

LET OP: NIEUW DOCUMENT BESCHIKBAAR! <https://swab.nl/nl/covid-19>

Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2)

0 - Algemene informatie

- Versie 09 maart 2021 -

- [Addendum 4.1.4b - Monoklonale antistoffen](#): 13-04-2021
- Toegevoegd [hoofdstuk 5.4 totstandkoming Leidraad](#): 10-03-2021
- Link naar [adviesdocument CAPA](#) van het Expertisecentrum Schimmelinfecties i.s.m. de NVALT gewijzigd: 10-03-2021

Leidraad document is opgesteld door de SWAB in samenwerking met het CIB, NVZA, NVMM, NVII, NVIC, NVK, NVALT, en de FMS.

Redactiegroep / Leidraadcommissie: ^{5.1.2e} (1), ^{5.1.2e} (2), ^{5.1.2e} (3), ^{5.1.2e} (4), ^{5.1.2e} (5), ^{5.1.2e} (6), ^{5.1.2e} (7).

1. Centrum Infectieziektebestrijding (CIB), RIVM, Bilthoven. 2. Klinische Farmacie, UMC Utrecht. 3. Intensive Care, UMC Utrecht. 4. Longziekten, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar. 5. Klinische Farmacie, Tergooi, Hilversum (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid). 6. Medische Microbiologie & Infectiepreventie, UMCG, Groningen (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid). 7. Afdeling Infectieziekten, LUMC, Leiden (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid).

De leden van de klankbordgroep staan vermeld in de colofon in [hoofdstuk 5](#).

Aanpassing van het document vindt plaats als er belangrijke nieuwe wetenschappelijke inzichten zijn die het advies veranderen. De literatuuroverzichten worden i.s.m. de FMS bijgehouden.

Verversen van de webpagina voor gebruik wordt aanbevolen <https://swab.nl/nl/covid-19>

- Voor *RIVM/LCI richtlijn COVID-19* zie: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>.
- Voor *adviesdocument CAPA (COVID-19 associated pulmonary aspergillosis)* (Expertisecentrum Schimmelinfecties in samenwerking met de NVALT), [klik hier](#). Er is een SWAB concept addendum 'recommendations for the diagnosis and management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis' gepubliceerd, [klik hier](#).
- Voor het *addendum op de SWAB richtlijn community acquired pneumonie (CAP)* zie: '[Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19](#)'.
- Voor een overzicht van richtlijnen, handreikingen, leidraden en andere documenten voor medisch specialisten te gebruiken bij de bestrijding van de COVID-19 epidemie, [klik hier](#).

1 - Introductie

Bij aanvang van de pandemie was het onduidelijk of bestaande of nieuwe medicijnen een relevante bijdrage konden leveren aan het herstel van patiënten geïnfecteerd met het nieuwe SARS-coronavirus (SARS-CoV-2). Naar het ziektebeeld veroorzaakt door dit coronavirus wordt verder gerefereerd als 'COVID-19'.

Eind februari werd aangevangen met de eerste versie van dit document, welke in de 1^e week van maart 2020 online beschikbaar werd gesteld. Sindsdien werd het adviesdocument op wekelijkse basis gerevisieerd en indien nodig op basis van nieuwe publicaties van onderzoek aangepast¹. Het initiatief en de coördinatie hiertoe werden genomen door de redactiegroep, ondersteund door het kennisinstituut van de FMS en een brede klankbordgroep waarbinnen de betrokken specialisten(verenigingen) zijn vertegenwoordigd.

Vanaf oktober 2020 is dit adviesdocument tevens een FMS Leidraad. De inhoud (o.a. referenties) wordt per dat moment niet meer op een continue basis bijgehouden, maar alleen als het advies wijzigt. Een overzicht van de gebruikte therapeutische onderzoeken is tevens te vinden op de [FMS-website](#). Wel blijft het advies actueel en is het advies afgestemd met de betrokken beroepsverenigingen. Indien nieuwe data daartoe een aanleiding geven, wordt het behandeladvies aangepast.

Het belangrijkste doel van de Leidraad is om behandelaren een overzicht te bieden van de middelen die - nadat de verwekker en het ziektebeeld bekend werden - genoemd zijn als behandeling van patiënten met COVID-19, daarbij zo expliciet mogelijk richting gevend aan de inzet hiervan in Nederland op grond van effectiviteit, veiligheid en beschikbaarheid.

Op basis van de gegevens die op dit moment beschikbaar zijn, worden in dit document deze middelen uitgebreider besproken.

2 - Samenvatting

Uit een groot gerandomiseerd onderzoek blijkt dat dexamethason bij patiënten met ernstige COVID-19 infectie (gedefinieerd als patiënten waarvoor extra zuurstoftoediening noodzakelijk is) de mortaliteit significant verlaagt. Overeenkomstige bevindingen bij gebruik van corticosteroïden kwamen uit meerdere onderzoeken die gelijktijdig liepen. Een meta-analyse van 7 onderzoeken bevestigt de reductie van mortaliteit door corticosteroïden bij COVID-19.

Voor COVID-19 is verder nu één antiviraal medicijn geregistreerd: remdesivir. Remdesivir is per 22 oktober door de FDA geregistreerd voor de indicatie: patiënten met COVID-19 vanaf 12 jaar met een gewicht vanaf 40 kg die opname behoeven. De EMA heeft op 25 juni een voorwaardelijke autorisatie gegeven voor de indicatie van behandeling van opgenomen COVID-19 patiënten die extra zuurstof nodig hebben en 12 jaar of ouder zijn. In één RCT vond men bij deze groep een kortere tijd tot klinisch herstel (mediaan 5 dagen) ten opzichte van een controlegroep.

Voor IL-6 remming is inmiddels additioneel voordeel bij IC opname wegens respiratoire insufficiëntie naast gebruik van corticosteroïden aangetoond, waarbij de timing van toediening essentieel lijkt. Bij patiënten gestart met dexamethason **en** een CRP ≥ 75 mg/ml **en** persisterend respiratoire verslechtering leidend tot noodzaak tot hoge zuurstofsuppletie - via een venturimasker (≥ 6 L O₂), non-rebreathing masker, NIV of high flow nasal oxygen (optiflow) -, met als meest aannemelijke verklaring de COVID-19 geïnduceerde longinflammatie (**niet** b.v.: longembolieën) lijkt toevoegen van tocilizumab eveneens het overleven te verbeteren (nog niet gepeer-reviewde data).

Vanwege de verhoogde trombosevorming bij COVID-19 is er noodzaak tot gebruik van antistollingsmedicatie, waarbij de [FMS Leidraad COVID-19 coagulopathie](#) richting geeft. Tromboseprofylaxe



en behandeling van trombotische complicaties maakt geen onderdeel uit van deze SWAB Leidraad, die zich richt op antivirale en immuunmodulerende therapie.

Door observationeel onderzoek en gerandomiseerde studies is inmiddels ook duidelijk dat klinische effectiviteit bij COVID-19 ontbreekt bij sommige middelen, waarvan op basis van eerdere *in vitro* data en/of kleine studies bij personen met een infectie met andere beta-coronavirussen (SARS-CoV type 1, MERS-CoV) initieel gedacht werd dat dit medicamenteuze behandelopties bij COVID-19 waren. Dit geldt onder andere voor lopinavir/ritonavir, chloroquine en hydroxychloroquine als monotherapie, of met azitromycine.

Er is op dit moment nog geen duidelijkheid over het klinisch effect van het gebruik van specifieke immuunmodulators (bijv. anti-IL-1), ivermectine, of plasmatherapie/immuunglobulinen tijdens de beginfase van infectie of tijdens gecompliceerd beloop op de IC vanwege het ontbreken van voldoende vergelijkend onderzoek. Evenmin ontbreekt goed inzicht of het combineren van antivirale therapie met immuunmodulatie de complicaties van COVID-19 voorkomt. Toekomstig vergelijkend therapeutisch onderzoek moet dit verhelderen. Voor andere (antivirale) middelen en voedingssupplementen is niet duidelijk of er een klinisch relevant effect is op klinische en/of virologische eindpunten.

3 - Advies

Optimale supportieve zorg is een essentiële interventie bij de behandeling van patiënten met COVID-19, zoals dat in de klinische centra is geprotocolleerd voor opgenomen patiënten en via richtlijnen vanuit de FMS is opgesteld. Daarnaast is bij patiënten met ernstige infectie waardoor extra zuurstoftoediening nodig is, de toediening van dexamethason 6 mg 1 maal per dag (gedurende max. 10 dagen) een behandeling waarvan aangetoond is dat deze de mortaliteit vermindert en risico op intubatie verlaagt. Verder kan remdesivir in een vroeg stadium van infectie, waarbij (nog) geen mechanische ventilatie nodig is, een bijdrage leveren aan eerder klinisch herstel. Er zijn beperkte data over het effect van combinatietherapie van dexamethason en remdesivir en dit is niet goed prospectief onderzocht. Voor IL-6 remming is inmiddels additioneel voordeel bij IC opname wegens respiratoire insufficiëntie bovenop gebruik van corticosteroïden aangetoond. Ook bij een groep van matig ernstig zieke patiënten (zie onderaan) lijkt toevoegen van tocilizumab eveneens het overleven te verbeteren (nog niet gepeer-reviewde data).

Er is geen plek voor off-label gebruik van hydroxychloroquine, chloroquine of azitromycine, ivermectine en vitamine C/D. Indien overwogen wordt andere antivirale of immuunmodulerende medicatie of plasmatherapie toe te dienen aan patiënten die opgenomen zijn vanwege (matige of-) ernstige symptomen van ziekte, dient dit te gebeuren via inclusie in een wetenschappelijk klinisch onderzoek en niet via off-label gebruik.

Patiënten met milde symptomen (geen additionele zuurstofbehoefte):

Gezien het milde beloop bij de grote meerderheid van geïnfecteerde personen, wordt aangeraden bij milde klachten en ontbreken hypoxemie (lage saturatie) van bewezen COVID-19 niet te starten met middelen waarvan de werkzaamheid nog niet is aangetoond. Toediening van dexamethason in deze fase wordt specifiek afgeraden, omdat er geen mortaliteitswinst werd aangetoond in deze categorie patiënten. In dit stadium van infectie is er in afzonderlijke studies geen effect van remdesivir aangetoond op harde klinische eindpunten: mortaliteit, tijd tot herstel of opnameduur.

Matig ernstig of zeer ernstig zieke patiënten:

Bij respiratoire klachten en toegenomen zuurstofbehoefte wordt geadviseerd bij opgenomen patiënten te starten met dexamethason, en in bepaalde situaties ook met remdesivir, naast het aanbieden van optimale 'supportive care'. Combinatietherapie zou overwogen kunnen worden bij patiënten met extra



zuurstofbehoefte die niet op de IC zijn opgenomen (matig ernstig ziek), alhoewel deze combinatie niet prospectief onderzocht is. Toediening van 5 dagen remdesivir in dit ziektestadium bleek voldoende om het therapie-effect van een sneller klinisch herstel te verkrijgen. Toediening van antivirale therapie (remdesivir) bij patiënten op de IC (ernstig zieke patiënten) lijkt op basis van de huidige data niet zinvol. Het is (nog) onvoldoende aangetoond dat het remmen van actieve virale replicatie in deze (late) ziektefase bijdraagt aan klinische verbetering (zie opmerkingen tabel).

In de REMAP-CAP studie, een grote internationale gerandomiseerde trial, wordt een relatieve reductie van mortaliteit van 25% gerapporteerd indien tocilizumab (of sarilumab) werd toegediend. In [paragraaf 4.2.2.1](#) worden deze studie en andere gerandomiseerde trials met IL-6 antagonisten nader besproken. Op basis van de beschikbare gegevens en het gerapporteerde klinisch relevante effect, kan tocilizumab naast dexamethason worden gebruikt bij patiënten die worden opgenomen op de intensive care, conform de wijze waarop deze ook in de REMAP-CAP trial werd gebruikt (namelijk <24h na opname op IC met (non-) invasieve beademing of start optiflow) 1 gift tocilizumab 8 mg/kg met een maximum van 800 mg i.v.). In een pre-print van de RECOVERY-trial wordt dit effect van tocilizumab bevestigd. In afwachting van de definitieve publicatie en beantwoording van nog openstaande vraagstukken over de data, kan op dit moment voor matig ernstig zieke patiënten een voorlopig advies worden geformuleerd: Bij patiënten gestart met dexamethason **en** een CRP ≥ 75 mg/ml **en** persisterend respiratoire verslechtering leidend tot noodzaak tot hoge zuurstofsuppletie - via een venturimasker (≥ 6 L O₂), non-rebreathing masker, NIV of high flow nasal oxygen (Optiflow) - , met als meest aannemelijke verklaring de COVID-19 geïnduceerde longinflammatie (**niet** b.v.: longembolieën) lijkt toevoegen van tocilizumab eveneens het overleven te verbeteren).

Daarnaast wordt sterk aanbevolen om patiënten te includeren in een klinische studie waarbij onderzoek gedaan wordt naar een vorm van medicamenteuze behandeling voor COVID-19 die nog niet goed onderzocht is (bijvoorbeeld verhoging van de dosis steroïden versus toediening van tocilizumab).

Patiënten met afweerstoornissen of gebruik van immunosuppressiva:

Er is weinig bekend over een ernstiger beloop bij deze kwetsbare patiëntencategorie, maar conform influenza-infecties is hier mogelijk een verhoogd risico op virale pneumonie, een ernstiger beloop ervan of op secundaire bacteriële infectie. Koorts kan door sommige medicijnen afwezig blijven bij infectie. Het behandeladvies van deze patiënten is conform de hierboven gegeven adviezen. Bij hypogammaglobulinemie of B-cel dysfunctie is er de mogelijkheid om convalescent plasma via compassionate use te verkrijgen van Sanquin, waarbij nog niet duidelijk is of - en in welk stadium van ziekte - dit klinisch effect zal hebben.

3.1 - Tabel 1: Samenvatting advies

Deze tabel bestaat uit 4 kolommen. Op uw telefoon en tablet kunt u horizontaal schuiven/scrollen.

Ernst ziekte <i>Algemene kenmerken</i>	Risicofactoren fataal beloop COVID-19[#]	Medicamenteuze behandeling	Opmerkingen



Mild <i>Geen opname- indicatie</i> <i>Geen extra zuurstofbehoefte</i>	Nee	Geen behandeling	Klik hier voor het NHG advies Klik hier voor het Verenso advies
	Ja	Géén specifieke behandeling	Monitor het beloop. Bij achteruitgang en noodzaak tot opname. Bijzondere aandacht voor patiënten met een ernstig onderliggend lijden of immuunstoornis, bijvoorbeeld: recente stamceltransplantatie, ernstig COPD of hartfalen
Matig ernstig <i>Opname indicatie verpleegafdeling en extra zuurstoftoediening noodzakelijk</i>	Ja of nee	Dexamethason* 6 mg 1dd i.v. of per os gedurende maximaal 10 dagen op geleide van het klinisch beloop Zie hoofdstuk 4.2.1.1 Met of zonder**: Remdesivir dag 1: oplaaddosis 200 mg i.v. dag 2-5: 100 mg 1dd i.v. Zie hoofdstuk 4.1.1	Optimale supportieve zorg is noodzakelijk *Starten van dexamethason met name bij patiënten met symptomen langer dan 7 dagen. **Significant eerder klinisch herstel aangetoond bij patiënten met verhoogde zuurstofbehoefte ($pO_2 < 94\%$), niet bij andere patiëntengroepen (milder ziek of met noodzaak tot [non] invasieve beademing). Behandelduur 5 dagen. N.B. 1: Er zijn geen studies die de combinatiebehandeling onderzocht hebben. Op dit moment lijkt bij de combinatie op grond van de werkingsmechanismen een vermindering van het farmacologisch effect van een van beide middelen onwaarschijnlijk#. N.B. 2: Op grond van de gepubliceerde data is het niet mogelijk om de indicatie voor



		<p>Tocilizumab^{###}</p> <p>8 mg/kg (max 800 mg) eenmalig iv bij patiënten die zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gestart met dexamethason en - een CRP ≥ 75 mg/ml hebben en - persisterend respiratoir verslechteren zodanig dat er noodzaak is tot zuurstofsuppletie via een venturimasker (≥ 6 L O₂), non-rebreathing masker, NIV of high flow nasal oxygen (optiflow). en - bij wie de COVID-19 geïnduceerde longinflammatie hiervoor de meest aannemelijke verklaring is. (niet b.v.: longembolieën) <p>Zie hoofdstuk 4.2.2.1</p> <p>Behandeling in studieverband: voor</p>	<p>remdesivir te stellen o.b.v. aantal dagen sinds begin van de symptomen en/of viral load.</p> <p>N.B. 3: Op grond van de gepubliceerde data kan bij klinische verbetering die tot ontslag zal leiden remdesivir gestaakt worden.</p> <p>N.B. 4: Het advies m.b.t. tocilizumab is een voorlopig advies in afwachting van de publicatie van de gepeer-reviewde data van de RECOVERY-trial.</p> <p>Voor zwangeren en kinderen zie opmerkingen onder deze tabel [^] en ^{^^}.</p>
--	--	--	---



Stichting
Werkgroep
Antibioticabeleid

lopende studies zie [FMS](#)



<p>Zeer ernstig <i>Opname indicatie MC of IC, beademing of ECMO noodzakelijk</i></p>	<p>Ja of nee</p>	<p>Dexamethason 6 mg 1dd i.v. of per os gedurende maximaal 10 dagen op geleide van het klinisch beloop Zie hoofdstuk 4.2.1.1</p> <p>Met toegevoegd indien dit nog niet eerder werd gestart:</p> <p>Tocilizumab^{###} 8 mg/kg (max 800 mg) eenmalig iv binnen 24 uur na start optiflow, non-invasieve beademing of mechanische beademing) op de ICU</p> <p>Zie hoofdstuk 4.2.2.1</p> <p>Behandeling in studieverband: voor lopende studies zie FMS</p>	<p>Optimale supportieve zorg is noodzakelijk.</p> <p>N.B.5 : Op grond van de tot nu toe gepubliceerde data kan bij klinische verslechtering die leidt tot overplaatsen naar de IC remdesivir gestaakt worden.</p> <p>Voor zwangeren en kinderen zie opmerkingen onder deze tabel [^] en ^{^^}.</p>
--	------------------	--	---

Legenda tabel 1

#: Risicofactoren: cardiovasculair belast, onderliggend longlijden, immuunsuppressie, primaire of secundaire immuundeficiëntie, hogere leeftijd (70+), obesitas.

##: Volgens de SmPC van remdesivir zijn er bij gelijktijdig gebruik van remdesivir en dexamethason geen klinisch relevante directe interacties te verwachten tussen beide middelen. Corticosteroïden kunnen echter de virale klaring vertragen.

###: Er zijn geen studies gepubliceerd met een *head-to-head* vergelijking van de combinatie corticosteroïden en IL-6 remmers vs. monotherapie IL-6 remmer. Positieve klinische effecten van IL-6 remmers waren alleen aantoonbaar in de studies waar de grote meerderheid van de patiënten ook corticosteroïden als SoC kreeg (zoals REMAP-CAP en RECOVERY).

[^]: Kinderen: Het lijkt het logisch om het advies over corticosteroïden voor volwassenen naar zeer ernstig zieke kinderen te extrapoleren. Helaas kan dit niet goed worden onderbouwd met gerandomiseerd

onderzoek. Bij kinderen is er nu nog weinig bewijs dat COVID-19 met meer complicaties gepaard gaat. Dat zou pleiten voor terughoudendheid voor het voorschrijven van corticosteroïden bij minder zieke pediatrische patiënten (niet op IC opgenomen).

Voor remdesivir is onbekend welke bijwerkingen bij deze patiëntengroep kunnen optreden. Over de behandeling van PIMS / MISC wordt hier geen advies gegeven.

In de REMAP-CAP studie waren geen kinderen geïncludeerd.

^^: Zwangeren: Dexamethason passeert de placenta: De te verwachten foetale serumconcentratie is 100% van de maternale concentratie. Dexamethason is geassocieerd met vertraagde groei van de schedel en beperkte hersenomvang. Een alternatief voor dexamethason is hydrocortison dat een foetale serumconcentratie kent van 10% en niet geassocieerd is met foetale bijwerkingen. Weeg de indicatie voor behandeling met corticosteroïden daarom extra zorgvuldig af.

Geef bij zwangeren 2dd 100 mg hydrocortison intraveneus (let op: zonder benzylalcohol als oplosmiddel) in plaats van dexamethason, tenzij er sprake is van dreigende partus prematurus of een hoog risico op sectio voor de a terme periode wanneer dexamethason geïndiceerd kan zijn t.b.v. foetale longrijping. Breng in alle gevallen de gynaecoloog op de hoogte van de opname en overleg vooraf over de voorgestelde behandeling.

Het gebruik Tocilizumab wordt ontraden in de zwangerschap.

- Links naar het **kinderformularium**: [Remdesivir](#), [Dexamethason](#)

- Na beoordeling door de European Medicine Agency (EMA), verleende de Europese Commissie op 3 juli 2020 een voorwaardelijke 'marketing authorisation' voor remdesivir (Veklury) voor 1 jaar.

4 - Overzicht middelen & overwegingen

4.1 - Antivirale middelen

4.1.1 - Remdesivir

De nucleosideanaloog remdesivir (RDV) heeft activiteit tegen onder andere ebola en coronavirussen. Activiteit tegen ebola is aangetoond in vitro en bij apen, wat ertoe leidde dat RDV een van de vier armen was in de PALM Trial in Democratic Republic of Congo². De dosering bij volwassenen was eenmalig een oplaaddosis van 200 mg intraveneus (i.v.) gevolgd door 9 dagen 100 mg i.v. per dag. De kinderdosering (< 40 kg lichaamsgewicht) bij ebola was een oplaaddosis van 5 mg/kg i.v. op dag 1, gevolgd door 2.5 mg/kg eenmaal per dag gedurende 9 dagen. Ten opzichte van andere therapie met monoklonale antilichamen was de mortaliteit ten gevolge van ebola hoger bij gebruik van RDV. Omdat er geen placebo-arm was meegenomen, is niet bekend of er in het geheel geen therapeutisch effect bij ebola infectie bij de mens aanwezig is of dat deze dosering van RDV onvoldoende is.

Veiligheidsdata uit fase 1-onderzoek is nog niet gepubliceerd, ondanks dat er meerdere fase-1 onderzoeken zijn verricht (<https://www.remdesivir.com/us/clinical-data/>). Vooral ALAT en ASAT-stijging wordt genoemd als bijwerking in de SmPC (<https://ici.rivm.nl/remdesivir>).

De EMA onderzoekt momenteel of er een verhoogd risico is op nefrotoxiciteit bij gebruik van remdesivir naar aanleiding van berichten hierover bij patiënten met COVID-19 die remdesivir toegediend kregen.

4.1.1.1 - Preklinisch onderzoek: SARS-CoV-1, MERS-CoV en SARS-CoV-2

Bij in vitro onderzoek met humane longcellijnen is er activiteit van RDV tegen SARS-CoV-1, MERS-CoV en SARS-CoV-2^{3,4}. Bij SARS-CoV-2 heeft RDV bij relatief lage concentraties antivirale activiteit. Bij MERS-CoV is antivirale activiteit in een muizenmodel aangetoond: zowel profylactisch als 24 uur na infectie werd aangetoond dat de virale load met 2 of meer log afneemt op dag 4-5 post-infectie met minder fysieke consequenties van infectie⁶. Bij resusapen bleek toediening van RDV 12 uur na blootstelling aan SARS-CoV-2 te leiden tot minder longontsteking en lagere virale load in de longen⁷.

4.1.1.2 - Klinisch onderzoek bij COVID-19

Vanwege de bewezen in vitro activiteit werd RDV al vanaf het begin van de pandemie gebruikt voor behandeling van COVID-19 in de dosering die bij Ebola infectie was gebruikt. Pas recent zijn behandeldata gepubliceerd van gerandomiseerde onderzoeken, terwijl al wel eerder data uit een *compassionate use* programma en case reports verschenen. In de onderstaande tabel worden de behandelresultaten samengevat die er uit de verschillende onderzoeken bekend zijn.

Tabel 2. Behandelresultaten in gerandomiseerde klinische studies met Remdesivir

Deze tabel bestaat uit 8 kolommen. Op uw pc, laptop, tablet en telefoon en kunt u horizontaal schuiven/scrollen.

