

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.

Medicamenteuze behandeling van COVID-19

Een beknopte update

Mark G.J. de Boer, Emilie M. Gieling, Paul D. van der Linden, Bhanu N.M. Sinha en Albert M. Vollaard

Samenvatting

Nadat eind februari van dit jaar de eerste patiënt in Nederland werd gediagnosticeerd met een infectie met SARS-CoV-2, is er veel veranderd op het gebied van de medicamenteuze behandeling van patiënten met COVID-19. Waar eerst nog op basis van beperkte gegevens enkel 'off-label'-gebruik van hydroxychloroquine of chloroquine een behandeloptie leek, zijn er nu op basis van de bevindingen van meerdere gerandomiseerde onderzoeken andere geneesmiddelen opgenomen in de Nederlandse leidraad 'Medicamenteuze behandeling van COVID-19'. Deze ontwikkeling laat zien dat alleen door goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek van geneesmiddelen die effectief worden verondersteld, kan worden bepaald welke plaats deze middelen hebben bij de behandeling van patiënten met covid-19.

Toen bij de eerste patiënt in Nederland een infectie met SARS-CoV-2 werd vastgesteld, was onbekend welke geneesmiddelen effectief zijn als behandeling van de infectieziekte. In de tussentijd zijn verschillende middelen voor de behandeling van patiënten met covid-19 onderzocht. Wat weten we nu wel, wat we aan het begin van de pandemie niet wisten?

Nadat eind februari van dit jaar de eerste patiënt in Nederland werd gediagnosticeerd met een infectie met SARS-CoV-2, is er veel veranderd op het gebied van de medicamenteuze behandeling van patiënten met covid-19. Waar eerst nog op basis van beperkte gegevens enkel 'off-label'-gebruik van hydroxychloroquine (HCQ) of chloroquine (CQ) een behandeloptie leek, zijn er nu op basis van de bevindingen van meerdere gerandomiseerde onderzoeken andere geneesmiddelen opgenomen in de Nederlandse leidraad 'Medicamenteuze behandeling van covid-19'.¹

In dit artikel bespreken we kort de stand van zaken met betrekking tot de middelen hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ), remdesivir en glucocorticoïden. Daaruit blijkt vooral dat alleen door goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek van geneesmiddelen die effectief worden verondersteld, kan worden bepaald welke plaats deze middelen hebben bij de behandeling van patiënten met covid-19.

Hydroxychloroquine en chloroquine

De discussie over de plaats van HCQ en CQ bij de behandeling van patiënten met covid-19 is inmiddels ook internationaal steeds meer beslist. Zo zijn er minstens 7 gerandomiseerde studies en 1 meta-analyse verschenen die geen effect van HCQ en CQ laten zien op de sterfte binnen 28 dagen of het risico op een opname op de afdeling Intensive Care.² Nog veel groter is het aantal vergelijkende observationele studies, waarvan het merendeel ook liet zien dat behandeling met HCQ of CQ geen gunstig of geen klinisch relevant effect had. Andere vergelijkende studies met een gerandomiseerde studieopzet onderzochten of vroegtijdige toediening van HCQ aan patiënten buiten het ziekenhuis zinvol was als profylaxe of vroege behandeling.^{3,4} Ook deze vergelijkende studies lieten geen positieve resultaten zien. Alles bijeengenomen wijzen de beschikbare gegevens over de effectiviteit van HCQ en CQ zover in de richting van 'effect afwezig', dat geconcludeerd moet worden dat HCQ en CQ geen plaats hebben in de behandeling of preventie van covid-19. Een meta-analyse naar het effect van deze middelen in combinatie met azitromycine leidde tot dezelfde conclusie.⁵

Remdesivir

Remdesivir is een antiviraal middel dat eerder onvoldoende effectief bleek bij de behandeling van patiënten met ebola.⁶ Het bewijs voor de effectiviteit of ineffectiviteit van remdesivir in dezelfde dosering bij de behandeling van patiënten met covid-19, ligt ingewikkelder dan voor HCQ en CQ. De FDA heeft op 22 oktober remdesivir geregistreerd voor de behandeling van patiënten ≥ 12 jaar die vanwege covid-19 opgenomen moeten worden. Op 25 juni 2020 registreerde het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) remdesivir voorwaardelijk en voorlopig (tot eind 2020) voor de behandeling van patiënten met covid-19. Dit besluit was hoofdzakelijk gebaseerd op de resultaten van de tussentijdse analyse van de 'Adaptive Covid-19 Treatment Trial' (ACTT-1).⁷

