

University of Groningen

Een vooruitblik op covid-19-vaccinatie en -behandeling

de Boer, Mark G.J.; Bonten, Marc J.M.; Huckriede, Anke L.W.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Boer, M. G. J., Bonten, M. J. M., & Huckriede, A. L. W. (2022). Een vooruitblik op covid-19-vaccinatie en -behandeling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 166, Artikel D6880.
<https://www.ntvg.nl/artikelen/een-vooruitblik-op-covid-19-vaccinatie-en-behandeling>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Een vooruitblik op covid-19-vaccinatie en -behandeling

Mark G.J. de Boer, Marc J.M Bonten en Anke L.W. Huckriede

Samenvatting

De huidige immuniteit onder de bevolking zal in de loop van de tijd afnemen en daarmee neemt ook de bescherming tegen ernstige covid-19 af. Daarbij spelen de continue veranderingen van het virus, met name mutaties in het spike-eiwit, een belangrijke rol. Bescherming door T-cel-gemedieerde immuniteit lijkt bij deze veranderingen van het virus veel sterker te worden behouden dan de afweer door antistoffen. De opeenvolging van virusvarianten heeft niet alleen gevolgen voor de vaccinatiestrategie, maar is ook direct en indirect verweven met de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling. Voor monoklonale antistoffen is er een directe relatie tussen de specifieke variant en welke monoklonale antistoffen daar wel of niet effectief tegen zijn. Voor de immuunsuppressieve medicatie en antivirale middelen geldt dat de virulentie van SARS-CoV-2 in combinatie met de aan- of afwezigheid van immuniteit via het 'number needed to treat' bepaalt of hun inzet alleen zinvol is bij de meest kwetsbare patiënten, of breder.

In 2020 en 2021 hebben wij met grote regelmaat updates gegeven van de snelgroeivende inzichten in covid-19, de behandeling, de verspreiding van het virus en de maatregelen daartegen. Voor dit stuk kregen we de vraag om te kijken wat de houdbaarheid is van de kennis over covid-19-vaccinatie en -behandeling die we nu hebben, en wat in de komende 6 tot 12 maanden staat te gebeuren. Twee relevante en best moeilijke vragen, omdat zij een blik in de tamelijk onvoorspelbare toekomst vergen.

Vaccins

Wat betreft de vaccins blijft covid-19 zeker verrassen. Twee jaar geleden was er vage hoop dat het op termijn zou lukken een redelijk effectief vaccin tegen covid-19 te ontwikkelen; de WHO eiste een effectiviteit van ten minste 50%. Een jaar later zaten we reeds midden in de vaccinatiecampagne met twee heel nieuwe soorten vaccins die in klinische studies een effectiviteit tegen symptomatische ziekte van 70% tot wel 95% lieten zien.¹ De bescherming tegen asymptomatische infectie en transmissie bleek echter een heel stuk lager te zijn, waarmee de gehoopte groepsimmuniteit door vaccinatie buiten zicht raakte.

Nu zijn we weer een jaar verder en weten we dat de bescherming tegen symptomatische ziekte met de tijd afneemt, al blijft de bescherming tegen ernstige ziekte redelijk op pijl. Een boosterprik bleek nodig om de afweer weer op te krikken, maar het effect van de booster lijkt ook tijdelijk te zijn – in elk geval voor wat betreft de antilichaamtiters. Mensen ouder dan 70 jaar en andere kwetsbare individuen worden inmiddels al voor een 'herhaalprik' uitgenodigd.

Virusvarianten

Daarnaast kregen we te maken met een virus dat heel snel en op volledig onvoorspelbare manier verandert. Waar de D614G-, de alfa- en de deltavariant nog vrij goed werden aangepakt door vaccin-geïnduceerde antilichamen, is de reactiviteit van de antilichamen tegen de huidige omikronvariant wel 20 tot 30 maal lager dan tegen de oudere varianten.² Die lagere reactiviteit is het gevolg van 50 mutaties in het spike(S)-eiwit van de omikronvariant, waarvan 30 in het receptorbindend domein dat belangrijk is voor binding van neutraliserende antilichamen. Gelukkig werken vaccin-geïnduceerde T-cellen nog wel goed tegen de omikronvariant, doordat ze gericht zijn tegen onderdelen van het S-eiwit die niet of nauwelijks veranderd zijn. Daarom beschermen de vaccins nog steeds heel goed tegen ernstige ziekte.