Referentie	Type onderzoek (n)	Duur symptomen voor start van RDV	Ernst infectie	Virale klaring	Klinische verbetering	IC-opname/MV	Overlijden
5.1.2e	Dubbelblind RCT: i) RDV 158, ii) placebo 78. Mediane leeftijd 65 jr (IQR 56-71). Inclusie O ₂ sat 94% of PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg	Mediaan 10 dagen (IQR 9-12)	82-83% in cat. 3 qua ernst, 18-12% in cat. 4	Geen significant verschil in afname over tijd (sampl e NF of OF)	ITT-analyse: tijd tot klinische verbetering* i) mediaan 21 dg (IQR 13-28) en ii) 23 (IQR 15-28); HR 1,23 (95% CI 0,87-1,75)	Op dag 14: MV of ECMO i) 4/153 (3%) en ii) 7/78 (9%). Duur MV i) mediaan 19 en ii) 42 dg#	Geen statistisch significant verschil in dag 28 mortaliteit: i) 22/158 (14%) vs. ii) 10/78 (13%)

<p>5.1.2e</p> <p>NEJM⁹ (ACCT1 study)</p>	<p>Dubbelblind RCT: i) RDV 541, ii) placebo 521. Mediane leeftijd 59 jr (SD 15). ¥</p>	<p>Mediaan 9 dagen (IQR 6-12)</p>	<p>27% MV of ECMO op baseline (cat. 7), 18% cat. 6, 41% cat. 5.</p>	<p>ND</p>	<p>Kortere tijd tot klinische verbetering##: mediaan i) 10 dg (95%CI 9-11) vs ii) 15 dg (95%CI 13-18); RR 1.29 (95% CI 1.12-1.49). Indien cat. 7 RR 0.98 (95% CI, 0.70 - 1.36).</p>	<p>Van cat 4,5 of 6 bij start naar cat 7 (MV of ECMO) op dag 15 i) 30/402 (7%) en ii) 44/364 (12%)</p>	<p>Dag 14 mortaliteit: i) 6.7 % vs ii) 11,9%. HR 0.55 (95% CI 0.36-0.83) voor totale groep, over de subgroepen alleen statistisch significant in cat. 5 HR 0.28 (95% CI 0.12-0.66).</p>
<p>5.1.2e</p> <p>NEJM¹⁰ (Simple 1 study)</p>	<p>Open-label, gerandomiseerd bij ernstige COVID-19: i) 5 dagen RDV (n=200) mediane leeftijd 61 jr (IQR 50-69) vs ii) 10 dg RDV, 62 jr (IQR 50-71) (n=197). ¥¥</p>	<p>i) Mediaan 8 dg (IQR 5-11); ii) 9 (IQR 6-12)</p>	<p>Exclusie: multi-organfalen, MV of ECMO</p>	<p>ND</p>	<p>Gelijke duur tot klinische verbetering€: mediaan 10 (IQR 6-18) vs 11 dg (IQR 7-ND) OR 0.75 [95% CI 0,51 – 1,12] op dag 14</p>	<p>Van niet-geintubeerde patiënten bij start therapie kreeg i) 14/156 (9,0%) vs ii) 29/180 (16,1%) op dag 14 MV</p>	<p>Mortaliteit dag 14: i) 16/200 (8%) vs ii) 21/197 (11%), p=0,70</p>
<p>5.1.2e</p> <p>JAMA¹¹</p>	<p>Open-label RCT bij matig ernstige COVID-19 (O₂sat >94%): i) 5 dg RDV</p>	<p>i en ii) Mediaan 8 dg (IQR 5-11); iii) 9 dg (IQR</p>	<p>Op dag 1 zuurstoftoediening: i) 15%; ii) 12%; iii) 18%</p>	<p>ND</p>	<p>Voor 5 dg RDV vs SoC hogere kans op betere</p>	<p>Op dag 11 MV of ECMO i) 0 (0%); ii) 1 (1%); iii) 4</p>	<p>Mortaliteit op dag 11: i) 0 (0%); ii) 2 (1%);</p>

	(n=191) mediane leeftijd 58 jr (IQR 48-66) vs ii) 10 dg RDV (n=193) 56 jr (45-66) vs iii) SOC (n=200) 57 jr (45-66)	6-11)			klinische status op een 7-puntsschaal op dag 11 (OR1.65; 95% CI, 1.09-2.48), voor 10 dg RDV versus SoC geen statistisch significant verschil (p=0.18)	(2%).	iii) 4 (2%). Geen klinisch relevant verschil tussen groepen
WHO Solidarity onderzoek ¹²	Multicenter, open label RCT bij 11.266 volwassenen, waarin vergelijking RDV 10 dagen, HCQ, lopinavir plus interferon, interferon, SoC. Ruim 20% boven de 70 jaar.	ND	8% werd op baseline behandeld met mechanische ventilatie	ND	Geen statistisch significante verschillen in percentage dat ontslagen is op dag 7 door RDV t.o.v. controles	Geen statistisch significante reductie in indicatie voor mechanische ventilatie later tijdens opname met RDV (11.9%) versus controle (11.5%)	Mortaliteit op dag 28: 12.5% RDV; 12.7% in controles (RR 0.95 (95%CI 0.81-1.11))
5.1.2e NEJM ¹³	Multicenter, dubbelblinde RCT met i) RDV max 10 dg (n=518) vs ii) RDV+baricitinib 2 dd 2 mg gedurende 14	Mediaan 8 dg (IQR 5-10)	11% MV of ECMO op baseline (cat. 7), 21% cat. 6, 55% cat. 5.	ND	ii) eerder klinisch herstel (cat 1-3 op schaal van 8 conform ACTT1): 7	Significant minder vaak een indicatie voor mechanische beademing	Mortaliteit op dag 28: i) 7.8% vs ii) 5.1%; HR 0.65 (0.39-

	dg (n=515), gem. Leeftijd 55.4 jr (SD 15.7)				vs 8 dg, RR 1,16 (95% 1.01- 1.32), maar alleen bij cat. 6 (non- invasieve beademing)	ng of ECMO: i)15% vs ii) 10%	1.09)
--	--	--	--	--	--	---------------------------------------	-------

Legenda tabel 2

ECMO: Extracorporale membraan oxygenatie; ITT Intention to treat analyse; MV mechanische ventilatie; ND geen data; NF nasofaryngeaal; OF orofaryngeaal; RDV remdesivir; SOC Standard of Care

Gebruikte intraveneuze dosering: oplaaddosis 200 mg op dag 1, daarna dag 2-10 100 mg 1 dd, behalve in de SIMPLE onderzoeken waarbij 1 arm met RDV dag 2-5 100 mg 1 dd.

#: bij overlevenden na intubatie: n=3 in elke groep, geen significant verschil.

##: tijd tot verbetering is de eerste dag na start behandeling met uitkomst in categorie 1,2 of 3 op een 8-puntsschaal: niet opgenomen zonder beperkingen van activiteiten=1, niet opgenomen maar beperkt in activiteiten of thuis zuurstofbehoefte=2, opname zonder zuurstof behoefte of andere medische zorg=3, opname met behoefte medische zorg maar zonder zuurstofbehoefte=4, opname met zuurstofbehoefte=5, opname met non-invasieve ventilatie of high flow zuurstoftoediening=6, opname met MV of ECMO=7, dood=8.

¥: inclusiecriteria: radiologische afwijkingen op thorax-foto/CT of O_2 sat \leq 94% of zuurstoftoediening met of zonder mechanische ventilatie.

¥¥: inclusiecriteria: radiologische afwijkingen op thorax-foto/CT en O_2 sat \leq 94% of zuurstoftoediening met of zonder mechanische ventilatie. Exclusie: MV, ECMO, multiorgaanfalen.

€: eindpunt is klinische status op dag 14 op 7-puntsschaal: ontslag uit ziekenhuis=7, opname zonder zuurstofbehoefte of andere medische zorg=6, opname met behoefte medische zorg maar zonder zuurstofbehoefte=5, opname met zuurstofbehoefte=4, opname met non-invasieve ventilatie of high flow zuurstoftoediening=3, opname met MV of ECMO=2, dood=1.

De eerste klinische data over gebruik van RDV bij COVID-19 werden verkregen uit het internationale, multicenter *compassionate use* programma wat liep tot 7 maart 2020¹⁴. Een beschrijving van deze RCT's volgt hieronder:



1. De eerste gepubliceerde RCT van Wang et al.⁸ toonde dat er geen statistisch significant-, klinisch relevant-, of virologisch verschil was tussen patiënten die behandeld werden met RDV of placebo. Parallel gebruik van lopinavir/ritonavir, interferon en/of corticosteroiden (bij twee derde van de patiënten werd dit toegediend) was toegestaan. Klinische verbetering werd gedefinieerd door een verbetering van 2 punten op een 6-puntsschaal. Echter, dit Chinese onderzoek in 10 ziekenhuizen in Wuhan had onvoldoende power, omdat dit onderzoek stopte op 12 maart 2020 vanwege afnemende aantallen patiënten door het indammen van de uitbraak. Ook bij patiënten die binnen 10 dagen na start van symptomen behandeld waren, was er geen statistisch significant verschil in klinische verbetering tussen beide groepen op dag 28, alhoewel er dan door RDV wel 5 dagen eerder een klinische verbetering op de bovengenoemde schaal werd bereikt. Toediening van RDV resulteerde echter niet in kortere duur van opname: mediaan 25 dagen (IQR 16-38) bij RDV en 26 dagen (IQR 18-36) bij placebo. Qua frequentie, ernst- en type bijwerkingen ontlieden de groepen elkaar niet. In dit onderzoek was er dus een getalsmatige afname in aantal dagen beademing of in dagen tot bereiken van klinische verbetering. Patiënten werden relatief laat behandeld (mediaan 10 dagen na start symptomen), maar in een stadium waarbij de meerderheid van hen nog niet ernstig zuurstofbehoefstig was: ruim 80% had bij opname categorie 3 ziekte: wel zuurstoftoediening, maar geen (non-)invasieve beademing.
2. De tweede RCT was een multicenter onderzoek (ACCT1) in meerdere landen dat door de NIAID gesponsord werd.⁹ (NCT04280705). De primaire uitkomst was de tijd tot herstel, dat gedefinieerd werd als de tijd tot het bereiken van categorie 1,2 of 3 op een 8-puntsschaal. Patiënten waren zieker dan in de RCT beschreven door Wang et al⁸, want 27% was al geïntubeerd of onderging ECMO bij start therapie, dat was 9.7% in het Chinese onderzoek over de hele onderzoeksperiode. Verbetering werd significant eerder bereikt met RDV dan met placebo, mediaan 10 vs. 15 dagen voor de totale onderzoekspopulatie. Dit bleek met name bepaald te worden door patiënten met slechts beperkte zuurstofbehoefte (bij start behandeling cat. 5): 7 versus 9 dagen RR 45 (95% CI 1.18-1.79). Dit kon niet worden aangetoond voor zekere patiënten: cat. 6 (RR 1.09 (95% CI 0.76-1.57) of patiënten die al bij aanvang van therapie mechanische beademing of ECMO nodig hadden, cat. 7 (RR 0.98, 95% CI, 0.70-1.36). Deze bevinding kan mogelijk deels verklaard worden door de grotere aantallen patiënten in cat. 5, zodat daarbij wel statistische significantie kon worden bereikt in tegenstelling tot de kleinere subgroepen van patiënten die ernstiger ziek waren. Patiënten die binnen 10 dagen na start van symptomen werden gerandomiseerd naar remdesivir hadden een hogere kans op sneller klinisch herstel (RR 1.37, 95% CI 1.14-1.64), Bij start remdesivir na die 10 dagen was dat verschil niet meer significant ten opzichte van placebo (RR 1.20, 95% CI 0.94-1.52). In de ACTT1-studie werden bij bijna één kwart van de patiënten ook corticosteroiden toegediend, zonder precisering van dosis. In een subgroepanalyse van deze patiënten met corticosteroiden met RDV of met placebo, bleef het verschil in eerder herstel gehandhaafd voor RDV, waardoor de auteurs concludeerden dat RDV een additioneel klinisch effect heeft bovenop corticosteroiden. Opnameduur was korter in de remdesivir-arm: mediaan 12 versus 17 dagen. Voor mortaliteit werd een statistisch significant verschil gezien tussen beide armen alleen voor de cat. 5 patiënten op dag 15. Omdat dit de grootste groep patiënten was, was mortaliteit voor de totale remdesivir-arm daardoor ook lager op dag 15. Op dag 29 was dat verschil voor de totale onderzoekspopulatie op RDV niet meer statistisch significant: 11.4% en 15.2% in respectievelijk de remdesivir- en de controlegroep (RR 0.73, 95%CI 0.52-1.03). Het aantal bijwerkingen in beide groepen was niet statistisch significant verschillend.
3. Het derde onderzoek, betreft de door Gilead gesponsorde SIMPLE 1 open-label studie¹⁰, waarbij behandeling met 5 dagen RDV werd vergeleken met 10 dagen RDV. Het betrof in dit onderzoek patiënten met ernstige COVID-19, maar patiënten met multiorgaanfalen, mechanische ventilatie of ECMO waren uitgesloten van inclusie. Een aantal patiënten verslechterde tijdens randomisatie en moest alsnog geïntubeerd worden rond start van behandeling (13/397). Het was een multinationaal onderzoek in 55 ziekenhuizen. Patiënten in de 10 dagen-groep waren zieker dan in de 5 dagen-groep, maar na statistische correctie daarvoor was in de uiteindelijke analyse er geen verschil in klinische verbetering op dag 14. De mediane tijd tot verbetering was statistisch niet significant verschillend tussen beide groepen. Ontslag op dag 14 was 60% in de 5 dagen-groep en 52% in de 10 dagen-groep; de mediane opnameduur was daarbij 7 (IQR 6-10) en 8 dagen (IQR 5-10) respectievelijk. Vroege behandeling bleek voordeel te bieden: een hoger percentage was ontslagen indien behandeling begon binnen 10 dagen na start van symptomen (62%) dan na 10 dagen (49%). Van de patiënten die bij start behandeling nog niet geïntubeerd waren (cat. 3-6) waren op dag 14 (ondanks de antivirale behandeling) respectievelijk 9.0% (5 dagen-groep) en 16,1% (10 dagen-groep) alsnog geïntubeerd. Staken van RDV na 5 dagen bij geïntubeerde patiënten gaf een dag 14-mortaliteit van 40% (10/25), terwijl dat bij continueren gedurende 10 dagen 17% (7/41) was. De mortaliteit op dag 14 in de totale onderzoekspopulatie



- was 8-11% ondanks antivirale behandeling. Staken van RDV na 5 dagen bij geïntubeerde patiënten gaf een dag 14-mortaliteit van 40% (10/25), terwijl dat bij continueren gedurende 10 dagen 17% (7/41) was. Slechts 44% in de 10 dagen-groep ontving 10 dagen therapie: mediaan 9 dagen (IQR 5-10). Qua bijwerkingen bleek dat 2,5% en 3,6% van de patiënten van de 5 dagen-groep en 10 dagen-groep behandeling moest staken in verband met transaminasestijging. Graad 4 afname in creatinineklaring kwam bij 12% van patiënten in de 10 dagen-groep voor; dit waren de meer ernstig zieke patiënten. Die ernst van infectie was hier mogelijk ook voor verantwoordelijk, omdat dit maar bij 3% in de 5 dagen-groep voorkwam.
4. In het gerandomiseerde, open label onderzoek met minder ernstig zieke COVID-19 patiënten ouder dan 12 jaar met radiologische afwijkingen en perifere zuurstofsaturatie > 94% wordt 5 dagen remdesivir (n=191), vergeleken met 10 dagen (n=193) en standaardzorg (n=200)¹¹. Tot de standaardzorg behoorde onder meer de toediening van corticosteroïden (circa 20%), die ook aan patiënten die RDV kregen konden worden toegediend. De resultaten van dit onderzoek zijn lastig te vertalen naar de klinische praktijk, wat wordt veroorzaakt door de gebruikte uitkomstmaat. De uitkomstmaat was hierbij de odds op een betere distributie op een 7-puntsschaal van de klinische status op dag 11, waarbij 1 dood was en 7 ontslag. Op basis van deze uitkomstmaat hadden patiënten met 5 dagen RDV een betere odds t.o.v. standaardzorg OR 1.65 (95% CI 1.09-2.48). Echter, voor de 10 dagen RDV t.o.v. standaardzorg kon volgens de auteurs deze maat niet berekend worden, maar was het verschil niet statistisch significant (p=0.18). Verder bleek dat 10 dagen remdesivir geen verbetering gaf ten opzichte van SoC, maar 5 dagen remdesivir behandeling wel, terwijl van de groep met 10 dagen behandeling maar 38% de behandeling afmaakte. Effectief kregen de patiënten in deze arm dus slechts mediaan 6 dagen RDV. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de 3 groepen op alle secundaire uitkomstmaten, waaronder tijd tot herstel, tijd tot klinische verbetering, opnameduur, optreden van bijwerkingen en overlijden op dag 28 of IC opname. Op dag 14 was in beide RDV-groepen 76% ontslagen en in de SoC groep 67%. In de subgroep-analyse gaf vroege behandeling (binnen 9 dagen na ontstaan van symptomen) geen statistisch significante kans op een verbetering van 1 punt (eFigure2). De bevindingen over het gevonden, beperkte klinisch verschil ten faveure van remdesivir versus placebo in deze groep met milde presentatie van COVID-19 komt overeen met de bevindingen in de vergelijkbare subgroep van de ACTT1-studie⁹ die geen zuurstof bij opname nodig hadden. De leeftijd van de patiënten in dit onderzoek was relatief jong (mediaan < 60 jaar), waardoor nog onbekend is of ouderen er meer klinisch voordeel van zouden hebben. Op basis van de uitkomsten concluderen de auteurs zelf dat het klinisch belang van 5 dagen remdesivir-behandeling in de onderzochte populatie onduidelijk blijft.
5. Het WHO Solidarity onderzoek is een gerandomiseerd, open-label onderzoek in 405 ziekenhuizen in 30 landen waarin 11.266 volwassenen werden vergeleken in de intention to treat-analyse met verschillende armen: remdesivir (n=2750), hydroxychloroquine (n=954), lopinavir/ritonavir (n=1411), interferon plus lopinavir/ritonavir (n=651), interferon (n=1412) of geen onderzoeksmedicatie maar toediening van lokale Standard of Care (n=4088)¹². Van de patiënten was 19% ouder dan 70 jaar en 8% werd mechanisch geventileerd bij start van onderzoeksmedicatie. Primair eindpunt was overlijden in het ziekenhuis, waarbij follow-up eindigde bij ontslag. Vijftig procent van de patiënten die remdesivir kregen was in Europa of Canada geïnccludeerd. Elke patiënt die tijdens randomisatie niet voor een te onderzoeken medicijn werd geselecteerd, werd als controle gebruikt om zo diens uitkomsten te kunnen vergelijken met die van patiënten die het medicijn kregen. Er wordt niet, zoals in de andere RCT's, een verdere uitsplitsing gedaan bij opgenomen patiënten met alleen additioneel zuurstof (cat. 5 uit onderzoek van Beigel et al.) en non-invasieve beademing/high flow zuurstof (cat. 6), waardoor vergelijking van uitkomsten tussen beide onderzoeken bemoeilijkt wordt. De duur van de symptomen voor start van medicatie is niet gegeven. Het primaire eindpunt was overlijden in het ziekenhuis. In de RDV-arm was dat 12.5% op dag 28 en voor de controle-arm 12.7% (RR 0.95 95%CI 0.81-1.11). Voor de meest zieke patiënten, die mechanische ventilatie moesten ondergaan, was dat 43.0% in de RDV-arm en 37.8% in de controle-arm (RR 1.20, 99%CI 0.80-1.80) op dag 28. Deze mortaliteitscijfers zijn substantieel hoger dan die voor patiënten in het ACTT1-onderzoek die bij start van onderzoeksmedicatie al mechanisch beademd moesten worden (22% in RDV-arm, 19% in placebo-arm). Een numeriek lagere mortaliteit werd gezien bij opgenomen patiënten met extra zuurstof of non-invasieve beademing in de RDV-arm (9.4%) versus de controles (10.6%) conform de ACTT1-study, maar dit was ook in dit Solidarity-onderzoek niet statistisch significant lager (RR 0.86, 99% CI 0.67-1.11). Verder leidde toediening van RDV in vergelijking met de andere behandelarmen of controles niet tot een significant verschil in het voorkomen van mechanische beademing (RDV 11.9% en controle-arm 11.5%) of een hoger percentage ontslag op dag 7 (RDV 69% en controle-arm 59%). Remdesivir onderscheidde zich niet van



andere de behandelopties, die ook geen significante afname van mortaliteit toonden met of zonder corticosteroiden.

6. In een andere multicenter, internationale RCT werd standaardgebruik van RDV vergeleken met dat van RDV plus baricitinib, een orale JAK1 en JAK2-remmer¹³. Hierbij ontbrak echter een placebogroep en kunnen alleen de gegevens uit de RDV-monotherapie arm vergeleken worden met die uit andere trials. Twintig procent van de ruim 1000 geïncludeerde patiënten kreeg corticosteroiden in wisselende doseringen. Het onderzoek gebruikte dezelfde uitkomstmaten als de ACTT1-trial: hierin was er met RDV in mediaan 10 dagen klinische verbetering bereikt versus 8 dagen in de RDV-arm in deze baricitinib plus of min RDV-trial. Ook mortaliteit op dag 28 was minder in deze combinatietrial: 7.8% (95%CI 5.7-10.6) in de RDV-monotherapiearm versus 11.4% (95%CI 9.0-14.5) bij RDV in de ACTT1-trial. Mogelijk komt dat doordat er in de ACT11-trial ziekere patiënten waren geïncludeerd. Toevoegen van baricitinib aan RDV geeft alleen patiënten die non-invasieve beademing krijgen bij start medicatie een statistisch significant snellere verbetering tot cat. 1-3 (mediaan 10 vs 18) dagen. Voor de andere categorieën is dat verschil niet statistisch significant.

Er lopen op dit moment nog meerdere klinische studies. De uitkomsten uit deze onderzoeken zijn nodig om de bevindingen van 1 RCT te bevestigen en meer helderheid te krijgen over de winst op harde klinische eindpunten in specifieke patiëntencategorieën en ziektestadia. Daarbij moet onder meer helderder worden hoe lang na ontstaan van symptomen het nog zinvol is om RDV toe te dienen, o.a. omdat dat dat op basis van één RCT (de ACTT1 trial), waarbij corticosteroiden nog niet standaard werden toegediend, niet goed kan worden bepaald.

4.1.1.3 - Samenvatting

Concluderend laat één gepubliceerde placebo-gecontroleerde RCT beperkt bewijs zien voor klinische effectiviteit en 2 RCTs met (methodologische) beperkingen (underpowered [Wang et al.]⁸ of zonder placebo in de Solidarity-trial¹²) laten geen bewijs hiervoor zien. Ten aanzien van de belangrijkste eindpunten zijn dit nu de uitkomsten:

- Antivirale activiteit: er is geen bewijs voor verbeterde virale klaring ten opzichte van placebo, blijkt uit de enige RCT (het onderzoek van Wang et al.) waarin dit bepaald was. Theoretisch zou de benodigde EC₅₀ met de gebruikte dosering bereikt kunnen worden, maar onbekend is of de actieve metaboliet in voldoende concentratie in respiratoir epitheel aanwezig is en of er daarom misschien zelfs moet overwogen worden de dosis te verhogen⁸. Tot nu toe zijn de virologische data van de andere RCT's nog steeds niet gepubliceerd.
- Klinische verbetering: er worden meerdere vormen voor het meten van klinische verbetering gebruikt, wat vergelijking bemoeilijkt. In één RCT wordt de tijd die nodig is om dit te bereiken statistisch significant korter (het ACCT1 onderzoek van Beigel et al.)⁹, maar vooral bij patiënten die bij opname nog niet ernstig zuurstofbehoefstig zijn, dus geen behoefte aan (non-) invasieve beademing hebben. Afhankelijk van de gebruikte analyse is er consistent een kortere duur tot klinisch herstel van 2-5 dagen met RDV, behalve bij patiënten die bij aanvang van de behandeling qua ernst in categorie 7 werden ingedeeld. Het eerste SIMPLE onderzoek toont aan dat 5 dagen behandeling in principe al voldoende is om deze verbetering te kunnen bereiken¹⁰.
- Voorkomen van mechanische ventilatie: in de ACCT1 studie was er minder intubatie nodig op dag 15 bij patiënten die bij opname nog niet geïntubeerd werden: bij RDV 7% en bij placebo 12%⁹. Dat was ook in het Chinese onderzoek van Wang et al. het geval op dag 14: bij RDV was 2.7% en bij placebo 9.2% geïntubeerd⁸. Bij het eerste SIMPLE onderzoek van Goldman et al. waarbij 5 vs 10 dg RDV bij ernstige COVID voorkwam toediening van RDV niet dat 9-16.1% van de patiënten alsnog geïntubeerd moesten worden¹⁰. Ook in een studie waarin baricitinib plus of min RDV gegeven werd, moest 12% ondanks alleen RDV alsnog mechanische ventilatie of ECMO ondergaan op dag 15¹³. In het onderzoek bij milde ziekte was het percentage patiënten dat op de IC moest worden opgenomen zo laag (<2%), dat hierbij geen verschil kon worden aangetoond¹¹. In de Solidarity trial werd numeriek een even groot aantal (n=295 RDV vs n=284 in controle-arm) alsnog mechanisch geventileerd, zodat in deze patiëntenpopulatie vanuit vele landen met mogelijk onderling verschillende



patiëntenpopulaties of andere ondersteunende therapie (alhoewel gerandomiseerd over de groepen) er geen effect van RDV op het voorkómen van intubatie werd gezien¹². Als er al een positief effect op het voorkomen van intubatie werd gezien, zal vermoedelijk het *number needed to treat* daarvoor substantieel zijn.