De ACTT-1 is een dubbel geblindeerd en gerandomiseerd onderzoek, waarin patiënten die vanwege covid-19 waren opgenomen gedurende 10 dagen intraveneus remdesivir (n = 541) of placebo (n = 521) kregen toegediend. De primaire uitkomstmaat 'klinisch herstel' werd bereikt als de patiënten konden worden ontslagen, of wanneer ze nog wel ziekenhuiszorg nodig hadden, maar niet meer vanwege covid-19. Patiënten werden op basis van hun klinische conditie ingedeeld in 8 categorieën. Patiënten die ontslagen konden worden of geen ziekenhuiszorg meer nodig hadden vanwege covid-19 vielen in categorie 1, 2 of 3. Patiënten die nog wel zorg nodig hadden maar geen zuurstof kregen toegediend, vielen in categorie 4; patiënten die van zuurstof afhankelijk waren in categorie 5. Patiënten bij wie 'high flow'-zuurstoftoediening of non-invasieve beademing, mechanische beademing of extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) nodig was, vielen respectievelijk in categorie 6, 7 en 8.

De belangrijkste uitkomst was dat de mediane duur tot klinisch herstel korter was bij patiënten die met remdesivir werden behandeld dan bij patiënten die een placebo kregen (10 vs. 15 dagen). Dit verschil werd vooral bepaald door de patiënten die in categorie 5 vielen (opname met zuurstoftoediening) op het moment dat de behandeling begon; dat betrof circa 40% van alle patiënten. Het verschil in de algehele sterfte tot en met dag 29 bleek statistisch niet significant; van de patiënten die met remdesivir werden behandeld overleed 11,4%; van de patiënten die een placebo hadden gekregen overleed 15,2%. Bij de patiënten die bij opname al IC-zorg nodig hadden werd geen effect gezien van behandeling met remdesivir op de herstelduur of de sterfte tot en met dag 29.

Eerder dan deze ACTT-1-studie werd in China een gerandomiseerde studie uitgevoerd naar de behandeling met remdesivir bij patiënten met covid-19 (n = 158 remdesivir; n = 78 placebo). De primaire uitkomstmaat van de Chinese studie was het aantal punten verbetering in de klinische conditie van de patiënt op een schaal van 1-7.⁸ Circa 80% van alle patiënten was afhankelijk van zuurstof maar had geen beademing nodig. De studie liet geen statistisch significante verschillen zien in de herstelduur, de sterfte binnen 28 dagen (14 vs. 13%) en de virusconcentratie bij patiënten die met remdesivir werden behandeld, vergeleken met patiënten die een placebo kregen.

Ook een gerandomiseerde studie onder patiënten die waren opgenomen maar bij opname geen zuurstof nodig hadden, liet geen klinisch relevant verschil zien in diverse uitkomstmaten.⁹ De algemene sterfte was überhaupt laag in deze studie. In de patiëntengroep die met remdesivir werd behandeld overleed 1%; in de placebogroep overleed 2%.

Effectiviteit

In de 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies die wij beschrijven werd meestal in de tweede ziekteweek met de behandeling met remdesivir begonnen.⁷⁻⁹ Een overtuigende winst op een harde uitkomstmaat als mortaliteit na 2 of 4 weken werd in geen van deze studies aangetoond. Dit lijkt overeen te komen met de voorlopige resultaten van de WHO-'Solidarity'-trial, een gerandomiseerd onderzoek dat ook geen verschil liet zien in de sterfte onder patiënten die met remdesivir werden behandeld (12,5%) en patiënten die een placebo kregen (12,7%).¹⁰ Dat onderzoek toonde ook geen effect aan van behandeling met remdesivir op het voorkomen van kunstmatige beademing tijdens opname. Een gedetailleerdere analyse van de gegevens per subgroep, bijvoorbeeld op basis van de ernst of de fase van de ziekte, kan misschien nog uitwijzen dat een behandeling met remdesivir bij bepaalde patiënten wel zinvol is.

