

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)

Versie 2.0, 1 juni 2023

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid)

- Dr. Marjolein Hensgens, internist-infectioloog, *Afdeling Infectieziekten, UMC Utrecht en LUMC Leiden*).
 - Drs. Emilie Gieling, apotheker, *Afdeling Klinische Farmacie, UMC Utrecht*.
 - Prof. Dr. Dylan de Lange, intensivist, *Afdeling Intensive Care, UMC Utrecht*.
 - Dr. Wim Boersma, longarts, *Afdeling Longziekten, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar*.
 - Dr. Paul van der Linden, apotheker, *Afdeling Klinische Farmacie, Tergooi MC, Hilversum*.
 - Prof. Dr. Bhanu Sinha, arts-microbioloog, *Afdeling Medische Microbiologie & Infectiepreventie, UMCG, Groningen*
 - Dr. Mark de Boer (voorzitter), internist-infectioloog, *Afdelingen Infectieziekten en Klinische Epidemiologie, LUMC, Leiden*.
- Tot 1-11-2021 tevens deel van de werkgroep: Dr. Albert Vollaard, internist-infectioloog, LCI, RIVM

Klankbordgroep (expertiseteam Behandeling COVID-19)

- Dr. L.M. van den Toorn (voorzitter), longarts, Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC), NVALT
- Dr. M.G.J. de Boer, internist-infectioloog, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), SWAB/NIV)
- Drs. A.J. Meinders, internist-intensivist, St. Antonius Ziekenhuis, NVIC
- Prof. dr. D.W. de Lange, intensivist-toxicoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht), NVIC
- Dr. C.H.S.B. van den Berg, infectioloog-intensivist Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), NVIC
- Dr. S.U.C. Sankatsing, internist-infectioloog, Diaconessenhuis, NIV
- Dr. E.J.G. Peters, internist-infectioloog, Amsterdam University Medical Centers (Amsterdam UMC), NIV
- Drs. M.S. Boddaert, arts palliatieve geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), IKNL
- Dr. P.L.A. Fraaij, kinderarts-infectioloog, Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC), Sophia Kinderziekenhuis, NVK
- Dr. E. van Leeuwen, gynaecoloog, Amsterdam University Medical Centers (Amsterdam UMC), NVOG
- Dr. J.J. van Kampen, arts-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC), NVMM
- Dr. M. Bulatović-Ćalasan, internist allergoloog-immunoloog en klinisch farmacoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht), Amsterdam University Medical Centers (Amsterdam UMC), NIV
- Drs. A.F.J. de Bruin, anesthesioloog-intensivist, St. Antonius Ziekenhuis, NVA
- Drs. A. Jacobs, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, NVKG
- Drs. B. Hendriks, ziekenhuisapotheker, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), NVZA
- Drs. M. Nijs, huisarts, NHG
- Dr. S.N. Hofstede, senior adviseur, Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)

Versie 2.0, 1 juni 2023

Inhoudsopgave Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)

Samenstelling van de werkgroep	2
1. Orale antivirale middelen	4
1.1 Molnupiravir	4
1.2 Nirmatrelvir/ritonavir	5
2. Monoklonale antistoffen gericht tegen SARS-CoV-2 (anti-spike eiwit).....	7
2.1 Casirivimab/imdevimab	7
2.2 Sotrovimab.....	7
2.3 Tixagevimab/cilgavimab (merknaam Evusheld)	8
3. Convalescent plasma	10
4. Colchicine	14
5. Fluvoxamine	16
6. Toelichting medicamenteuze behandeling immuungecompromiteerde patiënten met antivirale middelen	18
Bijlage 1: Patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop	19
Bijlage 2: Totstandkoming addendum (flexibele deel) Richtlijn medicamenteuze behandeling COVID-19.....	21
Referenties	22

1. Orale antivirale middelen

1.1 Molnupiravir

Molnupiravir is een oraal antiviraal middel dat zorgt voor de introductie van kopieerfouten tijdens de virale RNA-replicatie. Een fase 2a studie, verschenen als preprint, includeerde 200 ambulante patiënten die minder dan 7 dagen klachten hadden. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar 2 maal per dag 200 mg, 400 mg of 800 mg molnupiravir of placebo. Er werd geen voordeel van molnupiravir gezien bij de primaire uitkomstmaat: tijd tot het klaren van het virale RNA. Het percentage patiënten met infectieus virus in de nasofarynx op dag 3 (aangetoond door viruskweek) was wel lager bij patiënten die een hogere dosering molnupiravir gebruikten (placebo: 16,7%, 200 mg: 18,2%, 400 mg: 11,6%, 800 mg: 1,9%), maar statistisch niet significant. Inmiddels is er een fase 3 RCT met 1433 patiënten gepubliceerd (Bernal, 2022), waarin 800 mg molnupiravir 2 maal per dag of placebo (1:1) werd gegeven aan ongevacceerde ambulante volwassenen met minder dan 5 dagen klachten en 1 of meer risicofactoren voor een ernstig beloop. De geïncludeerde patiënten waren relatief jong (mediaan 43 jaar) en de meest voorkomende risicofactor was obesitas (74% BMI>30). Alleen niet-gevaccineerde patiënten werden geïncludeerd. Na 29 dagen bleek de groep met molnupiravir minder vaak opgenomen in het ziekenhuis of overleden, vergeleken met placebo (6,8% versus 9,7%; absoluut risicoverschil 3,0% punten (95% BI -5,9 tot 0,1). Dit betekent dat er ongeveer 34 mensen behandeld moeten worden om 1 opname of overlijden te voorkomen ('number needed to treat': 34). Het voordeel van molnupiravir werd met name verklaard door het voorkomen van opnames. De kans op overlijden binnen 29 dagen was 1,3% in de placebogroep (n=9) ten opzichte van 0,1% in de molnupiravir groep (n=1).

In een fase 2/3 RCT bij 304 patiënten die waren opgenomen in het ziekenhuis maar korter dan 10 dagen klachten hadden (ongevaccineerd?), werd er geen effect gezien van molnupiravir op de uitkomstmaat klinisch herstel. Er werd gerandomiseerd naar verschillende doseringen (molnupiravir 2 dd 200 mg, 400 mg of 800 mg of placebo in een ratio 1:1:1:1). Geen van deze doseringen liet een klinisch voordeel zien; er werd ook geen voordeel gezien van molnupiravir in een subgroep van patiënten zonder antistoffen tegen SARS-CoV-2 of met minder dan 5 dagen klachten.

In alle bovenstaande studies werden er niet meer bijwerkingen gezien bij molnupiravir, vergeleken met placebo. Echter, de follow-up was kort en langere termijn data over de veiligheid bij toepassing in mensen is niet beschikbaar. Aangezien de mutaties die molnupiravir veroorzaakt ook in-vitro werden gezien in humane cellen, zijn carcinogene en teratogene effecten niet uitgesloten.

