de meeste andere bedrijven die werken met 'next generation'-platforms die DNA of RNA van het nieuwe virus gebruiken. Fase III-onderzoek moet aantonen of neutraliserende antilichamen in staat zijn mensen tegen het virus te beschermen en zo ja, tot welk niveau dan.

Dit kader is bijgewerkt tot de stand van zaken zoals deze op het moment van drukken (31 juli) bekend was.

een booster. De fase I-studie, inmiddels afgerond, toont in een kleine studiepopulatie resultaten die positief genoeg waren om fase II klinische studies te kunnen starten. Aan de fase III-studie zullen 30.000 personen deelnemen en het bedrijf verwacht in de herfst onder 'emergency use' een vaccin beschikbaar te hebben. In 2021 verwacht het een miljard vaccins te kunnen produceren.

Janssen + Johnson & Johnson

Dit bedrijf (Janssen is een onderdeel van Johnson & Johnson) gebruikt voor de ontwikkeling van zijn vaccin het al eerder in de strijd tegen ebola gebruikte adenovirus-26 platform. Op 27 juli meldde Janssen dat ze, eerder dan verwacht, begonnen zijn met fase I/II klinische studies, met vrijwilligers in de VS en België. In september zal waarschijnlijk gestart worden met fase III-studies. Als de resultaten goed

Meta Roestenberg ontvangt Heineken Young Scientists Award

De KNAW heeft de Heineken Young Scientists Award 2020 in het domein Medical/Biomedical Sciences toegekend aan Meta Roestenberg, inter-

nist-infectioloog in het LUMC, voor haar onderzoek naar de ontwikkeling van een malariavaccin.

Samen met Nijmeegse collega's ontwikkelde Roestenberg een kandidaatvaccin met genetisch gemanipuleerde malaria-parasieten. Hierdoor kunnen de parasieten zich niet goed ontwikkelen in het lichaam. Bovendien kan de geïnfecteerde persoon geen nieuwe muggen besmetten, die de ziekte weer verder kunnen verspreiden. Het kandidaatvaccin van Roestenberg en collega's is het eerste genetisch gemodificeerde vaccin ter wereld. De komende jaren zal zij het vaccin verder optimaliseren.

Bron: LUMC



MedNet Infectieziekten

mednet.nl/infectieziekten

Haal meer uit MedNet & vergroot uw medische vakkennis

Geniet via mednet.nl van onbeperkt toegang tot Nieuws & Nascholing

→ Ga naar mednet.nl/infectieziekten

MedNet is onderdeel van Springer Healthcare

Posaconazol-spiegel geassocieerd met pseudohyperaldosteronisme

Posaconazol is geassocieerd met secundaire hypertensie en hypokaliëmie, passend bij pseudohyperaldosteronisme, en de ontwikkeling daarvan is geassocieerd met hogere posaconazol-concentraties in serum, een hogere leeftijd en hypertensie op baseline. Dat schrijven Zwitserse onderzoekers in *Clinical Infectious Diseases*.

Posaconazol-tabletten worden goed verdragen en zijn effectief als profylaxe en behandeling van aspergillose, mucormycose en andere invasieve schimmelinfecties. Hoewel gevallen van posaconazol-geïnduceerd pseudohyperaldosteronisme (PIPH) zijn gemeld, is de associatie met de posaconazol-spiegel niet eerder onderzocht. In deze retrospectieve observationele single-centerstudie werd het optreden van PIPH onderzocht bij poliklinische patiënten die gingen starten met posaconazol-tabletten en daarnaast werden verschillen geëvalueerd in posaconazol-concentraties in serum en klinische kenmerken tussen patiënten met en zonder PIPH.

Van de 69 patiënten die werden geïnculdeerd, voldeden er 16 (23,2%) aan de definitie van PIPH. Patiënten met PIPH waren significant ouder (61,1 vs. 44,7 jaar; $p = 0,007$)

en hadden vaker hypertensie voorafgaand aan het starten van posaconazol (68,8% vs. 32,1%; $p = 0,009$). Patiënten met PIPH hadden een significant hogere mediane posaconazol-spiegel in serum dan patiënten zonder PIPH (3,0 vs. 1,2 $\mu\text{g/ml}$; $p \leq 0,0001$). Er werd een positieve correlatie gevonden tussen de serum posaconazol-spiegel en veranderingen in systolische bloeddruk ($r = 0,37$; $p = 0,01$), een negatieve correlatie tussen serum posaconazol-spiegels en veranderingen in serumkalium ($r = -0,39$; $p = 0,006$) en een positieve correlatie tussen de serum posaconazol-spiegel en serum 11-deoxycortisol ($r = 0,69$; $p < 0,0001$).

Nguyen MH, Davis MR, Wittenberg R, et al. Posaconazole Serum Drug Levels Associated With Pseudohyperaldosteronism. *Clin Infect Dis*. 2020;70:2593-8.

PICS na polytrauma: een zeldzaam syndroom met ernstige gevolgen

Volgens onderzoekers van het UMC Utrecht is er behoefte aan een betere definitie van 'persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome' (PICS) en aan betere markers om patiënten met PICS te kunnen identificeren.



Door verbetering in de klinische zorg voor traumapatiënten is de mortaliteit door verbloeding en inflammatoire complicaties gedaald. Dit heeft geleid tot een toename van de gemiddelde verblijfsduur op de intensive care en dus een stijging van het aantal traumapatiënten met chronic critical illness (CCI), een toestand die wordt gekenmerkt door langdurige intensieve zorg. Sommige CCI-patiënten hebben een disproportioneel traag herstel en lijden aan terugkerende infecties, een syndroom dat wordt beschreven als persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS), niet te verwarren met het post intensive care syndroom. Het doel van de hier beschreven studie was om de incidentie van PICS in een level 1-traumacentrum te onderzoeken en om potentiële markers te beoordelen om PICS-patiënten in deze populatie te identificeren.

In totaal werden 78 traumapatiënten met een ic-verblijf ≥ 14 dagen (CCI-patiënten) tussen

2007 en 2017 retrospectief geïnculdeerd. Binnen deze groep werden PICS-patiënten op twee manieren geïdentificeerd: 1) het klinische beloop (≥ 3 infectieuze complicaties) en 2) op basis van CRP en lymfocyten, beide in combinatie met bewijs voor toegenomen katabolisme. De incidentie van PICS was 4,7 per 1000 multitraumapatiënten. De sensitiviteit en specificiteit van de laboratoriummarkers was respectievelijk 44 en 73%. PICS-patiënten hadden een langer verblijf in het ziekenhuis (mediaan 83 vs. 40 dagen; $p < 0,001$) en hadden significant meer chirurgische ingrepen nodig (mediaan 13 vs. 3; $p = 0,003$) dan andere CCI-patiënten. 13 PICS-patiënten ontwikkelden sepsis (72%) en 12 patiënten (67%) werden ten minste 1 keer opnieuw opgenomen vanwege een infectie.

Hesselink L, Hoepelman RJ, Spijkerman R, et al. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) After Polytrauma: A Rare Syndrome With Major Consequences. *J Clin Med*. 2020;9:191.

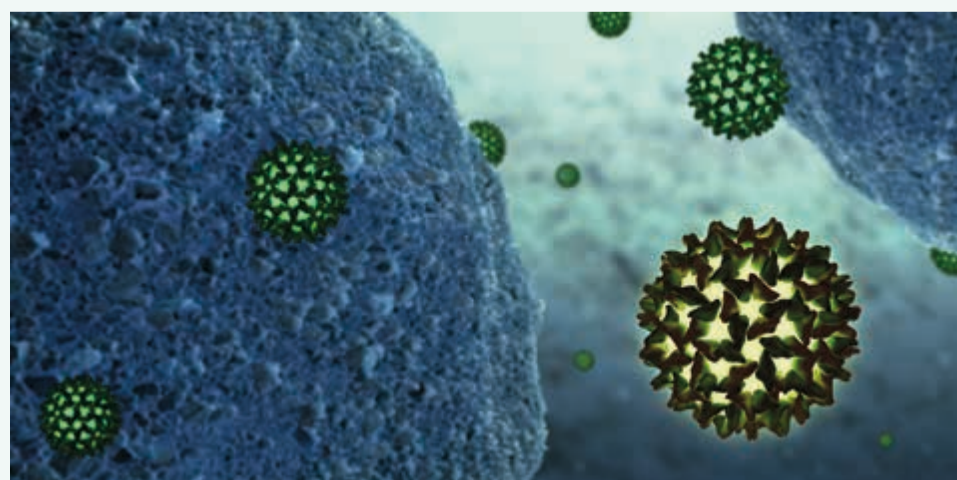
Statinegebruik en risico op hepatocellulair carcinoom bij patiënten met chronische hepatitis B

Koreaanse onderzoekers schrijven in *Hepatology* dat het gebruik van statines is geassocieerd met een verlaagd risico op de ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom bij patiënten met een chronische HBV-infectie. Deze bevindingen suggereren dat statines een chemopreventieve rol kunnen spelen in deze populatie.

De resultaten van verschillende observationele studies suggereren dat het gebruik van statines zou kunnen leiden tot een verlaging van het risico op hepatocellulair carcinoom (HCC). Dit effect is echter nog niet uitgebreid bestudeerd bij patiënten met een chronische HBV-infectie. In deze retrospectieve cohortstudie werd dan ook bij 7713 patiënten met chronische hepatitis B de associatie tussen statinegebruik en het risico op HCC onderzocht, waarbij werd gecorrigeerd voor belangrijke potentiële risicofactoren, waaronder levercirrose, serum HBV DNA en antivirale behandeling. Het primaire eindpunt was de ontwikkeling van HCC. Patiënten die tijdens de follow-upperiode ten minste 28 cumulatieve dagelijkse doses statines gebruikten, werden gedefinieerd als statinegebruikers ($n = 713$). Tijdens een mediane follow-up van 7,2 jaar (0,5-9,9) ontwikkelden 702 patiënten een

HCC (9,1%). Het gebruik van statines was geassocieerd met een lager risico op HCC (gecorrigeerde HR 0,36; 95%-BI 0,19-0,68; gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cirrose, diabetes, hypertensie, serum ALAT, cholesterol, HBV DNA, antivirale behandeling en antiplaatjetherapie). Het waargenomen voordeel van statinegebruik was dosisafhankelijk met een gecorrigeerde HR van 0,63 (0,31-1,29); 0,51 (0,21-1,25); 0,32 (0,07-1,36) en 0,17 (0,06-0,48) voor patiënten met een statinegebruik van respectievelijk 28-365; 366-730; 731-1095 en > 1095 cumulatieve dagelijkse doses. In een subgroepanalyse werd het verband tussen statinegebruik en een verlaagd risico op HCC waargenomen in alle vooraf gespecificeerde subgroepen.

