

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2023

COVID-19 : herfst-winter 2023-2024

- De **Hoge Gezondheidsraad** beveelt bij personen met **hoog risico van ernstige COVID-19** een **bijkomende dosis van een mRNA-vaccin** aan. Bij **gezonde** kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 **niet** aanbevolen, dit in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking.
- **Aangepaste vaccins** tegen COVID-19 zullen beschikbaar zijn voor de vaccinatiecampagne herfst-winter 2023-2024. Op 01/08/2023 hebben we geen informatie over de specialiteiten, de kostprijs of terugbetaling. Zodra deze informatie beschikbaar is, passen we ons bericht aan.
- Recente observationele studies geven **informatie over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinatie** in de periode dat de **Omicron-variant** reeds domineerde. Alle studies tonen dat een booster (zowel een 1^{ste} booster met een monovalent mRNA-vaccin als een 2^{de} booster met een bivalent mRNA-vaccin) bijkomend beschermt tegen ernstige ziekte (hospitalisatie, overlijden) in de eerste maanden na de vaccinatie, en dit zonder nieuwe veiligheidssignalen. De bescherming tegen infectie (en dus besmettelijkheid) neemt snel af, maar de bescherming tegen ernstige ziekte houdt langer aan (zeker tot 6 maanden na de vaccinatie). Ook voor de aangepaste vaccins voorzien voor herfst-winter 2023-2024 zullen degelijke studies ons moeten blijven informeren over hun veiligheid en real-life bescherming tegen de huidig circulerende Omicron-subvarianten, in een situatie dat de immuniteit bij de bevolking (door vaccinatie en/of natuurlijk verworven) hoog is en de incidentie in absolute cijfers van hospitalisatie en overlijden door COVID-19 laag.
- Voor de **medicamenteuze aanpak** van COVID-19 verwijzen we naar de Belgische leidraden.

1. De vaccins tegen COVID-19

De vaccins tegen COVID-19 voor herfst-winter 2023-2024

Voor de vaccinatiecampagne herfst-winter 2023-2024 zullen **aangepaste vaccins** beschikbaar zijn, gericht tegen de **XBB.1.5.-stam** (persoonlijke communicatie overheid). Op dit ogenblik weten we niet welke specialiteiten zullen beschikbaar zijn en hebben we geen informatie over kostprijs of terugbetaling (situatie op 01/08/2023, zodra meer informatie beschikbaar passen we ons bericht aan). De XBB.1.5.-stam behoort tot de **XBB-Omicron-subvariant van het SARS-CoV-2-virus** die op dit ogenblik dominant is in Europa (ook in België) en andere delen van de wereld (Sciensano > COVID-19, Wekelijks epidemiologisch bulletin, 21/07/2023 | EMA, news 06/06/2023). De nieuwe samenstelling van de COVID-19-vaccins volgt op een aanbeveling van de *Emergency Task Force* van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA¹ (EMA, News 06/06/2023 en ECDC-EMA statement (PDF)).

Advies Hoge Gezondheidsraad herfst-winter 2023-2024

De Hoge Gezondheidsraad heeft in juni aanbevelingen gepubliceerd over de vaccinatie tegen COVID-19 voor de herfst-winter 2023-2024: HGR, Advies 9766 (22/06/23)². Enkele belangrijke punten **uit het**

Advies van de HGR:

- Hoge leeftijd, verblijf in een instelling, onderliggend lijden, obesitas, zwangerschap en immuundepressie blijven de belangrijkste risicofactoren voor ernstige COVID-19. Personen met deze risicofactoren zijn dan ook de belangrijkste doelgroepen voor een herhalingsinenting: zie hieronder voor details. De HGR beveelt voor de herhalingsinenting een mRNA-vaccin aan.
- Bij kinderen en adolescenten is ernstige COVID-19 door de Omicron-variant zeer zeldzaam. Het *multisystem inflammatory syndrome* (MIS-C) bij kinderen is minder frequent en minder ernstig met de Omicron-variant.
- Bescherming door een mRNA-vaccin tegen ernstige COVID-19 door de Omicron-variant blijft tot 6 maand na een boosterdosis hoog. Bescherming tegen infectie en overdracht en tegen symptomatische infectie is lager dan tegen ernstige ziekte, en daalt sneller en meer uitgesproken. Zie ook verder:

Enkele studies over de bescherming en veiligheid van de COVID-19-vaccins tegen de Omicron-variant

- Long-COVID bij volwassenen lijkt minder frequent na infectie met een Omicron-variant.
- Met de booster doses van de mRNA-vaccins zijn geen nieuwe signalen van ongewenste effecten gedetecteerd.
- Het heeft op dit ogenblik geen zin om antilichaamtiters te bepalen om te weten of een bijkomende booster voor een individu meer of minder zinvol is.