- Verkorten van duur van mechanische ventilatie: in het onderzoek van Wang et al. waren er onder de geïntubeerde patiënten maar 3/13 in de RDV-groep die overleefden en 3/10 in de placebo-arm⁸. Bij die overlevers was de duur van mechanische ventilatie korter bij RDV (mediaan 19 vs 42 dg). In het ACCT1-onderzoek - met meer ernstig zieke patiënten - was op dag 15 van opname bij de patiënten die rond of na opname geïntubeerd moesten worden in de RDV-arm 46% (60/131) uiteindelijk gedetubeerd (cat. 1-6); in de placebogroep was dat 38% (59/154)⁹. Waarschijnlijk is virusreplacatieremming met RDV in een laat stadia van COVID met al ernstige longbetrokkenheid en/of inflammatie, waardoor ernstige oxygenatiestoornissen, weinig effectief.
- Ontslag: in het ACCT1-onderzoek was 274/541 (51%) ontslagen op dag 15 in de RDV-arm en in de placebo-arm 217/521 (42%)⁹. Dezelfde trend was er in het Chinese onderzoek van Wang et al.: 25.5% versus 22.4% op dag 14⁸. De ontslagpercentages van de ACCT1-trial waren overeenkomstig met die van de SIMPLE trial van Goldman et al. van 5 vs. 10 dg RDV (52-60%), dat eveneens ziekere patiënten includeerde dan het Chinese onderzoek¹⁰. In de Solidarity trial was na 1 week in de RDV-arm 69% nog altijd opgenomen en 59% in de controle-arm, dit verschilde niet substantieel met de patiëntengroepen die HCQ of lopinavir/ritonavir kregen toegediend¹². Onduidelijk is uit deze data of dat op dag 15 na start medicatie wel significant is, zodat vergelijking tussen beide onderzoeken niet mogelijk is.
- Opnameduur: in het Chinese onderzoek was dit niet significant verschillend tussen beide armen⁸. In het ACCT1-onderzoek was er een significant kortere opnameduur: mediaan 12 dagen bij RDV en 17 dagen bij placebo⁹.
- Mortaliteit: in het ACCT1-onderzoek was er wel een statistisch significant lagere mortaliteit in de RDV-arm op dag 15, maar niet meer op dag 29⁹. Het verschil werd veroorzaakt door een verschil in de mortaliteit in categorie 5 (patiënten met alleen extra zuurstof bij opname, maar geen vorm van beademing): 13% in placebo-arm versus 4% in RDV-arm op dag 29. In andere ziektecategorieën werd geen statistisch significant mortaliteitsverschil aangetoond op dag 15 en ook niet op dag 29. Ook in het Chinese onderzoek van Wang et al. dat minder ernstig zieke patiënten includeerde werd geen mortaliteitsverschil gezien⁸. Zoals boven genoemd, is in het SOLIDARITY onderzoek er weer een numeriek voordeel in de niet-mechanisch beademde patiënten met RDV, dat echter niet statistisch significant was op basis van het 99% CI (RR 0,85 [0,66-1,09])¹². Er is een meta-analyse van de verschillende onderzoeken met RDV opgenomen, waarin over de verschillende onderzoeken over de verschillende subgroepen een mortaliteit met RDV 10,1% wordt gevonden versus 10,8% versus placebo/controle (RR 0,91 [95% CI: 0,79-1,05]). Een trend richting een betere overleving indien behandeld met remdesivir lijkt in alle onderzoeken aanwezig in de subgroep patiënten die niet beademd werd bij aanvang van de behandeling.

Uit de RCT's blijkt dat er in de eindpunten numerieke verschillen zijn met klinische relevantie die door de toediening van RDV verklaard zouden kunnen worden:

- Verminderen van het aantal dagen tot het bereiken van klinisch herstel bij patiënten met extra zuurstofbehoefte maar zonder noodzaak tot (non)invasieve beademing (2 dagen sneller hersteld in cat. 5)
- Het verminderen van de kans op intubatie.
- Eerder ontslag na 2 weken en daardoor gemiddeld een kortere opnameduur in het ACTT-1 onderzoek van maximaal 5 dagen ten opzichte van placebo afhankelijk van ziekte-ernst.

Klinische verbetering lijkt vooral sneller op te treden indien behandeling gestart wordt binnen 10 dagen na aanvang van symptomen bij patiënten met extra zuurstofbehoefte maar zonder indicatie voor (non)invasieve beademing⁹. Het SIMPLE 1 onderzoek van Goldman et al. toonde aan dat met 5 dagen RDV er bij de meeste patiënten gelijke uitkomsten behaald kunnen worden als met 10 dagen RDV.

Omdat mortaliteit numeriek (maar niet statistisch significant) afneemt, en er nog steeds patiënten geïntubeerd moeten worden ondanks toediening van RDV, is er behoefte aan betere medicatie naast of in



plaats van RDV en/of een betere definiëring van de patiëntengroep voor wie dit middel een zinvolle behandeling is¹⁰.

Bij kinderen is er nu nog beperkt bewijs dat COVID-19 met meer complicaties gepaard gaat. Dat zou pleiten voor terughoudendheid voor het voorschrijven van RDV bij pediatrische patiënten die niet geïntubeerd hoeven te worden, omdat onbekend is welke bijwerkingen bij deze patiëntengroepen kunnen optreden. Ook zijn bijwerkingen van RDV bij zwangeren en gevolgen voor de zwangerschap niet bekend. Als er wordt besloten tot toediening van RDV bij deze patiëntencategorieën wordt aangedrongen op registratie van patiëntengegevens en uitkomsten via online dataregistratie, zoals b.v. ISARIC of voor kinderen www.COVIDKIDS.nl, zodat er voor ouderen, zwangeren en kinderen meer data beschikbaar komt.

4.1.1.4 - Indicatiestelling

Op 25 juni verleende de EMA het advies tot een voorwaardelijke 'marketing authorisation' voor Remdesivir (Veklury) tot en met juli 2021 december 2020 (verleend door de Europese Commissie op 3 juli 2020). De indicatietekst in de 'summary of product characteristics' (SmPC) tekst omschrijft het gebruik als volgt:

Remdesivir (Veklury) is geïndiceerd voor de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19) bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) met longontsteking waarvoor aanvullende zuurstof nodig is. De geadviseerde behandelduur is minimaal 5- en maximaal 10 dagen.

Remdesivir is dus een behandeloptie, waarbij behandelaren Remdesivir kunnen voorschrijven bij opgenomen patiënten (>12 jaar en >40 kg) met infectie met SARS-CoV-2.

Remdesivir is bij zwangeren niet onderzocht..

4.1.1.5 - Overwegingen, WHO-standpunt, contra-indicaties en interacties

De commissie die verantwoordelijk is voor dit FMS-SWAB-document formuleerde na publicatie van de ACTT1-trial een behandeladvies en indicatiegebied, zonder daarmee remdesivir als Standard of Care te adviseren.

Uit die ene RCT bleek dat bij opgenomen patiënten met bewezen COVID-19 die zuurstofbehoefstig zijn, maar die niet geïntubeerd hoeven worden bij opname, er klinische winst is te verwachten van behandeling met sneller herstel en kortere opnameduur vooral als er in de eerste 10 dagen na aanvang van symptomen gestart wordt met behandeling. Voor andere categorieën patiënten qua ernst of ziekteduur lijkt er beperkt of geen voordeel van RDV. Vijf dagen behandeling lijkt equivalent aan 10 dagen behandeling met remdesivir. De kortere behandeling heeft op grond hiervan de voorkeur, mede vanwege het risico op bijwerkingen en vooral ook omdat langer behandelen mogelijk tot meer lever- en nierschade kan leiden. Bij patiënten die bij start behandeling ernstig zuurstofafhankelijk zijn, waardoor er al high flow zuurstof, intubatie, of ECMO nodig is, is een positief effect van RDV niet uit de gepubliceerde studies af te leiden. De WHO raadt op dit moment - in tegenstelling tot de IDSA - het gebruik van remdesivir af bij opgenomen patiënten met COVID-19 in alle ziektestadia buiten studieverband ('weak or conditional recommendation against the use of remdesivir in hospitalised patients with COVID-19'). Dit is een zwakke/voorwaardelijke aanbeveling. Dit advies van de WHO is tot stand gekomen vanuit een mondiaal perspectief. De WHO-richtlijn groep werd samengesteld uit diverse experts, klinici, methodologen en patiënten, waarbij o.a.



rekening werd gehouden met evenredige vertegenwoordiging uit verschillende soorten landen. De richting en de sterkte van een advies werden door stemming bepaald. Deze factoren hebben invloed gehad op de formulering van het advies. Er is daarbij gebruik gemaakt van precies dezelfde gepubliceerde data die in deze FMS-SWAB Leidraad ook zijn gebruikt.

De Redactiegroep en de expertgroep van de FMS constateren dat de winst op harde eindpunten zoals mortaliteit of voorkomen van IC opname/beademing, niet is aangetoond, en dat alleen een significant sneller herstel wordt waargenomen. Dit betreft dan alleen opgenomen patiënten die wel additionele zuurstoftoediening nodig hebben, maar geen (non)invasieve beademing. Deze conclusies blijven ongewijzigd.

Conclusie/advies:

Of en hoeveel de opnameduur/herstelperiode voor afdelingspatiënten met zuurstofbehoefte in de huidige Nederlandse situatie nog relevant verkort kan worden door toediening van remdesivir (tijd tot klinisch herstel daarmee in de onderzoeken: 7-8 dagen) nu er standaard corticosteroiden en tocilizumab worden toegediend, en of dat kosteneffectief is, is nu nog onbekend. Zolang dit inzicht ontbreekt, adviseert de FMS-SWAB-groep niet tégen het gebruik van remdesivir bij bovenstaande patiëntengroep, maar beschouwt het als een behandeloptie. Ook uit de twee tot nu toe grootste internationale studies, SOLIDARITY en [DISCOVERY](#) (nog niet gepubliceerd), is geen (duidelijk) positief klinisch effect op de mortaliteit aantoonbaar. Er zijn op dit moment geen klinische data over gebruik in risicogroepen. Omdat maar één studie (negatieve) data toont over het antiviraal effect bij patiënten is ook geen uitspraak mogelijk over theoretisch te verwachten baten in risicogroepen.

Contra-indicatie voor toediening in de onderzoeken was ALAT/ASAT > 5 x ULN en klaring < 30 ml/min. De gebruikte dosering lijkt meestal geen ernstige bijwerkingen te veroorzaken, maar monitoring van transaminasen en nierfunctie is aangewezen.

Remdesivir is in vitro een substraat voor de enzymen CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8 en de transporters OATP1B1 en P-gp. Het effect van remmers of inductoren van deze enzymen op remdesivir is nog niet onderzocht. Remdesivir is in vitro een remmer van CYP3A4, OATP1B1 en OATP1B3, waardoor het de plasmaconcentratie kan verhogen van geneesmiddelen die substraat zijn voor deze enzymen en transporters. Daarnaast is remdesivir in vitro een inductor van CYP1A2 en CYP3A. De klinische relevantie hiervan is nog niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd met een smalle therapeutische breedte.

4.1.1.6 - Toegang tot remdesivir in Nederland

RDV in Nederland is beschikbaar via het RIVM-DVP.

4.1.2 - Chloroquine en hydroxychloroquine

Chloroquine wordt gebruikt bij behandeling en profylaxe van malaria en als immuunmodulator bij reumatoïde artritis en Systemische Lupus erythematoses (SLE). *Hydroxychloroquine* heeft een gelijkende molecuulstructuur als chloroquine. Aan chloroquine werd een hydroxyethylgroep toegevoegd om de cumulatieve toxiciteit te reduceren. Het wordt toegepast bij de behandeling van reumatoïde artritis, Q-koorts en Systemische Lupus erythematoses (SLE).



4.1.2.1 - Preklinisch onderzoek: SARS-CoV-1, MERS-CoV en SARS-CoV-2

Er werd in vitro een antiviraal effect aangetoond van chloroquine en hydroxychloroquine. Bij in vitro modellen wisselt de EC50 per onderzoek, zodat in het ene onderzoek deze lager is bij hydroxychloroquine ten opzichte van chloroquine en bij een ander onderzoek precies omgekeerd^{5,15,16}. Vanwege de verschillen tussen cellen en meetmethodes is daarom niet uit te maken uit deze data welk middel een beter antiviraal effect zou kunnen hebben. Tevens is er geen gestandaardiseerde en gevalideerde methode om de in-vitro effecten te correleren met het klinisch effect.

• *Chloroquine*

Bij meerdere infecties door (onverwante) virussen remt chloroquine pH-afhankelijke virusreplacatiestappen in vitro, zoals bij Zika¹⁷. In vivo data ontbreekt echter. Bij SARS-CoV (type 1) was bekend dat chloroquine in vitro virusreplacatie remt¹⁸. Er lijkt fusie inhibitie op te treden, maar mogelijk ook remming verder in de virusreplacatie. Bovendien bezit chloroquine immuunmodulatoire eigenschappen, die mogelijk het ziektebeloop kunnen beïnvloeden. Ook bij SARS-CoV-2 blijkt dat chloroquine virusreplacatie remt in theoretisch klinisch bereikbare concentraties¹. Gedacht werd dat er op de plaats van de infectie adequate spiegels bereikt konden worden op basis van het grote verdelingsvolume van chloroquine en farmacokinetische modellering¹⁶. Daarvoor zou wel een oplaaddosis nodig zijn. Deze overweging wordt ondersteunt door PK-simulaties bij IC-patiënten, waarbij met een standaarddosis van het vergelijkbare molecuul hydroxychloroquine 200 mg 3 dd (zoals gebruikt in meerdere Franse publicaties) pas na meerdere dagen de benodigde plasmaconcentratie zou kunnen worden bereikt¹⁹. Ook in een Nederlandse berekening werd aangetoond dat een oplaaddosis nodig is om in de acute fase een adequate spiegel te kunnen bereiken²⁰. Van belang is dat de dosering in Nederland wordt uitgedrukt als 'base' en niet als 'fosfaat': 500 mg chloroquinefosfaat komt overeen met 300 mg chloroquine base. De maximale dosis van 600 mg oplaaddosis bij behandeling van malaria gaat ook uit van de base. Gekozen was, in eerdere versies van dit document, voor de vergelijkbare oplaaddosis van 600 mg base (6 tabletten A-CQ 100 mg) gevolgd door verdere behandeling na 12 uur met 300 mg base, gevolgd door 4 dagen 2 dd 300 mg. Omdat er geen bewijs is voor klinische effectiviteit van hydroxychloroquine voor COVID-19 (zie beneden), is er van het verwante molecuul chloroquine ook geen klinisch effectiviteit te verwachten.

• *Hydroxychloroquine*

Hydroxychloroquine laat in vitro activiteit zien tegen SARS-CoV-2³. Een van de eerste versies van het SWAB-COVID-19-document gaf een dosisadvies van 2 x 400 mg hydroxychloroquine sulfaat op dag 1, vervolgens 2 x 200 mg hydroxychloroquine sulfaat op dag 2-5. Dit werd ondersteunt door farmacokinetische simulatiestudies, die een adequate longconcentratie daarmee voorspellen³ en calculeerden dat een dergelijke oplaaddosis nodig is om in korte tijd een effectieve dosering te kunnen bereiken¹⁹. Het Engelse gerandomiseerde RECOVERY onderzoek gebruikte een veel hogere dosering gedurende 10 dagen, waarbij nog altijd geen effect werd gezien op klinische eindpunten als overlijden op dag 28 en duur van ziekenhuisopname.

4.1.2.2 - Klinisch onderzoek bij COVID-19

Aanvankelijk wezen de eerste redelijk uitgevoerde observationele vergelijkende studies al op de afwezigheid van een klinisch relevant effect²¹⁻²⁴. Begin juni verschenen de eerste resultaten van de gerandomiseerde RECOVERY trial uit het Verenigd Koninkrijk waarbij 1542 patiënten hydroxychloroquine kregen toegediend en 3132 patiënten standaardzorg. Hierbij was de dosis 2400 mg in de eerste 24 uur verdeeld over 4 giften en nog 9 dagen 2 dd 400 mg. Er was geen statistisch significant verschil in het eindpunt dag 28-mortaliteit. Evenmin waren er aanwijzingen voor andere positieve effecten van hydroxychloroquine op duur van ziekenhuisopname of andere uitkomsten²⁵. Deze data vormden het eerste sterke bewijs dat hydroxychloroquine geen behandelingsoptie is bij opgenomen patiënten met COVID-19.

Er is nu (november 2020) gepubliceerde data van een groot aantal observationele onderzoeken en minimaal zeven RCTs met hydroxychloroquine, die vrijwel geheel consistent géén klinisch effect tonen ten opzichte van controles op het voorkomen van IC-opname of overlijden. Inmiddels is er van deze RCTs ook een meta-analyse verschenen die geen effect op de 28 dagen mortaliteit en/of het risico op IC-opname laat zien²⁶. De resultaten van de SOLIDARITY trial¹², bevestigde deze resultaten opnieuw.

Daarentegen laten meerdere onderzoeken wel een klinisch relevant percentage ernstige bijwerkingen, m.n. cardiale geleidingsstoornissen, zien die eventueel de sterfte kunnen verhogen, vooral in combinatie met azitromycine²⁷.

Een meta-analyse naar het effect van hydroxychloroquine of chloroquine in combinatie met azitromycine op het beloop van COVID-19 leidde tot de conclusie dat er ook hier geen gunstig effect werd waargenomen²⁸.

Andere vergelijkende studies met een gerandomiseerde studieopzet die onderzochten of het vroegtijdig, buiten het ziekenhuis toedienen van hydroxychloroquine als profylaxe of vroege behandeling zinvol was, lieten ook geen positieve resultaten zien^{29,30}.

4.1.2.3 - Veiligheid en bijwerkingen

Ten gevolge van het gebruik van hydroxychloroquine of chloroquine kan cardiotoxiciteit kan optreden waardoor eerder ECG-monitoring van het QT-interval werd aanbevolen^{31,32}. Er zijn geen aanwijzingen dat er een belangrijk verschil in cardiotoxiciteit is tussen beide middelen³³. Een studie met 81 patiënten naar de veiligheid van 2 doseerregimes chloroquine in de behandeling van COVID-19 zag binnen 6 dagen behandeling bij 25% van de patiënten met het hoge doseerregime (2x daags 600 mg chloroquine difosfaat gedurende 10 dagen) een QTc-tijd van >500 ms²⁷. Dat schema komt overeen met de aanbeveling voor chloroquine dosering die initieel was gegeven, hoewel voor de behandelduur maximaal 5 dagen werd aanbevolen. Benadrukt moet worden dat het een populatie van ernstig zieke patiënten betrof, waarbij een deel van de patiëntengroep met de hoge dosering een voorgeschiedenis van hartziekten had²⁷. Tevens kregen alle patiënten ceftriaxon en azitromycine. Verder is recent gepubliceerd dat er een verdubbeling van cardiovasculaire toxiciteit is gezien, wanneer hydroxychloroquine samen gegeven werd met azitromycine³⁴. In een cohort uit New York werd bij 11% van de patiënten die HCQ en azitromycine gelijktijdig toegediend kregen al op dag 3.6 ± 1.6 (SD) na start therapie een QTc > 500 ms geregistreerd³⁵. Dat er risico is op QT-tijdverlenging door hydroxychloroquine, waarbij dat risico nog verder toeneemt als er azitromycine aan toe werd gevoegd, bleek ook uit een andere Amerikaanse patientenserie³⁶. Bij milde tot matig ernstige ziekte was het risico op cQT tijd verlenging door HCQ significant hoger in vergelijking met SOC (14,6 % vs. 1,7%), maar de combinatie met azitromycine verhoogde het risico niet verder (14,7%)³⁷. Uit recente meta-analyses blijkt dat de behandeling zelfs negatief kan werken en de sterfte zou verhogen^{38,39}.

Conclusie/advies:

Alles bijeengenomen moet op grond van meerdere grote gerandomiseerde studies en een meta-analyse op dit moment geconcludeerd worden dat hydroxychloroquine en chloroquine (ook in combinatie met azitromycine) niet effectief zijn in de behandeling of preventie van COVID-19.

4.1.3 - Azitromycine

Met azitromycine is ruime ervaring in de behandeling van diverse longaandoeningen. Er zijn mogelijk antivirale eigenschappen, maar bij MERS-CoV was het gebruik van macroliden bij IC-patiënten niet geassocieerd met reductie in mortaliteit en afname van 'viral load'⁴⁰.

In een kleine Franse patiëntenserie in een niet-gerandomiseerd onderzoek werd bij 6 SARS-CoV-2 positieve

patiënten met relatief milde kliniek azitromycine toegevoegd aan de behandeling met hydroxychloroquine ter behandeling van bacteriële superinfecties⁴¹. Dosering azitromycine was 500 mg op dag 1 en vervolgens 250 mg op dag 2-5. Bij deze 6 patiënten waren de nasofaryngeale swabs na 5 dagen PCR-negatief (met 1 rebound op een later moment). Theoretisch zou dus de besmettelijkheid sneller afnemen. Echter is het op dit moment niet duidelijk of ook de klinische uitkomst verbetert. Dit onderzoek genereerde veel publiciteit, en is door het veld zeer kritisch ontvangen vanwege de methodologische gebreken⁴².

Azitromycine inzetten als antiviraal middel in combinatie met hydroxychloroquine is gepropageerd op basis van resultaten uit ongecontroleerde patiëntenseries, zoals bovenstaande⁴¹. Zoals in bovenstaande hoofdstuk gemeld, bleek in vergelijkend onderzoek dat deze combinatie geen effect had op klinische eindpunten in vergelijking met Standard of Care. Ook in een grote multicenter, retrospectieve studie en een RCT voegde azitromycine niets aan het behandelresultaat toe^{37,43}. Monotherapie met azitromycine 500 mg voor 10 dagen wordt wel onderzocht in de RECOVERY trial²⁵, maar bleek in het onderzoek van Arshad et al.⁴³ geen significant verschil te maken op mortaliteit ten opzichte van standaardbehandeling. Voor gebruik als immuunmodulator zoals bekend uit de kindergeneeskunde, zijn nu nog onvoldoende aanwijzingen⁴⁴. QT-tijdverlenging is een bekende bijwerking van azitromycine⁴⁵.

4.1.4 - Monoklonale antilichamen of convalescent plasma

Beperkt onderzoek met convalescent plasma bij SARS-CoV (type 1) toont mogelijk effect met betere overleving^{46,47}. Bij MERS-CoV ontwikkelen maar weinig patiënten voldoende hoge antistofconcentraties die als therapie zouden kunnen worden gebruikt bij andere patiënten⁴⁸. Onbekend is of antilichamen tegen de andere coronavirussen, de standaard verkoudheidsvirussen, kruisreactiviteit hebben tegen SARS-CoV-2. Toediening van IVIG in Nederland – waar standaard antistoffen in zitten tegen circulerende coronavirussen – is dus waarschijnlijk niet zinnig bij patiënten met hypogammaglobulinemie of andere ernstige immuunstoornissen die een SARS-CoV-2-infectie krijgen. Mogelijkerwijs kunnen hogere concentraties monoklonale antistoffen wel therapeutisch effect bereiken⁴⁹. In november heeft de FDA toestemming gegeven om monoklonale antistoffen van Eli Lilly, bamlanivimab (LY-CoV555), te gebruiken als noodtherapie (emergency use authorization) bij recent gediagnosticeerde COVID-19 patiënten (symptomen < 10 dagen) met milde of niet-ernstige ziekte met een hoog risico op gecompliceerd beloop. De rationale daarbij wordt gevormd door eerste resultaten van het BLAZE-1 onderzoek, een fase 2 RCT, waarbij eenmalige infusie bij milde COVID-19 snellere virale daling gaf en mogelijk minder risico op ziekenhuisopname⁵⁰. Dit middel en ook de monoklonale antistoffen van Regeneron zijn niet in Nederland beschikbaar en pas met de resultaten van fase 3 onderzoeken zal de klinische plaats bij COVID-19 therapie helder worden.