Goh MJ, Sinn DH, Kim S, et al. Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2020;71:2023-32.



Verwacht voordeel van hogere effectiviteit en dekkinggraad griepvaccin in de VS

Kleine verbeteringen in de effectiviteit en dekkinggraad van het griepvaccin zouden kunnen leiden tot een substantiële verlaging van de ziektelast door influenza in de Verenigde Staten. Dat schrijven onderzoekers van de CDC in *Clinical Infectious Diseases*. Verbeteringen in de effectiviteit zouden de grootste impact hebben op het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames bij volwassenen ≥ 65 jaar en een verhoging van de vaccinatiegraad zou het grootste effect hebben op het verminderen van ziekte bij personen van 18-49 jaar.

Het doel van de studie was om de omvang van met influenza geassocieerde ziekte te kwantificeren die voorkomen zou kunnen worden door gerichte verbetering van de vaccineffectiviteit (VE) en de vaccinatiegraad (VC). De onderzoekers gebruiken een wiskundig model om voor 3 griepseizoenen (2011-12, 2015-16 en 2017-18) te beoordelen hoeveel extra influenzagerelateerde ziekten en ziekenhuisopnames hadden kunnen worden voorkomen door een absolute toename van 5% in de VE of de VC of door het bereiken van 60% VE of 70% VC. Daarbij werd rekening gehouden met schattingen van de hoeveelheid al voorkomen ziekte tijdens elk seizoen, gezien de waargenomen VE en VC. In het seizoen 2017-2018 zou - ten opzichte van de ziektelast die door griepvaccinatie

al werd voorkomen - een absolute toename van de VE met 5% nog eens 1.050.000 ziekten en 25.000 ziekenhuisopnames (76% bij personen ≥ 65 jaar) hebben voorkomen, terwijl het bereiken van een VE van 60% 190.000 opnames had kunnen voorkomen. Een stijging van de VC met 5% zou geresulteerd hebben in 785.000 minder ziekten (56% onder 18-64 jarigen) en 11.000 minder ziekenhuisopnames. Het bereiken van een VC van 70% zou 39.000 extra ziekenhuisopnames hebben voorkomen.

Hughes MM, Reed C, Flannery B, et al. Projected Population Benefit of Increased Effectiveness and Coverage of Influenza Vaccination on Influenza Burden in the United States. *Clin Infect Dis*. 2020;70:2496-2502.

SARS-CoV-2 bij BCG-gevaccineerde en niet-gevaccineerde jongvolwassenen

Jongvolwassenen die als kind het BCG-vaccin hebben gekregen lijken niet beschermd te zijn tegen infectie met SARS-CoV-2, zo blijkt uit Israëlisch onderzoek dat werd gepubliceerd in *JAMA*.

In Israël werd het BCG-vaccin tussen 1955 en 1982 routinematig toegediend aan alle pasgeborenen als onderdeel van het nationale vaccinatieprogramma. Sinds 1982 wordt het vaccin alleen toegediend aan immigranten uit landen met een hoge prevalentie van tuberculose. Deze verandering maakte een vergelijking van het SARS-CoV-2-infectiepercentage en het aantal patiënten met ernstige COVID-19 mogelijk in twee vergelijkbare populaties met verschillende BCG-status: individuen geboren in de 3 jaar voor en 3 jaar na stopzetting van het universele BCG-vaccinatieprogramma. Van de 72.060 testresultaten die tussen 1 maart en 5 april 2020 werden beoordeeld waren er 3064 afkomstig van patiënten geboren tussen 1979 en 1981 (1,02% van het geboortecohort; 49,2% man; gemiddelde leeftijd 40 jaar) en 2869 van personen geboren tussen 1983 en 1985 die waarschijnlijk

niet gevaccineerd waren (0,96 % van het geboortecohort; 50,8% man; gemiddelde leeftijd 35 jaar). Er was geen statistisch significant verschil in het percentage positieve testresultaten in de gevaccineerde (11,7%) versus de niet-gevaccineerde groep (10,4%; $p = 0,09$) of in het aantal positieve testen per 100.000 (respectievelijk 121 en 100; $p = 0,15$). Er was 1 geval van ernstige ziekte (mechanische beademing of ic-opname) in elke groep en er werden geen sterfgevallen gemeld. Vanwege het kleine aantal ernstige gevallen kan geen conclusie worden getrokken over het verband tussen de BCG-status en de ernst van de ziekte, aldus de onderzoekers.

Hamiel U, Kozar E & Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. 2020;323:2340-1.

Voorkomt kallikreïne-kinineblokkade ARDS bij COVID-19?

Frank van de Veerdonk en collega's van het Radboudumc beschrijven in *eLife* een mogelijke verklaring voor het optreden van longoedeem bij patiënten met COVID-19 en doen daarnaast een voorstel voor behandeling.



COVID-19-patiënten kunnen in een vroege fase van de ziekte longoedeem vertonen. De onderzoekers stellen dat dit te wijten is aan een lokaal vaatprobleem door de activering van de bradykinine-1-receptor (B1R) en B2R op endotheelcellen in de longen. SARS-CoV-2 komt de cel binnen via ACE2, dat naast zijn rol in RAAS nodig is om B1R-ligand des-Arg9-bradykinine te inactiveren. Als ACE2 deze rol niet vervult, kan lokale vasculaire lekkage in de longen leiden tot angio-oedeem. De onderzoekers veronderstellen dan ook dat een kinineafhankelijk lokaal angio-oedeem via B1R en uiteindelijk B2R een belangrijk kenmerk is van COVID-19. Ze stellen voor dat het blokkeren van de B2R en het remmen van de kallikreïne-activiteit vroeg in de ziekte een positief effect kan hebben en mogelijk ARDS kan voorkomen. Hiervoor zouden reeds beschikbare middelen zoals de selectieve B2R-antagonist

icatibant of een plasmakallikreïneremmer zoals lanadelumab mogelijk kunnen worden ingezet. Bovendien zou de cytokinegeruleerde klinische verslechtering kunnen reageren op blokkering van de IL-1/IL-6-pathway. Deze behandelstrategieën zouden, samen met antivirale behandeling, de ontwikkeling van ARDS, ic-opname en de noodzaak van mechanische beademing kunnen voorkomen als ze vroeg worden gestart. De onderzoekers roepen experts op het gebied van het kallikreïne-kininesysteem en mensen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van geneesmiddelen op om samen te werken met SARS-onderzoekers om deze hypothese en interventies te testen.

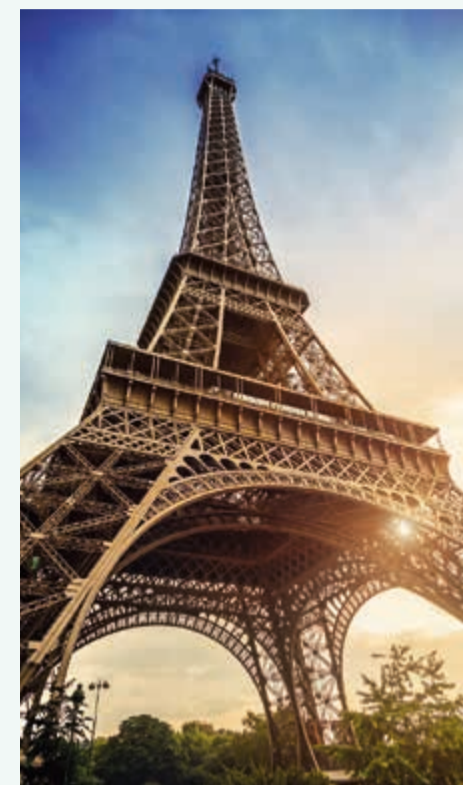
Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin Blockade in Patients With COVID-19 to Prevent Acute Respiratory Distress Syndrome. *eLife*. 2020;9:e57555.

Kawasaki-achtig syndroom bij kinderen tijdens de COVID-19-pandemie

Franse onderzoekers beschrijven in *BMJ* kenmerken van kinderen en adolescenten die zijn getroffen door het Kawasaki-achtige inflammatoire syndroom dat mogelijk is geassocieerd met SARS-CoV-2. In deze studie had een opvallend groot deel van de getroffen patiënten gastro-intestinale symptomen, hemodynamische instabiliteit, myocarditis en een Afrikaanse afkomst.

In totaal werden 21 kinderen en adolescenten (≤ 18 jaar) met kenmerken van de ziekte van Kawasaki, die tussen 27 april en 11 mei 2020 op de pediatrie afdeling van een universitair ziekenhuis in Parijs werden opgenomen, tot 15 mei 2020 gevolgd. De primaire uitkomsten waren klinische en biologische data, bevindingen van beeldvorming en echocardiografie, behandeling en uitkomsten. Nasofaryngeale swabs werden prospectief getest op SARS-CoV-2 met behulp van RT-PCR en bloedmonsters werden getest op IgG-antilichamen tegen het virus.

De mediane leeftijd van de deelnemers was 7,9 jaar (3,7-16,6) en 12 van hen (57%) waren van Afrikaanse afkomst. 12 patiënten (57%) vertoonden Kawasaki-shocksyndroom en 16 patiënten (76%) presenteerden zich met myocarditis. 17 patiënten (81%) hadden intensieve zorg nodig. Alle 21 patiënten hadden tijdens het vroege stadium van de ziekte gastro-intestinale symptomen en hoge niveaus van inflammatoire markers. Bij 19 patiënten (90%) waren er aanwijzingen voor een recente SARS-CoV-2-infectie (positieve RT-PCR bij 8/21; IgG-antilichamen bij 19/21). Alle 21 patiënten kregen intraveneus immuuglobuline en 10 patiënten (48%) kregen ook corticosteroiden. De klinische uitkomst was bij alle patiënten gunstig. Een matige verwijding van de kransslagader werd gedetecteerd bij 5 (24%) van de pa-



tiënten tijdens de ziekenhuisopname. Op 15 mei, na een verblijf van 8 (5-17) dagen, waren alle patiënten ontslagen.

Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the covid-19 Pandemic in Paris, France: Prospective Observational Study. *BMJ*. 2020 Jun 3;369:m2094.

Prognostische waarde van C-reef proteïne bij patiënten met COVID-19

Bij patiënten met COVID-19 correleert C-reef proteïne (CRP) bij opname met de ernst van de ziekte, zo schrijven onderzoekers van Wuhan University in *Clinical Infectious Diseases*. Daarnaast blijkt het een goede voorspeller van de uitkomst.