Aanbeveling voor systematisch een herhalingsinenting

- **Groep 1: personen met verhoogd risico van ernstige COVID-19 (hospitalisatie, opname op een intensieve-zorgenafdeling, overlijden):**

- +
- personen vanaf 65 jaar;
 - personen die in een instelling verblijven;
 - zwangere vrouwen, ongeacht de fase van de zwangerschap;
 - personen met BMI ≥ 40 kg/m²;
 - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met minstens één comorbiditeit (chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd):
 - longaandoeningen (inclusief ernstig astma)
 - hartaandoeningen (met inbegrip van hypertensie met cardiale complicaties),
 - leveraandoeningen
 - nieraandoeningen
 - metabole aandoening (inclusief diabetes)
 - neurologische of mentale aandoening (bv. dementie, ernstige depressie)
 - bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immunologische stoornissen)
 - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);

Voor kinderen en adolescenten < 18 jaar moet een specifieke focus gelegd worden op immuungedeprimeerde patiënten en kinderen/adolescenten met ernstige chronische ziekten of met bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immuundeprimeering).

- **Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen.**

- +
- Men hoopt vooral dat er door een bijkomende dosis minder uitval van personeel zou zijn in periodes van respiratoire epidemieën.
 - Voor een lijst van de personen in deze doelgroep, zie blz. 20 en 21 van document Advies 9597&9611 Vaccinatiestrategie-Covid-19.

- **Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als (zeer) ernstig immuungedeprimeerde personen.**

Aanbeveling voor een herhalingsinenting op individuele basis

Bij **personen van 18 tot 65 jaar die niet behoren tot een van de 3 bovenvermelde groepen, maar die roken, fysiek inactief zijn, of overmatig alcohol drinken of middelen misbruiken**, wordt aanbevolen om te vaccineren **op individuele basis, na overleg met de arts**. De HGR citeert enkele studies waaruit blijkt dat deze personen een hoger risico zouden hebben van complicaties, zij het minder dan de hoogrisicogroepen (zie hoger, "groep 1").

Geen systematische herhalingsinenting

Bij **gezonde kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar (niet behorend tot een van de bovenvermelde groepen)** wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 **niet** aanbevolen, dit in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking ten opzichte van COVID-19.

Bijkomend over zwangere vrouwen

Aanbeveling van de HGR over de vaccinatie van zwangere vrouwen:

- **Vrouwen die nog niet werden gevaccineerd tegen COVID-19:** primovaccinatie, gevolgd door een herhalingsinenting na 6 maanden.
- **Vrouwen die reeds een herhalingsinenting kregen in het verleden:** bijkomende booster in winter 2023-2024, met een interval van minstens 6 maanden tussen de vorige booster.

De beschikbare gegevens wijzen er op dat COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap met een mRNA-vaccin **geen** nadelig gevolgen heeft voor de zwangerschap en voor het kind: zie Folia maart 2023, wat overeenkomt met de adviezen in onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding: Lareb en Le Crat. In Folia maart 2023 wezen we ook op enkele onbeantwoorde vragen over COVID-19 vaccinatie van zwangere vrouwen in de huidige fase van de pandemie/epidemie, zoals de mate van bescherming van de aangepaste vaccins voor moeder en kind, de optimale timing van vaccinatie tijdens de zwangerschap en het bijkomend voordeel van een booster dosis in de huidige situatie dat de verworven natuurlijke immuniteit heel hoog is.

Wanneer de herhalingsinenting toedienen?

In het geval dat beide vaccins aanbevolen zijn, beveelt de HGR aan om het **vaccin tegen COVID-19 en het vaccin tegen influenza gelijktijdig** toe dienen in **oktober**.