Onzekerheden

Kortom, in één gerandomiseerd onderzoek leidde behandeling met remdesivir tot een gemiddeld sneller herstel en een kortere opnameduur bij patiënten die vanwege covid-19 op een verpleegafdeling waren opgenomen en zuurstoftoediening nodig hadden. Dat onderzoek is echter verricht in de begindagen van de pandemie, voordat tromboseprofylaxe bij patiënten met covid-19 gebruikelijk werd en voordat duidelijk werd dat behandeling met glucocorticoiden tot een sterftereductie leidt. Er is nog geen goed prospectief onderzoek gedaan naar de gecombineerde behandeling met remdesivir en dexamethason. Hierdoor is het niet zeker of behandeling met remdesivir in de huidige klinische praktijk nog effectief is. Aan de hand van gegevens uit nieuwe gerandomiseerde onderzoeken kan dit worden opgehelderd.

Glucocorticoiden

Overtuigender zijn de resultaten van het onderzoek naar de behandeling met een glucocorticoïd bij patiënten met covid-19. Tijdens de pandemie werd duidelijk dat in de kritieke fase van de ziekte een hevige inflammatie in de longen en trombo-embolische complicaties de oorzaak waren van de ernstige morbiditeit en sterfte. Aanvankelijke twijfel over de behandeling met glucocorticoiden werd nog veroorzaakt door de uitkomsten van meta-analyses naar de effecten van glucocorticoiden bij patiënten met ARDS.^{10,11} Die meta-analyses lieten hooguit een heel bescheiden effect zien. Tevens waren er zorgen over de medicamenteuze onderdrukking van de afweer bij patiënten met een actieve virale infectie. De doorbraak werd veroorzaakt door de

gerandomiseerde studie die werd uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk door het 'Recovery'-consortium,¹² waarin patiënten bij opname gerandomiseerd werden naar dexamethason 6 mg 1 dd of placebo gedurende maximaal 10 dagen. In deze studie was het aantal patiënten dat met dexamethason behandeld moest worden om 1 sterfgeval te voorkomen, circa 8 wanneer de behandeling werd gegeven aan de patiënten op de IC, en 25 wanneer op de verpleegafdeling met de behandeling werd begonnen. Deze bevindingen worden verder ondersteund door een meta-analyse die door een werkgroep van de WHO werd uitgevoerd. Daarin lieten 5 van de 7 grootste gerandomiseerde studies een gunstig effect van behandeling met een glucocorticoïd zien op de sterfte binnen 28 dagen; de sterfte nam met ongeveer een derde af.¹³

Indicatiestelling

Er is daarom geen twijfel meer over de gunstige effecten van glucocorticoïden bij patiënten met covid-19. Behandeling met een glucocorticoïd vormt de hoeksteen van de medicamenteuze behandeling van zieke, opgenomen patiënten met covid-19. Een belangrijke kanttekening is wel dat gegevens uit de grootste studie erop wijzen dat behandeling met een glucocorticoïd van patiënten die geen zuurstof nodig hebben, niet leidt tot een afname van de sterfte.¹² Dit komt overeen met bestaande beeld van het klinisch beloop van covid-19, waarin ziekte pas in een tweede fase overgaat van een primair infectieus beeld naar een beeld van hyperinflammatie in de longen.

Een gemiddeld gunstig effect werd in de studie van het Recovery-consortium vooral waargenomen in de patiëntengroep die met de behandeling met dexamethason was begonnen vanaf 7 dagen na aanvang van de symptomen (in een vooraf geplande analyse). Dit resultaat sluit echter niet uit dat patiënten die bij opname zuurstof nodig hadden, baat kunnen hebben bij de behandeling met een glucocorticoïd wanneer zij zich eerder presenteren, bijvoorbeeld op dag 5 of 6 van de ziekte. Het kan overigens voor de patiënt – en dus ook voor de dokter – soms lastig zijn om vast te stellen wat de eerste ziektedag precies was. Mogelijk is het dus logischer om de indicatie voor behandeling met een glucocorticoïd te baseren op een klinisch-pathofysiologisch criterium dan puur op chronologie. Er worden momenteel veel onderzoeken verricht om betrouwbare biomarkers of klinische scoringsystemen te ontwikkelen waarmee de indicatie voor behandeling met een glucocorticoïd nog beter kan worden bepaald.