De onderzoekers analyseerden retrospectief verzamelde gegevens van COVID-19-patiënten over de periode 30 januari tot 20 februari 2020. Het doel was om de prognostische waarde van CRP bij opname te beoordelen. Van de 298 geïncludeerde patiënten stierven er 84 en herstelden er 214. De meeste niet-overlevenden waren man, oud of hadden een chronische aandoening. Ten opzichte van de overlevenden toonden niet-overlevenden een significant verhoogd aantal witte bloedcellen en neutrofielen, een verhoogde neutrofielen-lymfocytenratio (NLR), systemic inflammation index (SII, aantal bloedplaatjes vermenigvuldigd met NLR), CRP, procalcitonine en D-dimeer en daarnaast een verlaagd aantal rode bloedcellen, lymfocyten en bloedplaatjes. Leeftijd, aantal neutrofielen, aantal bloedplaatjes en CRP werden geïdentificeerd als onafhankelijke voorspellers van een slechte uitkomst. De

area under the ROC-curve (AUC) van CRP (0,896) was significant hoger dan die van leeftijd (0,833), aantal neutrofielen (0,820) en aantal bloedplaatjes (0,678) voor het voorspellen van de uitkomst (alle $p < 0,05$). Met een afkapwaarde van 41,4 vertoonde CRP een sensitiviteit van 90,5%, een specificiteit van 77,6%, een positief voorspellende waarde van 61,3% en een negatief voorspellende waarde van 95,4%. Ook in de subgroepanalyse bleef CRP een robuuste voorspeller van de uitkomst bij patiënten met verschillende ziekte-ernst (AUC 0,832; $z = 10,23$; $p < 0,001$; AUC 0,989; $z = 44,04$; $p < 0,001$). CRP was tevens een onafhankelijke discriminator van ernstige/kritieke ziekte bij opname (AUC 0,783; $z = 10,69$; $p < 0,001$).

Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-reactive Protein in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 May 23. Online ahead of print.

Dr. S. Claessens, wetenschapsjournalist

Doravirine past in elke dag

- **Effectief**^{1,2,α}
- **Goede verdraagbaarheid**^{1,2,α}
- **Incidentie resistentie <1%**^{1,2,3,α}
- **Eenmaal daags / STR**^{4,5}
- **Boostervrij**^{4,5}
- **Met en zonder voedsel in te nemen**^{4,5}
- **Gunstig effect op lipiden**^{1,2,b}
- **Weinig geneesmiddelinteracties**^{4,5,c}
- **Minder CNS bijwerkingen**^{1,d}

**Een ART met gunstige eigenschappen
Wat kan doravirine voor uw patiënten betekenen?**


Pifeltro[™]
doravirine


Delstrigo[™]
doravirine/lamivudine/
tenofovir disoproxil fumarate

^α De werkzaamheid en veiligheid is onderzocht in 2 gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde studies waarbij deelnemers met hiv-1 RNA \geq 1000 kopieën/mL werden behandeld met Delstrigo t.o.v. EFV/FTC/TDF (DRIVE-AHEAD; n=728), of Pifeltro+2NRTI's t.o.v. DRV/r+2NRTI's (DRIVE-FORWARD; n=766). Het primaire eindpunt (effectiviteit) was het aantal proefpersonen met hiv-1 RNA < 50 kopieën/mL op week 48. Delstrigo en Pifeltro bleken allebei non-inferior aan de controlegroep.^{1,2}

^b Aangevoerd in 2 RCT's van 48 weken waarbij deelnemers werden behandeld met Delstrigo t.o.v. EFV/FTC/TDF (DRIVE-AHEAD; n=728, p<0.0001) en met Pifeltro+2NRTI's t.o.v. DRV/r+2NRTI's (DRIVE-FORWARD; n=766, p<0.0001) voor zowel LDL-C en non-HDL-C.^{1,2}

^c Conform www.hiv-druginteractions.org/ en tabel 1 van de SmPC van Delstrigo en Pifeltro.^{4,5}

^d Aangevoerd in een RCT van 48 weken voor duizeligheid (p<0.001), slaapstoornissen (p<0.001) en veranderd sensorium (p=0.033) in vergelijking tot EFV/FTC/TDF (n=728).¹

PIFELTRO en DELSTRIGO worden volledig vergoed vanuit het GVS.

Raadpleeg de verkorte productinformatie elders in dit blad alvorens DELSTRIGO of PIFELTRO voor te schrijven.

Amsterdamse aanpak bij acute hiv succesvol

Tijdens de acute infectiefase (AHI) van hiv neemt het aantal virusdeeltjes binnen twee weken sterk toe en zijn mensen zich in deze fase vaak nog niet bewust van de infectie. Daarom is specifiek in deze periode de kans heel groot dat mannen die seks hebben met mannen (MSM) de infectie overdragen. Starten met gecombineerde anti-retrovirale therapie (cART) tijdens AHI reduceert de virusoverdracht en vergroot de kans op het intact houden van de afweer. Het Hiv-Transmissie Eliminatie Amsterdam initiatief (H-TEAM) heeft onder leiding van dr. Godelieve de Bree sinds medio 2015 een strategie geïmplementeerd voor herkenning, snelle AHI-diagnose en directe start met behandeling bij MSM. Arts-onderzoeker Maartje Dijkstra stelde vast dat, vergeleken met eerdere routinediagnostiek en behandeling, deze aanpak effectief is.

“In het H-TEAM-consortium werken alle organisaties en partijen samen die betrokken zijn bij de preventie en behandeling van hiv in Amsterdam om nieuwe technieken bij sociale en biomedische interventies te implementeren,” vertelt Godelieve de Bree, als internist-infectioloog en klinisch immunoloog verbonden aan het Amsterdam UMC (locatie AMC). Zij heeft een strategie bedacht om AHI snel te diagnosticeren en behandelen. “We hebben er destijds voor gekozen de activiteiten van het H-TEAM

hiv-onderzoek zie je ook in steden als Parijs, Londen en San Francisco, maar die projecten zijn meestal niet zo concreet. Voor een metropool als Parijs, met haar vele tijdelijke migranten, is het veel ingewikkelder om voor doelgerichte vraagstellingen een overkoepelende aanpak te organiseren.”

Screenen en testen

Maartje Dijkstra werkt als arts-onderzoeker bij de afdeling Infectieziekten van zowel het AMC als de GGD Amsterdam en hoopt



Dr. G.J. de Bree, internist-infectioloog en klinisch immunoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

FOTO: MARIEKE DE LORIJN

De Bree: “Nu de effectiviteit van de H-TEAM-strategie is bewezen, heeft de GGD Amsterdam besloten deze op te nemen in de reguliere zorg”

te beperken tot Amsterdam, omdat zo'n stad een heel eigen dynamiek kent. Een dergelijke stadsgerichte benadering van

begin volgend jaar op acute hiv te promoveren bij prof. dr. Maria Prins (publieke gezondheid) en prof. dr. Jan Prins (infectie-

ziekten). “Voorheen hadden de hiv-remmers (cART) veel meer bijwerkingen. Daarnaast was nog niet bekend dat snel starten met hiv-remmers gunstig is voor het afweersysteem. Vandaar dat lang werd gewacht met het voorschrijven van hiv-remmers. Inmiddels zijn we door voortschrijdend inzicht en de beschikbaarheid van nieuwe medicatie tot de conclusie gekomen dat er wel degelijk veel voordeel valt te halen uit het zo snel mogelijk starten met cART.”

“In een eerder project hebben we onderzocht wat de beste manier is om acute hiv aan te tonen. De gebruikelijke standaard combo-test kan het virus vanaf een paar

weken na infectie aantonen en vroegere detectie vereist een gevoeliger test op basis van RNA. In 2015 heeft het H-TEAM speciale testapparatuur aangeschaft waarmee hiv al twee weken na infectie kan worden aangetoond. Deze test kan vooral helpen acute hiv-infecties veel sneller te diagnosticeren. Een probleem was dat deze RNA-test vrij kostbaar is, er jaarlijks rond 50.000 mensen de soa-poli bezoeken en een acute hiv-infectie een breed scala aan klachten kan geven. Daarom is een methode ontwikkeld om homomannen met een hoog risico op een acute hiv-infectie voor de test voor te selecteren. Gebruikmakend van een grote dataset van de Amsterdam Cohort Studies zijn criteria geformuleerd en is een bestaand screeningsalgoritme geoptimaliseerd voor het bepalen van het AHI-risico. We hebben het resulterende scoringssysteem, gebaseerd op vier AHI-geassocieerde symptomen en drie risicofactoren voor een hiv-infectie, uitgebreid gevalideerd.”¹

Ook is een online-campagne gelanceerd die zich richt op herkenning van AHI en verwijzing en behandeling in geval van een infectie: op de website www.hebikhiv.nl van Soa Aids Nederland staat een symptomencheck waarin het algoritme is geïmplementeerd. De Bree: “Wie op de vragen voldoende punten scoort, kan een verwijsbrief downloaden en vaak nog op dezelfde dag een afspraak maken op de soa-poli. Is de RNA-test positief dan gaat men meteen door naar een hiv-behandelcentrum, meestal in een ziekenhuis. Met de centra is afgesproken dat positief geteste mannen dezelfde dag terecht kunnen.”

Infecties voorkomen

Dijkstra bracht het hele traject van hiv-diagnose tot verwijzing naar een hiv-behandelcentrum voor het starten van de medicatie en het volgen van de effectiviteit ervan door vierwekelijkse bloedcontrole op hiv voor drie tijdvakken in kaart. In de periode 2008-2011 startte men cART uitsluitend bij minder dan 500 CD4-positieve T-cellen per milliliter bloed en medio 2012 veranderde dat en werd cART ook direct gestart indien er sprake was van acute of vroege hiv-infectie. Sinds 2015 adviseren de richtlijnen cART te starten zodra resultaten van de genetische hiv-test beschikbaar zijn, dus onafhankelijk van het infectiestadium.