Vragen voor de toekomst

Onze kennis over de SARS-CoV-2-vaccins is enorm gegroeid in de laatste anderhalf jaar, maar we leren nog dagelijks bij en dat zal vermoedelijk ook nog een tijd zo blijven. Wat moet er nu hoognodig gebeuren?

De virusvarianten blijken onvoorspelbaar, maar we staan er toch heel anders voor dan aan het begin van de pandemie. Door vaccinaties, infectie of een combinatie van beide heeft zeker 90% van de Nederlanders inmiddels een behoorlijke mate van immuniteit tegen SARS-CoV-2 opgebouwd. Maar hoe sterk en hoe duurzaam is die immuniteit? Hoeveel immuniteit is er tegen

verschillende varianten? En hoe groot is de groep die vanwege ontoereikende immuniteit in een volgende golf weer een hoog risico zou lopen? Dit zijn vragen die nodig opgehelderd moeten worden.

Een beter inzicht in de immunestatus van de bevolking en hoe deze verschilt tussen geïnfecteerde en gevaccineerde individuen, of tussen mensen die alleen gevaccineerd zijn en degenen die gevaccineerd én geïnfecteerd zijn, zou ons ook kunnen informeren hoe we een bredere en langdurigere bescherming door vaccinatie kunnen bewerkstelligen. Uit verschillende studies is gebleken dat een combinatie van vaccinatie en infectie een bredere en duurzamere respons opwekt dan vaccinatie alleen.³ Kunnen we vaccinatiestrategieën bedenken die dit scenario nabootsen, bijvoorbeeld door vaccins tegen verschillende varianten achter elkaar te gebruiken of door gebruik te maken van andere soorten vaccins die naast het S-eiwit ook andere, minder variabele eiwitten van het SARS-CoV-2 bevatten?

Dit zijn belangrijke vragen om snel aan te pakken. Maar het beste vaccin helpt niet als mensen niet bereid zijn om zich nóg een keer in te laten enten. Daarom zijn naast betere vaccins ook betere strategieën nodig om mensen van het nut van vaccinatie te blijven overtuigen.

Medicamenteuze therapie

Aan het begin van de pandemie was al vrij snel duidelijk dat covid-19 zich in verschillende graden van ernst presenteerde: van asymptomatisch tot een ernstige longontsteking waarvoor zuurstofsuppletie en zelfs mechanische beademing op intensive care nodig was. Pathofysiologisch begint covid-19 met een virusinfectie van de luchtwegen en in de eerste – veelal milde – fase kan SARS-CoV-2 in de bovenste luchtwegen aangetoond worden. Een deel van de patiënten ontwikkelt vervolgens na 1 tot 2 weken ernstige covid-19, waarbij de immunerespons en het longbeeld en op de voorgrond staan. Veel patiënten met ernstige covid-19 hadden trombotische complicaties. In deze categorie patiënten was de ziekenhuissterfte aanvankelijk 30%.

De zoektocht naar een effectieve behandeling richtte zich in eerste instantie op patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen. Er was een hoge urgentie om zo snel mogelijk wetenschappelijk bewijs te leveren over de effectiviteit van geneesmiddelen. Dat vraagt om grootschalig gerandomiseerd onderzoek. De realiteit was echter dat er een wereldwijde wildgroei aan studies ontstond, met veelal onvoldoende deelnemers en vaak met onrealistische aannames over beoogde effecten.

Behandeling bijgesteld op geleide van grote studies

Grote internationale studies, zoals RECOVERY en REMAP-CAP, leverden wel snel resultaten, waardoor de standaardbehandeling van patiënten regelmatig bijgesteld kon worden.^{4,5} Goed voor de patiënt, maar complicierend voor klinisch onderzoek naar de beste behandeling 'on top of standard care'. Na de publicatie van de effecten van corticosteroïden was het niet langer ethisch om patiënten deze behandeling in het kader van wetenschappelijk onderzoek te onthouden. Ook moesten te verwachten effecten van additionele behandelingen bijgesteld worden. Daardoor wordt het steeds moeilijker om verdere verbetering van de behandeling aan te tonen. In het klinisch onderzoek naar de medicamenteuze behandeling zijn verschillende fasen te onderscheiden, met een verschuiving in de tijd van reeds bestaande naar speciaal voor covid-19 ontwikkelde geneesmiddelen, van late naar vroege behandeling en van universele naar geïndividualiseerde therapie (zie kadertekst).