Molnupiravir wordt om deze reden niet veilig geacht voor gebruik bij zwangerschap.

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)

Versie 2.0, 1 juni 2023

Advies bij ambulante patiënten:

In de enige gerandomiseerde fase 3 studie die op dit moment beschikbaar is, wordt een voordeel gezien van vroege behandeling met molnupiravir bij ongevaccineerde patiënten op de kans op ziekenhuisopname. Het 'number needed to treat' is echter hoog (NNT=34 bij de geïncubeerde patiëntengroep met voornamelijk een infectie door de delta variant) en deze zal waarschijnlijk nog hoger zijn bij een virusvariant met een milder beloop (zoals de omikron variant). Vanwege deze hoge NNT, de studie populatie die niet vergelijkbaar is met de huidige populatie in Nederland die veelal wel gevaccineerd is, en het ontbreken van veiligheidsdata na een termijn van 29 dagen, wordt molnupiravir als behandeling van ambulante patiënten met COVID-19, niet aangeraden.

Advies bij opgenomen patiënten:

Behandeling met molnupiravir in deze setting wordt niet aanbevolen.

1.2 Nirmatrelvir/ritonavir

Het orale combinatiepreparaat nirmatrelvir/ritonavir (merknaam: Paxlovid) bestaat uit een virale proteaseremmer (nirmatrelvir) en een krachtige CYP3A4 remmer (ritonavir), die zorgt voor een hogere en meer langdurige biologische beschikbaarheid van de antivirale component. Een fase 2/3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (Hammond, 2022) bij symptomatische, ongevaccineerde niet-opgenomen patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop, randomiseerde 2246 patiënten naar 2 dd nirmatrelvir/ritonavir (300 mg/100 mg) of placebo (1:1). Patiënten konden meedoen met de studie als ze maximaal 5 dagen klachten hadden en ongevaccineerd waren. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 46 jaar en de meest voorkomende risicofactor voor een ernstig beloop was obesitas (80,5% had een BMI>25). Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir bleek geassocieerd met minder opnames of overlijdens binnen 28 dagen (0,8% versus 6,4% in de placebogroep; absoluut risicoverschil 5,6% punten (95% BI -7,2 tot 4,0)). Dit betekent dat het 'number needed to treat' ongeveer 18 is. Er overleden geen patiënten binnen 28 dagen in de nirmatrelvir/ritonavir groep, tegenover 12 patiënten (1,15%) in de placebogroep. De viral load in de nasopharynx daalde iets sneller in de groep die behandeld werd met nirmatrelvir/ritonavir vergeleken met placebo.

In de interventiegroep en de placebogroep werden een vergelijkbaar aantal 'adverse events' gezien. Reacties die mogelijk gerelateerd waren aan het toegediende middel, werden vaker gezien bij nirmatrelvir/ritonavir (7,8% versus 3,8% per patiënt) en betroffen met name een veranderde smaak

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)
Versie 2.0, 1 juni 2023

en diarree. Naast de bijwerkingen die in de studie beschreven worden, kan de ritonavir component zorgen voor potentieel belangrijke interacties met andere medicatie van de patiënt. Deze interacties zijn onder andere terug te vinden via <http://www.covid19-druginteractions.org/>. Contra-indicaties voor behandeling met nirmatrelvir/ritonavir betreffen onder andere ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR <30ml/min), ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C), zwangerschap, lactatie en leeftijd jonger dan 18 jaar.

Advies bij ambulante patiënten:

Op dit moment is er 1 gerandomiseerde studie beschikbaar die nirmatrelvir/ritonavir onderzoekt bij ambulante ongevaccineerde patiënten met COVID-19 met tenminste 1 risicofactor voor een ernstig beloop. De 'number needed to treat' om 1 ziekenhuisopname te voorkomen is lager (ongeveer de helft) dan bij andere antivirale medicatie zoals molnupiravir, voor eerdere virusvarianten. De NNT zal waarschijnlijk veel hoger zijn bij een virusvariant met een milder beloop (zoals de omikron variant) en in een gevaccineerde populatie. Vanwege het ontbreken van data uit gerandomiseerde studies in deze setting wordt behandeling niet aanbevolen voor alle patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop zoals gedefinieerd in de studie.

Bij patiënten met een zeer hoog risico* (zie bijlage 1 van dit document) op een ernstig beloop, en maximaal 5 dagen klachten, kan behandeling in de ambulante setting worden overwogen, mits interacties met andere geneesmiddelen geen contra-indicatie vormen. Een van de factoren die meegewogen kan worden in de keuze om wel te behandelen is het ontbreken van antistoffen tegen SARS-CoV-2. Dit advies is gebaseerd op een extrapolatie van de literatuur en expert opinion.

Advies bij opgenomen patiënten:

Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir in deze setting wordt niet standaard aanbevolen.

2. Monoklonale antistoffen gericht tegen SARS-CoV-2 (anti-spike eiwit)

Er zijn meerdere monoklonale antistoffen tegen het spike eiwit van SARS-CoV-2 ontwikkeld of nog in ontwikkeling. Monoklonale antistoffen die binden aan het 'spike'-eiwit van SARS-CoV-2 kunnen voorkomen dat het virus de humane cel binnendringt. Deze antivirale therapie wordt met name vroeg in het beloop van COVID-19 ingezet, aangezien dan replicatie van SARS-CoV-2 op de voorgrond staat. Combinaties van antistoffen met verschillende bindingslocaties zijn nodig om varianten te kunnen neutraliseren en om mutaties, leidend tot escapevarianten, te voorkomen.

Het neutraliserend vermogen van diverse monoklonale antistoffen kan variëren bij verschillende virusvarianten. Het Amerikaanse National Institute of Health en ook de University van Stanford geven een [samenvatting](#) van de neutraliserende werking in-vitro en vermeldt de daarbij te verwachten klinische activiteit. Uit al deze gegevens blijkt dat de omikron-virusvariant een zeer sterk verminderde gevoeligheid laat zien voor verschillende monoklonale antistoffen. Hieronder zullen enkele verschillende monoklonale antistoffen tegen SARS-CoV-2 besproken worden.

2.1 Casirivimab/imdevimab

Het eerste preparaat met monoklonale antistoffen dat in Nederland werd geadviseerd, was casirivimab/imdevimab (merknaam: Ronapreve, ook bekend als REGEN-COV). Deze combinatie van monoklonale antistoffen bleek echter niet werkzaam tegen de omikronvariant van het virus, die verantwoordelijk is voor het merendeel van de infecties sinds begin 2022. Hierdoor is er bij een infectie door de omikron-variant geen klinisch effect meer te verwachten van de behandeling met een combinatie van deze middelen.