Referenties:

- Orkin, Chloe, et al. “Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial.” *Clinical Infectious Diseases* 68.4 (2019): 535-544.
- Molina, Jean-Michel, et al. “Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, noninferiority trial.” *The Lancet HIV* 5.5 (2018): e211-e220.
- Johnson, Margaret, et al. “Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial.” *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81: 463-472.
- SPC Pifeltro, november 2019; 5. SPC Delstrigo, december 2019.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE PIFELTRO® & DELSTRIGO®. Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde SPC's op www.ema.europa.eu
NAAM Pifeltro 100 mg filmomhulde tabletten / Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmomhulde tabletten **SAMENSTELLING Pifeltro:** elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine; bevat o.a. 222 mg lactose (als monohydraat); **Delstrigo:** elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine, 300 mg lamivudine en 300 mg tenofoviridisoproxilfumarate overeenkomend met 245 mg tenofoviridisoproxil; bevat o.a. 8,6 mg lactose (als monohydraat). **THERAPEUTISCHE INDICATIES Pifeltro:** Behandeling, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, van volwassenen die met hiv-1 besmet zijn zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse. **Delstrigo:** Behandeling van volwassenen die met hiv-1 besmet zijn zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse, lamivudine of tenofovir. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor een van de ingrediënten. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige enzyminductoren van cytochroom P450 (CYP)3A zijn. **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN Pifeltro/Delstrigo:** Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om overdracht van hiv-1 te voorkomen. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven met geneesmiddelen die de blootstelling aan doravirine kunnen verminderen; voor interacties, zie de goedgekeurde SPC's. Immunoreactiveringssyndroom is gemeld bij patiënten behandeld met antiretrovirale combinatietherapie. Tijdens de beginfase kunnen patiënten bij wie het immuunsysteem reageert een inflammatoire reactie op indolente of residuele opportunistische infecties ontwikkelen; auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. **Delstrigo:** Alle patiënten moeten getest worden op het hepatitis B-virus (HBV)

voor het starten van antiretrovirale therapie. Ernstige acute exacerbaties van hepatitis B (bv. leverdecompensatie en leverfalen) zijn gemeld bij patiënten die met zowel hiv-1 als HBV geïnfecteerd zijn en gestopt zijn met lamivudine of tenofoviridisoproxil. Patiënten die zowel met hiv-1 als HBV geïnfecteerd zijn moeten nauwlettend gemonitord worden gedurende ten minste enkele maanden na het beëindigen van de behandeling; het starten van anti-hepatitis B-behandeling kan dan gerechtvaardigd zijn, vooral bij patiënten met een leveraandoening in een gevorderd stadium of cirrose. Verminderde nierfunctie, waaronder gevallen van acuut nierfalen en het syndroom van Fanconi, is gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil. Delstrigo moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van nefrotxische geneesmiddelen. Acuut nierfalen na het starten van hooggedoseerde of meevoudige NSAID's is gemeld bij met hiv geïnfecteerde patiënten met risicofactoren voor nierdisfunctie die op tenofoviridisoproxil stabiel leken. Verschijnselen van proximale niertubulopathie zijn grond voor evaluatie van de nierfunctie bij risicopatiënten. Aanbevolen wordt om de geschatte CrCl te beoordelen voor het starten van de behandeling (bij patiënten met een risico op nierdisfunctie: ook serumfosfor, glucose en eiwit in de urine) en daarna wanneer klinisch aangewezen. Men dient met Delstrigo te stoppen bij een geschatte CrCl < 50 ml/min. Beoordeling van BMD moet overwogen worden bij een voorgeschiedenis van pathologische fracturen of andere risicofactoren voor osteoporose of botverlies. Aanvulling van calcium en vitamine D, hoewel niet onderzocht, kan voor alle patiënten bevorderlijk zijn. Osteomalacie geassocieerd met proximale niertubulopathie is gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil. Gewrichtspijn en spierpijn of spierzwakte zijn ook gemeld bij gevallen van proximale niertubulopathie. Hypofosfatemie en osteomalacie secundair aan proximale niertubulopathie moeten overwogen worden bij patiënten met een risico op nierdisfunctie die aanhoudende of verergerende bot- of spiersymptomen vertonen. Delstrigo mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die de volgende stoffen bevatten: lamivudine; tenofoviridisoproxil; tenofoviralfenamide; adefovirdipivoxil; doravirine (tenzij nodig vanwege een dosisaanpassing, bv. met rifabutine). **BIJWERKINGEN** Vaak: abnormale dromen, insomnie, nachtmerrie, depressie, hoofdpijn, duizeligheid, somnolentie, nausea, diarree, abdominale pijn, braken, huiduitslag, vermoeidheid. Voor overige bijwerkingen, zie de goedgekeurde SPC's. Raadpleeg tevens de SPC's van lamivudine en tenofoviridisoproxilfumarate bij gebruik van Delstrigo. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP** Antivirale middelen voor systemisch gebruik **REGISTRATIEHOUDER** MSD BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, tel. 0800 9999 000, medcalinfo.nl@merck.com **REGISTRATIENUMMERS** Pifeltro: EU/1/18/1332/001-002 **Delstrigo:** EU/1/18/1333/001-002 **AFLIEVERSTATUS** UR **VERGOEDING** Nog geen vergoeding vastgesteld **DATUM** november 2018.



NI-DOR-00035



doravirine



doravirine/lamivudine/
tenofovir disoproxil fumarate

Verkorte Productinformatie DOVATO

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
Samenstelling: Dovato bevat per filmomhulde tablet 50 mg dolutegravir (als natriumzout) en 300 mg lamivudine. **Indicatie:** Behandeling van hiv-1-infectie bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar (≥ 40 kg) met geen bekende of vermoede resistentie tegen integraseremmers of lamivudine. **Dosering: Volwassenen en Jongeren (12 tot 18 jaar, gewicht ≥ 40 kg):** eenmaal daags 60 mg/300 mg tablet, met of zonder voedsel. Dovato is niet aanbevolen voor gebruik bij een creatinineklaring < 50 ml/min. Wanneer met voedsel ingenomen, kunnen supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten gelijktijdig ingenomen worden, maar onder nuchtere omstandigheden moeten deze 2 uur na of 6 uur voor Dovato worden ingenomen. Aanbevolen dosis dolutegravir is 50 mg tweemaal daags bij gelijktijdige toediening met rifampicine, carbamazepine, oxcabazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid, etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Overgevoeligheidsreacties: Dovato en andere verdachte middelen onmiddellijk stopzetten; klinische status, bilirubine en leveraminotrans-

ferasen controleren. **Leverziekte:** Bij co-infectie met hepatitis B is een extra antiviraal middel nodig. Bij staken van Dovato en co-infectie met hepatitis B: periodiek leverfunctietesten en markers voor HBV-replicatie controleren. **Immunoreactiveringssyndroom:** Ontstekingsymptomen beoordelen en behandelen indien nodig. **Interacties:** Aanbeveling om antacida die magnesium/aluminium bevatten in te nemen 2 uur na of 6 uur voor Dovato. Bij gelijktijdige behandeling met metformine: de nierfunctie controleren. Dosisaanpassing overwegen wanneer met gelijktijdige toediening van Dovato met metformine wordt gestart of gestopt. Combinatie van Dovato met cladrifine wordt niet aanbevolen. Er zijn meer interacties met geneesmiddelen, raadpleeg de productinformatie voor een volledig overzicht. **Zwangerschap:** Bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet vóór aanvang van behandeling met Dovato een zwangerschapstest gedaan worden en ze moeten effectieve anticonceptie gebruiken als zij Dovato gebruiken. Vanwege het potentiële risico op sluitingsdefecten van de neurale buis, mag Dovato niet gebruikt worden tijdens het eerste trimester tenzij er geen alternatief is. Dolutegravir mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: hoofdpijn, misselijkheid, diarree. Vaak: depressie, angst, insomnie, abnormale dromen, duizeligheid, somnolentie, braken, flatulentie, abdominale pijn/ongemak, huiduitslag, pruritus, alopecia,

artralgie, spieraandoeningen (waaronder myalgie), vermoeidheid, verhoging van: ALAT, ASAT, en CPK. **Soms:** neutropenie, anemie, trombocytopenie, overgevoeligheid, immunoreactiveringssyndroom, zelfmoordgedachte of zelfmoordpoging (vooral bij voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte), hepatitis. **Zelden:** pancreatitis, acuut leverfalen, angiooedeem, rabdomyolyse, verhoging van amylase. **Zeer zelden:** zuivere rode bloedcelaplasie, melkzuur-acidose, perifere neuropathie, parasthesie. **Aflevering en vergoeding:** Op recept (U.R.). Dovato wordt vergoed conform Bijlage 2 (artikel 2 Regeling Farmaceutische Hulp). Voor prijzen zie G-standaard.

Dovato is eigendom van of in licentie gegeven aan de ViiV Healthcare groep van bedrijven. **Voor medische vragen en bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center Tel. (030) 6938123.** Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (juli 2019) op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.

Verkorte Productinformatie (september 2019), PI-1808 (versie 2.0).



Korte berichten

Subsidie voor Maastrichts onderzoek naar coronavirus

Bioinformatici en systeembiologen van het Maastricht UMC+ en de Universiteit Maastricht hebben een subsidie van bijna een half miljoen euro gekregen van ZonMw voor het verder in kaart brengen van het moleculaire werkingsmechanisme van SARS-CoV-2. Dat moet nieuwe aanknopingspunten bieden voor gerichte behandeling van COVID-19. Met de toegekende subsidie gaan de wetenschappers het kennisplatform WikiPathways verder uitbreiden. Hier worden de moleculaire processen van SARS-CoV-2 in kaart gebracht en gevisualiseerd op basis van wetenschappelijke data van over de hele wereld. De kennis wordt toegankelijk gemaakt voor onderzoekers en continu up-to-date gehouden met de laatste wetenschappelijke inzichten. Het doel is om het proces van medicijnontwikkeling voor de verschillende fasen van COVID-19 te ondersteunen.

Maastricht UMC+, 22 juli 2020

Doorbaak in behandeling van ernstige COVID-19

Onderzoek van het Zuyderland Medisch Centrum laat zien dat een intensieve behandeling van COVID-19-geassocieerd cytokinstormsyndroom duidelijke gunstige effecten heeft op de uitkomsten en prognose. De studie onder 172 COVID-19-patiënten met een cytokinstorm toont aan dat behandeling met hoge dosis methylprednisolon, indien nodig gevolgd door tocilizumab, resulteert in een 79% grotere kans op herstel, dat gemiddeld 7 dagen eerder optreedt, een 65% lager risico op overlijden en een 71% lager risico op mechanische beademing. De 86 patiënten die de behandelstrategie met immuunsuppressieve medicatie kregen, zijn vergeleken met een vergelijkbare groep patiënten die in de periode daarvoor alleen ondersteunende zorg kreeg. Alle patiënten zijn ruim 60 dagen dagelijks gevolgd.

NVR, 21 juli 2020

'São Paulo Patient' lijkt genezen van hiv

Een 36-jarige man uit Brazilië heeft schijnbaar een hiv-infectie geklaard. Deze casus, die werd beschreven in *Science*, biedt aanknopingspunten voor een potentieel nieuwe behandelstrategie waarbij hiv uit alle reservoirs in het lichaam verdwijnt. Nadat de patiënt een agressieve combinatie van anti-retrovirale therapie en nicotinamide (vitamine B3) had gekregen, stopte hij in maart 2019 alle hiv-behandelingen. Sindsdien is het virus niet teruggekeerd in zijn bloed. Steven Deeks, aids-expert uit San Francisco, vindt het verhaal van deze patiënt opmerkelijk, maar waarschuwt dat dit succes niet lang of definitief genoeg is om te kunnen spreken van genezing. Volgens hem moeten dit soort bevindingen vooral worden beschouwd als hypothesegenererende waarnemingen die nieuwe onderzoeksgebieden kunnen stimuleren.