Er zijn nu twee patiëntengroepen en 1 RCT beschreven waarbij convalescent plasma (CP) is toegediend.

1. Bij 5 Chinese, beademde patiënten met ARDS (35-65 jaar) werd 400 ml CP toegediend op dag 10-22 na opname vanwege klinische achteruitgang en in nasofaryngeale swabs een persisterende hoge viral load (Ct-waarden bij start van eenmalige plasma-infusie van 22.0-35.6)⁵¹. Zij kregen daarnaast ook al meerdere dagen lopinavir/ritonavir (n=5), methylprednisolon (n=5) en interferon-alfa 1b (n=4). Bij personen die COVID-19 hadden doorgemaakt en sinds 10 dagen asymptomatisch waren, was plasma afgenomen en op dezelfde dag toegediend aan de patiënten. Verlangde antistofconcentraties waren een specifieke anti-SARS-CoV-2 ELISA-titer > 1:1000 en een neutraliserende antistoftiter > 40. Er trad klinische verbetering op bij 3 van de 5, antistoftiters bij patiënten namen toe, infectieparameters verbeterden en virus verdween uit de samples op dag 1-12 na CP-transfusie. Drie patiënten vertrokken uiteindelijk naar huis (totale opnameduur 51-55 dagen), maar 2 waren op dag 37 van opname, de einddatum voor deze publicatie, nog altijd geïntubeerd.
2. In een ander onderzoek in China kregen 10 COVID-19 patiënten (mediane leeftijd 52.5 jaar (IQR 45-59.5) met ernstige oxygenatiestoornissen 200 ml CP mediaan 16.5 dg (IQR 11-19.3 dg) na start symptomen⁵². Plasma was



afkomstig van 10 donoren 4 dagen na ontslag en 3 weken na start van hun symptomen bij wie tweemaal een negatieve sputum PCR was aangetoond. De verlangde neutralisatie activiteit van CP was $> 1:640$. Dat was al bij 4 patiënten aanwezig voor toediening van CP, waardoor dit niet verder toenam na toediening. Bij 5 anderen met lagere beginwaarden was dat wel het geval. Naast antivirale middelen, zoals arbidol (n=9), ribavirine (n=3), interferon alfa (n=2) en remdesivir (n=1), kregen 6 patiënten ook methylprednisolon 20 mg per dag. De patiënten waren geïntubeerd (n=3) of kregen zuurstof via een nasale canule (n=6). Verbetering van symptomen trad op binnen 1-3 dagen en op CT-thorax was er afname te zien van longlaesies. Bij 2 patiënten kon mechanische ventilatie gestaakt worden. Bij de 7 patiënten waarbij in het serum SARS-CoV-2 RNA nog aangetoond kon worden vóór toediening was dit niet meer detecteerbaar bij 3 patiënten op dag 2, bij 3 op dag 3 en bij 1 patiënt op dag 6 ná CP. Vooral als CP binnen 14 dagen na start symptomen werd gegeven, bij 3 patiënten, trad er verbetering op van het lymfocytengetal en van de longlaesies op CT-thorax.

3. Een Chinese RCT vergeleek 52 patiënten die convalescent plasma kregen met 51 patiënten die SoC kregen⁵³. Dit onderzoek was underpowered, omdat er geen nieuwe patiënten meer konden worden geïncludeerd. Deze RCT vond geen verschil in de primaire uitkomst van klinische verbetering dat werd gedefinieerd als ontslag of een afname van 2 punten op een 6 puntsschaal binnen 28 dagen. Klinische verbetering trad op bij 51.9% (27/52) in de convalescent plasma groep en 43.1% (22/51) in de controlegroep (hazard ratio, 1.40 [95% CI, 0.79-2.49]). Er was geen significant verschil in dag 28-mortaliteit (15.7% vs 24.0%; OR, 0.65 [95% CI, 0.29-1.46]) of in tijd van randomisatie tot ontslag op dag 28 (51.0% vs 36.0%; HR, 1.61 [95% CI, 0.88-2.93]). Virologische klaring 72 uur na start therapie was sneller in de convalescent plasma-arm (87.2%) dan in de controlegroep (37.5%) (OR, 11.39 [95% CI, 3.91-33.18]).
4. Een RCT in India (PLACID-trial), fase 2 onderzoek met 2 doses van 200 ml convalescent plasma bij opgenomen patiënten met $pO_2 < 94\%$, toonde bij de 235 patiënten die dit kregen toegediend geen afname van mortaliteit op dag 28 of minder kans op progressie tot ernstige ziekte ten opzichte van standaardzorg: 14.5% vs 13.5%, respectievelijk⁵⁴. Toediening vond plaats mediaan 8 dagen (IQR 6-11) na start symptomen.
5. In een voortijdig gestaakte RCT, uitgevoerd in Argentinië, ondergingen 160 patiënten randomisatie⁵⁵. In de intent-to-treat-populatie ontwikkelde zich een ademhalingsfrequentie $>30/\text{min}$ (het primaire eindpunt) bij 13 van de 80 patiënten (16%) die reconvalescent plasma kregen en bij 25 van de 80 patiënten (31%) die placebo kregen (relatief risico 0,52; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,29 tot 0,94. In deze trial werd het reconvalescent plasma zo snel als mogelijk na diagnose toegediend. Deze trial laat dus een positief resultaat zien, maar was helaas 'underpowered'. Ook was er geen statistisch significant verschil in de mortaliteit.

Een Nederlandse studie werd voortijdig gestaakt omdat het merendeel van de geïncludeerde patiënten reeds eigen, hoge antistoftiters bleken te hebben (79%). Er werden in de inmiddels geïncludeerde patiëntengroepen geen statistisch significante verschillen waargenomen met betrekking tot mortaliteit, opnameduur, of ernst van de ziekte op dag 15 na randomisatie⁵⁶. Er is uit de VS veel observationeel onderzoek, met name vanuit initiatieven van de Mayo kliniek, die een verbeterde klinische uitkomst aantonen bij toediening in de eerste 3 dagen na opname. Meer data uit RCT's zullen moeten verhelderen of dit bevestigd kan worden.

Conclusie/advies:

In afwachting van nieuwe gegevens uit gerandomiseerd klinisch onderzoek wordt geadviseerd plasmaproducten of monoclonale antistoffen (bedoeld als gerichte antivirale behandeling van COVID-19) alleen in studieverband toe te dienen.

Voor opgenomen patiënten met een (aangeboren of verworven) stoornis in de humorale immuunrespons en een (PCR) bewezen ernstige COVID-19 infectie biedt Sanquin onder voorwaarden de mogelijkheid buiten studieverband in aanmerking te komen voor convalescentplasmatherapie/hyperimmuun-immuunglobulines. Hiertoe moet de behandelend arts contact opnemen met Sanquin.



4.1.4b - Monoklonale antistoffen; addendum 13-04-2021

Er zijn nu meerdere monoklonale antistoffen ontwikkeld of nog in ontwikkeling (<https://www.nature.com/articles/s41551-020-00660-2.pdf?origin=ppub>), waarvan ook al sommige combinaties in de VS zijn toegestaan als noodmiddel. Dat betreft behandeling met bamlanivimab met of zonder etesevimib of met casirivimab plus imdevimab van mild/matig ernstige COVID-19 bij volwassenen of kinderen (>12 jaar) van meer dan 40 kg met een positieve PCR test en minder dan 10 dagen symptomen die een **hoog risico** hebben om ernstige COVID-19 te ontwikkelen of opgenomen te worden. Het zijn eenmalige infusies met een gestandaardiseerde dosis, zonder gewichtsaanpassing, die tijdens 1 uur worden toegediend. Combinaties van antistoffen met verschillende bindingslocaties zijn nodig om mutaties, leidend tot escapevarianten, te voorkomen <https://science.sciencemag.org/content/369/6506/1014>. De monoklonale antistoffen worden geproduceerd met CHO-cellen (Chinese Hamster ovary Cells). De onderstaande monoklonale antistoffen worden op dit moment door de [EMA](#) geëvalueerd:

- Bamlanivimab (LY-CoV555) 700 mg en etesevimib (LY-CoV016) 1400 mg van de firma Eli Lilly: bamlanivimab is een recombinant neutraliserend humaan IgG1 monoklonale antistof tegen het spike eiwit van SARS-CoV-2. Deze antistof is initieel geïsoleerd uit convalescent plasma van een Chinese patiënt en bleek ten opzichte van andere antistoffen goede neutraliserende activiteit te hebben door het receptorbindend deel van het spike eiwit te blokkeren (<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2381-y>). Etesevimib bindt aan op een andere epitootop op het receptorbindende deel, dat deels overlapt met het epitootop waarop bamlanivimab hecht.
- Casirivimab (REGN10933) 1200 mg plus imdevimab (REGN10987) 1200 mg van de firma Regeneron (waarbij Roche productie buiten de VS verzorgt) zijn monoklonale antistoffen die binden aan twee verschillende epitopen op het receptorbindende deel van het spike eiwit.
- Regdanvimab (CT-P59) van de Koreaanse firma Celltrion is eveneens een neutraliserende antistof gericht tegen het receptorbindende deel van het spike eiwit, dat na dierproeven <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20602-5> en een fase 1 onderzoek geëvalueerd wordt in een fase 3 onderzoek.

Klinisch onderzoek met monoklonale onderzoeken

Deze tabel bestaat uit 5 kolommen. Op uw pc, laptop, tablet en telefoon en kunt u horizontaal schuiven/scrollen.

Referentie	Type onderzoek	Populatie	Resultaten	Opmerkingen
Behandeling van ambulante patiënten met COVID-19				



<p>5.1.2e</p> <p>NEJM 2021 (BLAZE-1)</p>	<p>Multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerde RCT in de VS in milde/matig ernstige COVID-19 (exclusie: SpO₂ ≤ 93% of ademhaling ≥ 30/min, hartslag ≥ 125/min.</p> <p>LY-CoV555 (=bamlanivimab) monotherapie in 3 doses (n=309): I: 700 mg, 101 II: 2800 mg, 107 III: 7000 mg: 101 Placebo (n=143)</p> <p>Interim analyse fase II</p> <p>De definitie mild of matig ernstige COVID volgens eigen definities auteurs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mediaan 45 jaar (range 18-86) in LY-CoV555 groep, 11% > 65 jr • 80% milde, 20% matig ernstige COVID-19 • 8% met BMI ≥ 40 • Positieve SARS-CoV-2 test ≤ 3 dagen voor inclusie (start therapie op mediaan 4 dagen sinds start symptomen) • 70% had 1 of meer risicofactoren voor ernstige COVID-19 (≥ 65 jr, BMI ≥ 35 of 1 of meer risicofactoren) 	<p>Primair eindpunt: virale klaring op dag 11 in nasofarynx swab. Totale groep - 3.81 daling log viral load op dag 11. Verschil log viral load vs. placebo dag 11 ± 4 dagen (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> - I: -0.20 (-0.66 tot 0.25; P=0.38) - II: -0.53 (-0.98 tot -0.08; P=0.02) - III: 0.09 (-0.37 tot 0.55; P=0.70) <p>Ziekenhuisopname en/of SEH-bezoek (dag 29): 5/309 (1.6%) interventiegroepen samen vs. 9/143 (6.3%) placebogroep (bij ≥ 65 jr of BMI ≥ 35: 4.2% vs 14.6%)</p> <p>Dag 2 tot 6 significant verschil in symptoomscore op 24-puntschaal (#) t.o.v. baseline in de interventiegroep en t.o.v. controlegroep.</p>	<p>Alleen significante afname virale load bij 2800 mg (geen dosis-effect relatie). Bijwerkingen: infusie-relateerde bijwerkingen LyCoV555 7/309 (2.3%), geen anafylaxie</p> <p>Patiënten met hogere virale load op dag 7 werden vaker opgenomen</p> <p>Mortaliteit: geen (0%)</p>
--	--	---	--	---



<p>5.1.2e JAMA 2021 (BLAZE-1)</p>	<p>Multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerde RCT in VS</p> <p>bamlanivimab monotherapie I: 700 mg (n=101), II: 2800 mg (n=107), III: 7000 mg (n=101); IV: combinatie bamlanivimab 2800 mg plus 2800 mg etesevimab (n=112); placebo (n=156)</p> <p>Lopende fase II/III studie</p>	<p>Mediane leeftijd 44.7 jr (SD 15.7), 79% milde en 21% matig ernstige COVID-19</p> <p>67% had 1 of meer risicofactoren voor ernstig COVID-19 (≥ 55 jr, $BMI \geq 30$ of 1 of meer risicofactoren)</p> <p>Start therapie op mediaan 4 dagen sinds start symptomen</p>	<p>Primair eindpunt: virale klaring op dag 11 in nasofarynx swab. Verschil log viral load vs. placebo dag 11 ± 4 dagen (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> - I: 0.09 (-0.35 tot 0.52; P = 0.69) - II: -0.27 (-0.71 tot 0.16; P = 0.21) - III: 0.31 (-0.13 tot 0.76; P = 0.16) - IV: -0.57 (-1.00 tot -0.14; P = 0.01) <p>Risicoverschil voor ziekenhuisopname en/of SEH-bezoek op dag 29: placebo 9/156 (5.8%) vs interventiearmen (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> - I: 1.0% (1/101): P = 0.09 - II: 1.9% (2/107) P = 0.21 - III: 2.0% (2/101) P = 0.21 - IV: 0.9% (1/112) P = 0.049 <p>Geen consistente statistisch significante verschillen in effect op symptoomscore op dag 11 voor één van de 3 doses of voor combinatietherapie.</p>	<p>Minder patiënten werden meegenomen in primaire analyse (geen baseline virale load)</p> <p>In behandelarmen hadden patiënten ≥ 65 jr of met $BMI \geq 35$ consistent lagere opnamepercentages dan bij placebo, niet overall significant</p> <p>Snel ontstane overgevoeligheidsreactie: 6 in monotherapiearm, 2 in combinatiearm en 1 in placebo-arm</p> <p>Mortaliteit: geen (0%)</p>
---	---	--	---	--

<p>5.1.2e 5.1.2e NEJM, 2020</p>	<p>Multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerde RCT REGN-COV2 (REGN10933 en REGN10987) = Casirivimab plus imdevimab</p> <p>Lopende fase I-III studie, interim analyse van eerste 275 patiënten uit fase I-II</p> <p>I: 2.4 gram REGN-COV2 (n= 92); II: 8.0 gram REGN-COV2 (n=90); placebo (n=93)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd mediaan 44 jr (IQR 35-52) • SARS-CoV-2 infectie (RT-PCR) ≤ 72 uur voor randomisatie • Mediane duur symptomen voor randomisatie 3 dagen (range 0-8) • Saturatie ≥93% Op baseline 123 (45%) serum antistof-positief, 113 (41%) antistof-negatief, 39 (14%) onbekende antistof-status <p>64% had minstens 1 risicofactor voor opname (>50 jr, obesitas, comorbiditeit)</p>	<p>Primair virologisch eindpunt: verandering in log viral load van dag 1 tot 7 in nasofarynx swab in antistof-negatieve patiënten. Verschil virale load vs. placebo dag 7 (log₁₀ copies/ml), least-squares mean (95% CI):</p> <p>Antistof-negatieven: - I: -0.52±0.26 (-1.04 tot 0.00) - II: -0.60±0.26 (-1.12 tot -0.08) - I+II: -0.56±0.23 (-1.02 tot -0.11)</p> <p>Antistof-positieven: - I: 0.00±0.24 (-0.48 tot 0.49) - II: -0.39±0.25 (-0.89 tot 0.11) - I+II: -0.21±0.20 (-0.62 tot 0.20)</p> <p>Klinische uitkomsten: Noodzaak medische consultatie vanwege verslechtering*: 6/93 (6%) placebo vs. 6/182 (3%) interventiegroep. Bij placebo 1 bij antistof-positieven en 5 (15%) bij antistof-negatieven. In behandelarm bij 5/80 (6%) van antistof-negatieven medische consultatie nodig.</p>	<p>83% (N=228) uiteindelijk geïncubeerd in gemodificeerde volledige analyse</p> <p>2 maal hogere log viral load op baseline bij antistof-negatieve patiënten. Meeste effect REGN-COV2 bij hoogste loads. Meeste reductie al 2 dagen na infusie.</p> <p>Percentage loss to follow-up: I: 12/92 (13.0%); II: 6/90 (6.7%); placebo: 5/93 (5.4%) Veiligheid: min. graad 2 infusie-gerelateerde reactie < 4 dg bij 2/176 REGN-COV2 vs. 1/93 placebo</p>
Behandeling tijdens ziekenhuisopname				

<p>5.1.2e NEJM, 2020</p>	<p>Multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerde RCT in VS, Denemarken en Singapore</p> <p>LY-CoV555 (=bamlanivimab) 7000 mg +SoC (n=163); placebo + SoC (n=151)</p> <p>SoC: 95% remdesivir, 49% corticosteroiden, 51% antistolling</p> <p>Voorlopige rapportage</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opgenomen COVID-19 patiënten zonder eind orgaanfalen (20% zuurstofbehoefte ≥ 4 l/min, 15% NIV/high flow) • Mediane leeftijd 61 jr (IQR 49-71) • Duur symptomen mediaan 7 (IQR 5-9) 	<p>Primaire eindpunt: herstel op dag 90 en pulmonale/systemische eindpunten op dag 5.</p> <p>Follow-up duur 31 dagen (mediaan)</p> <p>Geen verschil interventiegroep vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herstel (ontslag naar huis met duur ≥ 14 dagen), resp 82% vs 79%, RR 1.06 (95%CI 0.77-1.47) • Mortaliteit 6% vs 3%, RR 2.00 (95%CI 0.67-5.99) • Ontslag uit ziekenhuis: 88% vs 90%, RR 0.97 (95%CI 0.78-1.20), aRR=1.05 (95% CI= 0.84 tot 1.31) • Pulmonale uitkomsten dag 5: OR 0.85 (95%CI 0.56-1.29) • Pulmonale plus systemische uitkomsten dag 5: OR 0.87 (0.57-1.31) • Ernstige bijwerkingen: 3.1% vs 3.3% • Primaire veiligheidsuitkomst (samenstelling overlijden, orgaandysfunctie of graad 3 of 4 bijwerkingen): 23% vs 20%, RR 1.22 (95%CI 	<p>Trial eerder gestopt i.v.m. futiliteit op basis van beoordeling sterfgevallen, ernstige ongewenste voorvallen, orgaanfalen en ontslag uit het ziekenhuis tot 26 oktober 2020, waardoor ontbrekende data bij 11 vs 10 patiënten van klinische eindpunten.</p> <p>Infusiereactie: 14% vs. 9% (OR 1.64 (0.79-3.44))</p>
----------------------------------	---	--	--	---



			0.75-1.98)	
--	--	--	------------	--

* Medische consultatie/bezoek: tele-consult, doktersbezoek, SEH bezoek, opname.

** Ernstige bijwerkingen: elk ongewenst medisch voorval dat resulteerde in: overlijden, ziekenhuisopname of verlenging, levensbedreigend was, of heeft geleid tot aanhoudende invaliditeit of arbeidsongeschiktheid, of een aangeboren afwijking veroorzaakte.

Symptoomscore: varieerde van 0 tot 24 en omvatte 8 domeinen (hoest, kortademigheid, koortsig, vermoeidheid, pijn, zere keel, rillingen, hoofdpijn) met gradering 0 (geen symptomen) tot 3 (ernstige symptomen).

Profylactisch gebruik

Er zijn meerdere onderzoeken gaande waarbij monoklonale antistoffen worden toegediend als pre- of post-expositieprofylaxe, zowel bij kwetsbare personen als bij huishoudcontacten, waarvoor onderbouwing is op basis van proefdieronderzoek (<https://science.sciencemag.org/content/370/6519/950>). Deze vorm van passieve immunisatie zal op korte termijn overbodig blijken te zijn in de grootste groep volwassenen door vaccinatie c.q. actieve immunisatie. Mogelijk is dit bij personen met een B- en/of T-cel dysfunctie, en derhalve een onvoldoende/afwezige vaccin-respons, wel een optie. Een dergelijke non-respons op vaccinatie zou dan middels serologisch onderzoek na vaccinatie moeten zijn vastgesteld, voordat profylactisch gebruik in noodgevallen standaard kan worden geadviseerd. Alleen als uit onderzoek blijkt dat er selecte groepen zijn, waarbij dat ook al empirisch (zonder serologisch onderzoek na vaccinatie)

effect op reductie van het risico op opname heeft, kan dat breder worden ingezet.

Vroegbehandeling / Behandeling van ambulante patiënten met COVID-19

De eerste onderzoeken waarbij monoklonale antistoffen werden gebruikt als vroegbehandeling 3-4 dagen na start van symptomen tonen op een aantal uitkomsten statistisch significant effect aan:

- **Virale klaring:** Er is een versnelde virale klaring waargenomen bij sommige doseringen van monotherapie (opvallend was dat dit niet bij de hoogste dosis gezien werd). Ook bij combinatietherapie is versnelde virale klaring waargenomen en dit is soms statistisch significant meer dan placebo. Echter, of daling van virale load met een halve log op dag 11 met de combinatie bamlanivimab 2800 mg plus 2800 mg etesevimab of op dag 7 met casirivimab plus imdevimab ten opzichte van placebo klinisch relevant is, is onbekend. Daarbij is baseline antistofvorming bij de patiënt ook bepalend: bij al aanwezige antistoffen was de reductie van de virale load niet statistisch significant ten opzichte van placebo (Weinreich et al).
- **Klinische verbetering:** Klinische eindpunten waren secundaire eindpunten in de onderzoeken, waarbij consistent een lager percentage van de patiënten bij mono- of combinatietherapie hoefde opgenomen te worden, al dat was niet altijd significant lager. Hierbij blijkt - in de placebo-arm - dat bij al aanwezige antistofvorming het opnamerisico al zo klein is, dat het door additionele monoklonale therapie niet significant verder verminderd kan worden. Dus de meeste winst van combinatietherapie is te verwachten bij personen die bij baseline geen antistoffen hebben en/of een hoge viral load. Een hoge viral load is ongunstig, want die was geassocieerd met een hogere kans op ziekenhuisopname. De gebruikte symptoomscores zijn complex en laten soms een significante verbetering zien in de eerste dagen na start, waarbij onbekend is hoe relevant die verbetering is voor de patiënt.
- **Veiligheid:** 1-2% van de personen kreeg een infusiereactie na monoklonale antistoffen, maar geen anafylactische reactie waarbij adrenaline nodig was. Er wordt in geval van een infusiereactie volstaan met toedienen van antihistaminica. Observatie na infusie is dus aangewezen, zoals in de SmPC wordt aanbevolen: 1 uur observatietijd na infusie. In alle genoemde studies traden zelden ernstige bijwerkingen op en was er geen verschil in aantallen bijwerkingen bij monoklonale antistoftherapie t.o.v. placebo. In alle studies werden zwangeren en vrouwen die borstvoeding gaven geëxcludeerd.
- **Resistentie:** In het onderzoek van 5.1.2e ontstonden er tijdens behandeling bamlanivimab-resistente varianten in 7.1% (7/98) in de 700 mg groep, in 9.8% (10/102) in de 2800 mg groep, in 11.3% (11/97) in de 7000 mg group, in 1% (1/102) in de bamlanivimab plus etesevimab combinatie groep en zelfs in 4.8% (7/145) in de placebo groep. Echter, in tegenstelling tot de monotherapie-armen werden deze varianten in de combinatiegroep en placebogroep niet bij herhaling aangetoond en waren dus slechts passagiere virusstammen. Al eerder is gemeld dat combinatietherapie nodig is om het ontstaan van resistente varianten ('escape mutants') onder therapie te voorkomen. Wat de nadelige klinische consequenties van deze mutanten zijn, is nog onbekend, maar verspreiding van therapie-resistente varianten binnen het ziekenhuis of erbuiten is uiterst onwenselijk.
- **Risicogroepen:** Er is weinig zicht op de onderliggende comorbiditeiten in de RCT's. Er leek wel consistent bij ouderen of obese patiënten een lager opnamepercentage door vroegbehandeling met monoklonale antistoffen. In hoeverre bijvoorbeeld immunocompromitteerde patiënten met beperkte humorale of cellulaire respons na infectie hier op zouden reageren is alleen nog in kleine, niet-gerandomiseerde patientencohorten onderzocht. In deze cohortstudies werden de monoklonale antistoffen na gemiddeld 3 dagen na start symptomen gegeven: 10 orgaantransplantatiepatiënten met bamlanivimab en 25 met casirivimab-imdevimab (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.14245> en https://journals.lww.com/transplantjournal/Citation/9000/Casirivimab_Imdevimab_for_Treatment_of_COVID_19_in.95310.aspx).

