

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.

Geneesmiddelen bij COVID-19

Maureen Lenkens, Hugo de Wit, A.H. (Jan) Danser, Anne C. Esselink, Annemieke Horikx, Jaap ten Oever, Frank van de Veerdonk en Kees Kramers

Samenvatting

Het is uiterst onzeker of medicatie die patiënten met COVID-19 voor een andere aandoening gebruiken, zoals NSAID's of bepaalde antihypertensiva, een nadelig effect heeft op het beloop van COVID-19.

NSAID's worden afgeraden bij COVID-19, vooral omdat NSAID's veel bijwerkingen hebben, met name bij patiënten met een risico op een ernstig beloop van de infectie.

RAAS-remmers moeten in principe gecontinueerd worden. Er is geen reden om een voorkeur te geven aan ACE-remmers of juist angiotensine-II-receptorblokkers.

De adviezen om chloroquine of remdesivir te geven aan patiënten met COVID-19 zijn gebaseerd op zwak bewijs. Behandeling met deze middelen moet heroverwogen worden bij patiënten die last van de behandeling hebben of bij wie men, vanwege mogelijke interacties, inferieure middelen voor comorbiditeiten moet gaan geven.

Voor lopinavir/ritonavir is geen plaats meer in de behandeling van COVID-19.

Optimale ondersteunende zorg is van groot belang bij de behandeling van patiënten met COVID-19.

Ons land is in de greep van een snel toenemende COVID-19-pandemie. Met name oudere patiënten met comorbiditeiten lopen risico op een ernstiger beloop. Deze patiënten zullen dan ook vaak comediatie gebruiken. Mede vanwege een recent artikel in *The Lancet* dat inmiddels door veel collega's gedeeld is,¹ bespreken we hier in hoeverre comediatie invloed zou kunnen hebben op het beloop van de ziekte. Daarnaast bespreken we de medicamenteuze opties voor patiënten met COVID-19 en de consequenties van deze therapie voor eventuele comediatie.

Effect medicatie op beloop COVID-19

Zeer recent is geopperd dat het gebruik van een aantal geneesmiddelen – NSAID's, en dan met name ibuprofen, RAAS-remmers en thiazolidinedionen – via opregulatie van de ACE2-receptoren op cellen een nadelige invloed zou kunnen hebben op het beloop van een infectie met SARS-CoV-2, het virus dat het ziektebeeld COVID-19 veroorzaakt.¹

ACE2-receptor

Net als het SARS-virus (SARS-CoV-1) lijkt SARS-CoV-2 aan de ACE2-receptor te binden om de cel binnen te dringen.² In dierstudies is opregulatie van ACE2-receptoren gezien bij gebruik van sommige ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers, thiazolidinedionen en ibuprofen.³⁻⁵ Deze opregulatie was vaak pas meetbaar bij hoge doses. Het effect was wisselend – soms ging de receptordichtheid zelfs omlaag – en verschilde per gebruikte RAAS-remmer, per orgaan en per dosis. Hierbij moet bedacht worden dat de opregulatie, als dat effect aanwezig is, membraangebonden ACE2-receptoren moet betreffen wil het virus makkelijker kunnen binnendringen.

Opregulatie van de membraangebonden receptoren is technisch niet eenvoudig aan te tonen. In de genoemde studies ging het dan ook vaak om metingen van oplosbare ACE2-receptoren ('soluble ACE2'), bijvoorbeeld in bloed, of ACE2-genexpressie. Het is niet onwaarschijnlijk dat méér soluble ACE2 juist samenhangt met *minder* membraangebonden ACE2-receptoren. Of de receptor gebonden is hangt immers af van klieving van het anker waarmee de ACE2-receptor aan de membraan vastzit.⁶

Belangrijk is verder om te vermelden dat ACE-remmers geen remmers zijn van de ACE2-receptor; dit is een heel ander enzym met een totaal verschillend actief centrum waaraan ACE-remmers niet kunnen binden.

Wel of niet doorgaan met RAAS-remmers?