Advies

Casirivimab/imdevimab wordt zowel bij ambulante- als gehospitaliseerde patiënten niet geadviseerd als behandeling van COVID-19, gegeven de tegenwoordig voorkomende virusvarianten van SARS-CoV-2.

2.2 Sotrovimab

Sotrovimab is een monoklonale anti-spike antistof die in *in-vitro* studies, ten opzichte van de delta-variant, het neutralisatievermogen tegen de omikron-variant BA.1 grotendeels behield. Echter, het neutralisatievermogen van sotrovimab tegen de BA.2 variant lijkt op basis van in-vitro data uit pre-print artikelen, ten opzichte van de BA.1 variant, sterk verminderd. Ten gevolge van het sterk

verminderde neutralisatievermogen valt een afgenomen effectiviteit te verwachten wat betreft het voorkomen van ziekenhuisopname van patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop. Het verminderde neutralisatievermogen, het relatief mildere ziektebeloop bij de omikron-varianten in het algemeen en de praktische bezwaren van intraveneuze therapie in de ambulante setting, leidt samengenomen tot het advies om sotrovimab niet langer te adviseren als (vroeg) behandeling van COVID-19.

Advies

Sotrovimab wordt zowel bij ambulante- als gehospitaliseerde patiënten niet geadviseerd als behandeling van COVID-19, gegeven de tegenwoordig voorkomende virusvarianten van SARS-CoV-2.

2.3 Tixagevimab/cilgavimab (merknaam Evusheld)

Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) is een combinatie van twee recombinante, humane anti-SARS-CoV-2 antistoffen, bindend aan niet-overlappende epitopen van het *receptor-binding domain* (RBD) op het spike eiwit van SARS-CoV-2. De effectiviteit van tixagevimab/cilgavimab is onderzocht in de TACKLE-studie in een dosering van 300 mg plus 300 mg (600 mg totaal) voor de vroege behandeling van ongevaccineerde, ambulante patiënten met minder dan 7 dagen klachten (Montgomery, 2022). In de tixagevimab/cilgavimab groep kreeg 4% een ernstige COVID-19 infectie of overleed (gecombineerd eindpunt) versus 9% in de controlegroep. Dit kwam neer op een absolute risico reductie van 4,5% (95% BI 1,1 tot 8,0; $p < 0,0001$) na 30 dagen follow up. Het 'number needed to treat' (NNT) om een ernstige COVID-19 infectie met ziekenhuisopname (of overlijden) te voorkomen was in deze populatie ongeveer 22.

Tixagevimab/cilgavimab is ook onderzocht en geregistreerd als pre-expositie profylaxe (PrEP) van COVID-19 in patiënten, die matig tot ernstig immuungecompromitteerd zijn en bij wie een inadequate immuunrespons verwacht wordt na COVID-19 vaccinatie **of** bij wie volledige vaccinatie met COVID-19 vaccins niet mogelijk is, vanwege ernstige allergische reacties op het COVID-19 vaccin. Een tussentijdse analyse van de PROVENT-studie met op dat moment 5.197 patiënten, toonde dat 0,2% van de patiënten in de groep behandeld met de monoklonale antistoffen en 1,0% van de placebogroep een symptomatische COVID-19 infectie ontwikkelde binnen 183 dagen. Patiënten kregen in deze studie 150 mg tixagevimab plus 150 mg cilgavimab (300 mg totaal) als intramusculaire injectie of placebo. De hazard ratio was 0,17 (95% BI 0,08 tot 0,33) met een maximale follow-up van 6 maanden. Er

moesten 125 mensen behandeld worden om 1 symptomatische infectie te voorkomen (NNT=125). Gezien de lange halfwaardetijd (ongeveer 90 dagen) van tixagevimab/cilgavimab als intramusculaire injectie, werd er een bescherming tegen COVID-19 van minimaal 6 maanden verwacht (Levin, 2022).

Beide bovengenoemde studies naar de combinatie van tixagevimab/cilgavimab werden uitgevoerd voordat de omikron variant dominant werd. Er zijn gegevens dat tixagevimab/cilgavimab *in-vitro* enig neutraliserend vermogen blijft behoudt tegen de omikron BA.2 variant en BA2+, zij het 1.4 tot 8.1 keer minder dan tegen de originele virusstam ("Wuhan variant") (Takashita, 2022). Het is onduidelijk welk klinische effectiviteit er te verwachten is op het voorkomen van ziekenhuisopnames bij de omikron BA.2 variant. Het neutraliserend effect *in-vitro* tegen de actueel circulerende varianten BA.4 en BA.5 lijkt zodanig afgenomen dat er geen of nauwelijks klinisch effect te verwachten is (<https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>). Dit geldt voornamelijk voor tixagevimab, maar ten dele ook voor cilgavimab. De mogelijke selectie van resistente virusstammen onder langdurige behandeling is daarbij een aanvullend punt van zorg.

Advies

Tixagevimab/cilgavimab wordt zowel bij ambulante- als gehospitaliseerde patiënten niet geadviseerd als behandeling van COVID-19, gegeven de momenteel voorkomende virusvarianten van SARS-CoV-2.

Toelichting: Mede i.v.m. het ontbreken van klinische studies naar het effect van tixagevimab/cilgavimab bij patiënten met COVID-19 veroorzaakt door de omikron BA.4 of BA.5 en navolgende varianten, is de combinatie van het verminderde neutralisatievermogen en het relatief mildere ziektebeloop bij de omikron-varianten in het algemeen de reden om tixagevimab/cilgavimab niet te adviseren als (vroeg) behandeling van COVID-19. Ook voor de vroeg behandeling van kwetsbare, ambulante of opgenomen patiëntengroepen zonder respons op vaccinatie wordt tixagevimab/cilgavimab om dezelfde redenen nu niet geadviseerd. Pre-expositieprofylaxe wordt op basis van de huidige data en de beperkte beschikbaarheid eveneens niet geadviseerd.

NB: Voor de vroeg behandeling met orale virusremmers van kwetsbare, ambulante, patiëntengroepen zonder respons op vaccinatie, zie het advies over de plaatsbepaling van deze middelen (zie hierboven paragrafen 1.1 en 1.2)).

3. Convalescent plasma

Beperkt onderzoek met convalescent plasma (CP) bij SARS-CoV (type 1) toont mogelijk effect met betere overleving (Cheng, 2005; Soo, 2004). Bij MERS-CoV ontwikkelen maar weinig patiënten voldoende hoge antistofconcentraties die als therapie gebruikt zouden kunnen worden (Arabi, 2016). Onbekend is of antilichamen tegen de andere coronavirussen, kruisreactiviteit hebben tegen SARS-CoV-2.