Science, 7 juli 2020

De uitkomsten van deze perioden zijn afgezet tegen de acute hiv-test en behandelinterventies van het H-TEAM. "De belangrijkste uitkomstmaat was de periode tussen de hiv-diagnose op de soa-poli en het moment waarop geen virus meer detecteerbaar is het bloed. We wilden dat niet alleen vergelijken met personen bij wie in dezelfde periode geen interventie was toegepast, maar ook met de opeenvolgende veranderingen in de hiv-richtlijn. Onder MSM zijn er ruim 63.000 testen uitgevoerd en daarvan hadden er iets meer dan 1000 een nieuwe hiv-diagnose. In de periode waarin de AHL-strategie werd geïmplementeerd, nam het percentage AHL toe van 0,6 naar 11,0%. Bij standaardzorg was de mediane tijd tussen diagnose en een onmeetbaar laag virus respectievelijk 584, 230 en 95 dagen, en voor mensen die via het acute hiv-traject werden gediagnostiseerd van het H-TEAM slechts 55 dagen.² Omdat tijdens AHL door de grote hoeveelheid virus in het bloed de kans op overdracht groot is, hopen we door snelle start van behandeling daadwerkelijk hiv-infecties te hebben voorkomen. Daarnaast blijkt uit allerlei andere studies dat vroeg starten met de hiv-medicatie op de langere termijn allerlei andere aandoeningen kan voorkomen."

Landelijke implementatie

De Bree: "De acute tot vroege fase varieert van twee weken tot ongeveer drie maanden en uit studies bij Nederlandse MSM is gebleken dat driekwart van de infecties plaatsvindt in deze vroege fase. Nu de effectiviteit van de H-TEAM-strategie is bewezen, heeft de GGD Amsterdam besloten deze op te nemen in de reguliere zorg. Daar zijn we uiteraard zeer enthousiast over. Eén van



M. Dijkstra, arts-onderzoeker, AMC Amsterdam en GGD Amsterdam

maanden vanwege de coronamaatregelen slechts enkele mannen met acute hiv gezien, normaal gesproken is dat twee á drie keer zoveel!"

De volgende stap is te achterhalen hoeveel hiv-infecties worden voorkomen. "Omdat we de oude en nieuw strategie binnen Amster-

de impact van de nieuwe strategie op de hiv-epidemie. Verder is de in 2015 gestarte campagne afgelopen november ook landelijk uitgerold; we hebben met alle soa-poli's en hiv-behandelcentra gesprekken gehad over hoe zij dit traject zouden kunnen implementeren."

Dijkstra: "Er valt wel degelijk veel voordeel te halen uit het zo snel mogelijk starten met cART"

de beperkingen van de studie is de relatief kleine interventie-groep, maar omdat de soa-poli dit beleid doorzet zullen we te zijner tijd beschikken over een ruime onderzoekspopulatie. Overigens zijn de afgelopen

dam nu niet meer prospectief met elkaar kunnen vergelijken, gaan we in samenwerking met prof. dr. Mirjam Kretzschmar van het Utrechtse Juliuscentrum een model ontwikkelen om voorspellingen te doen over

Referenties

1. Dijkstra M, Breed GJ de, Stolte IG, et al. Development and validation of a risk score to assist screening for acute HIV-1 infection among men who have sex with men. *BMC Infectious Dis* 2017;17:425.
2. Dijkstra M, Rooijen MS van, Hillebregt MM, et al. Decreased time to viral suppression after implementation of targeted testing and immediate initiation of treatment of acute HIV infection among men who have sex with men in Amsterdam. *Clin Infect Dis* 2020: doi.org/10.1093/cid/ciaa505.

Dr. J.H. van Dierendonck,
wetenschapsjournalist

Subsidie voor onderzoek naar invloed medicatie op COVID-19

Ziekenhuisapotheker Hugo van der Kuy (Erasmus MC) heeft een subsidie ontvangen van 18 succesvolle internetondernemers die zijn aangesloten bij de LOEY foundation. Zij hebben het geld bijeengebracht nu de jaarlijkse LOEY Awards niet konden doorgaan vanwege de coronacrisis. De gift wordt gebruikt voor de COMET-studie waarin onderzoek wordt gedaan naar de invloed van verschillende soorten medicatie op het verloop van COVID-19.



Met de uitkomsten hopen de onderzoekers te kunnen voorspellen of bepaalde geneesmiddelen die in de thuisituatie worden gebruikt, COVID-19 verergeren of juist een beschermend effect hebben. Het COMET-team heeft een database aangelegd waarin inmiddels gegevens van ruim 5.000 patiënten staan uit ruim 70 ziekenhuizen in binnen- en buitenland. Deelnemende ziekenhuizen werd gevraagd om allerlei gegevens in te voeren over de patiënten, zoals BMI, geslacht, leeftijd, aandoeningen, maar ook welke medicatie ze thuis gebruiken. Daarbij werd gevraagd of, en hoe lang deze patiënten opgenomen zijn geweest en of ze op de IC hebben gelegen. Deze gegevens bieden een schat aan informatie die momenteel wordt geanalyseerd.

Bron: Erasmus MC

Ebolavaccin effectief bij kinderen, adolescenten en volwassenen

Een vaccin tegen ebola, ChAd3-EBO-Z genaamd, is immunogeen en wordt goed verdragen door kinderen, adolescenten en volwassenen. Dat is gevonden in twee fase II-studies die in hetzelfde nummer van *The Lancet. Infectious diseases* verschenen. Deze bevindingen vormen een sterke basis voor een verdere ontwikkeling van vaccins tegen deze vaak fatale infectieziekte.

Ebola is een ernstige ziekte waaraan 25-90% van de patiënten overlijdt. Het genus van ebolavirussen omvat 5 soorten filovirussen. Het Zaïre ebolavirus was verantwoordelijk voor de grote ebola-epidemie van 2014-2016. Van de 28.616 patiënten in Guinee, Liberia en Sierra Leone overleden 11.310 mensen. De uitbraken van 2017 en 2018-'19 in Congo tonen dat dit virus opnieuw de kop kan opsteken.

Vaccin is essentieel

Een goed verdragen en effectief ebolavaccin met een enkele dosis dat snelle bescherming biedt, is essentieel om te toekomstige epidemieën onder controle te krijgen. De ontwikkeling van een vaccin is momenteel gericht tegen het glycoproteïne van het ebolavirus, waarbij gebruik wordt gemaakt van verschillende recombinante virale vectoren. Die vaccins tonen veelbelovende resultaten in niet-menselijke primatenmodellen en in eerste klinische onderzoeken.

Een recombinant vaccin dat is gebaseerd op het vesiculair stomatitisvirus, brengt het oppervlakte-glycoproteïne van het ebolavirus tot expressie. Dit rVSV-ZEBOV-vaccin (Ervebo®) blijkt effectief te zijn in een fase III-trial die plaatsvond in Guinee, en is in oktober 2019 voorwaardelijk goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau. Het experimentele chimpansee-adenovirus type-3 (ChAd3)-vectorvaccin dat is gebruikt in de huidige studies, ChAd3-EBO-Z genaamd, bevat een DNA-fragment dat codeert voor het glycoproteïne van het ebolavirus. In een niet-menselijk primatenmodel voor ebola-infecties resulteerde een enkele dosis van dit vaccin in een volledige bescherming 4-5 weken na vaccinatie. In fase I-studies werd dit vaccin goed verdragen. Bij sommige personen daalde het trombocytentelgetal tijdelijk, maar er waren geen klinische aanwijzingen voor een toegenomen bloedingsneiging.

Geen enkele ernstige bijwerking werd gerelateerd aan de vaccinatie

Twee fase II-studies

Een placebogecontroleerde fase II-trial evalueerde ChAd3-EBO-Z bij 3013 volwassenen in Kameroen, Mali, Nigeria en Senegal.¹ Daarnaast vond een fase II-studie bij 600 kinderen en adolescenten in Mali en Senegal plaats. Zij kregen willekeurig ofwel eerst ChAd3-EBO-Z (dag 0) en 6 maanden later het vaccin tegen meningokokken en tetanus (MenACWY-TT), ofwel de omgekeerde sequentie.²

In beide studies was pijn rondom de injectieplaats het meest voorkomende symptoom.

In het onderzoek bij volwassenen trad dat op bij 48% in de ChAd3-EBO-Z-groep en bij 8% in de placebogroep.¹ In de studie bij kinderen werd pijn gerapporteerd door 42% in de groep die eerst ChAd3-EBO-Z en daarna MenACWY-TT kreeg, en door 20% van degenen die de omgekeerde sequentie kregen.²

De meest voorkomende algemene bijwerking was hoofdpijn bij volwassenen (46 vs.



18%)¹ en koorts bij kinderen (32% vs. 9%).² In beide studies werden ernstige bijwerkingen in de 2 groepen gerapporteerd door 1% van de patiënten. Geen enkele ernstige bijwerking werd gerelateerd aan de vaccinatie. Ook werden geen gevallen van klinisch relevante trombocytopenie gemeld.^{1,2} Er waren geen aan de behandeling gerelateerde sterfgevallen.¹

De antilichaamtiter tegen het glycoproteïne ebolavirus op dag 30 was bij de volwasse-

hetzelfde tijdschrift.³ In dit commentaar worden enkele beperkingen van deze studies benoemd. De celgemedieerde immuniteit die wordt geïnduceerd door het vaccin, nam bij kinderen af in de loop der jaren. De immuniteit was zes maanden na de vaccinatie laag. In de placebogroep van de volwassenen moet de celgemedieerde immuniteit nader geëvalueerd worden. De volgorde van vaccinatie in de studie bij kinderen vertoonden een afgenomen respons op het ChAd3-vaccin, wanneer dat werd toegediend na het meningokokkenvaccin. Meting van de respons op het meningokokkenvaccin in aanwezigheid van ChAd3 zou kunnen helpen om meer inzicht te krijgen

in de immunrespons op deze vaccins. Eerdere of gelijktijdige infecties met bijvoorbeeld malaria, mazelen, hiv of tuberculose zouden een aanzienlijk bijdrage kunnen leveren aan de variaties in de respons op het vaccin en de werkzaamheid ervan. Door een toename van de neutraliserende antilichamen en een robuuste celgemedieerde immunrespons wordt de ontwikkeling van effectievere vaccins mogelijk. Meer kennis over de beschermende factoren en verbeterde duurzaamheid maken het beter mogelijk om de werkzaamheid van het vaccin te interpreteren. Zonder dergelijke gegevens kunnen er volgens de commentatoren vragen rijzen over de wenselijkheid van het ontwikkelen van een multivalent vaccin tegen filovirussen.³

Referenties

1. Tapia MD, Sow SO, Ndiaye BP, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 19.
2. Tapia MD, Sow SO, Mbaye KD, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in children in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 19.
3. Bavari S, Iversen PL. Chimpanzee adenovirus type 3 vectored Ebola vaccine: expanding the field. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 19.