Overige ontwikkelingen

De rol van tromboseprofylaxe beschrijven wij hier niet uitgebreid, maar is wel degelijk van belang. Een uiteenzetting van de rationale, indicaties en doseringen is te vinden in de leidraad 'Covid-19 coagulopathie', die beschikbaar is via de pagina over covid-19 op de website van de Federatie van Medisch Specialisten (FMS).¹⁴

Andere nieuwe behandelingen die worden onderzocht zijn het gebruik van specifieke remmers van het immuunsysteem, zoals tocilizumab en anakinra, en de toediening van bloedplasma of concentraten van antistoffen. De nog zittende Amerikaanse president Donald Trump werd empirisch behandeld met een cocktail van deze kunstmatig geproduceerde monoklonale antistoffen (REGN-COV2), maar dit middel is momenteel nog niet geregistreerd en gerandomiseerde fase 3-onderzoeken naar de effectiviteit ervan ontbreken. Verder is sinds het begin van de covid-19-pandemie de IL-6-receptorantagonist tocilizumab in diverse onderzoeken toegepast bij de behandeling van patiënten met covid-19. In de afgelopen maanden zijn enkele gerandomiseerde klinische onderzoeken naar tocilizumab gepubliceerd, met resultaten die elkaar soms tegenspreken. Het wachten is op de gepeerreviewde resultaten van een aantal grotere studies. Voorlopig lijkt ook tocilizumab geen duidelijk klinisch relevant effect te hebben op het risico op sterfte.¹⁵

Tot slot

In de komende maanden mogen we dus zeker meer nieuws verwachten, waarbij vooral de resultaten van nieuwe gerandomiseerde studies ons helpen om te bepalen welke behandelingen effectief zijn.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5620
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- LUMC, afd. Infectieziekten, Leiden: dr. M.G.J. de Boer, internist-infectioloog, klinisch epidemioloog (tevens: Stichting Werkgroep Antioticabeleid). UMC Utrecht, afd. Klinische Farmacie, Utrecht: dr. E.M. Gieling, ziekenhuisapotheker. Tergooi, afd. Klinische Farmacie, Hilversum: dr. P.D. van der Linden, ziekenhuisapotheker, klinisch epidemioloog. UMCG, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen: prof.dr. B.N.M. Sinha, arts-microbioloog. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven: dr. A.M. Vollaard, internist-infectioloog.
- Contact: M.G.J. de Boer (m.g.j.de.boer@lumc.nl)
- De auteurs van dit artikel zijn tevens de leden van de redactiegroep voor de Leidraad 'Medicamenteuze behandeling van covid-19'
- Aanvaard op 8 november 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5620

Literatuur

1. Leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met covid-19 (infectie met SARS-CoV-2)'. <https://swab.nl/nl/covid-19>. geraadpleegd op 16 oktober 2020.
2. Pathak DSK, Salunke DAA, Thivari DP, et al. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:1673-80. [doi:10.1016/j.dsx.2020.08.033](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.033). [Medline](#)
3. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:517-25. [doi:10.1056/NEJMoa2016638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638). [Medline](#)
4. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild covid-19: A randomized-controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1009. [doi:10.1093/cid/ciaa1009](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009). [Medline](#)
5. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198-743X(20)30505-X. [doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022). [Medline](#)
6. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al; the PALM Writing Group; PALM Consortium Study Team. A randomized, controlled trial of ebola virus Disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381:2293-303. [doi:10.1056/NEJMoa1910993](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993). [Medline](#)
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of covid-19 - Final report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-26. [doi:10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764). [Medline](#)
8. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569-78. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9). [Medline](#)
9. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1048-57. [doi:10.1001/jama.2020.16349](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349). [Medline](#)
10. Horita N, Hashimoto S, Miyazawa N, et al. Impact of corticosteroids on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Intern Med.* 2015;54:1473-79. [doi:10.2169/internalmedicine.54.4015](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4015). [Medline](#)
11. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009;37:1594-1603. [doi:10.1097/CCM.0b013e31819fb507](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819fb507). [Medline](#)
12. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 [Medline](#).
13. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al; WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330-41. [doi:10.1001/jama.2020.17023](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023). [Medline](#)
14. [Leidraad 'Covid-19 coagulopathie'](#). Utrecht: Federatie Medisch Specialisten, 2020.
15. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2028836. [doi:10.1056/NEJMoa2028836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836). [Medline](#)