Inmiddels hebben ruim 30 RCTs CP als behandeling bij COVID-19 geëvalueerd, met een beperkt of afwezig effect op klinische uitkomsten. De vergelijking van onderzoeken naar CP is lastig, vanwege het verschil in antistoftiters (meestal “high titer”) in het donorplasma en de hoeveelheid toegediend convalescent plasma. De bepaling van antistoftiters vooraf is van belang omdat de Nederlandse ConCOVID studie liet zien dat het merendeel (79%) van de geïncludeerde patiënten reeds eigen, hoge neutraliserende antistoftiters bleken te hebben inclusie (mediane klachten van 10 dagen [IQR 6-15]) (Gharbharan, 2021). Daarnaast kunnen de verschillende varianten van SARS-CoV-2 zorgen voor een verschil in effectiviteit van CP, als dit plasma verkregen is in een tijd dat er een andere SARS-CoV-2 variant circuleerde.

Convalescent plasma bij opgenomen patiënten:

Er zijn drie grote RCTs verricht in deze patientengroep: de RECOVERY studie (11.558 deelnemers) (RECOVERY Collaborative Group, 2021), de REMAP-CAP studie (2.011 deelnemers) (Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, 2021) en de CONCOR-1 studie (940 deelnemers) (Bégin, 2021). Alle drie deze studies werden vroegtijdig beëindigd vanwege het ontbreken van een effect.

- De RECOVERY studie (RECOVERY Collaborative Group, 2021) vergeleek twee giften CP (5,795 patiënten) met standard of care (SoC; 5.763 patiënten). Patiënten hadden gemiddeld 9 dagen (IQR 6-12) klachten en het merendeel (87%) had zuurstof nodig zonder invasieve beademing. De helft van de patiënten hadden antistoffen tegen SARS-CoV-2 bij randomisatie (53%), bij 35% waren antistoffen afwezig en bij 12% ontbraken deze data. Er was geen significant verschil in 28dagen mortaliteit (24% in beide groepen; RR 1,00 (95% BI, 0,93 tot 1,07) of in tijd van randomisatie tot ontslag op dag 28 (55% in beide groepen). Evenmin was er verschil in mortaliteit bij de de groep die geen antistoffen had bij randomisatie (32% versus 34%; RR 0,96 [95% BI, 0,85 tot 1,07]). Ook bij patiënten die minder dan 7 dagen klachten hadden werd er geen significant overlevingsvoordeel gezien na 28 dagen (27% versus 29%; RR 0,92 [95% BI 0,82 tot 1,03])

- In de REMAP-CAP studie (Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, 2021) werden COVID-19 patiënten met noodzaak tot opname op de intensive care vanwege (non-invasieve) mechanische ventilatie of high flow zuurstoftoediening of cardiovasculaire ondersteuning. Er werd gerandomiseerd tussen twee giften CP of SoC. De primaire uitkomst was het aantal dagen zonder respiratoire of cardiovasculaire orgaanondersteuning (zogenaamde “organ support free days”) binnen 21 dagen na randomisatie. Alle overleden patiënten kregen hierbij de slechtste score (-1). Van de overige patiënten werd bijgehouden hoeveel dagen zonder orgaanondersteuning zij hadden tot 21 dagen. De studie werd voortijdig gestaakt vanwege het ontbreken van een effect bij een tussentijdse analyse (gebaseerd op een OR minder dan 1,2). Het aantal dagen zonder orgaanondersteuning was 14 in beide groepen en de ziekenhuis mortaliteit was 37,3% in de CP groep en 38,4% in de SoC groep. De subgroepanalyse van patiënten zonder SARS-CoV-2 antistoffen (25%), werd geen verschil tussen beide groepen gevonden (dagen zonder orgaanondersteuning OR 1,07; 95% BI 0,73 tot 1,57). Ernstige bijwerkingen werden in respectievelijk 3,0% en 1,3% gezien.
- In De CONCOR-1 studie (Bégin, 2021) werden patiënten met maximaal 12 dagen (gemiddeld 8 dagen) klachten en zuurstofbehoefte geïncludeerd; 81,6% was opgenomen op de verpleegafdeling en 19,2% op de intensive care. Zij werden gerandomiseerd tussen 1 gift CP of SoC. De primaire uitkomst was intubatie of overlijden op dag 30. Na 78% van hun geplande inclusies werd de studie voortijdig gestopt vanwege het ontbreken van een effect. De primaire uitkomst werd bereikt in 32,4% van de patiënten in de CP groep en in 28% van de patiënten met SoC (RR 1,16; 95% BI 0,94 tot 1,43). In de CP groep werden meer bijwerkingen gerapporteerd (33,4% versus 26,4%).

Convalescent plasma bij ambulante patiënten:

Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van een effect CP is dat dat toediening te laat in het ziektebeloop plaats vind. De RCTs die CP in deze setting onderzochten laten echter tegenstrijdige resultaten zien:

- Een voortijdig gestaakte RCT uit Argentinië bij 160 oudere patiënten (gemiddeld 77 jr ±8,6 jaar) onderzocht. Patiënten werden behandeld binnen 72 uur na start van symptomen (Libster, 2021). In de intention-to-treat-populatie ontwikkelde zich een ademhalingsfrequentie >30/min (het primaire eindpunt) bij 13 (16%) patiënten die CP kregen en bij 25 (31%) die placebo kregen (relatief risico 0,52; 95% BI 0,29 tot 0,94). Deze trial laat dus een positief resultaat zien, maar was helaas ‘underpowered’. Ook was er geen significant verschil in de mortaliteit.

- CSSC-004 study (n = 1.181) MToonde enkel een effect aan in ongevaccineerde patienten. In de intention-to-treat-analyse met patienten die een transfusie kregen, trad de primaire uitkomst op bij 17 van de 592 patienten (2,9%) die convalescent plasma ontvingen en 37 van de 589 patienten (6,3%) die controleplasma ontvingen (absolute risicoreductie, 3,4 procentpunten; 95% betrouwbaarheidsinterval, 1,0 tot 5,8; P=0,005). Vrijwel alle patienten die moesten worden opgenomen (primaire eindpunt) waren ongevaccineerd.
- Een andere RCT randomiseerde 511 ambulante patiënten met een verhoogde kans op een ernstig beloop van COVID-19 (50 jaar of ouder, of een risicofactor voor ernstige ziekte) (Korley, 2021). Gemiddeld hadden deze patiënten 4 dagen klachten. Deze studie toonde geen significant voordeel van convalescent plasma: progressie van ziekte binnen 15 dagen (de primaire uitkomstmaat), gedefinieerd als opname in het ziekenhuis of bezoek van een spoedeisende hulp of overlijden, respectievelijk 30% van de interventiegroep en 31,9% in de placebogroep (risico verschil 1,9%; 95% BI -6,0 tot 9,8). Er werd daarbij geen onderscheid met of zonder antistoffen vooraf therapie.
- De CONV-ERT study includeerde 376 ambulante patiënten van 50 jaar of ouder met milde COVID-19-symptomen sinds minder dan 7 dagen (Alemany, 2022). Zij werden grandomiseerd (1:1) naar één intraveneuze infusie te ontvangen van ofwel 250-300 ml convalescent plasma (experimentele groep) of 250 ml steriele 0,9% zoutoplossing (controle groep). De gemiddelde duur van de symptomen voor start behandeling was 4,4 dagen. In de intention-to-treat-populatie trad ziekenhuisopname binnen 28 dagen na baseline op bij 22 (12%) deelnemers die CP kregen versus 21 (11%) die placebo kregen (relatief risico 1,05; 95% BI 0,78 tot 1,41). De onderzoekers concludeerden dat convalescent plasma de progressie van milde naar ernstige ziekte niet voorkwam. Ook werd er geen statistisch significant effect op de virale load geobserveerd.