Concluderend lijken beiden combinatietherapieën virale klaring te versnellen en tot minder medische zorgbehoefte kunnen leiden. Als het opnamepercentage van 6% (zoals in placebo-arm van 5.1.2e) naar 1% (zoals in combinatiearm) gaat, dan zouden 20 patiënten behandeld moeten worden om 1 opname



te voorkomen. Waarschijnlijk is dat NNT-getal kleiner bij specifieke risicogroepen, zoals al bleek in een kleine subgroep van patiënten ≥ 65 jr en obese patiënten BMI ≥ 35 in het onderzoek van [5.1.2e](#) met monotherapie bamlanivimab waarbij het opname met therapie 4.2% versus 14.6% in de placebogroep was (NNT: 10). Of het NNT gelijk is of zelfs lager bij personen met een hoge viral load al vroeg in de infectie, en zonder adequate humorale immuunrespons, is echter niet uitgezocht in deze RCT's en zal dus moeten blijken in nieuwe fase 3 onderzoeken.

Welke dosis uiteindelijk noodzakelijk is voor het bereiken van een klinisch relevante uitkomst, is ook niet goed uit de onderzoeken te bepalen. Het onderzoek met klinische patiënten gebruikte de hoogste dosis van de drie doseringen die bij ambulante patiënten werden gebruikt. Een ander aspect is dat onzeker is of nieuwe virusvarianten wel adequaat kunnen worden geklaard met de bestaande neutraliserende monoklonale antistoffen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421000805#fig7>. Daarbij zouden verschillen kunnen zijn tussen de beide combinatietherapieën.

Praktische overwegingen

Een groot praktisch nadeel van deze vorm van intraveneuze therapie is dat de therapie aan infectieuze patiënten toegediend moet worden onder medische supervisie, wat toediening buiten het ziekenhuis extreem bemoeilijkt. Patiënten zijn het meest infectieus in de eerste dagen na een positieve test en/of ontstaan van symptomen, terwijl dit juist de periode is waarin monoklonale therapie toegediend zou moeten worden. Dus dat zou betekenen dat isolatiekamers in het ziekenhuis moeten worden ingericht voor intraveneuze toediening gedurende minimaal 1 uur en daarna nog 1 uur voor observatie. Dit pleit voor zeer selectief gebruik ten tijde van grote belasting op de ziekenhuiszorg. De patiënten die hiervan het meest profijt zullen hebben zijn nog niet eenduidig geïdentificeerd. Mogelijk kan dit probleem pas in de toekomst ondervangen worden, indien er subcutane formuleringen komen, die nu nog in ontwikkeling zijn, die gemakkelijk zijn toe te dienen door b.v. een huisarts of verpleeghuisarts, en die zo veilig zijn dat klinische observatie niet of gedurende een kortere periode nodig is.

Behandeling bij opgenomen patiënten

Uit het onderzoek van [5.1.2e](#) bleek dat behandeling met monoklonale antistoffen bij opgenomen patiënten, die al 1 week klachten hadden, geen effect heeft op klinische eindpunten. Ook de [NIH](#) adviseert nu tegen het gebruik van deze monoklonale antistoffen voor reeds in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Een mogelijke verklaring voor de mindere werking in opgenomen patiënten is dat op het moment van start van monoklonale therapie al voldoende endogene antistofproductie is, zoals ook werd gezien bij het onderzoek met convalescent plasma in Nederland (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>). Of er een rol is voor monoklonale antistoffen bij COVID-19 bij (ernstig) immuungecompromitteerde patiënten met een persisterende infectie als gevolg van onvoldoende eigen immuunrespons, is zeer beperkt uitgezocht (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2031364>). Mogelijk is er tijdens ziekenopname vanwege COVID-19 alleen voor ernstig immuungecompromitteerde patiënten nog een optie voor het gebruik van combinatietherapie van monoklonale antistoffen of hyperimmuun-immuunglobulines. Het gebruik in dergelijke uitzonderlijke casus valt buiten deze leidraad.

Conclusie

Bij opgenomen patiënten is er geen effect aangetoond op harde klinische eindpunten. In een vroeg ziektestadium, dus in de eerste dagen na ontstaan symptomen (of asymptomatisch en met positieve test), is er waarschijnlijk reductie mogelijk van ziekenhuisopnames. Er moeten veel patiënten behandeld worden om 1 opname te voorkomen. De brede inzet - via ziekenhuizen - van intraveneuze toediening van monoklonale antistoffen als vroegbehandeling, zou een extra belasting zijn bovenop de bestaande hoge belasting van ziekenhuis capaciteit door COVID-19. Voor selectiever gebruik, dus bij personen zonder antistoffen in de vroege fase van infectie (dus bij niet-gevaccineerde patiënten of bij personen met ernstige immuunsuppressie met of zonder vaccinatie), lijkt wel een rationale. Het effect en de veiligheid



zijn niet in deze (immuungecompromitteerde) risicogroepen nog onvoldoende onderzocht.

Advies

Het advies is om toediening van monoklonale antistoffen als behandeling of profylaxe alleen via onderzoek toe te passen. Deze monoklonale antistoffen zijn op dit moment nog niet beschikbaar, en in Europa nog niet officieel geregistreerd als geneesmiddel. In verband met importrestricties en IGJ-eisen over informed consent bij een niet-geregistreerd geneesmiddel is toediening als 'salvage therapie' bij opgenomen, ernstig immuun-gecompromitteerde patiënten of als vroegbehandeling bij deze patiëntengroep ter preventie van opname of overlijden, op dit moment gecompliceerd.

NB: Het is onduidelijk hoe de behandeling met monoklonale antistoffen zich verhoudt tot het beschikbare hyperimmuun-immuunglobuline preparaat van Sanquin (ook een niet-geregistreerd geneesmiddel voor behandeling van COVID-19), dat in Nederland aanwezig is.

Literatuur

- 5.1.2e SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849. Epub 2020 Oct 28.
- 5.1.2e Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Feb 16;325(7):632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202.
- 5.1.2e A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 11;384(10):905-914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130. Epub 2020 Dec 22.
- 5.1.2e REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17.

4.1.5 - Lopinavir/ritonavir

De hiv-proteaseremmer lopinavir/ritonavir leek bij SARS-CoV (type 1) actief bij vroege start van therapie als resultaten vergeleken werden met historische controles. Bij SARS-CoV-2 is dit geen valide optie op basis van een open label RCT (zie beneden)⁵⁷.

Bij de overwegend ernstig zieke patiëntenpopulatie waren in die RCT trends in afname van mortaliteit en opnameduur op ICU en verpleegafdeling, maar deze zijn niet statistisch significant^{58,59}. In een aantal internationale onderzoeken (De Solidarity trial vanuit de WHO en de RECOVERY trial in het Verenigd Koninkrijk) werd onderzocht of 10 dagen lopinavir/ritonavir effectief is in het vroege stadium van infectie. Op 29 juni berichtten de onderzoekers van de RECOVERY-trial dat zij de studie-arm met Lopinavir-ritonavir gesloten hadden omdat er geen verschil tussen beide groepen werd gezien in een interim analyse. Er was volgens de onderzoekers geen significant verschil in het primaire eindpunt van sterfte na 28 dagen (22,1% lopinavir-ritonavir vs. 21,3% bij gebruikelijke zorg; relatief risico 1,04 [95%BI 0,91-1.18]; p = 0,58. Een preprint publicatie wordt op korte termijn verwacht. Ook in de WHO-Solidarity trial is per 4 juli jl. de inclusie in de lopinavir/ritonavir-arm gestopt in verband met ontbreken van mortaliteitswinst.

MERS-CoV:



- Resultaten uit in vitro onderzoek naar antivirale activiteit van lopinavir tegen MERS-CoV zijn niet eenduidig, omdat zowel remmende activiteit als afwezige activiteit werd gemeld^{60,61}.
- Diermodellen: lopinavir plus interferon alfa gaf afname van gewichtsverlies, klinische verbetering en lagere virale titers bij MERS-CoV geïnfecteerde penseelapen (marmosets)⁶². In een muizenmodel verbeterde lopinavir/ritonavir-interferon beta wel de longfunctie bij infectie, maar remde niet de virusreproductie⁶. In dit onderzoek had remdesivir betere uitkomsten qua longafwijkingen en virale remming.

Omdat er alleen maar case reports⁶³⁻⁶⁵ zijn van gebruik bij MERS-CoV, wordt nu beoogd Lopinavir/ritonavir plus interferon beta-1b tenminste eenmaal goed te onderzoeken op therapeutisch effect in een prospectief onderzoek bij MERS-CoV (MIRACLE-trial NCT02845843)⁶⁶. De gebruikte dosering is:

- Lopinavir /Ritonavir 400 mg + 100 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen, en
- Interferon beta-1b 0.25 mg subcutaan om de dag gedurende 14 dagen.

SARS-CoV (type 1):

De in vitro data zijn niet consistent bij SARS-CoV (type 1), want in 3 onderzoeken wordt er soms wel en soms geen virusremming waargenomen⁶⁷. Klinische data zijn ook verkregen, waarbij dit middel gegeven werd in combinatie met andere middelen:

- De combinatie van lopinavir/ritonavir 2 dd 400/100 mg gedurende 14 dagen plus ribavirine en hoge dosis corticosteroïden is gebruikt bij 41 patiënten met SARS, waarbij ten opzichte van 111 historische controles die met ribavirine plus hoge dosis corticosteroïden waren behandeld, minder ARDS en/of dood optrad 21 dagen na start van symptomen (2.4% versus 28.8%, $p = 0.001$)⁶⁸.
- Uit een retrospectief onderzoek in Hong Kong bleek dat toediening van lopinavir/ritonavir 2 dd 400/100 mg gedurende 10-14 dagen op dag 5.5 (mediaan) na start van symptomen samen met ribavirine bij bevestigde diagnose van SARS een mortaliteit gaf van 2.3% bij de 44 patiënten die zo werden behandeld. Bij 634 gematchte controles uit de database die alleen ribavirine en/of corticosteroïden hadden gekregen, was dat 15.6%. Als lopinavir/ritonavir als 'rescue'-therapie werd toegevoegd bij klinische verslechtering op dag 18 (mediaan) na start symptomen, dan was mortaliteit 12.9% bij de 31 patiënten die zo werden behandeld en 14.0% bij patiënten die alleen ribavirine en corticosteroïden hadden gehad⁶⁹.

SARS-CoV-2:

Het hiv-protease dat door lopinavir/ritonavir geremd wordt, is biochemisch niet overeenkomstig met het coronavirus-protease⁷⁰. De farmacologische onderbouwing voor het gebruik ervan is daardoor niet sterk, en ook de enige niet-geblindeerde RCT bij patiënten met ernstig COVID-19 die nu gedaan is met 99 patiënten die LPV/r kregen en werden vergeleken met 100 controle-patiënten (start behandeling mediaan 13 [IQR 11-16] dagen na start symptomen) die standaardzorg kregen, toont geen significant klinisch voordeel⁵⁷:

- Virologische klaring tot dag 28 was in beide armen niet verschillend.
- Mortaliteit op dag 28 was niet significant verschillend tussen beide armen: 19/99 patiënten met lopinavir/ritonavir (19.2%) versus 25/100 (25.0%) (95% CI, -17,3 – 5,7), waarbij mortaliteit in de lopinavir/ritonavir arm in de eerste 12 dagen sinds ontstaan van symptomen 19% was en na 12 dagen 19.3%.
- Op dag 7 van opname na randomisatie was er geen verschil in aantallen die mechanische ventilatie of ECMO ondergingen: 6/99 versus 4/100 en op dag 14 evenmin: 3/99 versus 5/100. Overlevers bleven korter op de IC bij gebruik lopinavir/ritonavir, mediaan 9 versus 11 dagen. De duur van beademing, 4 versus 5 dagen en duur verblijf in het ziekenhuis 14 versus 16 dagen waren korter, maar ook dat was niet statistisch significant.

Een post hoc analyse (de patiënten die voor de eerste gift lopinavir/ritonavir overleden werden geëxcludeerd) in deze studie laat een numeriek verschil in mortaliteit tussen de lopinavir-ritonavirgroep en de standaardzorggroep zien (in tegenstelling tot een eerdere versie van de publicatie is dit verschil niet statistisch significant) bij patiënten die binnen 12 dagen na het optreden van de symptomen werden behandeld dan bij de patiënten die later werden behandeld⁵⁷. Of lopinavir/ritonavir in een vroeger stadium



van pneumonie dus wel voordeel biedt en wat daarbij de klinische criteria voor toediening moeten zijn, is niet duidelijk.

Naar aanleiding van deze bevindingen is lopinavir/ritonavir geen valide alternatief voor de andere middelen. Het is onbekend of het toevoegen van ribavirine of interferon aan lopinavir/ritonavir noodzakelijk is, omdat deze twee middelen individueel niet consistent bijdragen aan verbetering van infectie met beta-coronavirussen.

Conclusie/advies:

Lopinavir/ritonavir wordt niet gezien als optie voor de behandeling van COVID-19.

4.1.6 - Ribavirine

Ribavirine-tabletten werden gebruikt in combinatie met interferon alfa bij de behandeling van hepatitis C, maar is gezien het bijwerkingenpatroon (hemolytische anemie, beenmergdepressie) vervangen door effectiever en veiliger antivirale middelen.

Ribavirine in combinatie met interferon alfa-2b gaf bij MERS-CoV bij resusapen een daling van de virale lading en toonde partieel effect bij preventie van pneumonie in vergelijking met onbehandelde controle-apen⁷¹. Bij de mens is dit effect bij MERS-CoV niet consistent aangetoond in meerdere onderzoeken:

- In een retrospectief cohortonderzoek op de intensive care gaf de behandeling van 144 patiënten met ribavirine plus/min interferon in vergelijking met 205 patiënten zonder antivirale behandeling geen verbetering van de mortaliteit op dag 90: mortaliteit respectievelijk 73.6% en 61.5% ($p = 0.02$)⁷². Ook was er geen sprake van een snellere virus-RNA-klaring met ribavirine plus of min interferon.
- In een retrospectief onderzoek bij 51 patiënten, waarbij mortaliteit 37% was, kregen 19/51 patiënten (37.5%) ribavirine, interferon beta 23/51 (45.1%) of interferon alfa 8/51 (15.7%). Vijftien van de 19 kregen een combinatie van ribavirine en een interferon. Ook kregen 8/51 (15.7%) mycofenolaat mofetil (MMF), waarvan 7 in combinatie met interferon beta. In de multivariate analyse bleek geen enkele vorm van antivirale behandeling geassocieerd met overleving, alhoewel alle patiënten die MMF kregen overleefden⁷³.
- Vijf patiënten die behandeld werden met interferon alfa-2b en ribavirine overleden allemaal op het moment dat ze aan de beademing geraakten⁷².
- Twintig patiënten kregen ribavirine gedurende 8-10 dagen en subcutaan gepegyleerd interferon alfa-2a (180 µg per week voor twee weken). Mortaliteit op dag 28 was niet significant verschillend in deze groep (70%) versus die in 24 niet behandelde patiënten (83%)⁷⁴.
- Mortaliteit bij 13 patiënten die ribavirine in combinatie met interferon alfa-2a kregen, was 85% (11/13), terwijl deze 64% (7/11) was bij patiënten die ribavirine met IFN-β-1a kregen ($p = 0.24$)⁷⁵.

De gebruikte dosis ribavirine die replicatie van MERS-CoV zou remmen, leidt tot frequente bijwerkingen⁷⁶. Bovendien is de vereiste concentratie die in vitro leidt tot remming van virusreproductie in vitro niet te bereiken met toediening in de mens⁷⁶. Bij het huidige SARS-CoV-2 is een EC50 bepaald, waarbij zeer hoge concentraties nodig waren voor virusremming⁵.

Conclusie/advies:

Ribavirine wordt niet gezien als optie voor de behandeling van COVID-19.

4.1.7 - Favipiravir

De virale polymeraseremmer favipiravir is alleen in Japan geregistreerd voor de behandeling van influenza. Er is nog altijd geen klinisch onderzoek gepubliceerd dat deze registratie ondersteunt. Als antiviraal middel tegen SARS-CoV-2 lijkt het geen optie, omdat er pas bij hoge concentraties virusremming kan worden bereikt¹. De vraag is of dergelijke concentraties bij mensen bereikt kunnen worden, of dat dit – net als

toen het als ebolabehandeling werd onderzocht – niet effectief zal zijn⁷⁷. Wel wordt het op dit moment onderzocht in China en Japan als therapeutisch middel bij COVID-19. Er is tot nu toe weinig over gepubliceerd, ondanks dat het herhaaldelijk in de media genoemd wordt als behandeling. Het enige online-gepubliceerde onderzoek betreft een open-label multicenter onderzoek dat 116 patiënten met favipiravir (3.2 gram op dag 1 in twee giften, gevolgd door 2 dd 600 mg nog 6-9 dagen) vergeleek met 120 patiënten die umifenovir (merknaam arbidol (3 dd 200 mg) kregen⁷⁸. COVID-19 was bij < 50% met PCR vastgesteld, want kon ook worden vastgesteld op basis van CT-thorax of lymfopenie. Eindpunt was klinisch herstel op dag 7 (temperatuurnormalisering, zuurstofsaturatie > 98%, ademhalingsfrequentie < 24/min, afwezigheid van of slechts milde hoest), dat bij 61% (favipiravir groep) en 52% (arbidol groep) bereikt werd (p=0.14). In de groepen waren slechts respectievelijk 18 vs. 9 patiënten ernstig of kritisch ziek, en in de groep was er in het geheel geen klinische verbetering op dag 7 behalve bij 1 patiënt. Niemand overleed, 4 personen verslechterden en werden respiratoir insufficiënt. Meer onderbouwing is nodig voordat favipiravir overwogen kan worden als (vroeg)behandeling.

Conclusie/advies:

Favipiravir wordt niet gezien als optie voor de behandeling van COVID-19.

4.1.8 - Oseltamivir

Deze neuraminidaseremmer die bij influenzabehandeling wordt gebruikt, is niet zinvol bij coronavirussen omdat er daarbij geen farmacologisch aangrijpingspunt is.

Conclusie/advies:

Oseltamivir wordt niet gezien als optie voor de behandeling van COVID-19.

4.1.9 - Darunavir

Er is geen publiceerde data die het gebruik van de hiv-protease remmer darunavir ondersteunt. Het enige bericht is vanuit de firma dat de gebruikte doseringen bij hiv-behandeling niet verwacht kunnen worden virusremmend te zijn bij SARS-CoV-2 en dat in een RCT in Shanghai darunavir/cobicistat niet effectief bleek⁷⁹. Darunavir is dus geen therapeutische optie.

Conclusie/advies:

Darunavir wordt niet gezien als optie voor de behandeling van COVID-19.

4.1.10 - Ivermectine

Ivermectine is een semisynthetisch derivaat van avermectine en wordt gebruikt bij de behandeling van parasitaire infestaties/infecties met mijten of nematoden. Over ivermectine werd *in vitro* activiteit tegen SARS-CoV-2 gerapporteerd⁸⁰. Het mechanisme voor de antiparasitaire werking is bekend, voor het mechanisme van een antivirale werking bestaan verschillende hypothesen, gebaseerd op *in vitro* data, die alle hiervan verschillen.

Eerder werd dit middel als behandeling van COVID-19 al ontraden omdat zelfs met een 10 keer hogere dan de geregistreerde dosis de *in vitro* EC₅₀ in de long niet bereikt zou kunnen worden. Alleen met een vele malen (>35-100x) hogere dosis dan de standaarddosis zouden theoretisch pas de benodigde concentraties ook *in vivo* bereikt kunnen worden⁸¹.

Er zijn enkele gepeer-reviewde observationele⁸² (overzicht) en gerandomiseerde^{83,84} klinische studies gepubliceerd (voor een uitgebreider overzicht met gepeer-reviewde en preprints (zie [hier](#)). Deze gepubliceerde onderzoeken met de standaarddosis (of de dubbele dosis) hebben over het algemeen echter aanzienlijke methodologische beperkingen, zoals verschillende doseringen, kleine aantallen van patiënten, ontoereikende documentatie en/of controles en/of statistische analyse.

Op 4 maart 2021 is er een dubbelblinde, 1:1 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, prospectieve studie verschenen bij 400 patiënten met milde ziekte in een vroege fase (minder dan 7 dagen), en PCR-bevestigde SARS-CoV-2 infectie⁸⁵. De kwaliteit van deze studie is hoog m.b.t. opzet, uitvoering (incl. blinding), analyse en documentatie. Ook de beperkingen zijn transparant benoemd. De gebruikte dosering en het doseringsschema van ivermectine is duidelijk hoger (300 microgram/kg in oplossing, gedurende 5 aaneengesloten dagen) dan de geregistreerde standaard dosis (200 microgram/kg eenmalig eventueel met een herhaling 1 week later). De mediane tijd tot verdwijnen van symptomen was 10 dagen (IQR 9-13 d) met ivermectine vs. 12 dagen (IQR 9-13 d) met placebo, maar niet statistisch significant verschillend (HR: 1,07 [95% CI: 0,87–1,32]; P = 0,53 met log-rank test). Op dag 21 waren 82 % met ivermectine vs. 79 % met placebo symptoomvrij. Deze studie was niet gepowered om een effect op mortaliteit in de studiepopulatie aan te tonen, die bij patiënten in deze leeftijdsgroep (mediaan 37 jaar) met milde COVID-19 hoe dan ook zeer laag is. Ook is er geen data over (het beloop) van *viral load* en bereikte ivermectine spiegels. In de ivermectine-groep werden niet meer bijwerkingen gerapporteerd dan in de placebo-groep.

Recent is ook een dubbelblinde, 1:1 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, prospectieve pilotstudie met slechts 24 personen verschenen die het effect van een eenmalige dosis (400 microgram/kg [overeenkomend met de dubbele geregistreerde dosering], gegeven binnen 72 uur na start van symptomen) op *viral load* en *in vitro* besmettelijkheid op dag 7 na behandeling bij 12 patiënten vergeleek met 12 personen met placebo⁸⁶. Alle patiënten hadden milde ziekteverschijnselen en geen risicofactoren voor ernstig beloop. Er was geen verschil gevonden in het percentage van PCR-positieve patiënten op dag 7 (RR 0,92; 95% CI: 0,77–1,09; p = 1,0), en een statistisch niet significante trend naar een lager *viral load*. Sommige symptomen (anosmie, hoest) leken door eenmalig ivermectine eerder af te nemen in deze kleine patiëntengroep.

Daarnaast zijn er diverse andere studies die niet zijn gepeer-reviewed, of alleen verschenen in bronnen of tijdschriften die niet in de gebruikelijke online medische bibliografieën (bijvoorbeeld MEDLINE/Pubmed) zijn geïndexeerd. De redactiegroep heeft samen met het kennisinstituut van de FMS tevens een extra literatuuronderzoek gedaan naar de laatstgenoemde groep studies. Vele daarvan includeerden slechts kleine aantallen patiënten, lieten grote onduidelijkheid en/of gebreken zien wat betreft de gevolgde methodologie, of rapporteerden het resultaat op onduidelijke wijze. Er werden tot 4 maart geen gerandomiseerde onderzoeken van goede kwaliteit gevonden (volgens GRADE methodologie).

Er zijn op preprint servers en andere bronnen niet gepeer-reviewde meta-analyses te vinden waarin bovengenoemde studies ook werden opgenomen, en die dan op een positief advies uitkomen. De bron van deze meta-analyses is vaak onduidelijk, en deze meta-analyses bevatten alle aanzienlijke methodologische gebreken. Bijvoorbeeld: Bij het nalopen van deze meta-analyses bleek dat de waardering van het bewijsniveau van de afzonderlijke studies (volgens de GRADE-methodologie) niet goed was uitgevoerd, en dat ook studies en eindpunten werden meegenomen die (om diverse redenen) niet gepooled zouden mogen worden met de resultaten van andere studies.

Op basis van de beschikbare data kan op dit moment geen positief advies worden uitgebracht om ivermectine toe te dienen buiten studieverband omdat geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over een positief effect. Dit betreft de mortaliteit, voorkomen van (ernstige) ziekte, voorkomen van opname op de intensive care, duur van ziekenhuisopname, snelheid van klinische verbetering, behoefte



aan respiratoire ondersteuning, en virale klaring bij patiënten met COVID-19. Recent is in een goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met een milde ziekte - in een vroege fase - geen significant klinisch effect van ivermectine aangetoond⁸⁵.