Als de vaccins niet gelijktijdig (kunnen) toegediend worden, wordt als optimale periode september en oktober aanbevolen voor het vaccin tegen COVID-19, en vanaf midden oktober voor het vaccin tegen influenza.

Een **interval van minimum 6 maanden** wordt aanbevolen tussen de booster dosis en een vorige booster van het COVID-19 vaccin.

Enkele studies over de werkzaamheid en veiligheid van de COVID-19-vaccins tegen de Omicron-variant

We rapporteren hier kort over enkele publicaties met gegevens over bescherming van vaccinatie in de periode dat de **Omicron-variant** reeds domineerde (gegevens tot ten laatste april 2023). Alle studies tonen dat een booster (zowel een 1^{ste} booster met een monovalent mRNA-vaccin als een 2^{de} booster met een bivalent mRNA-vaccin) bijkomend beschermt tegen ernstige ziekte (hospitalisatie, overlijden) in de eerste maanden na de vaccinatie, en dit zonder nieuwe veiligheidssignalen. De bescherming tegen infectie (en dus besmettelijkheid) neemt snel af, maar de bescherming tegen ernstige ziekte houdt langer aan (zeker tot 6 maanden na de vaccinatie). Het gaat om (gepoolde) observationele studies, met hun intrinsiek risico van bias en versturende variabelen. Ook is de incidentie van ernstige COVID-19 door Omicron in de booster studies laag (Omicron is besmettelijker dan eerdere varianten, maar veroorzaakt globaal minder ernstige ziekte, WHO).

- Een **systematische review en meta-analyse** (*JAMA Network Open*³, 40 observationele studies bij alle leeftijdsgroepen, gegevens tot april 2022, verschillende monovalente COVID-19-vaccins) toont dat de **bescherming tegen laboratorium-bevestigde Omicron-infectie en symptomatische Omicron-infectie** snel en uitgesproken daalt in de maanden na primovaccinatie en na een herhalingsinenting.



De bescherming **1 maand na primovaccinatie of na een herhalingsinenting** varieerde van 44% tot 60%.

Zes en 9 maanden na primovaccinatie was de bescherming lager dan 20%. **Negen maanden na een herhalingsinenting** was de bescherming lager dan 30%.

De bescherming tegen de Omicronvariant daalde veel sneller en meer uitgesproken dan de bescherming tegen een eerder variant van het SARS-CoV-2-virus (delta).

- Een andere **systematische review en meta-analyse** (*Lancet Respir Med*⁴, 68 studies bij volwassenen, waarvan 65 observationele studies, gegevens tot december 2022, verschillende monovalente COVID-19-vaccins) toont dat zowel na primovaccinatie als na een herhalingsinenting **de bescherming tegen COVID-19 (Omicron) geïnduceerde hospitalisatie langer aanhoudt dan de bescherming tegen infectie**.

Er waren onvoldoende studies om het effect van vaccinatie op mortaliteit door de Omicron-variant te evalueren.



Voor de **Omicron-variant** werd de bescherming **na primovaccinatie** (14 studies, gemeten 14 tot 42 dagen na de laatste dosis) geschat op 61% tegen infectie en 71% tegen hospitalisatie, wat lager was dan de bescherming tegen eerdere varianten van het SARS-CoV-2-virus. Na 3 tot 7 maanden bedroeg de bescherming tegen infectie nog 20 à 35% en tegen hospitalisatie nog ongeveer 50%. De bescherming **na een herhalingsinenting** (15 studies, gemeten na 7 tot 28 dagen) werd geschat op 67% tegen infectie en 89% tegen hospitalisatie. Na 3 à 4 maanden bedroeg de bescherming tegen infectie nog 40% en tegen hospitalisatie nog 71%.

- Een Amerikaanse **retrospectieve cohortstudie** (BMJ⁵) bij ongeveer 184 000 volwassenen (verbonden aan de *Veterans Affairs*) met een positieve SARS-CoV-2-test toont dat gevaccineerd zijn met **3 doses van een mRNA-vaccin** (primovaccinatie + 1 herhalingsinenting met een monovalent vaccin) beter **beschermt tegen ernstige ziekte** door infectie met de **Omicron-variant** (bv. hospitalisatie, opname in een intensieve-zorgen-afdeling) dan vaccinatie met 2 doses (enkel primovaccinatie; gegevens januari – juni 2022).