Convalescent plasma bij immuungecompromitteerde patienten (zowel ambulant als opgenomen):

Er zijn op dit moment geen RCTs beschikbaar die CP bestudeerden in immuungecompromitteerde patienten. Studies die verricht werden met andere anti-SARS-CoV-2 antistofproducten dan CP toonden aan dat patienten zonder eigen antistofproductie (sero-negatief) de meeste baat hadden bij de therapie. Daarom lijkt het aannemelijk dat patienten met een afweerstoornis wellicht meer voordeel kunnen hebben van CP dan patienten met een goede afweer. Ook een subgroep analyse van de REMAP-CAP studie liet zien dat de groep patienten met een immuundeficientie mogelijk baat heeft bij CP (OR 1,51; 95% BI 0,80-2,92), al was dit resultaat niet statistisch significant.

Advies

Meerdere gerandomiseerde studies laten zien dat de toediening van CP niet effectief is bij patiënten zonder een afweerstoornis. Dit geldt zowel voor ambulante als opgenomen patiënten. In deze groep patiënten wordt daarom tegen het gebruik van CP geadviseerd.

De toediening van CP bij patiënten met een afweerstoornis (zonder eigen antistofproductie) zou op theoretische gronden wel een voordeel kunnen bieden. Echter, vooralsnog ontbreken er goede RCTs met deze patiënten. In immuungecompromiteerde patiënten is daarom onvoldoende bewijs om voor of tegen het gebruik van CP te adviseren.

N.B. 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.

4. Colchicine

Colchicine is een mild anti-inflammatoir middel via diverse werkingsmechanismen. Inmiddels is de werking van colchicine in de behandeling van COVID-19 in meer dan 10 RCTs onderzocht. De belangrijkste onderzoeken zullen hieronder besproken worden.

Colchicine bij ambulante patiënten:

In de COLCORONA-trial (Tardif, 2021) werden 2235 patiënten gerandomiseerd naar de behandelarm (30 dagen colchicine 0,5 mg 1dd na oplaaddoseringen) en 2253 patiënten naar de placeboarm. De studie werd buiten het ziekenhuis uitgevoerd bij ambulante patiënten. Het primaire (gecombineerde) eindpunt was ziekenhuisopname of overlijden. Dit overkwam respectievelijk 4,7% versus 5,9% van de patiënten. Wanneer alleen patiënten met een PCR-bewezen infectie werden beschouwd, was het verschil niet statistisch significant ($p = 0,04$). Dit werd hoofdzakelijk veroorzaakt door het verschil in ziekenhuisopnames. Bijwerkingen traden vaker op in de colchicine-arm, met name diarree. Het aantal te behandelen patiënten om 1 ziekenhuisopname te voorkomen (NNT) ten minste 75. In de enige grote gerandomiseerde studie met colchicine in ambulante patiënten werd slechts een gering effect geobserveerd, wat waarschijnlijk niet opweegt tegen de frequent waargenomen bijwerkingen, met name diarree. Colchicine wordt derhalve niet geadviseerd als vroegbehandeling van COVID-19.

Ook de PRINCIPLE-trial, die 2.755 patiënten randomiseerde naar colchicine ($n = 156$), standard behandeling ($n = 1.145$), of andere behandelingen ($n = 1.454$), liet geen voordeel zien in de tijd tot herstel van klachten (HR 0,92; 95% BI 0,72 tot 1,16) en een verwachte toename in mediane tijd tot herstel van 1,4 dagen bij gebruik van colchicine ten opzichte van SoC). Een tekortkoming van de studie is dat de uitkomstmaat zelf-gerapporteerd en de studie niet geblindeerd was, wat tot bias kan leiden.

Colchicine bij opgenomen patiënten:

Ook bij patiënten die werden opgenomen in het ziekenhuis vanwege COVID-19 werd er geen consistent voordeel gezien van colchicine. Dit volgt uit de resultaten van een viertal RCTs. In de RECOVERY studie, werden patiënten gerandomiseerd naar 1 mg colchicine op dag 1 gevolgd door 2 maal per dag 0,5 mg in de volgende 9 dagen ($n=5.610$) of standaardbehandeling ($n=5.730$) (RECOVERY Collaborative Group, 2021a). In beide groepen was de mortaliteit na 28 dagen 21% (RR 1,01; 95% BI 0,93 tot 1,10). De kleinere COL-COVID en COLCHIVID studies, die opgenomen patiënten randomiseerde naar colchicine of standaardbehandeling lieten ook geen voordeel zien van

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)

Versie 2.0, 1 juni 2023

colchicine (Pascual, 2021). Ook een Spaanse studie bij 240 opgenomen patiënten met COVID-19 en hyperinflammatie liet geen voordeel zien van colchicine op de gecombineerde primaire uitkomstmaat voor verslechtering van de ziekte of dood. Daarom wordt bij opgenomen patiënten behandeling met colchicine om een COVID-19 infectie te behandelen, niet aangeraden.

Een Iraanse RCT bij 202 patiënten die zowel ambulante als opgenomen mochten zijn, toonde wel een voordeel van colchicine betreft klinische symptomatologie of de CT-thorax of op verbetering van dyspnoe. Echter, deze studie beïnvloedt bovengenoemd advies niet door forse methodologische beperkingen, waaronder de grote en ongelijk verdeelde 'lost to follow-up' en de bijzondere uitkomstmaten (Pourdowlat, 2022).

Advies

Colchicine wordt niet aangeraden als behandeling van patiënten met COVID-19.

5. Fluvoxamine

De sigma-1-receptor (S1R) bevindt zich op het endoplasmatisch reticulum en speelt een belangrijke rol in de regulatie van de proinflammatoire cytokineproductie. Fluvoxamine is een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) met een hoge affiniteit voor S1R (Nicol, 2020). In muizen lijkt fluvoxamine inflammatie te remmen en te beschermen tegen septische shock (Rosen, 2019). Daarnaast heeft fluvoxamine mogelijk ook een direct antiviraal effect en reguleert het de stolling (Sukhatme, 2021). Er zijn twee klinische studies beschikbaar naar het effect van fluvoxamine bij COVID-19.