Conclusie/advies:

Samengevat is er op dit moment geen wetenschappelijke onderbouwing voor het (off-label) gebruik van ivermectine in de profylaxe en behandeling van COVID-19 buiten studieverband. O.b.v. de beschikbare *in vitro* data is twijfelachtig of van de standaarddosis van ivermectine een (relevant) anti-viraal effect te verwachten is *in vivo*. Of dit dan zou vertalen naar een positief klinisch effect is evenmin duidelijk. Bij patiënten met milde klachten in een vroeg stadium (<7 dagen) laat zelfs een beduidend hogere (cumulatief) dan de geregistreerde dosis geen positief effect op de duur van symptomen zien⁸⁵. Wanneer verdere gegevens over effectiviteit en veiligheid uit grotere gerandomiseerde studies van goede kwaliteit beschikbaar komen, kan de plaats van dit middel beter worden vastgesteld.

N.B. 1: Op dit moment hebben ook de richtlijnen van de [WHO](#)⁸⁷, de Infectious Diseases Society of America ([IDSA](#))⁸⁸, als de [NIH](#)⁸⁹ ivermectine niet opgenomen als standaardbehandeling.

N.B. 2: De fabrikant Merck heeft op 4-2-2021 bevestigd dat ivermectine als niet geschikt wordt beschouwd voor de behandeling van COVID-19 (zie [hier](#)).

4.1.11 - Overige antivirale middelen

Er liepen en lopen tientallen trials in China en daarbuiten met veel verschillende middelen, waaronder baloxavir, umifenovir (merknaam Arbidol, een alleen in Rusland en China geregistreerd anti-viraal middel), andere hiv-proteaseremmers, nitazoxanide (een anti-parasitair middel), en traditionele Chinese medicijnen. Deze worden niet hier niet besproken, omdat hierover geen *in vitro* data of klinische effectiviteit bekend is en/of veiligheid niet is onderzocht in vergelijkende onderzoeken.

4.2 - Immunomodulerende middelen

4.2.1 - Corticosteroïden

Bij SARS en MERS-CoV werden frequent corticosteroïden voorgeschreven in de hoop dat daarmee immuun-gemedieerde schade voorkomen kon worden. Omdat dit ook kan leiden tot toename van virale replicatie was er veel twijfel over gebruik ervan als behandeling⁹⁰. Bij onderzoek bij Intensive Care (IC)-patiënten met MERS-CoV verlengen corticosteroïden (hydrocortison 200-400 mg per dag) de virale uitscheiding⁹¹.

In een retrospectieve analyse van opgenomen SARS-CoV-2 patiënten in Wuang, China werd gevonden dat binnen de groep van patiënten die ARDS ontwikkelden de sterfte lager was in de groep met methylprednisolon dan zonder⁹². De gebruikte dosis werd niet vermeld. In algemene zin wijzen de verschillende meta-analyses naar de toepassing van corticosteroïden bij ARDS in de richting van verbeterde uitkomsten met corticosteroïden⁹³⁻⁹⁵. Bij influenza geassocieerde ARDS is er echter een aanwijzing voor verhoogde mortaliteit⁹⁶.



4.2.1.1 - Dexamethason

Na initiële persberichten heeft het Engelse onderzoek consortium RECOVERY de eerste resultaten gerapporteerd van het vergelijkende onderzoek van aanvullende behandeling met dexamethason 6 mg gedurende 10 dagen versus standard of care⁹⁷.

Eindpunt in dit gerandomiseerde, open label onderzoek was 28-dagen mortaliteit. Er werden 2104 patiënten behandeld met dexamethason en 4321 patiënten kregen standaard zorg. De mediane behandelduur was 7 dagen. Gemiddelde leeftijd was 66.1 jaar en 37% was vrouw. In de groep met invasieve mechanische ventilatie was de mortaliteit significant lager met dexamethason 29.3% vs. 41.4% (rate ratio, 0.64; 95% CI, 0.51–0.81). In de tweede groep met (non-invasieve) zuurstoftoediening was dit ook het geval: 23.3% vs. 26.2% (rate ratio, 0.82; 95% CI, 0.72–0.94). Echter, in de groep die geen zuurstof toegediend kreeg was de mortaliteit niet-significant hoger bij dexamethason 85/501: 17.8% vs. 14.0% (rate ratio, 1.19; 95% CI, 0.91–1.55). De opnameduur was korter in de met dexamethason behandelde groep (mediaan 12 vs 13 dagen) en de kans om levend ontslagen te worden was groter (RR: 1,10; 95% CI 1,03–1,17). In de sub-analyses was het resultaat van een lagere mortaliteit bij dexamethason alleen significant bij personen jonger dan 70 jaar OR 0.64 (0.52–0.78), wat mogelijk komt omdat die groep qua aantal de grootste was en in oudere leeftijdsgroepen met kleinere aantallen geen significantie bereikt kon worden. Verder bleek behandeling met dexamethason geen significante verbetering van mortaliteit te geven bij patiënten met symptomen die minder dan 7 dagen geleden waren begonnen: in de dexamethason arm 269/916 (29.4%) en Standard of Care 500/1801 (27.8%) RR 1.01 (0.87–1.17). Het aantal patiënten dat behandeld moest worden om 1 sterfgeval te voorkomen was 8 op de IC en 25 indien de behandeling met dexamethason op de verpleegafdeling werd gestart.

Op 2 september is er door de WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group een meta-analyse gepubliceerd waarin data van 7 gerandomiseerde trials (1703 patiënten) werden gepoold⁹⁸. In 3 trials wordt dexamethason vergeleken met standaard zorg of placebo, in 3 trials hydrocortison en in 1 trial methylprednison. Risico op bias werd als laag ingeschat. Eindpunt was 28 dagen mortaliteit. Er waren 678 patiënten gerandomiseerd naar een corticosteroïd en 1025 naar standaard zorg of placebo. De mediane leeftijd was 60 jaar en 29% was vrouw. Corticosteroïden blijken consistent de 28-dagen mortaliteit te verminderen bij patiënten met extra zuurstofbehoefte (OR 0,69; 95% CI 0,55–0,86 bij mechanische ventilatie en 0,86; 95% CI 0,73–1,00 bij alleen zuurstoftoediening). Het effect lijkt vooral op te treden bij een duur van symptomen van langer dan 7 dagen (OR 0,64; 95% CI 0,49–0,83) en wordt gezien bij alle corticosteroïden, maar is alleen statistisch significant voor dexamethason (OR 0,64; CI 0,50–0,82).

Er werden in de onderzoeken geen kinderen geïncludeerd.

Het is nog niet duidelijk waarom er geen mortaliteitswinst is in de 'milde groep' zonder zuurstofbehoefte of bij personen die minder dan 7 dagen ziek waren. Het is daarbij niet helder wat daarbij het meest bepalend was: de ernst van infectie (dus de daling van de zuurstofsaturatie bij een aantal patiënten in die totale groep met een duur van symptomen van 7 dagen of minder) of alleen de duur van de symptomen. Deze bevindingen geven nu richting aan gebruik van dexamethason: vooral in de latere fase bij matig of ernstig zieke patiënten met extra zuurstofbehoefte waar immunopathologie op de voorgrond staat. Die zuurstofbehoefte is leidend, maar mogelijk is gebruik van dexamethason bij slechts een korte duur (< 7 dagen) van symptomen niet effectief. Preventief gebruik in een vroege fase van infectie moet worden afgeraden, behalve als dat vanwege een andere indicatie (b.v. exacerbatie COPD) moet worden voorgeschreven. Een recente andere retrospectieve studie pleit voor gebruik van corticosteroïden alleen bij ernstige infecties, hier gedefinieerd door CRP >200 mg/L (vs. CRP <100 mg/L)⁹⁹.

Het gebruik van hogere doses dan de dosis gebruikt in de RECOVERY-studie wordt afgeraden in verband met eerdere onderzoeken bij andere virale luchtweginfecties, waarbij de mortaliteit toenam. De FMS

Leidraad “Corticosteroiden bij de behandeling van COVID-19” geeft overwegingen bij gebruik corticosteroiden en bij progressieve verslechtering na 7-10 dagen, voor het verrichten van diagnostiek om mogelijke andere verklaringen voor achteruitgang uit te sluiten.

Conclusie/advies:

Bij COVID-19 patiënten waarbij zuurstoftoediening geïndiceerd is vanwege saturatiedaling, en met name bij patiënten waarbij de zuurstoftherapie geëscaleerd moet worden naar Optiflow, NIV of de noodzaak tot mechanische ventilatie, is behandeling met dexamethason 6 mg per dag of een equivalente dosis hydrocortison/prednison gedurende maximaal 10 dagen, aangewezen. Bij zeer ernstig zieke kinderen lijkt het logisch om dit advies naar deze leeftijdsgroep te extrapoleren. Helaas kan dit niet goed worden onderbouwd met gerandomiseerd onderzoek.

4.2.2 - ‘Biologicals’

De wetenschappelijke publicaties over 'biologicals' en COVID-19 volgen elkaar op moment van afronding van deze versie van dit document nog in hoog tempo op. De onderstaande tekst bevat derhalve een beschrijving van de op dit moment beschikbare gegevens, en is geen behandeladvies. Het selectief remmen van cytokines tijdens sepsis of ARDS heeft risico's, zoals het verhogen van gevoeligheid voor bacteriële infecties of reactivatie van virale infecties. **De NVIC adviseert om de experimentele 'biologicals' (waarvoor geen positief advies wordt gegeven in deze leidraad) op de IC alleen voor te schrijven in trial verband.**

Bij een subgroep van de COVID-19 patiënten treedt een cytokine-profiel op dat lijkt op secundair Hemofagocytair Lymfocytair Histiocytosis (HLH), ook wel Macrofaag Activatie Syndroom (MAS)¹⁰⁰. Tijdens MAS is naast de ‘cytokine storm’ ferritine sterk verhoogd. In een retrospectieve analyse om voorspellers van overlijden bij COVID-19 patiënten te identificeren, bleek een verhoogd IL-6 en ferritine relevante covariaten te zijn¹⁰¹, suggestief dat hyperinflammatie de kans op overlijden vergroot. De diagnose MAS kan echter moeizaam zijn, waarbij gebruik gemaakt kan worden van de Hscore (<https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome>), die een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft voor dit syndroom bij patiënten met auto-immuunziekten. Klinische aanwijzingen zijn: koorts, hepato- en splenomegalie, pancytopenie, verhoogde triglyceriden en ferritine, verlaagd fibrinogeen, en leverfunctiestoornissen.

Verschillende specifieke anti-cytokine therapieën zouden mogelijk van nut kunnen zijn bij patiënten met ‘cytokine-storm syndroom’ tijdens of na een virusinfectie.

4.2.2.1 - IL-6- remmers

Een infectie met SARS-CoV-2 kan leiden tot ernstige pneumonie en ARDS. De term *cytokine storm* werd genoemd bij COVID-19 in relatie tot dysregulatie van de immuunrespons. Dit zou wijzen op een verhoging van pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-6. IL-6-remmers (b.v. tocilizumab) is al geregistreerd voor het *cytokine release syndrome* dat kan ontstaan ten gevolge van immunotherapie met Chimere Antigeen Receptor T-cel therapie. Het toedienen van deze IL-6-remmers lijkt daarmee potentiële therapie om klinische verbetering te laten zien bij patiënten met COVID-19 en verhoogde IL-6 waarden. Sinds het begin van de COVID-19 pandemie is tocilizumab in diverse onderzoeken toegepast in de behandeling van patiënten met COVID-19, met tegenstrijdige resultaten. Inmiddels blijkt dat IL-6 remmers wel duidelijk toegevoegde positieve effecten hebben bij patiënten die ook corticosteroiden als *standard of care* krijgen.

Hoewel de IL-6 concentraties bij COVID-19 patiënten zijn verhoogd, deze waarden 10-40x lager zijn dan bij

patiënten met ARDS¹⁰². Het is lastig om IL-6 waarden te vergelijken, omdat er verschillende bepalingmethoden zijn die niet goed zijn gestandaardiseerd. Een onderzoek uit het Radboud UMC, waarbij dezelfde bepalingmethode werd gebruikt, bevestigt dat IL-6 waarden van patiënten met ernstige COVID-19 (opgenomen op de IC met beademing), significant lager zijn dan IC-patiënten met sepsis (non COVID-19) met of zelfs zonder ARDS¹⁰³.

Dit roept de vraag op of de focus op het remmen van IL-6 als cytokine de klinische verbetering kan geven, als deze cytokine niet zo specifiek verhoogd lijkt in patiënten met ernstige COVID-19.

Eerder waren al uitkomsten bekend van meerdere patiëntenseries in Europa – inclusief een Nederlands onderzoek met historisch, waarbij patiënten met 1 of meerdere toedieningen tocilizumab werden vergeleken met patiënten die Standard of Care kregen of met historische controles¹⁰⁴⁻¹⁰⁹. De klinische conditie van patiënten bij start van behandeling varieerde per onderzoek, zodat vergelijking tussen onderzoeken lastig is. Een mogelijk additioneel effect van anti-IL6 therapie naast anti-inflammatoir effect is remming van de coagulatie-activatie bij COVID-19¹¹⁰.

Gerandomiseerde klinisch onderzoeken

De beschrijving van klinische verbetering bij enkele tientallen patiënten die onder andere behandeling kregen met een IL-6 antilichaam heeft geen waarde zonder dit af te zetten tegen het beloop in een controlegroep. De resultaten van RCTs zijn daarmee belangrijk om inzicht te krijgen op de plaats van IL-6 remmers in de therapie van COVID-19. In onderstaande tabel worden de data uit de verschillende gerandomiseerde onderzoeken weergegeven ([tabel 3](#)).

Tabel 3. IL-6-remmers in gerandomiseerde klinische studies

Deze tabel bestaat uit 8 kolommen. Op uw pc, laptop, tablet en telefoon en kunt u horizontaal schuiven/scrollen.

Referentie	Type onderzoek (n)	Populatie	IL-6-remmer arm (+SoC)	Controle arm, n	Klinische verbeter
5.1.2e JAMA Intern med ¹¹¹	Multicenter, open label RCT	Pt met zuurstofbehoefte (>3 L/min) zonder NIV of MV	64 Tocilizumab 8 mg/kg dag op dag 1, evt 400 mg fixed dose op dag 3	67 SoC	Cumulat incidenti mechani ventilatie overlijde dag 14: 24% vs 3 [HR] 0.58 CrI, 0.33- 1.00)),



<p>5.1.2e</p> <p>JAMA Intern Med¹¹²</p>	<p>Multicenter, open label RCT</p>	<p>Patiënten met acuut respiratoir falen (PaO₂/FiO₂ tussen 200-300 mm Hg + koorts of verhoogd CRP)</p>	<p>60 Tocilizumab 8 mg/kg op dag 1 (max 800 mg) gevolgd door 2^e gift na 12u</p>	<p>63 SoC</p>	<p>Klinische verslecht (mechan ventilatie overlijde PaO₂/FiO₂ <150mm op dag 1</p> <p>28.3 vs 28 (p=0.87)</p> <p>Opname dag 14: 10.0 vs 7</p>
<p>5.1.2e</p> <p>NEJM¹¹³</p>	<p>Multicenter, placebogecontroleerde RCT</p>	<p>Milde COVID-19: Patiënten met ten minste 2 van de volgende symptomen: koorts, long- infiltraten of zuurstofbehoefte</p>	<p>161 Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg)</p>	<p>81 Placebo + SoC</p>	<p>Intubatie overlijde dag 28: 10,6% vs 12,5% (p=0.04)</p> <p>Klinische verslecht (7- puntssch op dag 1 18,0% vs 14,9%</p> <p>Dag 28: 19.3% vs 18.3%</p>



					17.4%
5.1.2e NEJM ¹¹⁴	Multicenter, placebo-gecontroleerde RCT	Patiënten met SpO ₂ <94%, zonder (non)invasieve of mechanische beademing	225 tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) 1 of 2 giften	115 placebo	Klinische verslecht (mechanische ventilatie overlijde dag 28: (12,0% v 19,3% P=
5.1.2e ¹⁵	Multicenter open label RCT	Patiënten met zuurstof-therapie of mechanische ventilatie en ten minste 2 van 4 verhoogde biomarkers (D dimeer, ferritine, CRP en LDH)	65 tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg)	64 SoC	Mechanische ventilatie overlijde dag 15: 28 vs 20% (p=0.32)
5.1.2e NEJM (COVACTA) ¹¹⁶	Multicenter placebo-gecontroleerde RCT	Patiënten met SpO ₂ < 93% of PaO ₂ /FiO ₂ <300mm	294 Tocilizumab 8 mg/kg op (max 800 mg)	144 placebo	Klinische status (7 schaal) o



		Hg.	gevolgd door evt 2 ^e gift na 8- 24u		28: 1 (ontsla ontslagk vs 2 (opr op afdeli (niet IC) zonder zuurstof) Verschil: 95% CI, - 0; P=0,3:
5.1.2e NEJM (REMAP- CAP) ¹¹⁷	Multicenter, openlabel RCT	Ernstig zieke patiënten, opgenomen op de IC met respiratoire of cardiovasculaire ondersteuning	353 Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg), evt gevolgd door 2 ^e gift na 12- 24u 48 Sarilumab 400 mg eenmalig	402 controles (geen immuunmodulator)	Organ su free days dag 21 Mediaan (IQR) Ad OR (SD) T: 10 (-1- 16) 1, (0,23) S: 11 (0- 16) 1 (0,44) C: 0 (-1- 15) 1
5.1.2e (RECOVERY) (preprint) ¹¹⁸	Multicenter RCT	Patiënten met SpO ₂ <92% of zuurstof- therapie en CRP ≥75 mg/L	2022 Tocilizumab * ≤40kg: 8 mg/kg	2094 SoC	Overlijde dag 28: 29 vs 33% (p=0.007)

			*40-65 kg: 400 mg *65-90 kg: 600 mg *≥90 kg: 800 mg evt. gevolgd door 2 ^e gift na 12-24u		
--	--	--	---	--	--

Gepubliceerde RCTs

Inmiddels zijn verschillende¹¹¹⁻¹¹⁷ RCTs gepubliceerd ([tabel 3](#)), waarbij behandeling van opgenomen patiënten (non-IC patiënten) met tocilizumab bovenop Standard of Care (SoC) werd vergeleken met SoC alleen. Van deze RTC laat alleen de grotere REMAP-CAP studie van [5.1.2e](#) een statistisch significante verbetering zien op overlijden ([tabel 3](#)).

Hierbij moet worden vermeld dat de incidentie van overlijden in het onderzoek van Salvarani et al, laag was(ref). In deze Italiaanse studie kan dit vermoedelijk verklaard worden door exclusie van patiënten die niet geschikt waren voor de IC i.v.m. comorbiditeiten, waardoor er een minder zieke populatie geselecteerd is.

De verschillende studies tonen wisselende resultaten bij het effect op klinische verbetering.

In de CORIMUNO-19 studie¹¹¹ is aangetoond dat patiënten in de tocilizumab groep minder kans hadden op het gecombineerde eindpunt non-invasieve ventilatie, mechanische ventilatie of overlijden, dan patiënten in de SoC groep (24 vs 36%). Deze uitkomst was net statistisch significant ($p=0,04$). In de EMPACTA-studie van [5.1.2e](#)¹¹⁴ hadden patiënten in de tocilizumab arm minder kans op het gecombineerde eindpunt mechanische ventilatie of overlijden (12.0% vs 19.3%). Effect op klinische verbetering werd niet bevestigd in de andere RCTs, waaronder de COVACTA studie¹¹⁶. De tijd tot klinische verbetering, ontslag of stoppen van beademing werd onderzocht in de trial van [5.1.2e](#)¹¹³, deze toonde op al deze punten geen verschil aan tussen de tocilizumab-groep en de SoC-groep. Ook in de studie van [5.1.2e](#) was er geen verschil in tijd tot klinische verbetering of ontslag tussen beide groepen¹¹⁴. In de COVACTA studie was er wel een statistisch significant effect zien in tijd tot ontslag van 20 vs 28 dagen. Op de overige uitkomsten kon ook in deze studie geen effect worden aangetoond. Toepassing van tocilizumab bleek in de bovengenoemde studies wel relatief veilig.

Recent verscheen een gerandomiseerde 'open label' trial, waarin de effectiviteit van de behandeling met tocilizumab in patiënten met ernstige COVID werd onderzocht¹¹⁵. De populatie bestond uit opgenomen



patiënten met bevestigde COVID-19 en extra zuurstofbehoefte of mechanische beademing en met ten minste 2 van 4 verhoogde 'biomarkers' (D dimeer, ferritine, CRP en LDH). De studie werd voortijdig beëindigd, omdat er op dag 15 na inclusie een hogere sterfte werd gezien in de tocilizumab (eenmalig 8 mg/kg iv) groep (11 patiënten [17%]) t.o.v. de controlegroep (2 patiënten [3%]). Tevens waren er meer bijwerkingen in de tocilizumab groep (43% vs. 34% standaard of care). De auteurs zelf noemen een aantal beperkingen van deze studie: 1) beperkte statistische power (patiënt aantallen in de studie zijn klein), 2) de groepen lijken niet gelijk aan het begin van de behandeling (m.n. zuurstoftoediening en beademing), 3) er is onduidelijk op welk moment de tocilizumab (en andere medicatie) werd toegediend. Slechts 7% van de patiënten kreeg bij aanvang corticosteroiden.

Op basis van bovenstaande studies was er tot recent (2020) geen onderbouwing voor het adviseren van tocilizumab in de behandeling van patiënten met COVID-19. Echter verschenen begin 2021 de data van 2 grotere gerandomiseerde onderzoeken (initieel) als preprint, die als eerste een sterk effect van tocilizumab op de mortaliteit rapporteerden. De REMAP-CAP studie is inmiddels ook peer-reviewed gepubliceerd.

REMAP-CAP

REMAP-CAP¹¹⁹ is een multicenter, open label, international adaptive platform trial dat onderzoek doet naar patiënten met ernstige pneumonie, binnen of buiten de pandemische setting. Het COVID-19 immuunmodulatie domein bestaat uit 5 armen: IL-6 remmer (tocilizumab), IL-6 remmer (sarilumab), IL-1 receptor antagonist (anakinra), interferon beta-a1 en een controlegroep (geen immuunmodulatie). Op 25 februari 2021 verschenen de resultaten van het REMAP-CAP COVID-19 immuunmodulatie domein voor de vergelijking tussen de IL-6 remmers en de controlegroep¹¹⁷. Aan 353 patiënten werd tocilizumab toegediend, sarilumab werd gegeven aan 48 patiënten in dit domein. Er zijn 402 patiënten in de controlegroep geïnccludeerd. Alle patiënten ontvingen de gift met de IL-6 remmer binnen 24u na het starten van orgaanondersteuning. In de groep van tocilizumab patiënten ontving 29% van de patiënten een tweede dosis 12-24u na de eerste gift. N.B. De grote meerderheid (80%) van de patiënten heeft ook dexamethason gekregen.

De primaire uitkomst was het aantal dagen zonder respiratoire of cardiovasculaire orgaanondersteuning (zogenaamde "organ support free days") binnen 21 dagen na randomisatie. Alle in het ziekenhuis overleden patiënten kregen hierbij de slechtste score (-1). Van de overige patiënten werd berekend hoeveel dagen zonder orgaanondersteuning zij hadden tot 21 dagen. Meer dagen zonder orgaanondersteuning betekent hierbij dus een sneller herstel.

Het aantal (mediaan) dagen zonder orgaanondersteuning was 10 (interquartile range [IQR] -1, 16), 11 (IQR 0, 16) en 0 (IQR -1, 15) voor tocilizumab, sarilumab en de controlegroep respectievelijk. Overlijden in het ziekenhuis was 28.0% (98/350) voor tocilizumab, 22.2% (10/45) voor sarilumab en 35.8% (142/397) voor de controlegroep. Vergeleken met de controlegroep was de mediane adjusted odds ratio voor ziekenhuisoverleving 1.64 (95% CI 1.14, 2.35) voor tocilizumab en 2.01 (95% CI 1.18, 4.71) voor sarilumab. De meeste patiënten zijn geïnccludeerd nadat de resultaten van de RECOVERY trial (voor dexamethason, juni 2020) bekend waren geworden, waardoor simultane toediening van dexamethason bij een groot deel van de patiënten heeft plaatsgevonden. Meer dan 80% van de patiënten ontvingen corticosteroiden als onderdeel van standaardzorg. Het effect van tocilizumab en sarilumab is hierbij dus veelal bovenop het effect van corticosteroiden. De vraag hoe de gelijktijdige toediening van corticosteroiden en IL-6-remmers elkaar precies beïnvloeden is nu nog niet definitief te beantwoorden.