De huidige behandelrichtlijnen zijn gebaseerd op de resultaten van de grote internationale studies,⁶ uitgevoerd bij patiënten geïnfecteerd met de dominante varianten ten tijde van de studie. In de voltooide studies zijn echter niet of nauwelijks patiënten geïncubeerd met covid-19 ten gevolge van de omikronvariant, en het heeft er alle schijn van dat deze variant een minder heftige pulmonale infectie veroorzaakt.

Immuunmodulerende behandelingen

De vraag is ook of de genoemde immuunmodulerende behandelingen dezelfde effecten hebben bij de patiënten die door een omikroninfectie gehospitaliseerd raken of zelfs op de intensive care terechtkomen.

Op dit moment wordt er wel van uitgegaan dat de patiënten die moeten worden opgenomen met extra zuurstofbehoefte, baat hebben bij de nu geadviseerde immuunsuppressieve medicatie, ook al veroorzaakt de nu circulerende variant een gemiddeld milder ziektebeloop dan de voorgaande varianten. Vermoedelijk is er ook in deze groep een grotere kans op een gunstig beloop, waardoor het effect van deze behandeling meer verschuift richting het reduceren van morbiditeit in plaats van mortaliteit.

Gezien de relatief beperkte bijwerkingen en negatieve gevolgen van een kortdurende behandeling met dexamethason en tocilizumab is deze behandeling aanvaardbaar. Als de virulentie van het virus in termen van longinflammatie nog verder afneemt, rijst de vraag of een kortere of minder intensieve immuunmodulatorische behandeling niet al afdoende is. Tot nu toe evalueerden de grote studies dit type behandelingen zonder enige stratificatie op basis van immuneresponsactivatie. Het gebruik van biomarkers en klinische algoritmen kan wellicht tot een meer gerichte, gepersonaliseerde behandeling leiden. Daar zal toekomstig onderzoek bij

ernstig zieke patiënten zich ongetwijfeld op gaan richten.

Met alle immuunmodulerende geneesmiddelen die er inmiddels zijn, wordt het nog een hele uitdaging om voor de individuele patiënt hieruit de beste behandeling te selecteren.

Monoklonale antistoffen

De overgang van de deltavariant naar de omikronvariant van het SARS-CoV-2-virus, en de verschuiving binnen deze laatste variant van de BA.1- naar de BA.2-subvariant, heeft voor de medicamenteuze behandeling ook recent nog de nodige consequenties gehad. De veranderingen in het receptorbindend domein van het spike-eiwit hebben tot gevolg gehad dat behandelingen met casirivimab plus imdevimab, en later sotrovimab, niet langer zinvol zijn. Een klein dilemma hierbij is dat deze gevolgtrekking moet worden afgeleid van in-vitro-neutralisatiedata, omdat er – vanzelfsprekend – geen trialdata beschikbaar zijn over de toepassing van deze middelen bij patiënten die geïnfecteerd waren met genoemde nieuwe varianten.

Op dit moment zijn in Europa geen monoklonale antistoffen geregistreerd en beschikbaar voor toepassing bij de omikronvariant. In de Verenigde Staten kreeg de antistof bebtelovimab – met aangetoond neutraliserend vermogen tegen de omikronvarianten – recent een ‘emergency use authorization’ van de FDA. Deze ontwikkelingen wijzen erop dat de behandeling met monoklonale antistoffen weliswaar effectief kan zijn – mits vroeg in het beloop toegediend, maar dat het neutraliserend vermogen en de effectiviteit wel gemonitord moeten worden, en bij nieuwe varianten steeds opnieuw getest moeten worden.

Daarbij moet ook rekening worden gehouden met het feit dat het klinisch effect van verschillende antistofpreparaten niet per se vergelijkbaar is. Om een voorbeeld te geven: de RECOVERY-trial toonde overtuigend aan dat het toedienen van casirivimab plus imdevimab bij ziekenhuisopname ook resulteerde in een reductie van de mortaliteit.⁷ In een gerandomiseerde studie naar het effect van sotrovimab bij gehospitaliseerde patiënten werd dit effect niet waargenomen.⁸