Ondanks deze onzekerheden is inmiddels de hypothese gelanceerd dat de genoemde medicamenten ook bij mensen een opregulatie van de ACE2-receptor geven, met daaropvolgend mogelijk een gecompliceerder beloop.¹ Deze hypothese berust alleen op theoretische gronden; bij mensen is nog geen enkele ondersteuning gevonden voor een gecompliceerder beloop bij gebruik van deze

medicamenten. We weten zelfs niet of het echt waar is dat meer ACE2-receptorexpressie tot een ernstiger virusinfectie leidt. Uit de eerste analyses van patiënten met COVID-19 uit China blijken onder andere hypertensie en diabetes mellitus risicofactoren te zijn, aandoeningen waarbij de genoemde medicamenten ook frequent worden voorgeschreven.^{1,7} Dat patiënten met deze comorbiditeiten een gecompliceerder beloop van COVID-19 hebben, kan ook goed worden verklaard uit het feit dat zij vaak ouder en kwetsbaarder zijn.

Inmiddels hebben nationale wetenschappelijke verenigingen, waaronder de Nederlandse Hypertensie Vereniging (NHV) en de Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG), alsmede internationale en buitenlandse verenigingen (International Society of Hypertension, American Heart Association) geadviseerd om door te gaan met RAAS-remmers als hier een goede indicatie voor is. Het dubieuze theoretische voordeel van het stoppen van deze medicatie bij COVID-19 weegt niet op tegen het zekere nadeel van stoppen.

Ook patiënten die angiotensine-II-receptorblokkers gebruiken als profylaxe bij migraine hoeven daar niet mee te stoppen. Bij zieke, hemodynamisch instabiele patiënten is het uiteraard goed om wel met deze middelen te stoppen om de bloeddruk en nierfunctie niet te compromitteren; dat behoort tot de standaardzorg bij patiënten met een ernstige infectie.

NSAID's

Er is ook geen onderbouwing voor het stoppen van NSAID's bij patiënten met COVID-19. Deze middelen worden echter afgeraden bij kwetsbare ouderen of ernstig zieken vanwege de mogelijke ernstige bijwerkingen, zoals nierfunctieverlies, hartfalen en maagbloedingen. Dat advies geldt ook voor patiënten met COVID-19. Om pijn te stillen of koorts te verlagen kan men beter voor paracetamol kiezen. Bij patiënten voor wie het gebruik van NSAID's noodzakelijk is, zal men de afweging tussen continueren of stoppen individueel moeten maken.

Bloedglucoseverlagende middelen

Hoewel er geen onderbouwing is voor het stoppen met thiazolidinedionen zoals pioglitazon bij COVID-19, moeten deze middelen bij deze ernstig zieke patiënten sowieso gestopt worden. De reden daarvoor is enerzijds dat deze patiënten beter met intermitterend insuline op de gewenste glucosespiegel ingesteld kunnen worden, anderzijds dat chloroquine – als dat voor COVID-19 wordt gegeven – een hypoglykemie kan geven.

Metformine moet gestopt worden in verband met het risico op nierfunctieverlies en daardoor lactaatacidose. Ook sulfonylureumderivaten en natriumglucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) zouden in deze situatie gestaakt moeten worden in verband met het risico op hypoglykemie.

Vermijd verneveling bij patiënten met COVID-19

Men moet uitermate terughoudend zijn met behandeling door middel van verneveling. Hierbij komen veel infectieuze aerosolen vrij en wordt het risico op transmissie van de ziekte sterk vergroot.

Behandeling van COVID-19

In de huidige LCI-richtlijn voor COVID-19 worden chloroquine en remdesivir als behandelopties genoemd. Van deze behandelingen zijn tot op heden duidelijke klinische gegevens beschikbaar. Zoals recent ook in het NTvG is beschreven kan chloroquine een gunstig effect hebben,⁸ maar daar zijn wel kanttekeningen bij te plaatsen. Eerder werd ook ritonavir/lopinavir als behandeloptie genoemd, maar deze aanbeveling is verwijderd op basis van een recente, niet-geblindeerde gerandomiseerde Chinese studie bij ernstig zieke COVID-19-patiënten.⁹ In de patiëntengroep die ritonavir/lopinavir kreeg was het klinisch herstel niet beter dan in de groep die standaardzorg ontving. Bovendien was er geen effect op virale klaring waarneembaar.