De STOP COVID RCT van Lenze (2020) randomiseerde 152 ambulante patiënten met maximaal 7 dagen klachten van COVID-19, naar 3dd fluvoxamine 100 mg (n=80) of placebo (n=72) gedurende 15 dagen. Patiënten waren gemiddeld 46 jaar en het merendeel was vrouw (72%). De primaire uitkomstmaat van de studie was klinische achteruitgang binnen 15 dagen vanaf randomisatie, gedefinieerd als dyspnoe of opname in het ziekenhuis EN een zuurstof saturatie van minder dan 92% zonder zuurstof. Deze klinische achteruitgang werd minder vaak gezien in de fluvoxamine groep vergeleken met de placebogroep (0/80 versus 6/72, absoluut verschil 8,7%; 95% BI 1,8 tot 16,4%). Niemand overleed tijdens de studie. Een vervolgstudie, genaamd STOP COVID 2, werd voortijdig gestopt vanwege het ontbreken van een effect bij een tussentijdse analyse.

De TOGETHER trial (Reis, 2022) randomiseerde ambulante patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop van COVID-19 naar 2 dd fluvoxamine 100 mg (n=741) of placebo (n=756) gedurende 10 dagen. Deze arm van de trial werd vroegtijdig beëindigd vanwege aangetoonde superioriteit van fluvoxamine bij een tussentijdse analyse. De 1497 gerandomiseerde patiënten waren gemiddeld 50 jaar oud, 60% was vrouw en 6% was 1 of meer keer gevaccineerd tegen COVID-19. De primaire uitkomstmaat was bezoek van de spoedeisende hulp gedurende meer dan 6 uur of opname in een tertiair ziekenhuis binnen 28 dagen van randomisatie. Dit eindpunt werd minder vaak gehaald in de fluvoxamine groep vergeleken met de placebogroep (11% versus 16%, RR 0,68; 95% BI 0,52 tot 0,88). Als er alleen naar opname in het ziekenhuis werd gekeken was het verschil tussen de groepen niet significant verschillend (10% versus 13% in het voordeel van fluvoxamine). Ook de kans op overlijden was in het voordeel van fluvoxamine, al was dit ook niet statistisch significant (17/741 versus 25/756; OR 0,68, 95% BI 0,36 tot 1,27). Belangrijk in deze trial is dat de therapietrouw in beide groepen niet gelijk was: 74% in de fluvoxamine groep vergeleken met 82% in de placebogroep, waardoor de per-protocol analyses en een subgroep analyse een groter effect laten zien. De studie vermeldt dat het merendeel van de patiënten niet stopte vanwege bijwerkingen, al werden deze wel

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)
Versie 2.0, 1 juni 2023

iets vaker gezien in de fluvoxamine groep (niet statistisch significant verschillend). Een kleine Koreaanse trial met 52 opgenomen patiënten liet geen voordeel zien van fluvoxamine.

Advies

Fluvoxamine wordt op dit moment niet geadviseerd als behandeling van COVID-19.

NB: Ook de NIH-richtlijn concludeert dat er onvoldoende bewijs is om voor of tegen behandeling met fluvoxamine te adviseren en dat meer onderzoek eerst noodzakelijk is.

6. Toelichting medicamenteuze behandeling immuungecompromiteerde patiënten met antivirale middelen (toevoeging d.d. 1 juni 2023)

Tot op heden zijn er geen gepubliceerde en ge-peerreviewde gerandomiseerde klinische studies gevonden die specifiek de medicamenteuze behandeling van immuungecompromiteerde patiënten met COVID-19 onderzochten. Dit blijkt ook uit de resultaten die voortkomen uit de literatuurzoekstrategie van het kennisinstituut van de FMS tot 15 mei 2023. De volgende overwegingen voor de praktijk liggen daarom voor de hand:

Ambulante patiënten

Voor bepaalde groepen zeer kwetsbare ambulante patiënten (waaronder immuungecompromiteerde patiënten) kan, zoals hierboven beschreven, behandeling met nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid™) overwogen worden. In de betreffende studie werd dit middel toegediend ≤ 5 dagen na start klachten. Dit blijft het meest optimale moment om een antivirale behandeling te starten.

Bij ernstig immuundeficiënte patiënten, met een verwacht ernstig beloop van COVID-19, kan op theoretische gronden, en op individuele basis, worden overwogen om deze indicatietermijn enkele dagen te verlengen. Dit geldt ook nog als de betreffende patiënt (net) is/wordt opgenomen.

Opgenomen patiënten

In de afwezigheid van goede gerandomiseerde studies in deze populatie, of andere data die het nut duidelijk aantonen, kan het standaard gebruik van antivirale middelen, (remdesivir, nirmatrelvir-ritonavir, molnupiravir) inclusief convalescent plasma, bij langer opgenomen patiënten met COVID-19 niet geadviseerd worden. Het voorschrijven van deze middelen kan - zoals gebruikelijk - in bijzondere gevallen alsnog door lokale experts worden overwogen. Hierbij moeten nadrukkelijk ook de potentiële nadelen zoals bijwerkingen en interacties met andere medicamenten worden meegewogen. Bij voorkeur worden deze patiënten in studieverband behandeld.

Bijlage 1: Patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop

Het gaat om patiënten met een ernstige afweerstoornis die onder behandeling zijn bij een medisch specialist:

- na orgaantransplantatie;
- na beenmerg- of stamceltransplantatie (autoloog of allogeen)#;
- patiënten die behandeling voor een kwaadaardige hematologische aandoening ondergaan of recent hebben ondergaan, waaronder CAR-T-cel therapie#;
- alle patiënten met een hematologische maligniteit waarvan bekend is dat dit geassocieerd is met ernstige immunodeficiëntie (bijv. chronische lymfatische leukemie, multiple myeloom, ziekte van Waldenström)#;
- alle kankerpatiënten (solide tumoren) die minder dan 3 maanden voor hun COVID-19 vaccinaties chemotherapie en/of immune checkpoint inhibitors toegediend kregen;
- personen met primaire immunodeficiëntie waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt (volgens gedefinieerde lijst met indicaties door de Nederlandse Internisten Vereniging);
- patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - B-cel depletende medicatie: anti-CD20 therapie, zoals Rituximab, Ocrelizumab;
 - sterk lymfopenie-inducerende medicatie: fingolimod (of soortgelijke S1P agonisten), cyclofosfamide (zowel pulsen als hoog oraal); mycofenolaat mofetil in combinatie met langdurig gebruik van 1 of meerdere andere immunosuppressiva.

#: indien hiervoor onder behandeling of in de afgelopen 2 jaar hiervoor onder behandeling geweest.