RECOVERY

In de RECOVERY studie¹¹⁸ werd tocilizumab (400-800 mg IV) vergeleken met SoC als patiënten voldeden aan de volgende criteria: hypoxie (of $SO_2 < 92\%$ zonder extra O_2 toediening, of noodzaak van O_2 toediening) en $CRP \geq 75$ mg/L. Uiteindelijk werden 4116 patiënten in deze studie geïnccludeerd, waarvan 562 patiënten



(14%) invasief beademd werden. De grote meerderheid (82%) van de patiënten kregen ook corticosteroïden. Het primaire eindpunt, 28-dagen sterfte, werd gehaald als volgt: in de tocilizumab groep overleden 596 (29%) patiënten, terwijl in de SoC groep 694 (33%) patiënten overleden (RR 0,86; 95% CI 0,77-0,96; $p=0,007$). Het grootste voordeel werd behaald bij die patiënten die ook met corticosteroïden werden behandeld. Ook werden er significante verschillen in de secundaire eindpunten gevonden. Het percentage patiënten, dat met tocilizumab werd behandeld en levend na 28 dagen uit het ziekenhuis werd ontslagen, was groter, respectievelijk 54% versus 47% (RR 1,22; 95% CI 1,12-1,34; $p<0,0001$). De patiënten die initieel niet beademd werden, hadden een grotere kans om niet aan de beademing komen of te overlijden (33% vs. 38%; risk ratio 0,85; 95% CI 0,78-0,93 $p=0,0005$).

Als de onderzoekspopulatie werd gestratificeerd naar het type ademhalingsondersteuning (enkel toediening van O_2 , niet-invasieve beademing en invasieve beademing), was er in geen van de afzonderlijke strata een statistisch significant verschil tussen tocilizumab en SoC wat betreft het relatief risico om te overlijden binnen 28 dagen. Dit houdt verband met de kleinere groepsgrootte per stratum, maar betekent ook dat het advies ondanks een trend niet toegespitst kan worden op de benodigde ademhalingsondersteuning.

Aanvullende overwegingen

Door gebruik van IL-6 remmers wordt de productie van CRP gedurende 14-28 dagen geremd (dieptepunt van CRP-productie ligt meestal tussen dag 7-15). Het CRP is derhalve geen biomarker meer voor (verdenking op) infecties. Het is mogelijk dat er minder CRP-gestuurde interventies plaatsvonden in de interventie groepen. Mogelijk zou de meting van procalcitonine (PCT) minder onderdrukt worden door IL-6 remmers, maar studies zijn hierover niet eenduidig.

Sarilumab werd in de REMAP-CAP studie toegediend als intraveneuze infusie van 400 mg. Er zijn alleen preparaten voor subcutane injectie in Nederland geregistreerd. Of het toedienen van subcutane injecties hetzelfde effect bereikt als in de data van de REMAP-CAP worden weergegeven is onduidelijk. Tocilizumab is wel als intraveneuze infusie in Nederland geregistreerd. Bovendien is, zowel binnen als buiten dit studieverband, meer ervaring met het gebruik van tocilizumab. Om deze redenen is er bij voldoende beschikbaarheid een lichte voorkeur voor het gebruik van tocilizumab.

In de tocilizumab groep van beide studies (REMAP-CAP en RECOVERY) ontving ongeveer een derde van de patiënten een tweede dosis 12-24u na de eerste dosis op basis van inzichten van de behandelend arts. Het is niet duidelijk wat de criteria voor een tweede toediening zijn geweest. Ook is nog niet helder of er verschil van effect is bij een eenmalige versus tweevoudige gift. Tevens is het ook o.b.v. pathofysiologische en farmacologische overwegingen twijfelachtig of herhaalde toediening toegevoegde waarde zouden kunnen hebben. Vooralnog is er daarom onvoldoende onderbouwing om een tweede gift te adviseren.

N.B. Er werd tot dusver alleen een klinisch relevant effect van IL-6 remming aangetoond in studies waarbij patiënten ook corticosteroïden kregen toegediend.

Conclusie/advies:

Interleukine-6 remmers blijken met name bij patiënten met progressieve ziekte en een (matig) ernstige respiratoire insufficiëntie, in combinatie met corticosteroïden, een overlevingsvoordeel te bieden. Een tijdige start van deze geneesmiddelen (zoals in de REMAP-CAP studie) lijkt van belang.

Het brede inclusie criterium zoals gebruikt in de RECOVERY studie was: progressieve ziekte en een hypoxemie ($SpO_2 < 92\%$ zonder extra O_2 toediening, of met noodzaak van O_2 toediening), en een $CRP \geq 75$ mg/L. Dit kan bij toepassing in de praktijk tot verwarring leiden. Vanwege deze reden heeft de commissie

dit gegeven om praktische redenen vertaald naar de noodzaak tot het gebruik van $\geq 6L O_2$. (Dit is in de kliniek tevens de overgang van zuurstoftoediening via een neusslang naar een z.g.n. venturimasker, non-rebreathing masker, NIV of high flow nasal oxygen (Optiflow), en voorkomt waarschijnlijk het onnodig gebruik van tocilizumab bij een mildere vorm van de ziekte).

In afwachting van de peer reviewed data van de RECOVERY-studie, is het op basis van de nu beschikbare gegevens daarom onderdeel van het advies om – toegevoegd aan de behandeling met dexamethason - een eenmalige gift tocilizumab (8 mg/kg tot een maximum van 800 mg) toe te dienen bij:

- Patiënten die tijdens opname persistent respiratoir verslechteren zodanig dat er noodzaak is tot zuurstofsuppletie via een venturimasker ($\geq 6L O_2$), non-rebreathing masker, NIV of high flow nasal oxygen (Optiflow), **en** een CRP ≥ 75 mg/L **en** bij wie toename van longinflammatie ten gevolge van COVID-19 hiervoor de meest aannemelijke verklaring is.
- Patiënten met respiratoire insufficiëntie die vanaf de SEH direct op de IC worden opgenomen (en daarom buiten het ziekenhuis al eerder aan de bovengenoemde criteria zouden hebben voldaan). Hierbij wordt geadviseerd de Tocilizumab <24 uur na opname op de IC toe te dienen.

Dit is een voorlopig advies, omdat de grootste gerandomiseerde studie (RECOVERY), waarop het advies mede is gebaseerd, nog niet peer-reviewed is verschenen.

4.2.2.2 - Anti-IL-1 β -RA/anakinra

Anakinra is een IL-1-beta receptor antagonist. Dit middel is onderzocht bij patiënten met bacteriële sepsis¹²⁰. Alleen in een post-hoc analyse bij de subgroep van bacteriële sepsis patiënten met leverfunctiestoornissen en tekenen van diffuse intravasale stolling als uiting van MAS (6% van totale groep) werd een gunstig effect op overleving gezien¹²¹. In een studie met long-epitheelcellen geïnfecteerd met rat-specifieke Corona-virussen was de chemokine-expressie minder na blootstelling aan anakinra. Een eerste patiëntenserie uit Italië toonde aan dat er mogelijk klinische winst mee te bereiken is¹²². Hierbij werden 29 patiënten die anakinra kregen vergeleken met 16 historische controles. Er werd offlabel hoge doses intraveneus anakinra gebruikt met een dosis van 10 mg/kg per dag tot CRP-waarden daalden tot 75% van beginwaarde in combinatie met respiratoire verbetering. Op dag 21 was overleving 90% in de anakinra-groep en 56% in de controles (p=0.009). Overleving zonder mechanische beademing was 72% in de anakinra groep en 50% in controles (p=0.15).

Bij welke stadium van het beloop van ernstige COVID-19 en op basis van welke markers dit overwogen kan worden en ten koste van welke bijwerkingen, is nu onbekend. Overweegt u toch een van deze middelen voor te schrijven overleg dan desgewenst met een expert in uw eigen ziekenhuis.

Conclusie/advies:

In afwachting van nieuwe gegevens uit gerandomiseerd klinisch onderzoek wordt geadviseerd om IL-1 receptorantagonisten alleen in studieverband toe te dienen.

4.2.2.3 - Overige immuunmodulatoren en biologicals

Verder vindt er veel onderzoek plaats om andere cytokines of signaalstoffen selectief te blokkeren met middelen die al voor andere indicatie ontwikkeld zijn:

- Remming van productie van bradykininen om daarmee longoedeem te verminderen met behulp van het synthetische decapeptide icatibant of het monoklonale antilichaam lanadelumab¹²³.
- Gimsilumab is een monoklonaal antilichaam tegen GM-CSF dat in de VS in een placebo-gecontroleerde RCT onderzocht wordt (NCT04351243). Mavrillimumab is een monoklonaal antilichaam met dezelfde target en dit wordt onderzocht in Italië in een RCT (NCT04397497).
- Meplazumab is een monoklonaal antilichaam tegen CD147 op de celmembraan, dat door S-proteïne wordt gebruikt voor aanhechting¹²⁴.
- Ruxolitinib (JAK 1 en 2 remmer) gaat in een fase III onderzoek geëvalueerd worden als anti-inflammatoir middel, omdat JAK-remmers potentieel virusentree en inflammatie kunnen remmen bij COVID-19¹²⁵.
- Eculizumab, dit is een monoklonaal gericht tegen complement C5 is in onderzoeksverband aan 4 IC patiënten toegediend¹²⁶.
- Baricitinib is een orale Januskinase remmer van JAK1 en JAK2 die geregistreerd is voor gebruik bij reumatoïde artritis. Baricitinib in combinatie met RDV is vergeleken met RDV monotherapie in een groot multicenter-onderzoek (zie boven bij Remdesivir)¹³. Er werd daarmee een statistisch significante verbetering aangetoond, namelijk 1 dag sneller bereiken van klinische verbetering: mediaan 7 versus 8 dagen (RR 1.16 (95% 1.01-1.32)). Dat werd alleen statistisch significant in een subgroep van patiënten die bij randomisatie non-invasieve beademing kreeg: mediaan 10 versus 18 dagen. Deze groep maakte 21% uit van de ruim 1000 patiënten in de trial. Voor andere patiëntencategorieën werd er geen statistisch significant verschil aangetoond. Er was geen statistisch significant mortaliteitsverschil op dag 28. De gegevens uit deze trial zijn niet vertaalbaar naar de Nederlandse situatie: 1) slechts 20% van de patiënten kreeg corticosteroïden in een niet-gestandaardiseerde dosis, 2) Veel Nederlandse ziekenhuizen dienen RDV niet toe bij de patiëntencategorie van niet-IC-patiënten, omdat de klinische winst c.q. opnameduur in Nederland korter kan zijn dan die gemeld in de gepubliceerde onderzoeken. De kosten-effectiviteit van RDV-behandeling kan daarom negatief zijn in de Nederlandse setting. De huidige leidraad plaatst standaardtoediening van RDV niet als standaardzorg maar als optie, dus kan combinatietherapie van RDV samen met baricitinib als standaard ook niet adviseren. Als mono-therapie wordt baricitinib ook niet geadviseerd, omdat onderzoeksdata hierover ontbreekt. Monotherapie wordt ook ontraden in de IDSA en NIH-richtlijnen buiten trialverband.

Conclusie/advies:

Deze middelen en andere immuunmodulatoren worden in principe alleen in studieverband toegediend.

4.2.2.4 - Interferon

Interferonen zijn geregistreerd als antiviraal middel of als immuunmodulator:

- Interferon alfa werd gebruikt bij de behandeling van hepatitis B en C en werkt als antiviraal middel. Gezien de subcutane toediening en fors bijwerkingenpatroon (griepachtige klachten, beenmergsuppressie, depressie) is het verlaten en vervangen door effectiever en veiliger orale antivirale middelen.
- Interferon beta-1b is geregistreerd voor de behandeling van multipale sclerose en werkt als immuunmodulator.
- Interferon γ wordt door lymfocyten geproduceerd en activeert fagocyten. Het is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met chronische granulomateuze ziekte en maligne osteopetosis.

In vitro onderzoek toont aan dat interferon beta op apencellen effectief is tegen MERS-CoV^{60,76}. Hierbij bleek dat IFN-beta-1b de meeste replicatieremming gaf, met beter biologische beschikbaarheid dan IFN-alfa-2a, IFN-alfa-2b of IFN-beta-1a. Echter, in een ander diermodel, een muizenmodel, bleek INF-beta bij MERS-CoV virusreproductie juist niet te remmen⁶. Dat bleek ook uit ander onderzoek, dat aantoonde dat MERS-CoV meer gevoelig is voor IFN-alfa, in elk geval veel meer dan SARS-CoV(type 1)¹²⁷. In de retrospectieve onderzoeken – genoemd bij ribavirine – bleek dat IFN-alfa-2a, IFN-alfa-2b of IFN-beta-1a in



combinatie met ribavirine (dat zelf dus weinig antivirale activiteit heeft bij deze doseringen in de mens) geen duidelijk voordeel biedt bij patiënten met MERS-CoV. Veel verschil zit er tussen patiënten in het tijdstip van ziekte dat zij deze middelen kregen toegediend, wat interpretatie bemoeilijkt. Er is ook al geprobeerd met verneveld interferon, IFN-alfa2b, patiënten met COVID-19 te behandelen in een niet-gecontroleerd onderzoek¹²⁸. Aerosol inhalatie van IFN-K in combinatie met TFF2, een anti-inflammatoir polypeptide, had in een open label RCT bij patiënten met matig ernstige COVID-19 effect op virale klaring en opnameduur¹²⁹.

In een open label RCT in Hongkong kregen 86 COVID-19 patiënten al vroeg na start van symptomen (mediaan 5 dg (IQR 3-7) de combinatie van 2 dd lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, 2 dd ribavirine 400 mg en drie doses 8 miljoen IU interferon beta-1b om de dag¹³⁰. In vergelijking met alleen lopinavir/ritonavir (n=41) was er sprake van een significant snellere virale klaring in de combinatiegroep. Als patiënten zo vroeg in het ziektebeloop, waarbij nog niet duidelijk is of er wel klinische verslechtering gaat optreden, al behandeld gaan worden met deze medicijnen, is dit waarschijnlijk overbehandeling.

In de Solidarity Trial werden uitkomsten met INF-beta1a 44 µg subcutaan 3 doses over 6 dagen (of i.v. 10 µg 1 dd gedurende 6 dagen bij IC-patiënten) vergeleken met standaardzorg bij ruim 2000 patiënten in beide groepen. Er werd geen verschil gezien tussen beide groepen qua mortaliteit en ook niet in de vergelijking met andere behandelarmen (remdesivir, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine)¹².

Conclusie/advies:

Gezien bovenstaande overwegingen wordt off-label gebruik van interferon in patiënten met COVID-19 ontraden en kan alleen toediening in studieverband kan overwogen worden.

4.2.2.5 - Immunosuppressiva

Mycofenolaatmofetil, een purine syntheseremmer, gebruikt als immunosuppressivum bij solide en stamcel transplantaties en bij auto-immuunziekten, lijkt in vivo antiviraal effect te tonen bij MERS-CoV⁷³. Ook alisporivir, een cyclofilineremmer net als cyclosporine, toont in vitro antiviraal effect¹³¹. Of dat betekent dat personen die deze middelen als medicijn nemen in verband met transplantatie of auto-immuunziekte daardoor beschermd zijn tegen coronavirussen, is nog onbekend.

4.3 - Overige middelen

4.3.1 - ACE remmers / AT II antagonisten

In onderzoek bij mensen is geen correlatie aangetoond tussen het gebruik van ACE remmers/ ATII antagonisten en het upreguleren van ACE-2 (angiotensine convertend enzym 2). Enkele studies in dierenmodellen lieten zien dat ACE-remmers en AT-II-antagonisten, de ACE-2 kunnen upreguleren¹³²⁻¹³⁴, terwijl andere dierenstudies dit juist niet lieten zien^{135,136}. Uit de twee onderzoeken die gedaan zijn bij mensen bleek er geen verhoging of verlaging aangetoond te kunnen worden van vrij ACE-2 in bloedplasma. Ook is niet duidelijk of een verhoogde ACE-2 echt leidt tot meer infectie van het coronavirus in, bijvoorbeeld, de longen^{137,138}.

Er is geen enkel wetenschappelijk bewijs dat ACE-remmers of ATII-antagonisten een infectie met COVID-19 verergeren, mogelijk is er zelfs een aanwijzing dat het continueren van deze twee medicijnen tijdens opname (als dat mogelijk is) het beloop van de infectie gunstig beïnvloed¹³⁹. Een groot Deens retrospectief onderzoek toonde ook dat deze beide antihypertensiva het risico op het oplopen van infectie of op gecompliceerd beloop niet verhogen¹⁴⁰. Zowel de EMA ([advies](#)) als alle internationale wetenschappelijke



verenigingen op het gebied van hart- en vaatziekten, zoals The International Society of Hypertension, The European Society of Hypertension en The European Society of Cardiology (<http://www.nephjc.com/news/covidace2>), adviseren, op basis van de huidige bevindingen, om ACE-remmers en AT-II-antagonisten te continueren en NIET te staken of te wisselen naar een ander bloeddrukverlagend middel.

4.3.2 - NSAID's (ibuprofen)

Er is op dit moment onvoldoende bewijs dat gebruik van NSAID's, tegen pijn of koorts bij COVID-19 infectie, het verloop en herstel negatief beïnvloedt. Dit neemt niet weg dat paracetamol altijd eerste keus is en blijft voor de symptoombestrijding. Patiënten die NSAID's gebruiken voor bijvoorbeeld reuma, moeten niet stoppen met het gebruik van dit NSAID (zie ook het [EMA advies](#)).

Het gerucht dat NSAID's het verloop van een coronavirus negatief beïnvloed (zie diverse berichten via social media), is gebaseerd op een correspondence¹⁴¹. Hier staat beschreven dat ibuprofen, ACE-2 kan verhogen. Dit ACE-2 gebruikt het coronavirus om in de humane gastheercel binnen te dringen. De onderbouwing, en/of een referentie, voor de hypothese dat ibuprofen het ACE2 verhoogt, wordt helaas niet gegeven. Ook wordt er in dit artikel alleen gesproken over ibuprofen en niet over NSAID's in totaliteit¹⁴¹.

De hypothese is vervolgens dat door de extra ACE2, het coronavirus meer aangrijpingspunten heeft om de gastheercel binnen te dringen, dus juist infectie kan verergeren. Echter, een conflicterende hypothese is dat doordat er meer ACE2 is, door aangrijpen van ACE2 op AT2R, de ontstekingen juist worden geremd waardoor er minder longschade zou optreden¹⁴².

4.3.3 - Zink

In het nieuws en op social media wordt gesproken over een mogelijk gunstig effect van de toevoeging van zink aan deze behandeling. Er is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar waarin dit wordt bevestigd. Zink heeft antivirale activiteit tegen onder andere het influenza- en poliovirus, maar dit is niet onderzocht voor COVID-19. In vitro experimenten laten zien dat zink de RNA-synthese van het SARS-coronavirus (SARS-CoV-1) kan remmen¹⁴³. Tevens laat één in vitro studie zien dat chloroquine als ionofoor kan dienen voor zink in humane ovarium kankercellen, waardoor zink beter de cel kan binnendringen¹⁴⁴. Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur, wordt niet geadviseerd om zinksuppletie te starten bij COVID-19 patiënten. In een retrospectieve studie met historische controle werd door toevoegen van zink aan hydroxychloroquine en azitromycine geen verschil voor opnameduur, IC-opnameduur of beademingsduur gevonden, mogelijk wel een positief effect op sterfte¹⁴⁵. Echter is een vertekening (bias) o.b.v. historische data heel aannemelijk. Resultaten uit klinisch onderzoek zullen verder antwoord moeten geven over de plaatsbepaling.

Conclusie/advies:

Op dit moment is er onvoldoende data om het gebruik van zink aan te raden in de behandeling van COVID-19.

4.3.4 - Vitamines



4.3.4.1 - Vitamine C

Vitamine C is een anti-oxidant met anti-inflammatoire eigenschappen en beïnvloedt cellulaire immuniteit^{146,147}. Tijdens oxidatieve stress heeft het lichaam mogelijk meer vitamine C nodig, waardoor suppletie van vitamine C is geëvalueerd bij o.a. ernstige infecties en sepsis. Deze studies laten variabele effectiviteit en beperkte veiligheidissues zien.

Een studie met 3 armen in 24 zeer ernstig zieke patiënten liet over een periode van 4 dagen een daling zien van de sequential organ failure assessment (SOFA) score en proinflammatoire markers bij patiënten die 200 mg vitamine C/kg of 50 mg vitamine C/kg per dag kregen ten opzichte van patiënten die placebo kregen¹⁴⁸.

In een andere RCT in kritisch zieke patiënten met sepsis-geïnduceerde ARDS (n=167) werd geen verschil in SOFA score of inflammatoire markers waargenomen bij de patiënten die 200 mg vitamine C/kg per dag kregen. Echter de mortaliteit op dag 28 was lager in de vitamine C groep (29.8% vs 46.3%; P=0.03)¹⁴⁹.

Twee studies met historische controles toonden voordelige effecten aan van een combinatie van vitamine C, thiamine en hydrocortison in patiënten met sepsis en ernstige pneumonie^{150,151}. Echter een gerandomiseerde klinische studie in kritisch zieke patiënten met septische shock (n=211) toonde geen verschil aan tussen de combinatie van vitamine C (6000 mg/dag), thiamine (400 mg/dag) en hydrocortison (200 mg/dag) versus hydrocortison alleen op de duur van de shock of op mortaliteit. Wel werd een verlaging van SOFA score gezien in de groep met de combinatie (mediane verandering van -2 punten vs -1 punt; P=0.02)¹⁵².

Recent is een kleine RCT gepubliceerd¹⁵³ die laat zien dat in niet in het ziekenhuis opgenomen patiënten geen verkorting van de duur van klachten had ondanks hoge doses vitamine C.

Conclusie/advies:

Omdat er bij matig zieke patiënten waarschijnlijk geen sprake is van oxidatieve stress is er geen reden om deze patiënten te behandelen met vitamine C. Op dit moment is er onvoldoende data om het gebruik van vitamine C aan of af te raden in de behandeling van COVID-19 bij ernstig zieke patiënten.

4.3.4.2 - Vitamine D

De vitamine D receptor komt tot expressie in immuuncellen, zoals B cel, T cel en antigeen-presenterende cellen, waardoor vitamine D de potentie heeft om de aangeboren en verworven immuniteit te moduleren¹⁵⁴.

Vitamine D bij infectieziekten

In observationeel onderzoek is aangetoond dat een lage vitamine D spiegel het risico op community-acquired pneumonie (CAP) verhoogt in zowel volwassenen als kinderen^{155,156}. Vitamine D suppletie verhoogt het aantal regulerende T cellen en geeft verbeterde T cel activiteit in gezonde vrijwilligers en mensen met auto-immuun ziektes¹⁵⁷.

In een meta-analyse is aangetoond dat vitamine D suppletie beschermt tegen het ontstaan van acute respiratoire infecties¹⁵⁸. Echter in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken leidde het toedienen van hoge dosis vitamine D aan zeer ernstig zieke patiënten met vitamine D deficiëntie niet tot een verkorting van de opnameduur of een verlaging van de mortaliteit ten opzichte van placebo^{159,160}. Hoge spiegels van vitamine D kunnen leiden tot hypercalciemie en nefrocalcinose¹⁶¹.

Vitamine D bij COVID-19

Over de rol van vitamine D bij COVID-19 zijn de laatste maanden veel onderzoeken gepubliceerd. Een groot deel van deze veelal observationele studies hebben forse methodologische beperkingen.

In een aantal studies is gekeken naar de relatie tussen 25 (OH) vitamine D spiegels en het risico op het krijgen van (een ernstig beloop van) COVID-19¹⁶²⁻¹⁶⁴. Hierbij werden patiënten met (ernstig) COVID-19 retrospectief gematcht aan patiënten zonder COVID-19 of met een milder beloop. De spiegel van 25 (OH) vitamine D bleek statistisch significant lager bij patiënten met ernstige COVID, maar verschilde in alle genoemde studies in absolute zin minder dan 4 ng/ml tussen de verschillende groepen. De klinische relevantie van een dergelijk klein verschil is twijfelachtig. Daarnaast zijn de comorbiditeiten onvoldoende gerapporteerd in de studies, waardoor een vergelijking op basis van andere risicofactoren voor het krijgen van (ernstige) COVID niet te maken is. Of een lagere 25 (OH) vitamine D spiegel een verhoogd risico geeft op het krijgen van een ernstiger beloop van COVID-19 valt derhalve niet te zeggen.