De bescherming van drie doses binnen de 30 dagen na de laatste dosis (ten opzichte van geen vaccinatie) werd geschat op 61% tegen hospitalisatie, op 63% tegen opname in een intensieve zorgafdeling, 59% tegen ventilatie en 78% tegen overlijden. Voor 2 doses bedroegen deze cijfers respectievelijk 40%, 43%, 41% en 57%. Vier à 5 maanden na de 3^{de} dosis was de bescherming gedaald ten opzichte van de bescherming in de eerste 3 maanden.

- In de *British Medical Journal*⁶⁻⁹ verschenen op 24 juli 2023 drie grote (population-based)**cohortstudies uit de Scandinavische landen** met real-life gegevens over **werkzaamheid en veiligheid** van de mRNA-COVID-19-vaccins.
 - Een eerste studie⁶ (personen \geq 50 jaar, periode juli 2022 – april 2023) vergeleek de **bescherming tegen hospitalisatie en overlijden bij personen die een herhalingsinenting met een bivalent vaccin hadden gekregen** (dus 2 doses voor primovaccinatie + 1 herhalingsinenting met een monovalent vaccin + 1 herhalingsinenting met een bivalent vaccin; ongeveer 2,6 miljoen personen) ten opzichte van personen die (nog) geen herhalingsinenting met een bivalent vaccin hadden gekregen (dus 2 doses voor primovaccinatie + 1 herhalingsinenting met een monovalent vaccin; ongeveer 1 miljoen personen). De cumulatieve incidentie van hospitalisatie en overlijden was in absolute cijfers zeer laag. Over een follow-up van 3 maanden was toediening van een **bivalent vaccin geassocieerd met een lager risico van hospitalisatie en overlijden, met een relatieve risicoreductie van 65 à 70%**. Dit betekende in absolute cijfers een vermindering van 92 tot 113 hospitalisaties en van 34 tot 39 overlijdens per 100 000 bivalente boosters (deze risicoverschillen waren groter bij de 70-plussers dan bij de personen jonger dan 70 jaar). Follow-up na 6 maanden toonde nog steeds een risicoreductie van 55 à 64%. De bescherming tussen het BA.1- en het BA.4-5.-bivalent vaccin verschilde niet.
 - Een tweede studie⁷ (3,6 miljoen personen \geq 18 jaar, meeste boosters toegediend in periode december 2021 - februari 2022) vond dat een **“heteroloog” vaccinatieschema** (primovaccinatie + 1 booster, met gebruik van verschillende merken van monovalente vaccins) ongeveer 25% beter beschermde tegen COVID-19 (Omicron) geïnduceerde hospitalisatie dan een **“homoloog” schema** (primovaccinatie + 1 booster, met telkens hetzelfde merk van monovalent vaccin): vermindering van 10 hospitalisaties per 100 000 personen over follow-up van 3 maanden na de laatste dosis. Primovaccinatie + 1 booster (heteroloog of homoloog) was geassocieerd met een 75 tot 95% betere bescherming tegen ernstige COVID-19 (hospitalisatie, overlijden) dan enkel primovaccinatie, maar in absolute cijfers waren de cumulatieve incidenties laag: hospitalisatie (833 events/630.741 person-years versus 3.155 events/497.608 person-years) ; overlijden (151 events/500.577 person-years versus 579 events/142.446 person-years).
 - Een derde studie⁸ (1,7 miljoen personen \geq 50 jaar, periode september – december 2022) onderzocht de **incidentie van 27 vooraf gespecificeerde ongewenste events na toediening van een herhalingsinenting met een bivalent mRNA-vaccin** (BA.1- of BA.4-5.-vaccin). De onderzoekers

vonden **geen extra risico** van neurologische, cardiovasculaire, auto-immune of andere ernstige events in de 28 dagen na de vaccinatie, noch globaal, noch na analyse in functie van leeftijd, geslacht, of type bivalent mRNA-vaccin.