Nog altijd is de ambulante behandeling van kwetsbare patiënten met monoklonale antistoffen niet gemakkelijk praktisch in te richten, omdat het middelen betreft die parenteraal moeten worden toegediend. De orale virusremmers, zoals molnupiravir en nirmatrelvir/ritonavir, hebben dit voordeel wel. De klinische studies die de effectiviteit aantonen van deze middelen zijn echter met name verricht bij ongevacceerde patiënten die geïnfecteerd waren met andere virusvarianten dan omikron. Hoewel een verlies aan antivirale effectiviteit niet direct voor de hand ligt, wordt de plaatsbepaling hierdoor wel beïnvloed. Omdat de infectie door de omikronvariant milder verloopt, neemt ook het ‘number needed to treat’ (NNT) toe, het aantal patiënten dat je moet behandelen om 1 ziekenhuisopname of 1 overlijden te voorkomen. Deze getallen lopen in ieder geval in de vele tientallen patiënten als men uit zou gaan van de oorspronkelijke risicogroepen zoals deze in de gerandomiseerde studies waren geselecteerd.

Behandeling van de kwetsbare patiënt

Het bovenstaande vormt een belangrijk argument om de inzet van de nieuwe antivirale middelen strikt te beperken tot de patiënten met het allerhoogste risico op een ernstig beloop. Maar om welke patiënten gaat dit dan tegenwoordig? Dankzij de hoge vaccinatiegraad is het aantal personen met een hoog risico op ziekenhuisopname en overlijden ten gevolge van covid-19 sterk geslonken. Het gaat dan met name om patiënten met ernstige comorbiditeit bij wie door de comorbiditeit of de behandeling geen afdoende immuniteit kan worden opgebouwd na vaccinatie. In deze categorie vallen bijvoorbeeld patiënten die een stamcel- of orgaantransplantatie hebben ondergaan of die een ernstige primaire immuundeficiëntie hebben.

Effectieve antivirale behandelingen kunnen juist voor deze patiënten een verschil maken en de kans op een gunstige uitkomst vergroten. In de eerste grote studies waarin molnupiravir en nirmatrelvir/ritonavir werden onderzocht, waren deze patiënten echter nauwelijks vertegenwoordigd. Nieuwe studies zijn nodig om de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling, nu dus vooral geadviseerd op rationele gronden, in deze populaties te onderzoeken. Dat de noodzaak tot behandeling beperkt kan blijven tot een kleine groep kwetsbare patiënten is gunstig, maar dit blijft natuurlijk alleen het geval als de vaccinatiestrategieën er – zoals hiervoor besproken – in voorzien dat in de populatie een brede en duurzame immuniteit blijft bestaan.

Conclusies

Door vaccinatie of het doormaken van de infectie beschikt de grote meerderheid van de bevolking op dit moment over een behoorlijke immuniteit tegen SARS-CoV-2, en daarmee is bescherming tegen ernstige ziekte ontstaan. De tijd zal leren hoe lang deze bescherming aanhoudt, en welke maatregelen nodig zijn om een afdoende mate van bescherming in stand te houden. Daarbij spelen de continue veranderingen van het virus een belangrijke rol, met name mutaties in het spike-eiwit.

Bescherming door T-celimmuniteit lijkt bij veranderingen van het virus veel meer te worden behouden dan de afweer door antistoffen. De voortdurende opeenvolging van virusvarianten heeft niet alleen gevolgen voor de vaccinatiestrategie, maar is ook direct en indirect verweven met de aangewezen behandeling. Voor monoklonale antistoffen is er een directe relatie tussen de

behandeling en de virusvariant: bij nieuwe varianten moet steeds onderzocht worden welke monoklonale antistoffen wel en niet effectief (neutraliserend) zijn.

Voor de immuunmodulerende medicatie en antivirale middelen geldt dat de virulentie in combinatie met de aan- of afwezigheid van immuniteit bepalen of hun inzet alleen zinvol is bij de meest kwetsbare patiënten, of breder. Daarnaast is nieuw onderzoek nodig naar een meer geïndividualiseerde behandeling met antivirale en/of immuunmodulatorische middelen.

Op een hoger niveau moeten de ervaringen uit de afgelopen twee jaar natuurlijk leiden tot een nieuw 'pandemic preparedness plan'. Dit heeft veel meer om het lijf dan het inslaan van een voldoende voorraad beschermingsmiddelen, en vereist onder andere een betere coördinatie om snel nieuwe vaccins te maken en toe te dienen, afstemming tussen vaccinaties voor SARS-CoV-2 en influenza – en wellicht andere vaccins voor virale verwekkers van luchtweginfecties – bij ouderen en andere kwetsbare groepen, en een infrastructuur om de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen efficiënt te onderzoeken.