Drs. D. Dresden, medisch journalist

Korte berichten

COVID-19 vastgesteld met AI

Onderzoek van het Radboudumc, Jeroen Bosch Ziekenhuis en Bernhoven toont dat COVID-19 vastgesteld kan worden met behulp van artificiële intelligentie (AI). De uitkomsten zijn onlangs verschenen in *Radiology*. Het maken en beoordelen van röntgenfoto's is een snelle en relatief goedkope techniek die kan bijdragen aan het stellen van de diagnose COVID-19. Ook landen waar de gezondheidszorg minder ontwikkeld is, hebben de mogelijkheid om röntgenfoto's te maken. Echter, in deze landen zijn niet altijd voldoende radiologen beschikbaar om de beelden te beoordelen. AI kan hier een oplossing bieden. In deze studie is gebruik gemaakt van het AI-systeem CAD4COVID-XR. Eerst is het systeem middels 'deep learning' getraind. Daarna zijn 454 röntgenbeelden beoordeeld door zowel het AI-systeem als door 6 radiologen. Het AI-systeem beoordeelde alle röntgenbeelden even goed als de radiologen. *Radboudumc, 17 juni 2020*

Revalidatie COVID-19 met virtual reality

Het programma COVID Virtual Revalidation, dat is ontwikkeld door het Radboudumc en SyncVR Medical, biedt virtual reality-toepassingen voor de fysieke en mentale revalidatie van COVID-19-patiënten. De patiënten kunnen de oefeningen thuis doen en worden op afstand gemonitord. Het programma is onlangs succesvol getest door het Radboudumc samen met patiënten en fysiotherapiepraktijken in de regio Nijmegen. De resultaten van het programma worden door Harry van Goor (afdeling Heelkunde, Radboudumc) en Bart Staal (afdeling IQ Healthcare, Radboudumc en Hogeschool van Arnhem en Nijmegen) onderzocht. Het is de eerste keer dat virtual reality op deze manier wordt ingezet om patiënten thuis mentaal en fysiek te laten revalideren. Ook andere ziekenhuizen gaan het programma toepassen. *Radboudumc, 23 juni 2020*

Remdesivir formeel goedgekeurd door Europese Commissie

De Europese Commissie gaat akkoord met het voorstel van de Europese medische autoriteiten voor de voorwaardelijke goedkeuring en registratie van remdesivir. Nu de Europese Commissie dat advies heeft overgenomen, mag remdesivir binnen de Europese Unie worden voorgeschreven aan coronapatiënten die met een longontsteking in het ziekenhuis liggen en extra zuurstof nodig hebben. De registratie is voor één jaar en op voorwaarde dat de fabrikant uiterlijk in december aanvullende onderzoeksresultaten en informatie over het productieproces aanlevert. *CBG, 3 juli 2020*

YEARS
YEARS
YEARS



De afbeelding in deze advertentie is een stockfoto en is alleen bedoeld voor illustratieve doeleinden.

Date of preparation: July 2020 NL-HIV-2020-07-0002

**™ TRIPLE
THERAPY** ●●●
Tested by time. Tested by life.

Column Teun Bousema



Teun Bousema schrijft in *MedNet Infectieziekten* over zijn werk als biomedisch onderzoeker in Afrika. Hij concludeerde dat een zin als 'In de maand september ontbreken muggendata door de onbegaanbaarheid van de weg', schreeuwt om een verhaal. Een verhaal dat niet past in een peer-reviewed journal, maar wel in een column.

Congressen: waarom ook alweer?

"Ik ga weer terug naar mijn hotelkamer om te oefenen", zegt mijn zichtbaar ongelukkige promovendus. Zij is uit Ouagadougou naar New Orleans gekomen en mag haar werk mondeling presenteren. De hoofdprijs; de meeste andere leden van mijn lab hebben een posterpresentatie. Mijn francofone promovendus leert de in het Engels uitgeschreven presentatietekst uit haar hoofd; toegewijd als een Joods jongetje dat voor zijn Bar Mitswa oefent. Ik heb haar net de zaal laten zien waar ze morgen in actie mag komen. Het is een van de vier grootste zalen met plaats voor vele honderden toehoorders. "Ik ga weer oefenen", zegt ze nogmaals zachtjes.

Mijn promovendus is een van de ~4500 mensen die samen ieder jaar meer dan 40 miljoen vliegkilometers maken richting hét tropengeneeskundecongres in de Verenigde Staten. Dat congres gaat dit najaar voor het eerst in haar geschiedenis online plaatsvinden. De coronacrisis heeft in een onvoorstelbaar tempo de weg geëffend voor onlinecongressen. Ondanks de milieuwinst is er flinke discussie over de (on)wenselijkheid van digitale congressen. Veel onderzoekers en medici kijken reikhalzend uit naar het eerste 'gewone congres' na de coronacrisis. Ik denk dat het een uitstekend moment is om opnieuw te bedenken waarom we ook alweer congressen organiseren en hoe je deze het beste kunt vormgeven. De twee goede redenen om naar een congres te gaan zijn het opdoen van nieuwe kennis en het onderhouden en uitbreiden van een professioneel netwerk. Op congressen hoor je nieuwe inzichten het eerst, nog voor ze gepubliceerd zijn. Dat is prachtig..., of zou prachtig zijn als het waar was. In de praktijk nemen de meeste wetenschappers het zekere voor het onzekere. Om te voorkomen dat ze 'gescoopt' worden, presenteren ze hun gegevens pas als deze opgestuurd zijn voor publicatie of zelfs al in een tijdschrift verschenen zijn. Bovendien vind je nieuwe informatie tegenwoordig het eerste op pre-print servers als bioRxiv en medRxiv. Daar kun je bevindingen in alle rust tot je nemen en vind je ook reacties en commentaren van lezers. Natuurlijk zijn er bevoegen wetenschappers die je graag hoort praten. Maar grote congressen zijn een soort 'all you can eat'-buffet met 15-minuten verhalen, verspreid over tientallen zalen. Bij het tropengeneeskundecongres is het buffet van 7.30 uur in de ochtend tot 18.00 uur 's avonds geopend. Dit schijnt niet dé manier te zijn om kennis tot je te nemen, zo verzekeren neurowetenschappers mij. Ik zie geen reden om dit in twijfel te trekken. Zeker in combinatie met de onvermijdelijke jetlag is bij mij de grootste kennishonger in de middag vaak verdwenen. Veel digitale congressen bieden de flexibiliteit om een presentatie even stop te zetten en lenen zich zo minstens zo goed voor kennisuitwisseling.

Bij dat andere nut van congressen, netwerken, is een digitaal alternatief lastiger. Daar is nog innovatie nodig. Maar netwerken op een congres met duizenden mensen is ook niet makkelijk; vaak zie je clubjes van dezelfde vakgroep samen praatjes afdraaien. De meeste mensen functioneren gewoonweg beter in kleinere groepen. Ik geniet zelf ook het meeste van congressen van 100-200 mensen. Het liefst in een afgelegen hotel met weinig mogelijkheden om te ontsnappen. Zoals in Stanley Kubrick's *The Shining*, maar dan iets vriendelijker. Daar ontstaan de nieuwe ideeën en de nieuwe contacten, daar dompel je je onder in de wetenschap en is de club klein genoeg om vrijuit je gedachten te delen. Misschien moeten we daar naartoe: ieder jaar online kennis uitwisselen en eens per twee jaar een week in een inspirerende lockdown.

Aspergillose, een ernstige complicatie van COVID-19: lessen uit het zuiden

COVID-19-patiënten met ernstige longafwijkingen die op intensive care (ic) liggen, kunnen een ernstige complicatie oplopen: COVID-19-geassocieerde pulmonale aspergillose (CAPA). Om tijdig met een antifungale behandeling te kunnen starten, moet zo snel mogelijk de diagnose gesteld worden. Enkele recente publicaties, geschreven door artsen uit het zuiden van het land, onderstrepen het belang van vroegdiagnostiek en surveillance.

Het zuidelijke deel van Nederland was vanaf eind februari een brandhaard voor COVID-19. In het Amphia Ziekenhuis waren er meerdere gevallen van invasieve pulmonale aspergillose (IPA) bij COVID-19-patiënten die op de ic lagen. In een recente publicatie in het *blue journal* beschrijven ze de klinische kenmerken van patiënten met deze complicatie.

Ervaringen in Amphia in *blue journal*

Gedurende de eerste 3 weken van de uitbraak werden 135 volwassen COVID-19-patiënten opgenomen in het Amphia. Bij 31 patiënten (23%) was mechanische beademing op de ic nodig. 11 ic-patiënten met COVID-19 ontwikkelden een secundaire infectie, van wie 6 personen (19,4%) vermoedelijk IPA hadden. Bij 5 patiënten werd *Aspergillus fumigatus* vastgesteld en bij 3 patiënten was de *Aspergillus*-antigeen galactomannan (GM)-test van de bronchoalveolaire lavage (BAL)-vloeistof positief. Dit kan erop wijzen dat COVID-19-patiënten een toegenomen risico op IPA hebben.¹

Drie patiënten hadden een reeds bestaande longaandoening, maar bij geen van de patiënten was de EORTC/MSGERC-gastheerfactor aanwezig. Voordat ze werden opgenomen op de ic, kregen 3 patiënten corticosteroïden, maar in een dosis van 0,3 mg/kg/dag of gedurende < 3 weken. Voordat CAPA werd vastgesteld, was geen ander immunosuppressivum gegeven. Bij alle patiënten werd COVID-19 behandeld met chloroquine en lopinavir/ritonavir.¹

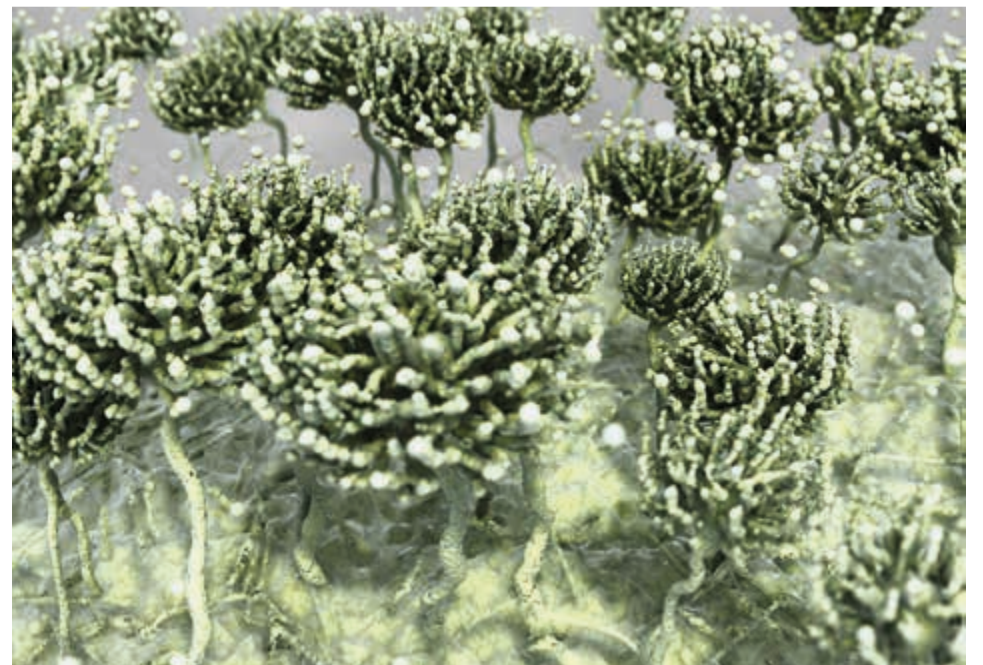
Er waren geen significante verschillen in klinische kenmerken tussen de COVID-19-patiënten met en zonder vermoedelijke CAPA. CAPA trad mediaan 11,5 dagen na aanvang van de COVID-19-symptomen en mediaan 5 dagen na de opnamedag op. De serum GM-test was negatief bij 3 patiënten.