##: i.v.m. een contra-indicatie voor nirmatrelvir/ritonavir bij een slechte nierfunctie zijn (1) nierpatiënten met een eGFR<30 ml/min én immunosuppressiva, en (2) dialysepatiënten, niet opgenomen in deze lijst.

Naast het advies voor het gebruik bij bovenstaande patiëntengroepen, kan het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir ook overwogen worden bij een kleine groep niet-zwangere volwassen patiënten met:

- een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop ten gevolge van co-morbiditeit of conditie (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen of patiënten met een ernstige cardiale of pulmonale aandoening)

EN

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)
Versie 2.0, 1 juni 2023

- klachten die ≤ 5 dagen bestaan,

EN

- verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn, dat wil zeggen ongevaccineerd en COVID-19 niet doorgemaakt

Let op interacties van nirmatrelvir/ritonavir met comedicaatie en overleg zo nodig laagdrempelig met een apotheker of internist. Neem de relevante interacties en de risicofactoren voor een ernstig beloop mee in de afweging om nirmatrelvir/ritonavir voor te schrijven.

Bespreek de voor- en nadelen met de patiënt: de combinatie nirmatrelvir/ritonavir verlaagt mogelijk de kans op ziekenhuisopname of overlijden; nadelen zijn bijwerkingen zoals dysgeusie (smaakstoornis) en misselijkheid, de zeer beperkte gegevens over de veiligheid en de potentieel relevante interacties met andere medicijnen.

Dit deel van het advies is afgestemd met-, en komt overeen met het door de NHG gegeven advies voor het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir in ambulante patiënten.

Bijlage 2: Totstandkoming addendum (flexibele deel) Richtlijn medicamenteuze behandeling COVID-19

Bij aanvang van de pandemie in 2020 was het onduidelijk of bestaande of nieuwe medicijnen een relevante bijdrage konden leveren aan het herstel van patiënten geïnfecteerd met het SARS-CoV-2. Vandaar dat door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) eind februari 2020 werd aangevangen met de eerste versie van de leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2)', welke begin maart 2020 online beschikbaar werd gesteld op de website van de SWAB (<https://swab.nl/nl/covid-19>). Sindsdien werd het adviesdocument op wekelijkse basis gereviseerd en indien nodig op basis van nieuwe publicaties van onderzoek aangepast. Het initiatief en de coördinatie hiertoe werden genomen door de SWAB Leidraadcommissie, ondersteund door het kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten en een brede klankbordgroep waarbinnen de betrokken specialisten(verenigingen) zijn vertegenwoordigd. In september 2021 is gestart met het doorontwikkelen van de leidraad naar richtlijnmodules. Daarbij werden de modules ook tegengelezen en van commentaar voorzien door het 'Expertiseteam Behandeling COVID-19'.

De richtlijnmodules betreffende de medicamenteuze behandeling zijn gepubliceerd op de richtlijndatabase. Deze modules worden aangevuld met dit flexibel gedeelte. Dit gedeelte is noodzakelijk en zal de adviezen weergeven betreffende behandelingen waarvan het onderliggend bewijs voor effectiviteit op dit moment nog niet goed is uitgekristalliseerd en/of op korte termijn vermoedelijk zal wijzigen. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld de nieuwe orale virusremmers en een aantal nieuw geregistreerde monoklonale antistoffen gericht op het receptorbindend domein van het SARS-CoV-2. Dit flexibele gedeelte zal regelmatig herzien worden op dezelfde wijze waarop de leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19' werd bijgehouden. D.w.z. dat de werkgroep adviezen bijhoudt, welke worden tegengelezen door het COVID-19 expertiseteam Behandeling. Dit wijkt af van de standaard werkwijze voor richtlijnmodules, maar wordt als noodzakelijk geacht om de adviezen in het flexibele gedeelte up-to-date te houden nu de besmettingen weer oplopen. Op deze manier zijn alle adviezen over de behandeling van COVID-19 op dezelfde plek te vinden.

Referenties

Alemaný A, Millat-Martinez P, Corbacho-Monné M, Malchair P, Ouchi D, Ruiz-Comellas A, Ramírez-Morros A, Rodríguez Codina J, Amado Simon R, Videla S, Costes G, Capdevila-Jáuregui M, Torrano-Soler P, San José A, Bonet Papell G, Puig J, Otero A, Ruibal Suarez JC, Zarauza Pellejero A, Llopis Roca F, Rodríguez Cortez O, García García V, Vidal-Alaball J, Millan A, Contreras E, Grifols JR, Ancochea À, Galvan-Femenia I, Piccolo Ferreira F, Bonet M, Cantoni J, Prat N, Ara J, Forcada Arcarons A, Farré M, Pradenas E, Blanco J, Àngel Rodríguez-Arias M, Fernández Rivas G, Marks M, Bassat Q, Blanco I, Baro B, Clotet B, Mitjà O; CONV-ERT Group. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):278-288. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00545-2. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35150610; PMCID: PMC8828369.

Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, Hayden FG, Fowler R, Bouchama A, Shindo N, Al-Khairy K, Carson G, Taha Y, Sadat M, Alahmadi M. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2016 Sep;22(9):1554-61. doi: 10.3201/eid2209.151164. PMID: 27532807; PMCID: PMC4994343.

Bégin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, Zeller MP, Beaudoin-Bussièeres G, Amorim L, Bazin R, Loftsgard KC, Carl R, Chassé M, Cushing MM, Daneman N, Devine DV, Dumaresq J, Fergusson DA, Gabe C, Glesby MJ, Li N, Liu Y, McGeer A, Robitaille N, Sachais BS, Scales DC, Schwartz L, Shehata N, Turgeon AF, Wood H, Zarychanski R, Finzi A; CONCOR-1 Study Group, Arnold DM. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med.* 2021 Nov;27(11):2012-2024. doi: 10.1038/s41591-021-01488-2. Epub 2021 Sep 9. Erratum in: *Nat Med.* 2022 Jan;28(1):212. PMID: 34504336; PMCID: PMC8604729.

Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jan;24(1):44-6. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9. PMID: 15616839; PMCID: PMC7088355.

Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)
Versie 2.0, 1 juni 2023

Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, Stalenhoef-Schukken JE, Dofferhoff A, Ludwig I, Koster A, Hassing RJ, Bos JC, van Pottelberge GR, Vlasveld IN, Ammerlaan HSM, van Leeuwen-Segarceanu EM, Miedema J, van der Eerden M, Schrama TJ, Papageorgiou G, Te Boekhorst P, Swaneveld FH, Mueller YM, Schreurs MWJ, van Kampen JJA, Rockx B, Okba NMA, Katsikis PD, Koopmans MPG, Haagmans BL, Rokx C, Rijnders BJA. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2021 May 27;12(1):3189. doi: 10.1038/s41467-021-23469-2. PMID: 34045486; PMCID: PMC8160346.