- Online artikel en reageren op nvtg.nl/D6880
- LUMC, afd. Infectieziekten en afd. Klinische Epidemiologie, Leiden: dr. M.G.J. de Boer, internist-infectioloog. UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en afd. Medische Microbiologie, Utrecht: prof.dr. M.J.M. Bonten, arts-microbioloog. Universitair Medisch Centrum Groningen/Universiteit Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen: prof.dr. A.L.W. Huckriede, vaccinoloog.
- Contact: M.G.J. de Boer (M.G.J.de_boer@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 13 april 2022
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2022;166:D6880

Literatuur

1. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. Comparative effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) vaccines in preventing COVID-19 hospitalizations among adults without immunocompromising conditions – United States, March–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1337-43. [doi:10.15585/mmwr.mm7038e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7038e1) [Medline](#)
2. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022;602:671-5. [doi:10.1038/d41586-021-03827-2](https://doi.org/10.1038/d41586-021-03827-2)
3. Bates TA, McBride SK, Leier HC, et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Sci Immunol.* 2022;7:eabn8014. [doi:10.1126/sciimmunol.abn8014](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abn8014) [Medline](#)
4. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:1491-502. [doi:10.1056/NEJMoa2100433](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433) [Medline](#)
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR et al., Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704. [doi:10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436) [Medline](#)
6. Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. <https://swab.nl/nl/covid-19>, geraadpleegd op 15 maart 2022.
7. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399:665-76. [doi:10.1016/S0140-6736\(22\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5) [Medline](#)
8. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 23 december 2021 (epub). [doi:10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9) [Medline](#)

Schematisch overzicht van opeenvolgende behandel mogelijkheden*

Eerste covidgolf:

Studies met bestaande geneesmiddelen met in vitro antivirale effectiviteit tegen coronavirus (zoals hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir en remdesivir) en studies naar het effect van immuunsuppressie (aanvankelijk vooral corticosteroïden). Corticosteroïden reduceerden de sterfte onder patiënten met zuurstofbehoefte en werden vanaf de zomer 2020 standaardbehandeling voor patiënten met ernstige covid-19.

Tweede covidgolf:

Studies met meer specifieke immuunmodulatorische geneesmiddelen (zoals interleukine-6(IL6)-receptorblokkers) en verschillende doseringen van antistolling. IL6-receptorblokkers – toegevoegd aan corticosteroïden – reduceerden de sterfte bij patiënten met ernstigste covid-19, en de combinatie werd in het najaar van 2021 voor veel patiënten de standaardbehandeling. Zeer recent (februari 2022) is gebleken dat ook een JAK-remmer (baricitinib) in combinatie met corticosteroïden en bij sommige patiënten in

combinatie met IL6-receptorblokkers de sterfte verlaagt. Therapeutische antistolling had geen voordeel bij patiënten op de intensive care, maar mogelijk wel bij patiënten die met zuurstof op de afdeling behandeld werden. Plaatjesremming had in meerdere studies geen direct toegevoegde waarde, maar heeft dat mogelijk wel op de wat langere termijn.

Derde covidgolf:

Studies met antistoffen. Toediening van convalescent plasma heeft tot nu toe geen klinische voordelen opgeleverd in gerandomiseerde studies. Specifiek op SARS-CoV-2 gerichte monoklonale antistoffen (zoals casirivimab, imdevimab of sotrovimab) verbeteren de prognose wel, maar dan alleen bij patiënten die zelf nog geen antistoffen tegen SARS-CoV-2 geproduceerd hebben, en de voordelen gelden vooral in de vroege fase van infectie. Deze middelen konden vanaf halverwege 2021 ingezet worden. De toepasbaarheid is inmiddels sterk verminderd door de opkomst van de omikronvariant.

Vierde covidgolf:

Studies met op SARS-CoV-2 gerichte antivirale middelen, zoals molnupiravir en nirmatrelvir/ritonavir. Klinische voordelen van deze middelen, zoals reductie van ziekenhuisopname, worden mogelijk gezien in de vroege fase van infectie en bij kwetsbare, niet-gevaccineerde patiënten.

** Dit overzicht beoogt niet compleet te zijn. Met studies bedoelen wij: gerandomiseerde klinische onderzoeken.*