Bij 5 patiënten werd een combinatietherapie van voriconazol en anidulafungin gestart en 1 patiënt kreeg liposomaal amfotericine B. 4 patiënten (66,7%) overleden na mediaan 12 ic-dagen. Vanwege zorgen over het besmettingsrisico werden geen autopsies verricht.¹

CAPA versus IAPA

Niet alleen COVID-19, maar ook een influenza-infectie kan gecompliceerd worden door aspergillose, influenza-geassocieerde pulmonale aspergillose (IAPA) genaamd. Sommige klinische kenmerken van CAPA zijn vergelijkbaar met die van IAPA, waaronder een vroegtijdig begin van de symptomen, afwezigheid van EORTC/MSGERC-gastheerfactoren en een hoge mortaliteit tijdens de ic-opname. Een invasieve *Aspergillus* tracheobronchitis (met plaquevorming), wat een veel voorkomende manifestatie is van IAPA, werd niet gevonden bij de CAPA-patiënten uit het Amphia. Drie patiënten hadden een pre-existente chronische longziekte, wat de differentiatie tussen IPA en *Aspergillus*-kolonisatie ingewikkeld maakt.

Een lastig punt is dat een definitie voor CAPA ontbreekt. Onlangs heeft een groep experts, onder wie enkele artsen uit het Radboudumc en CWZ te Nijmegen, voor IAPA een definitie opgesteld.² Onder andere door dezelfde auteurs zijn onlangs in een artikel in *The Lancet Microbe* de diagnostische testen tegen het licht gehouden.³ De opgestelde definitie zou gebruikt kunnen worden om patiënten met CAPA te classificeren. In geval van IAPA worden gastheerfactoren niet gebruikt om patiënten te classificeren, omdat dat ziektebeeld bij iedere patiënt met ernstige influenza kan ontstaan. De diagnostische criteria omvatten een bewezen symptomatische influenza-infectie met een GM-index van > 1 in de BAL of > 0,5



in serum of de aanwezigheid van *Aspergillus*-soorten in een BAL-kweek.² Bij toepassing van de IAPA-definitie op de cases uit het Amphia konden drie patiënten op basis van GM-detectie in de BAL geclassificeerd worden als waarschijnlijke CAPA. De overige drie patiënten zouden geclassificeerd kunnen worden als mogelijke CAPA. Overigens kan de detectie van *Aspergillus* in de bovenste luchtwegen veroorzaakt worden door kolonisatie en niet door een invasieve longziekte.²

Casus: belang van vroegdiagnostiek en surveillance

De opkomst van resistentie tegen triazolonen onderstreept de noodzaak voor vroege surveillance naar azoolresistente *Aspergillus*-soorten. Artsen van het Radboudumc

en CWZ publiceerden onlangs een case report van een patiënt met vermoedelijke CAPA als gevolg van *Aspergillus fumigatus*. Dit is het eerste geval dat in de literatuur is beschreven.

Vroegdiagnostiek en surveillance zijn van belang

Gedurende de behandeling werd een triazolresistent isolaat gevonden. De behandeling van deze gevallen vormt een uitdaging. Omdat triazolresistentie kan bestaan of zich later in het behandeltraject kan openbaren, zijn vroegdiagnostiek en surveillance van belang.⁴

Conclusies en implicaties

Een SARS-CoV-2-infectie verhoogt mogelijk het risico op een IPA. Vanwege de hoge mortaliteit lijkt het gerechtvaardigd om bij ic-patiënten CAPA tijdig vast te stellen en

dat er histopathologisch bewijs van CAPA is, zouden ernstig zieke COVID-19-patiënten met *Aspergillus*-soorten in BAL of serum een antifungale behandeling moeten krijgen.³

Referenties

1. Van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:132-135.
2. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, et al. Review of Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis in ICU Patients and Proposal for a Case Definition: An Expert Opinion. *Intensive Care Med.* 2020;1-12.
3. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe.* 2020;1:e108.
4. Meijer EFJ, Dofferhoff ASM, Hoiting O, et al. Azole-Resistant COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in an Immunocompetent Host: A Case Report. *J Fungi (Basel).* 2020;6:E79.

Drs. D. Dresden, medisch journalist

Toelichting invasieve pulmonale aspergillose bij COVID-19 door dr. Eelco F.J. Meijer, arts-microbioloog i.o., Radboudumc/Canisius Wilhelmina Ziekenhuis



Invasieve pulmonale schimmelinfecties komen vooral voor bij patiënten met typische predisponerende factoren, waaronder neutropenie, allogene stamceltransplantaties, genetische immunodeficientie en bij een veelvoud aan immunosuppressieve middelen. Recent kon men influenza hieraan toevoegen, waarbij ook immunocompetente patiënten ernstig ziek kunnen worden door invasieve pulmonale aspergillose en tracheobronchitis. Met name influenzapatiënten op de intensive

care zijn at risk, waarbij een incidentie van invasieve pulmonale aspergillose rond de 20% wordt beschreven en de mortaliteit bijna verdubbelt naar 51%.⁵ Bij tracheobronchitis wordt zelfs een mortaliteit van 90% beschreven.⁶ Het belang van het zo vroeg mogelijk diagnosticeren en behandelen van een invasieve schimmelinfectie is onmiskenbaar in deze groepen.

Nu wordt er steeds meer gepubliceerd over invasieve schimmelinfecties bij COVID-19. Hierbij gaat het met name over *Aspergillus*-species, beschreven onder de noemer COVID-19-geassocieerde pulmonale aspergillose (CAPA). Er zijn echter ook case reports verschenen over invasieve schimmelinfecties anderszins, zoals *Fusarium*-species.⁷ Ondanks de diagnostische uitdagingen bij invasieve pulmonale schimmelinfecties en de (terechte) terughoudendheid van inva-

voor mogelijke/waarschijnlijke CAPA bij intensiverepatiënten in Europa.^{1,8,9} Case reports van CAPA bij zowel immunogecompromitteerde als immunocompetente patiënten verschijnen wereldwijd. Tracheobronchitis in deze patiëntengroep wordt echter niet beschreven, wat suggereert dat er een ander mechanisme verantwoordelijk is voor invasieve pulmonale aspergillose bij SARS-CoV-2 versus influenza. Dit zou maar deels verklaard kunnen worden door het virustropisme, het precieze mechanisme blijft speculatie en is waarschijnlijk multifactorieel.

Ongeacht de onderliggende ziekte, immunodefect of anderszins, is de antimycotische behandeling bij invasieve pulmonale aspergillose van levensbelang. Resistentie tegen antimycotische middelen bij schimmels wordt echter steeds vaker beschreven zoals we het kennen bij bac-

en recent is een prevalentieschatting gepubliceerd van 11,3% voor azoolresistente *Aspergillus*.¹⁰ Infecties door resistente schimmels veroorzaken een nog hogere mortaliteit in deze kwetsbare groepen,¹¹ wat het belang van meer onderzoek, diagnostiek en surveillance onderstreept.

Referenties

1. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6:782-92.
2. Van de Veerendonk FL, Wauters J, Verweij PE. Invasive Aspergillus Tracheobronchitis Emerging as Highly Lethal Complication of Severe Influenza. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;10.1164/rccm.202005-1883ED.
3. Poignon C, Blaize M, Vezinet C, et al. Invasive pulmonary fusariosis in an immunocompetent critically ill patient with severe COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198-743X(20)30372-4. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.026.
4. Alanio A, Dellièrre S, Fodil S, et al. High prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill COVID-19 patients. *Lancet Respir Med.* 2020.
5. Koehler P, Cornely OA, Bottiger, BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63:528-34.
6. Buil JB, Meijer EFJ, Denning DW, et al. Burden of serious fungal infections in the Netherlands. *Mycoses.* 2020;63:625-31.
7. Meis JF, Chowdhary A, Rhodes JL, et al. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1709): 20150460.

sieve pulmonale diagnostiek bij COVID-19 patiënten, liegen de cijfers er niet om. In meerdere small case series wordt een incidentie beschreven van 19,4 tot 33%

teriën. Door het gebrek aan internationale surveillance voor resistentie in schimmels is het moeilijk precieze getallen te noemen. In Nederland zijn er meer data beschikbaar

Antimycotische behandeling bij invasieve pulmonale aspergillose is van levensbelang

Chronische zorg na COVID-19

Coronavirus brengt digitale zorg in stroomversnelling

De coronacrisis heeft het digitale patiëntencontact een grote impuls gegeven. Behandelaren en patiënten zijn de afgelopen maanden in korte tijd vertrouwd geraakt met beeldbellen. Zo telde het online platform Webcamconsult in enkele dagen tijd maar liefst 7.000 nieuwe gebruikers. COVID-19 zal de ontwikkeling van digitale zorg sterk versnellen, denkt gezondheidsinnovator Lucien Engelen (CEO Transform.Health; Edge Fellow bij Center for the Edge Deloitte).