- **Post-hoc analyse** vond een toename van het risico van **myocarditis** bij vrouwen, gebaseerd op een gering aantal events. Het extra risico werd geschat op 2 à 3 bijkomende gevallen per miljoen booster doses, wat door de auteur van een bijbehorend *Opinion* in *BMJ*⁹ veel lager werd geschat dan het risico van ernstige COVID-19 bij personen die geen herhalingsinenting kregen of dan het risico van myocarditis door COVID-19. (Nota: myocarditis is tot nu toe vooral beschouwd als een zeldzaam risico van mRNA-vaccins bij jonge mannen, vooral na de 2^{de} dosis, zie ook *Folia* september 2022).
- Deze studie vond **geen** extra risico van cerebrovasculair accident. De Amerikaanse FDA identificeerde in januari 2023 een preliminair signaal van cerebrovasculair infarct na toediening van het bivalent B4.5.-Pfizer-vaccin bij personen ≥ 65 jaar, vooral wanneer tegelijkertijd met het griepvaccin toegediend. De FDA laat op 31 mei zelf weten dat bijkomende gegevens het signaal niet bevestigen en dat andere factoren dan de vaccinatie de initiële bevinding waarschijnlijk hebben beïnvloed.

2. De geneesmiddelen bij COVID-19

- Voor de medicamenteuze aanpak van COVID-19 verwijzen we naar:
 - De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van **niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting en woonzorgcentra**: website KCE > Gebruik in een ambulante setting en in woonzorgcentra. De laatste versie van de samenvatting voor huisartsen dateert van 14/3/2023 (situatie op 27/07/2023).
 - De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van **COVID-19 in de ziekenhuissetting**: website KCE > Gebruik in een ziekenhuis. De laatste versie van de *INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM* dateert van juli 2023 (situatie op 27/07/2023).
- In de **Folia van april 2023** bespraken we een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie (COVID-OUT-studie) waaruit blijkt dat behandeling met **ivermectine, metformine of fluvoxamine** progressie naar ernstige COVID-19 **niet** tegenhoudt: de incidentie van hypoxemie, spoedopname, hospitalisatie of sterfte door een COVID-19 infectie was niet lager dan met placebo. Volgens de Belgische leidraden is er in de klinische praktijk geen enkele plaats voor ivermectine of fluvoxamine bij de behandeling van zowel ernstige als niet ernstige COVID-19 (er wordt niets gezegd over metformine)
- In de **Folia van maart 2023** berichtten we dat het EMA een negatief advies had gegeven voor de definitieve vergunning van het antivirale middel **molnupiravir** (Lagrevio®). De firma heeft op 13/03/23 een herziening van dit negatieve advies aangevraagd. Ondertussen heeft het EMA nog geen nieuwe uitspraak gedaan.
- In de **Folia van mei 2023** besloten we dat er voorlopig geen bewezen effectieve medische benadering is voor de preventie of behandeling van **blijvende symptomen na een COVID-besmetting** (“long-COVID”, “post COVID”, “langdurige COVID”).

Bronnen

- 1 EMA. EMA and ECDC statement on updating COVID-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants. News 06/06/23.
- 2 Hoge Gezondheidsraad. COVID-19: Vaccinatiestrategie 2023-2024 voor de Belgische bevolking. HGR, Advies 9766 (22/06/23)
- 3 Menegale F et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2023;6(5):e2310650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.10650.
- 4 Wu N. et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med* 2023;11: 439–52. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00015-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00015-2).
- 5 Bohnert A SB et al. Adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection with delta and omicron variants in vaccinated versus unvaccinated US veterans: retrospective cohort study. *BMJ* 2023;381:e074521. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074521>.
Met editorial: Kundi M. Vaccine effectiveness against delta and omicron variants of SARS-CoV-2. *BMJ* 2023;381:p1111. Doi:

<https://doi.org/10.1136/bmj.p1111>.

6 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥ 50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e075286. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-075286>.

7 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of heterologous third dose vaccine schedules against severe covid-19 during omicron predominance in Nordic countries: population based cohort analyses. *BMJ* 2023;382:e074325. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074325>.

8 Andersson NW et al. Safety of BA.4-5 or BA.1 bivalent mRNA booster vaccines: nationwide cohort study *BMJ* 2023;382:e075015. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075015>.

9 Macartney K en B Liu. Opinion. Why older adults can continue to benefit from covid-19 boosters *BMJ* 2023;382:p1662. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1662>.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.