Chloroquine

Chloroquine is een oud malariamiddel. Hydrochloroquine wordt ook genoemd als behandeloptie, maar is geen reële mogelijkheid gezien de beperkte beschikbaarheid van dit middel. Chloroquine wordt na orale inname goed (voor 80%) geabsorbeerd, heeft een groot verdelingsvolume (200 l/kg lichaamsgewicht) en daardoor een erg lange halfwaardetijd (ongeveer 2 weken). Het middel wordt voor ongeveer 50% renaal geklaard, waardoor het te overwegen valt om bij ernstig nierfunctieverlies (CKD-EPI of MDRD < 30 ml/min per 1,73 m²) de dosis na de 3e therapiedag te halveren, zeker als patiënten toxiciteit van de chloroquine ervaren, zoals een verlengde QT tijd.

Het bewijs voor de behandeling met chloroquine is zwak, zoals recent in het NTvG beschreven is.⁸ Er zijn mechanistische gegevens en gegevens uit in-vitro-onderzoek dat chloroquine effectief zou kunnen zijn, maar er zijn geen gecontroleerde klinische studies gedaan. Daarnaast heeft het middel bijwerkingen. Het geeft QTc-verlenging en kan daardoor ritmestoornissen geven.¹⁰ Veel

mensen worden erg misselijk. Vanwege de QT verlenging zijn domperidon en ondansetron gecontra-indiceerd. Men kan dan het beste metoclopramide of lorazepam voorschrijven. Daarnaast geeft het psychische klachten (angst, agitatie, delier, slapeloosheid) en, zoals reeds hiervoor al genoemd, hypoglykemie.

Interacties met andere middelen

Er is een lijst van interacties van chloroquine met andere geneesmiddelen beschikbaar op de Liverpool Drug Interactions Group via www.covid19-druginteractions.org. De G-Standaard van de KNMP, waar de interactie-waarschuwingssystemen van de ziekenhuizen op gebaseerd zijn, heeft niet alle adviezen van de Liverpool Interactions Group overgenomen. Bij de beoordeling van interacties voor de G-Standaard kijkt het Geneesmiddelen Informatie Centrum naar onderbouwing voor de interactie, de grootte van het effect en de ernst van mogelijke klinische gevolgen. Een multidisciplinaire werkgroep bestaande uit apothekers en artsen besluiten welke interacties relevant zijn voor de Nederlandse gezondheidszorg.

Antacida, zoals magnesiumhydroxide en algeldraat, remmen de opname van chloroquine en moeten dan ook gestopt worden en zo nodig vervangen door een protonpompremmer, omdat protonpompremmers geen interacties met chloroquine vertonen.

Vanwege het risico op QT-verlenging door chloroquine is het duidelijk dat hiermee rekening moet worden gehouden bij combinatie met andere QT-verlengende middelen. Op de Intensive Care, waar continue ritmebewaking is, zal QT-verlenging sowieso onderkend worden. Op een 'gewone' afdeling kan men voorafgaand aan de behandeling een ecg maken en deze na 1 en 2 dagen herhalen, om eventuele QT-verlenging en een risico op torsade de pointes in te kunnen schatten.

Invloed op de opname van DOAC's en digoxine

Volgens gegevens uit in-vitro-onderzoek is chloroquine een remmer van P-glycoproteïne (PGP).¹¹ PGP beperkt de opname van geneesmiddelen in de darm. Dit heeft consequenties voor PGP-substraten als dabigatran, edoxaban en digoxine, omdat de bloedspiegel van deze middelen kan toenemen wanneer PGP geremd wordt.

Hoewel er geen onderzoek naar deze interacties is gedaan, valt het te verdedigen om van dabigatran en edoxaban over te stappen op LMWH in therapeutische dosering zo lang de patiënt chloroquine gebruikt. Hierbij speelt mee dat deze patiënten vaak ernstig nierfunctieverlies hebben of krijgen en dat dabigatran hoofdzakelijk en edoxaban voor een deel renaal wordt geklaard. Na de chloroquinekuur moet men op basis van het klinisch beeld – vooral de nierfunctie – beslissen of de patiënt weer met DOAC's kan beginnen. Daarbij moet men rekening houden met de lange halfwaardetijd (2 weken) van chloroquine; de interactie kan na het stoppen van de chloroquine nog een paar weken aanhouden.