De mogelijkheden om zorg te digitaliseren, hebben al lang het predicaat 'veelbelovend'. Toch gaat de ontwikkeling van daarvan (eHealth, telemedicine, telegeneeskunde, zorg op afstand) moeizamer dan aanvankelijk werd gedacht. Digitale zorg omvat bijvoorbeeld beeldbellen, chatten, appen,

patiëntportalen, thuismetingen en het digitaal versturen van medische gegevens. Met dat laatste worden al bijna twee decennia lang pilotprojecten gedaan. Zorgverleners en zorggebruikers denken dat digitale zorg kan bijdragen aan meer inzicht in de gezondheid, meer zelfredzaamheid van patiënten

en betere kwaliteit van zorg. Als de techniek goed werkt en optimaal is geïntegreerd in het zorgproces, kan het in ziekenhuizen bovendien leiden tot afname van de werkdruk. Dat is weer nodig vanwege de toename van de zorgvraag.

Vast aan gewoonten

Hoewel veel zorgverleners enthousiast zijn over digitale zorg, is dat nog maar beperkt van de grond gekomen. De overheid bepaalde in 2014 dat uiterlijk in 2019 driekwart van de chronisch zieken en kwetsbare ouderen zelfstandig metingen zouden

uitvoeren, bijvoorbeeld van de bloeddruk. Via digitaal contact zou de behandelaar op afstand de metingen volgen en zo nodig een fysieke afspraak plannen. Maar uit de jaarlijkse eHealth-monitor van Nictiz en Nivel bleek in 2019 slechts 40% van de mensen met een chronische aandoening zelf gezondheidswaarden te meten. Het gebruik van online inzage in medische gegevens is nog steeds laag, mede door onbekendheid daarvan. Ook het aanbod van beeldbellen in de zorg was laag. Consultatie via app en e-mail neemt wel toe. Dick van Gerwen, zelf dermatoloog in



Lucien Engelen, CEO Transform.Health en Edge Fellow bij Center for the Edge Deloitte

Actuele voorbeelden

WEBCAMSYSTEEM

Webcamconsult is een initiatief van Dick van Gerwen, onder meer voor consulten met patiënten die niet uit de regio kwamen. Met dit webcamsysteem kan een patiënt eenvoudig inloggen via een vooraf verstrekte link. Na inloggen komt de patiënt in een digitale wachtkamer totdat de arts in beeld verschijnt. In een chatgedeelte op het scherm kunnen behandelaar en patiënt informatie typen, bijvoorbeeld het webadres van een interessante website of de naam van een medicament. In Nederland worden webcamconsulten vergoed door de zorgverzekeraar, sinds kort ook een eerste consult. Het LUMC is een belangrijke gebruiker van Webcamconsult. Zij hebben dit volledig geïntegreerd in hun elektronisch patiëntendossier, en sinds heel recent ook in hun zorgportaal en patiënten-app MediMapp. Alle zorginformatie staat bij elkaar, en de patiënt kan het videoconsult direct vanuit de app starten.

LONGECHO OP SMARTPHONE

Onderzoekers van de Technische Universiteit Eindhoven hebben samen met Italiaanse collega's software ontwikkeld om op een langecho verschijnselen van COVID-19 te zien. De echometing is zelfs mogelijk op de mobiele telefoon. Zo kan een patiënt op een SEH snel worden beoordeeld. Een patiënt op een ic kan aan bed worden gemonitord. Voor de software zijn vele duizenden echobeelden en de expertise van internationale longexperts geanalyseerd. Zo kunnen ook niet-gespecialiseerde artsen snel en secuur echobeelden interpreteren. De software is zelflerend en zal steeds nauwkeuriger worden. Het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven doet momenteel mee aan de praktische testfase.

SMART ARMBAND VOOR VROEGE SYMPTOMEN COVID-19

In het UMC Utrecht wordt een armband getest die continu de temperatuur en ademhaling van de drager meet. Die gegevens kunnen in een vroeg stadium wijzen op symptomen van COVID-19. De armband is al gecertificeerd voor meting bij vrouwen wanneer zij hun eisprong hebben en dus vruchtbaar zijn. Bij 40.000 mensen wordt nu getest of de metingen ook relevant zijn bij COVID-19. Alle metingen worden centraal gemonitord en met machine learning technieken geoptimaliseerd. Bij afwijkende meetgegevens krijgt de drager een seintje om zich snel te laten testen. Als controle worden alle deelnemers ook getest op antilichamen in hun bloed. De armband kan eventueel worden gecombineerd met de Corona Check App.

DIGITAL HUMANS BIJ MENSEN THUIS

Zorgorganisatie Omring in Amstelveen maakt in de zorg veel gebruik van digitale mogelijkheden. Met wondzorg op afstand hoeven cliënten veel minder vaak op controle in het ziekenhuis. En de herstelbeddenapp laat professionals direct zien welke locatie nog plaats heeft voor patiënten die tijdelijk zorg nodig hebben. Cliënten komen zo sneller terecht op de juiste plek. Tevens worden digital humans ingezet in de zorg bij cliënten thuis: een door kunstmatige intelligentie aangedreven maar levensecht persoon die met een menselijke stem gesprekken kan voeren door te zien, horen, en begrijpen. Een digital human begrijpt context en kan kunstmatige emoties, gezichtsuitdrukkingen intelligentie tonen. Daardoor kan het menselijke interactie goed nabootsen.

Bergen op Zoom, kan de langzame ontwikkeling van digitale zorg wel verklaren: "Zoals zovelen houden ook artsen vast aan gewoonten. Als bijvoorbeeld een bepaald controleschema van een patiënt goed werkt, wordt dat niet snel veranderd. Bovendien worden zorgverleners, gezien de financiering van de zorg, nauwelijks gestimuleerd tot vernieuwing."

Patiënten zijn de afgelopen jaren ook zelf aan de slag gegaan met gezondheidsapps, waarmee de markt is overspoeld. Maar de meerwaarde, veiligheid en betrouwbaarheid daarvan staan nog volop ter discussie.

"Binnen het Radboudumc ontwikkelden we al in 2013 FaceTalk. Er kwamen tarieven voor beeldbellen, en het werd opgenomen in beleidsadviezen en zelfs in doelstellingen. Het op afstand meten en interpreteren van waarden begint de laatste tijd ook door te breken. Er ontstaan medische servicecentra voor het op afstand monitoren van de patiënt. Ook de Corona Check App is een mooi voorbeeld. Deze app is een initiatief van het OLVG en het bedrijf Luscii in Amsterdam en is inmiddels landelijk beschikbaar. Door de crisis ervaren we nu met elkaar dat op afstand meer kan dan voorheen werd gedacht."

Door de crisis ervaren we nu met elkaar dat op afstand meer kan dan voorheen werd gedacht

Digitale zorg krijgt vaste grond

Dat 'uitproberen' is feitelijk ook gebeurd in de coronacrisis. En dat heeft op verschillende vlakken verrassend goed uitgepakt. Ook behandelaars onderling hebben volop gebruikgemaakt van webinars en digitale workshops en cursussen. Lucien Engelen hoopt dat digitale zorg nu vaste voet aan de grond zal krijgen. Of zoals hij het omschrijft: "Jarenlang zijn we zwanger geweest van digitale zorg. Door de crisis is dat nu tot leven gekomen, noodgedwongen via een keizersnee. Veel mensen werken thuis en patiënten gaan alleen voor acute situaties naar het ziekenhuis. Digitale mogelijkheden, die al bestonden maar schaars werden gebruikt, zijn nu de redding gebleken voor patiëntencontact. Patiënten moeten normaal gesproken vrij nemen om naar een poli te komen, maar nu is digitaal contact in korte tijd bijna standaard geworden. Veel patiënten en zorgprofessionals zien daarvan de voordelen en willen dit verder gaan ontdekken."

Mogelijkheden voor beeldbellen zijn volgens Engelen al enkele jaren geleden ontwikkeld.

Achterstand inhalen

'Terug naar normaal' is volgens Engelen voorlopig niet mogelijk in de zorg. Het inhalen van alle uitgestelde zorg duurt misschien wel een jaar. Digitale hulpmiddelen kunnen daarbij de komende tijd een rol spelen: "De zorg stond vóór de crisis al flink onder druk. Digitalisering kan nu gaan helpen om die druk te verminderen en erger te voorkomen. Artsen gaan veel meer de juiste patiënt op het juiste moment zien."

De crisis heeft veel veranderd in de zorg. Engelen hoopt dat sommige veranderingen blijvend zijn. "De pandemie geeft een doorkijkje naar de toekomst voor de zorg. Als we blijven doen wat we doen, wordt de zorg onhandelbaar. In het dagelijkse leven is het allang vanzelfsprekend om persoonlijke gegevens in te zien, te beeldbellen en data te delen. Met digitale hulpmiddelen kunnen we ook de zorg naar dat niveau brengen."

Drs. K. Vermeer, wetenschapsjournalist

Agenda

Congressen en symposia

Deze agenda is onder voorbehoud van de COVID-19-maatregelen.

Raadpleeg de desbetreffende website voor meer informatie over het congres.

27-29 augustus 2020

The Digital International Liver Congress

Online
<https://ilc-congress.eu/>

8 september 2020

NWKV-webinar

Online
<https://www.nvmm.nl/>

23-25 september 2020

ESCMID Conference on Coronavirus Disease (ECCVID)

Online
<https://www.escmid.org/>

24 september 2020

MINC Symposium: Gevoeligheden bij infecties

Maastricht
www.minc.eu

28-30 september 2020

13th Annual Conference of the Infection Prevention Society

Bournemouth, VK
<https://www.ips.uk.net/>

4-7 oktober 2020

HIV Glasgow

Online
<http://www.hivglasgow.org/>

8-9 oktober 2020

World Anti-Microbial Resistance Congress

Washington DC, VS
<https://www.terrapinn.com/conference/antimicrobial-resistance-congress-usa/index.stm>

uitgesteld tot 2021

9th International Conference on Hepatitis Care in Substance Users

Glasgow, Schotland

POWER REIMAGINED

EEN NIEUWE BEHANDELING
VOOR HIV-PATIËNTEN



DOLUTEGRAVIR ALS KRACHTIGE BASIS



**NON-INFERIOR VS DTG + TDF/FTC IN
BEHANDELINGSNAÏEVE PATIËNTEN, EN 0 RESISTENTIE¹**



EEN COMPLEET REGIME MET 2 ARV'S
VOOR ALS U UW PATIËNT WIL BEHANDELEN MET
EEN REGIME **ZONDER TDF, TAF OF ABC²**

WWW.VIIVEXCHANGE.COM

De DOVATO productinformatie treft u elders in deze uitgave.
Voor medische vragen of bijwerkingen belt u met het
Medical Customer Support Center, tel. (030) 6986060.

Dovato (dolutegravir/lamivudine) is geïndiceerd voor de
behandeling van hiv-1-infectie bij volwassenen en jongeren
vanaf 12 jaar (≥ 40 kg) met geen bekende of vermoede
resistentie tegen integraseremmers of lamivudine.

Referenties

1. Cahn P et al. Lancet. 2019;393(10167):143-155. 2. DOVATO SPC; geneesmiddeleninformatiebank.nl