Er zijn 2 gerandomiseerde studies naar het gebruik van vitamine D als therapie bij patiënten met COVID-19 gepubliceerd^{165,166}. In de Indiase studie werden opgenomen patiënten met milde of asymptomatische COVID-19 behandeld met coledalciferol wanneer de patiënten bij opname vitamine D deficiënt waren (25 [OH] vitamine D spiegel <20 ng/ml)¹⁶⁶. Patiënten kregen dagelijks 60.000 IU coledalciferol of placebo. Op dag 21 waren meer patiënten in de coledalciferol-groep SARS-CoV2 negatief. Deze studie had echter kleine patiënten aantallen en patiënten met significante comorbiditeiten waren geëxcludeerd, waardoor de populatie zich niet goed laat vergelijken met de opgenomen populatie in Nederland.

In de Spaanse, open label, pilotstudie werd calcifediol (in het Nederlands calcidiol) 0,532 mg toegediend aan een kleine groep (N=50) opgenomen patiënten met een SARS-CoV-2 infectie¹⁶⁵. Calcidiol is in Nederland niet op de markt. De controlegroep (n=26) ontving alleen standaardtherapie. Van de groep met calcifediol werd slechts 1 patiënt opgenomen op de IC (2%) versus 50% van de patiënten in de standaard controlegroep. Het hoge aantal IC opnames is niet representatief voor de Nederlandse situatie.

Om het effect van vitamine D suppletie (therapeutisch of profylactisch) te bepalen dienen onderzoeken in grotere patiënten aantallen plaats te vinden.

Conclusie/advies:

Op dit moment zijn er onvoldoende data om het gebruik van vitamine D aan- of af te raden in de behandeling of preventie van patiënten met COVID-19.

Er blijft wel indicatie voor vitamine D suppletie met bekende doseringen buiten de indicatie van bescherming tegen COVID-19, zoals dit door de Gezondheidsraad wordt geadviseerd voor grote groepen in de bevolking¹⁶⁷.

5 - Colofon

5.1 - Redactiegroep / Leidraadcommissie

5.1.2e (1), 5.1.2e (2), 5.1.2e (3), 5.1.2e (4), 5.1.2e (5), 5.1.2e (6), 5.1.2e (7).

1. Centrum Infectieziektebestrijding (CIB), RIVM, Bilthoven. 2. Klinische Farmacie, UMC Utrecht. 3. Intensive Care, UMC Utrecht. 4. Longziekten, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar. 5. Klinische Farmacie, Tergooi, Hilversum (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid). 6. Medische Microbiologie & Infectiepreventie, UMCG, Groningen (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid). 7. Afdeling Infectieziekten, LUMC, Leiden (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid).

Bij de redactiegroep werkten aan eerdere versies mee: 5.1.2e (1), 5.1.2e (2), 5.1.2e



5.1.2e (3). 1. Afdeling infectieziekten, UMC Utrecht; 2. Medische Microbiologie, LUMC, Leiden; 3. Centrum Infectieziektebestrijding (CIB), RIVM, Bilthoven.

5.2 - Klankbordgroep Leidraad (alfabetisch), vanaf 1 november 2020

FMS Expertisegroep behandeling COVID-19 (wordt geraadpleegd bij concrete wijzigingen van het advies)

- 5.1.2e [redacted], UMCG, Groningen
- 5.1.2e [redacted] Integraal Kankercentrum Nederland
- 5.1.2e [redacted] Erasmus MC, Rotterdam
- 5.1.2e [redacted] Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn
- 5.1.2e [redacted] LUMC, Leiden
- 5.1 5.1.2e FMS, Utrecht
- 5.1.2e [redacted] Erasmus MC, Rotterdam (vanaf 15 februari 2021)
- 5.1.2e [redacted] UMCU, Utrecht
- 5.1.2e [redacted] Amsterdam UMC, Amsterdam
- 5.1.2e [redacted] St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht
- 5.1.2e [redacted] Amsterdam UMC, Amsterdam
- 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] Diaconessenhuis
- 5.1.2e [redacted] Rotterdam, voorzitter
- 5.1.2e [redacted] Amsterdam UMC, Amsterdam

De twee volgende leden van de FMS Expertisegroep behandeling COVID-19 hebben geen commentaar als klankbordgroep geleverd i.v.m. hun rol als 5.1.2e [redacted]

- 5.1.2e [redacted] LUMC, Leiden
- 5.1.2e [redacted] UMCU, Utrecht

5.3 - Klankbordgroep (alfabetisch), tot 1 november 2020

- 5.1.2e [redacted] UMCG, Groningen
- 5.1.2e [redacted] Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag
- 5.1.2e [redacted] MC, Rotterdam
- 5.1.2e [redacted] UMCU, Utrecht
- 5.1.2e [redacted] LUMC, Leiden
- 5.1.2e [redacted] St Antonius, Nieuwegein/Utrecht)
- 5.1.2e [redacted] Amsterdam UMC, Amsterdam
- 5.1.2e [redacted] Erasmus MC, Rotterdam
- 5.1.2e [redacted] Erasmus MC, Rotterdam
- 5.1.2e [redacted] 's-Hertogenbosch (vanaf 25 juni 2020)
- 5.1.2e [redacted] UMCU, Utrecht
- 5.1.2e [redacted] Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] Radboud UMC, Nijmegen
- 5.1.2e [redacted] Radboud UMC, Nijmegen
- 5.1.2e [redacted] UMCU, Utrecht
- 5.1.2e [redacted] Amsterdam UMC, Amsterdam
- 5.1.2e [redacted] Radboud UMC, Nijmegen
- 5.1.2e [redacted] Radboud UMC, Nijmegen
- 5.1.2e [redacted] Amsterdam UMC, Amsterdam
- 5.1.2e [redacted] UMCG, Groningen



- 5.1.2e ██████████ Erasmus MC, Rotterdam
- 5.1.2e ██████████ PAMM, Veldhoven
- 5.1.2e ██████████ UMCU, Utrecht
- 5.1.2e ██████████ Erasmus MC, Rotterdam
- 5.1.2e ██████████ Radboud UMC, Nijmegen
- 5.1.2e ██████████ UMCU, Utrecht

5.4 - Totstandkoming Leidraad

Voor de totstandkoming en wijzigingen van het document is een zorgvuldige procedure ingericht, waarmee de medisch-wetenschappelijke onderbouwing van de inhoud, de interpretatie en de verwording van de adviezen worden getoetst. Vanuit de SWAB en de wetenschappelijke verenigingen/FMS is daartoe een 'Leidraadcommissie' samengesteld, waarin alle betrokken medisch-wetenschappelijke disciplines zijn vertegenwoordigd. De Leidraad is door de betrokken wetenschappelijke medische beroepsverenigingen, via de FMS, als zodanig inhoudelijk geaccordeerd.

Het kennisinstituut van de FMS voorziet de Leidraadcommissie van een twee-wekelijks overzicht van de nieuwe literatuur, maar zo nodig vaker of gericht op specifieke vraagstellingen, en beoordeling van de kwaliteit van studies (volgens GRADE). Voor zover mogelijk en zinvol worden ook preprints onder voorbehoud meegenomen in dit proces. De Leidraadcommissie formuleert mede op grond hiervan de adviezen en houdt deze up-to-date.

Bij inhoudelijke wijzigingen van het advies legt de Leidraadcommissie deze voor aan de klankbordgroep ter beoordeling en becommentariering. De klankbordgroep wordt gevormd door het FMS Expertiseteam Behandeling en bestaat uit gemandateerde leden van verschillende betrokken wetenschappelijke verenigingen. Dit expertiseteam toetst de inhoudelijke aanpassingen van de leidraad en stelt wijzigingen voor indien men dit noodzakelijk acht. Grote aanpassingen kunnen zo nodig opnieuw ter becommentariëring en autorisatie worden voorgelegd aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen.

De Leidraad wordt gepubliceerd op de website van de SWAB.

6 - Referenties

1. 5.1.2e ██████████ Hydroxychloroquine en chloroquine bij COVID-19: Geen bewijs voor effectiviteit. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164(D5141). <https://www.ntvg.nl/artikelen/hydroxychloroquine-en-chloroquine-bij-covid-19>.
2. 5.1.2e ██████████ A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
3. 5.1.2e ██████████ Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020;295(20):6785-6797. doi: 10.1074/jbc.RA120.013679 [doi].
4. 5.1.2e ██████████ PMC5567817; broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396). doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
5. 5.1.2e ██████████ Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
6. 5.1.2e ██████████ PMC6954302; comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.



7. 5.1.2e Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 (published april 15, 2020). *Medical Letter on the CDC & FDA*. May 3, 2020;226. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.043166v1.full.pdf>.
8. 5.1.2e Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi: S0140-6736(20)31022-9 [pii].
9. 5.1.2e Remdesivir for the treatment of covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764 [doi].
10. 5.1.2e Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015301 [doi].
11. 5.1.2e 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(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349 [doi].
12. WHO Solidarity trial consortium, 5.1.2e Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
13. 5.1.2e Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2031994 [doi].
14. 5.1.2e Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016 [doi].
15. 5.1.2e Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16-0. eCollection 2020. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0 [doi].
16. 5.1.2e In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020. doi: ciaa237 [pii].
17. 5.1.2e PMC5694003; repurposing of the anti-malaria drug chloroquine for zika virus treatment and prophylaxis. *Sci Rep*. 2017;7(1):15771. doi: 10.1038/s41598-017-15467-6.
18. 5.1.2e In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
19. 5.1.2e Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020(ciaa394). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa394>.
20. 5.1.2e Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of its unique pharmacokinetic and safety properties. *Clin Pharmacokinet*. 2020. doi: 10.1007/s40262-020-00891-1 [doi].
21. 5.1.2e Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410 [doi].
22. 5.1.2e Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369(m1844). <https://doi.org/10.1136/bmj.m1844>. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699.
23. 5.1.2e Outcomes of hydroxychloroquine usage in united states veterans hospitalized with covid-19. *Preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.
24. 5.1.2e Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in new york state. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8630 [doi].
25. 5.1.2e Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients 4 with COVID-19: Preliminary results from a 5 multi-centre, randomized, controlled trial. .
26. 5.1.2e No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1673-1680. doi: S1871-4021(20)30336-2 [pii].
27. 5.1.2e Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
28. 5.1.2e 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. doi: S1198-743X(20)30505-X [pii].



29. 5.1.2e Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild covid-19: A randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: ciaa1009 [pii].
30. 5.1.2e A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2016638 [doi].
31. 5.1.2e Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: A report of 2 cases and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2004;33(5):336-351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2003.09.012>.
32. 5.1.2e Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x [doi].
33. 5.1.2e Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: A systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2018;41(10):919-931. doi: 10.1007/s40264-018-0689-4 [doi].
34. 5.1.2e Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide- spread use for COVID-19: A multinational, network cohort and self-controlled case series study. *Preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.
35. 5.1.2e The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine*. 2020.
36. 5.1.2e Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834 [doi].
37. 5.1.2e Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
38. 5.1.2e A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):22139-x. doi: 10.1038/s41598-020-77748-x [doi].
39. 5.1.2e Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501 [doi].
40. 5.1.2e Macrolides in critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;81:184-190. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.041>. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.041.
41. 5.1.2e Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open- label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(1)(105949). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
42. 5.1.2e Review of: "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial gautret et al 2010, DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;35(3):ii. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106063>.
43. 5.1.2e Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403. doi: S1201-9712(20)30534-8 [pii].
44. 5.1.2e Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(19):2034-2044. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13896>. doi: 10.1001/jama.2015.13896.
45. 5.1.2e Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1574806. doi: 10.1155/2018/1574806 [doi].
46. 5.1.2e Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-678. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
47. 5.1.2e Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in hong kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-46. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9.
48. 5.1.2e PMC4994343; feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, saudi arabia. *Emerging Infect Dis*. 2016;22(9):1554-1561. doi: 10.3201/eid2209.151164.



49. 5.1.2e PMC1483912; human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: Synergy and coverage of escape mutants. *PLoS Med.* 2006;3(7):e237. doi: 10.1371/journal.pmed.0030237.
50. 5.1.2e SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2029849 [doi].
51. 5.1.2e Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783 [doi].
52. 5.1.2e Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020. doi: 202004168 [pii].
53. 5.1.2e Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10044 [doi].
54. 5.1.2e Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in india: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID trial). *medRxiv.* 2020:2020.09.03.20187252. <http://medrxiv.org/content/early/2020/09/10/2020.09.03.20187252.abstract>. doi: 10.1101/2020.09.03.20187252.
55. 5.1.2e Early high-titer plasma therapy to prevent severe covid-19 in older adults. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2033700 [doi].
56. 5.1.2e Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *Preprint.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>.
57. 5.1.2e A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282 [doi].
58. 5.1.2e Covid-19 - the search for effective therapy. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMe2005477 [doi].
59. 5.1.2e COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2020;75(7):1667-1670. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
60. 5.1.2e Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect.* 2013;67(2):130-140. doi: 10.1016/j.jinf.2013.03.015.
61. 5.1.2e PMC4136071; screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of middle east respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4875-4884. doi: 10.1128/aac.03011-14.
62. 5.1.2e Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-beta1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-1913. doi: 10.1093/infdis/jiv392.
63. 5.1.2e Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for middle east respiratory syndrome. *Antivir Ther (Lond).* 2016;21(5):455-459. doi: 10.3851/imp3002.
64. 5.1.2e Virological and serological analysis of a recent middle east respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(6):528-532. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.026.
65. 5.1.2e PMC4857172; comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep.* 2016;6:25359. doi: 10.1038/srep25359.
66. 5.1.2e PMC5791210; treatment of middle east respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):81. doi: 10.1186/s13063-017-2427-0.
67. 5.1.2e PMC1564166; SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
68. 5.1.2e PMC1746980; role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
69. 5.1.2e Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: A multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9(6):399-406.
70. 5.1.2e Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nat Biotechnol.* 2020;38(4):379-381. doi: 10.1038/d41587-020-00003-1.



71. [redacted] 5.1.2e [redacted] PMC3629412; inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Sci Rep.* 2013;3:1686. doi: 10.1038/srep01686.
72. [redacted] 5.1.2e [redacted] Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the middle east respiratory syndrome coronavirus: An observational study. *Int J Infect Dis.* 2014;20:42-46. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.003.
73. [redacted] 5.1.2e [redacted] PMC4839124; treatment outcomes for patients with middle eastern respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the kingdom of saudi arabia. *BMC Infect Dis.* 2016;16:174. doi: 10.1186/s12879-016-1492-4.
74. [redacted] 5.1.2e [redacted] Ribavirin and interferon alfa-2a for severe middle east respiratory syndrome coronavirus infection: A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1090-1095. doi: 10.1016/s1473-3099(14)70920-x.
75. [redacted] 5.1.2e [redacted] IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat middle east respiratory syndrome coronavirus pneumonia: A retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2129-2132. doi: 10.1093/jac/dkv085.
76. [redacted] 5.1.2e [redacted] PMC3929173; interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of middle east respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014;95:571-577. doi: 10.1099/vir.0.061911-0.
77. [redacted] 5.1.2e [redacted] Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967.
78. [redacted] 5.1.2e [redacted] Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *Preprint.* 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v3>.
79. [redacted] 5.1.2e [redacted] Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):ofaa241. doi: 10.1093/ofid/ofaa241 [doi].
80. [redacted] 5.1.2e [redacted] The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research.* 2020;178:104787. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
81. [redacted] 5.1.2e [redacted] The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):762-765. doi: 10.1002/cpt.1889 [doi].
82. [redacted] 5.1.2e [redacted] Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:462-469. doi: 10.18433/jpps31457 [doi].
83. [redacted] 5.1.2e [redacted] A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2020;103:214-216. doi: S1201-9712(20)32506-6 [pii].
84. [redacted] 5.1.2e [redacted] Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in lagos. *QJM.* 2021. doi: hcab035 [pii].
85. [redacted] 5.1.2e [redacted] Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3071 [doi].
86. [redacted] 5.1.2e [redacted] The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2021;32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720 [doi].
87. [redacted] 5.1.2e [redacted] A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. <http://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379.abstract>. doi: 10.1136/bmj.m3379.
88. Infectious diseases society of america guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>.
89. The COVID-19 treatment guidelines panel's statement on the use of ivermectin for the treatment of COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-ivermectin/>. Updated 2021. Accessed 14 januari, 2021.
90. [redacted] 5.1.2e [redacted] Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31(4):304-309. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006.
91. [redacted] 5.1.2e [redacted] Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC.



92. [redacted] 5.1.2e Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994 [doi].
93. [redacted] 5.1.2e Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: Analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):829-840. doi: 10.1007/s00134-015-4095-4 [doi].
94. [redacted] 5.1.2e Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: Meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7651):1006-1009. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39537.939039.BE>. doi: 10.1136/bmj.39537.939039.BE.
95. [redacted] 5.1.2e 5.1.2e Early application of low-dose glucocorticoid improves acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and therapeutic medicine.* 2017;13(4):1215-1224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28413460>. doi: 10.3892/etm.2017.4154.
96. [redacted] 5.1.2e Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: A nationwide multicenter study. *Annals of intensive care.* 2020;10(1):26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32107651>.
97. RECOVERY Collaborative Group, [redacted] 5.1.2e Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 [doi].
98. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, [redacted] 5.1.2e Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023 [doi].
99. [redacted] 5.1.2e Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;Online First. doi: 10.12788/jhm.3497.
100. [redacted] 5.1.2e 5.1.2e Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: S0140-6736(20)30183-5 [pii].
101. [redacted] 5.1.2e Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from wuhan, china. *Intensive Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x [doi].
102. [redacted] 5.1.2e Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152-1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313 [doi].
103. [redacted] 5.1.2e Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.17052 [doi].
104. [redacted] 5.1.2e Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: A single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43-49. doi: S0953-6205(20)30199-0 [pii].
105. [redacted] 5.1.2e Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31-35. doi: S0953-6205(20)30194-1 [pii].
106. [redacted] 5.1.2e Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: Preliminary results from SMAteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020;8(5):10.3390/microorganisms8050695. doi: E695 [pii].
107. [redacted] 5.1.2e Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020. doi: S0399-077X(20)30129-3 [pii].
108. [redacted] 5.1.2e Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa954. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>. doi: ciaa954 [pii].
109. [redacted] 5.1.2e Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: Results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis Epub ahead of print: 14 July 2020.* . doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
110. [redacted] 5.1.2e A promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med.* 2020;76:21-22. doi: S0953-6205(20)30204-1 [pii].
111. [redacted] 5.1.2e Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820 [doi].
112. [redacted] 5.1.2e Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615 [doi].



113. [redacted] 5.1.2e [redacted] Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2028836 [doi].
114. [redacted] 5.1.2e [redacted] Tocilizumab in patients hospitalized with covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340 [doi].
115. [redacted] 5.1.2e [redacted] Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84 [doi].
116. [redacted] 5.1.2e [redacted] Tocilizumab in hospitalized patients with severe covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 [doi].
117. [redacted] 5.1.2e [redacted] Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
118. [redacted] 5.1.2e [redacted] Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): Preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021:2021.02.11.21249258. <http://medrxiv.org/content/early/2021/02/11/2021.02.11.21249258.abstract>. doi: 10.1101/2021.02.11.21249258.
119. [redacted] 5.1.2e [redacted] The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study. rationale and design. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(7):879-891. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD [doi].
120. [redacted] 5.1.2e [redacted] Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. the interleukin-1 receptor antagonist sepsis investigator group. *Crit Care Med*. 1997;25(7):1115-1124. doi: 10.1097/00003246-199707000-00010 [doi].
121. [redacted] 5.1.2e [redacted] Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: Reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402 [doi].
122. [redacted] 5.1.2e [redacted] Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2 [doi].
123. [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020;9(e57555). doi: 10.7554/eLife.57555.
124. [redacted] 5.1.2e [redacted] Mepolizumab treats COVID-19 pneumonia: An open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *Preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040691>.
125. [redacted] 5.1.2e [redacted] Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi: S0140-6736(20)30304-4 [pii].
126. [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] Eculizumab treatment in patients with COVID-19: Preliminary results from real life ASL napoli 2 nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040-4047. doi: 20875 [pii].
127. [redacted] 5.1.2e [redacted] PMC3749523; MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment. *J Gen Virol*. 2013;94:1749-1760. doi: 10.1099/vir.0.052910-0.
128. [redacted] 5.1.2e [redacted] Interferon-alpha2b treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061 [doi].
129. [redacted] 5.1.2e [redacted] An open-label, randomized trial of the combination of IFN-kappa plus TFF2 with standard care in the treatment of patients with moderate COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100547. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100547 [doi].
130. [redacted] 5.1.2e [redacted] Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704. doi: S0140-6736(20)31042-4 [pii].
131. [redacted] 5.1.2e [redacted] Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model. *Virus Res*. 2017;228:7-13. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.011.
132. [redacted] 5.1.2e [redacted] Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-2610. doi: CIRCULATIONAHA.104.510461 [pii].
133. [redacted] 5.1.2e [redacted] Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension*. 2006;48(4):572-578. doi: 01.HYP.0000237862.94083.45 [pii].



134. [redacted] 5.1.2e [redacted] Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-976. doi: 10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a [doi].
135. [redacted] 5.1.2e [redacted] Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J*. 2005;26(4):369-4. doi: ehi114 [pii].
136. [redacted] 5.1.2e [redacted] Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: Implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(11):649-658. doi: 10.1042/CS20120162 [doi].
137. [redacted] 5.1.2e [redacted] Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: Increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19(8):1280-1287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738071>. doi: 10.1093/europace/euw246.
138. [redacted] 5.1.2e [redacted] Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198144. doi: 10.1371/journal.pone.0198144 [doi].
139. [redacted] 5.1.2e [redacted] Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation research*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302265>. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
140. [redacted] 5.1.2e [redacted] Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.11301 [doi].
141. [redacted] 5.1.2e [redacted] Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
142. [redacted] 5.1.2e [redacted] Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020. doi: 10.1002/ddr.21656 [doi].
143. [redacted] 5.1.2e [redacted] [redacted] inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*. 2010;6(11):e1001176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079686>. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
144. [redacted] 5.1.2e [redacted] Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS one*. 2014;9(10):e109180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271834>. doi: 10.1371/journal.pone.0109180.
145. [redacted] 5.1.2e [redacted] Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: Outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Preprint*. 2020:309. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1.full.pdf>.
146. [redacted] 5.1.2e [redacted] Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2020;868:172889. doi: S0014-2999(19)30841-6 [pii].
147. [redacted] 5.1.2e [redacted] Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1454-1460. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120cb8 [doi].
148. [redacted] 5.1.2e [redacted] Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014;12:32-32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32 [doi].
149. [redacted] 5.1.2e [redacted] Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261-1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825 [doi].
150. [redacted] 5.1.2e [redacted] Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238. doi: S0012-3692(16)62564-3 [pii].
151. [redacted] 5.1.2e [redacted] Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care*. 2018;47:211-218. doi: S0883-9441(18)30778-0 [pii].
152. [redacted] 5.1.2e [redacted] Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2019.22176 [doi].
153. [redacted] 5.1.2e [redacted] Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z



- randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369 [doi].
154. 5.1.2e Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755 [doi].
155. 5.1.2e Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(4):435-439. doi: 10.1007/s00391-017-1237-z [doi].
156. 5.1.2e Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):392-397. doi: 10.1093/cid/cit289 [doi].
157. 5.1.2e The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222313. doi: 10.1371/journal.pone.0222313 [doi].
158. 5.1.2e Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583 [doi].
159. 5.1.2e Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: The VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520-1530. doi: 10.1001/jama.2014.13204 [doi].
160. 5.1.2e Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2529-2540. doi: 10.1056/NEJMoa1911124 [doi].
161. 5.1.2e *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press (US); 2011.
162. 5.1.2e The association between the level of serum 25(OH) vitamin D, obesity, and underlying diseases with the risk of developing COVID-19 infection: A case-control study of hospitalized patients in tehran, iran. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.26726 [doi].
163. 5.1.2e Vitamin D deficiency is inversely associated with COVID-19 incidence and disease severity in chinese people. *J Nutr*. 2021;151(1):98-103. doi: 10.1093/jn/nxaa332 [doi].
164. 5.1.2e Serum 25(OH)D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *Am J Clin Pathol*. 2020. doi: aqaa252 [pii].
165. 5.1.2e "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Biol*. 2020;203:105751. doi: S0960-0760(20)30276-4 [pii].
166. 5.1.2e Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020. doi: postgradmedj-2020-139065 [pii].
167. Gezondheidsraad. Vitamine D en de preventie van COVID-19 en acute luchtweginfecties. Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr 2021/09.

----- Einde document -----