Hetzelfde geldt ten aanzien van het PGP-substraat digoxine. Afhankelijk van andere factoren (nierfunctie, indicatie, huidige dosis) kan men de dosis halveren of even stoppen en monitoren; gezien de lange halfwaardetijd van digoxine kan men de situatie per dag evalueren.

Voorzichtig met immunosuppressiva

Voorzetting van immunosuppressiva dient bij een ernstige infectie altijd te worden afgewogen tegen de nadelen. Vaak zal men in deze situatie de immunosuppressiva tijdelijk staken of de dosis verlagen. Als men doorgaat met de immunosuppressiva bij een patiënt met COVID-19 is het raadzaam de bloedspiegel van deze immunosuppressiva te controleren, liefst met bepaling van een uitgangsspiegel voordat de patiënt begint met chloroquine. Er is namelijk een mogelijkheid dat chloroquine de bloedconcentratie van tacrolimus, ciclosporine en sirolimus verhoogt. Het mechanisme hierachter is niet bekend. Wel wordt verondersteld dat chloroquine de metabolisering van ciclosporine remt.

Voor azathioprine en adalimumab geldt volgens www.covid19-druginteractions.org dat deze middelen in combinatie met chloroquine mogelijk hematologische toxiciteit kunnen veroorzaken; men moet de patiënten hierop monitoren.

Op sociale media word toevoeging van azitromycine aan de behandeling genoemd als optie om een eventuele superinfectie te behandelen of als immunomodulatorisch middel. In Frankrijk wordt momenteel onderzoek gedaan naar de combinatie van azitromycine met hydroxychloroquine. Volgens de eerste resultaten lijkt deze combinatie een duidelijke vermindering van de virale load te geven, maar het onderzoek is uitgevoerd bij vooralsnog kleine aantallen patiënten en verloopt niet gerandomiseerd.¹² Daarnaast moet men er alert op zijn dat de combinatie van chloroquine met azitromycine het risico op QTc-verlenging kan verhogen.

Remdesivir

Volgens de laatste update van de SWAB-richtlijn (<https://swab.nl/nl/covid-19>) kan bij verslechtering onder initiële therapie of bij zeer ernstig zieke patiënten – patiënten met (respiratoire insufficiëntie waarvoor mechanische ventilatie noodzakelijk is – remdesivir worden toegediend of toegevoegd aan chloroquine. Ook met remdesivir zijn geen gecontroleerde klinische studies gedaan bij patiënten met COVID-19. Het is een vrij breed werkend antiviraal middel –het werkt bij meerdere virussen – en er zijn

in-vitrogegevens dat het in farmacologische concentraties SARS-CoV-2 remt.¹³

De leverancier (Gilead) heeft op dit moment exclusiecriteria geformuleerd: multiorgaanfalen, gebruik van vasopressoren, ALAT > 5 x bovengrens van de referentiewaarde, creatineklaring < 30 ml/min, dialyse of continue veno-veneuze hemofiltratie. Er zijn geen klinische interactiestudies gedaan. Volgens gegevens van de fabrikant worden geen interacties met CYP-remmers verwacht, enerzijds omdat het metabolisme vooral via hydrolases verloopt – waardoor CYP-remming door een ander geneesmiddel geen invloed heeft – en anderzijds vanwege de snelle klaring, waardoor het middel zelf geen invloed op andere geneesmiddelen heeft. Remdesivir geeft een lichte stijging van de ALAT-waarde. Verder zijn geen bijwerkingen bekend.

Remdesivir moet ‘op artsverklaring’ voorgeschreven worden. Het aanvraagproces bij de leverancier kost tijd én het middel moet vanuit het buitenland komen. Er is geen nationale voorraad van dit niet-geregistreerde middel. De status en verkrijgbaarheid van dit geneesmiddel veranderen van dag tot dag. Het is dus raadzaam om de SWAB-richtlijn op dit punt goed te volgen.

Andere behandelopties

Naast chloroquine en remdesivir wordt ook gekeken naar diverse immunomodulatoren als behandeling. De gedachte is dat de verslechtering van het klinisch beeld die na een week kan optreden bij patiënten met COVID-19, wordt veroorzaakt door hyperinflammatie van de long. Op basis hiervan wordt nu ook het effect van specifieke immunosuppressiva onderzocht.^{14,15} In China en Italië zijn bijvoorbeeld met de IL-6-remmer tocilizumab positieve effecten geobserveerd. Op basis hiervan wordt nu in China een trial opgezet.

Een andere optie is anakinra, een IL-1-receptorantagonist. Net als bij influenza lijkt bij COVID-19 een macrofaagactivatiesyndroom mee te spelen, waarop behandeling met anakinra mogelijk een positief effect kan hebben.

Wat corticosteroïden betreft is de huidige consensus om deze bij voorkeur niet te geven, aangezien er een risico is op secundaire infectie. Wel kunnen ze toegepast worden als er een andere goede indicatie voor is, bijvoorbeeld bij een exacerbatie van COPD.

Conclusie

Het is uiterst onzeker of comedatie een nadelig effect heeft op het beloop van COVID-19. Op dit moment wordt afgeraden een NSAID te geven, maar dat komt vooral omdat NSAID's veel bijwerkingen hebben, met name bij patiënten met een risico op een ernstig beloop van COVID-19. RAAS-remmers zouden in principe gecontinueerd moeten worden. Er is geen reden om een voorkeur te geven aan ACE-remmers of juist angiotensine-II-receptorblokkers. De huidige behandeladviezen over chloroquine, en remdesivir – te vinden op <https://swab.nl/nl/covid-19> – zijn voornamelijk gebaseerd op zwak bewijs en ze veranderen zowat per week, dus deze site moet regelmatig geraadpleegd worden.

Dit alles betekent dat de behandeling heroverwogen moet worden bij patiënten die last van de behandeling hebben of bij wie men vanwege mogelijke interacties inferieure middelen moet gaan geven om een comorbiditeit te behandelen.

Voor lopinavir/ritonavir is geen plaats meer na een negatieve klinische studie bij patiënten met COVID-19. Op dit moment is vooral optimale ondersteunende zorg van groot belang bij de behandeling van COVID-19. Wel lopen er studies om tot betere behandeladviezen te komen. Die vinden op dit moment massaal plaats. Gegevens over deze studies kunt u vinden op <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4995
- CWZ, Nijmegen: Afd. Interne Geneeskunde: drs. M. Lenkens, aios longziekten; drs. A.C. Esselink, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog; dr. F. van de Veerdonk, internist-infectioloog. Afd. Klinische Farmacie: dr. H.A.J.M. de Wit, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Erasmus MC, afd. Interne Geneeskunde, Rotterdam: prof.dr. A.H. Danser, farmacoloog. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Den Haag: drs. A. Horikx, apotheker. Radboudumc, afd. Interne Geneeskunde, Nijmegen: dr. J. ten Oever, internist-infectioloog; prof.dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog (tevens: CWZ, afd. Apotheek, Nijmegen en Radboudumc, afd. Farmacologie-Toxicologie).
- Contact: C. Kramers (Kees.Kramers@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 23 maart 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4995

Literatuur

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 11 maart 2020 (epub). [Medline](#)

2. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 17 maart 2020;94(7). [Medline](#)
3. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180-90. [Medline](#)
4. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131:97-106. [Medline](#)
5. Zhang W, Xu YZ, Liu B, Wu R, Yang YY, Xiao XQ, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:603409. [Medline](#)
6. Danser J, Epstein M, Batttle D. Renin-angiotensin system (RAS) blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon RAS blockers. *Hypertension*. 25 maart 2020 (ter perse).
7. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 19 februari 2020 (epub). [Medline](#)
8. Coumou J, de Vries PJ. [Chloroquine als mogelijke behandeling van COVID-19](#). *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2020;164:D4936.
9. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 18 maart 2020. [Medline](#)
10. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:549-58. [Medline](#)
11. Hayeshi R, Masimirembwa C, Mukanganyama S, Ungell AL. The potential inhibitory effect of antiparasitic drugs and natural products on P-glycoprotein mediated efflux. *Eur J Pharm Sci*. 2006;29:70-81. [Medline](#)
12. Gautret P, Lagier J, Parola P, Thuan Hoang V, Meddeb L, Maihle M, et al. [Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-1: results of an open-label non randomized clinical trial](#). *Int J Antimicrob Agents*. 17 maart 2020 (ter perse). [doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)
13. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 6 maart 2020;105933. [PubMed](#)
14. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 14 maart 2020;34(2). [Medline](#)
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. [Medline](#)