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172054; PMCID: PMC8908851.

Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688.

Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, El Kassar N, Foster LD, Hah JM, Jaiswal S, Kaplan A, Lowell E, McDyer JF, Quinn J, Triulzi DJ, Van Huysen C, Stevenson VLW, Yadav K, Jones CW, Kea B, Burnett A, Reynolds JC, Greineder CF, Haas NL, Beiser DG, Silbergleit R, Barsan W, Callaway CW; SIREN-C3PO Investigators. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1951-1960. doi: 10.1056/NEJMoa2103784. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34407339; PMCID: PMC8385553.

Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Flvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With

Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300. doi: 10.1001/jama.2020.22760. PMID: 33180097; PMCID: PMC7662481.

Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K, Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35443106; PMCID: PMC9069994.

Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M, Rondan A, Lescano G, Cruz P, Ritou Y, Fernández Viña V, Álvarez Paggi D, Esperante S, Ferreti A, Ofman G, Ciganda Á, Rodríguez R, Lantos J, Valentini R, Itcovici N, Hintze A, Oyarvide ML, Etchegaray C, Neira A, Name I, Alfonso J, López Castelo R, Caruso G, Rapelius S, Alvez F, Etchenique F, Dimase F, Alvarez D, Aranda SS, Sánchez Yanotti C, De Luca J, Jares Baglivo S, Laudanno S, Nowogrodzki F, Larrea R, Silveyra M, Leberzstein G, Debonis A, Molinos J, González M, Perez E, Kreplak N, Pastor Argüello S, Gibbons L, Althabe F, Bergel E, Polack FP; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406353; PMCID: PMC7793608.

Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, Kim K, Campos JAS, Arends RH, Brodek BH, Brooks D, Garbes P, Jimenez J, Koh GCKW, Padilla KW, Streicher K, Viani RM, Alagappan V, Pangalos MN, Esser MT; TACKLE study group. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022 Oct;10(10):985-996. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688164; PMCID: PMC9173721.

Nicol GE, Karp JF, Reiersen AM, Zorumski CF, Lenze EJ. "What Were You Before the War?" Repurposing Psychiatry During the COVID-19 Pandemic. *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 7;81(3):20com13373. doi: 10.4088/JCP.20com13373. PMID: 32271506.

Pascual-Figal DA, Roura-Piloto AE, Moral-Escudero E, Bernal E, Albendín-Iglesias H, Pérez-Martínez MT, Noguera-Velasco JA, Cebreiros-López I, Hernández-Vicente Á, Vázquez-Andrés D, Sánchez-Pérez C, Khan A, Sánchez-Cabo F, García-Vázquez E; COL-COVID Investigators. Colchicine in Recently Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Controlled Trial (COL-COVID). *Int J Gen Med*. 2021 Sep 11;14:5517-5526. doi: 10.2147/IJGM.S329810. PMID: 34539185; PMCID: PMC8445096.

Pourdowlat G, Saghafi F, Mozafari A, Sahebnasagh A, Abedini A, Nabi Meybodi M, Salehi Nezamabadi A, Mousavinasab SR, Kiani A, Raji H, Soltani N, Gholmzadeh Baeis M, Eidani E, Sadeghi Yakhdani A, Movaseghi F, Habtemariam S, Akhoundi Meybodi Z, Gholinataj Jelodar M. Efficacy and safety of colchicine treatment in patients with COVID-19: A prospective, multicenter, randomized clinical trial. *Phytother Res*. 2022 Feb;36(2):891-898. doi: 10.1002/ptr.7319. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35107188.

^aRECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1419-1426. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34672950; PMCID: PMC8523117.

RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7. Epub 2021 May 14. PMID: 34000257; PMCID: PMC8121538.

Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, de Souza Campos VH, Nogueira AMR, de Almeida APFG, Callegari ED, de Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Harari O, Forrest JI, Ruton H, Sprague S, McKay P, Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)
Versie 2.0, 1 juni 2023

Glushchenko AV, Rayner CR, Lenze EJ, Reiersen AM, Guyatt GH, Mills EJ; TOGETHER investigators. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Jan;10(1):e42-e51. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4. Epub 2021 Oct 28. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2022 Apr;10(4):e481. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2022 Sep;10(9):e1246. PMID: 34717820; PMCID: PMC8550952.

Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, Gaultier A. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 6;11(478):eaau5266. doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266. Erratum in: *Sci Transl Med*. 2019 Mar 27;11(485): PMID: 30728287; PMCID: PMC6936250.

Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, Ng MH, Chan P, Cheng G, Sung JJ. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jul;10(7):676-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x. PMID: 15214887; PMCID: PMC7129386.

Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 20;12:652688. doi: 10.3389/fphar.2021.652688. PMID: 33959018; PMCID: PMC8094534.

Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Halfmann P, Watanabe S, Maeda K, Imai M, Mitsuya H, Ohmagari N, Takeda M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1475-1477. doi: 10.1056/NEJMc2201933. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263535; PMCID: PMC8929374.

Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, Lopez-Sendon J, da Luz P, Verret L, Audet S, Dupuis J, Denault A, Pelletier M, Tessier PA, Samson S, Fortin D, Tardif JD, Busseuil D, Goulet E, Lacoste C, Dubois A, Joshi AY, Waters DD, Hsue P, Lepor NE, Lesage F, Sainturel N, Roy-Addendum medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (flexibel deel)
Versie 2.0, 1 juni 2023

Clavel E, Bassevitch Z, Orfanos A, Stamatescu G, Grégoire JC, Busque L, Lavallée C, Héту PO, Paquette JS, Deftereos SG, Levesque S, Cossette M, Nozza A, Chabot-Blanchet M, Dubé MP, Guertin MC, Boivin G; COLCORONA Investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):924-932. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8. Epub 2021 May 27. PMID: 34051877; PMCID: PMC8159193.

Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, McVerry BJ, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Arnold DM, Beane A, Bégin P, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Birchall JE, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buxton M, Callum JL, Chassé M, Cheng AC, Cove ME, Daly J, Derde L, Detry MA, De Jong M, Evans A, Fergusson DA, Fish M, Fitzgerald M, Foley C, Goossens H, Gordon AC, Gosbell IB, Green C, Haniffa R, Harvala H, Higgins AM, Hills TE, Hoad VC, Horvat C, Huang DT, Hudson CL, Ichihara N, Laing E, Lamikanra AA, Lamontagne F, Lawler PR, Linstrum K, Litton E, Lorenzi E, MacLennan S, Marshall J, McAuley DF, McDyer JF, McGlothlin A, McGuinness S, Miflin G, Montgomery S, Mouncey PR, Murthy S, Nichol A, Parke R, Parker JC, Priddee N, Purcell DFJ, Reyes LF, Richardson P, Robitaille N, Rowan KM, Rynne J, Saito H, Santos M, Saunders CT, Serpa Neto A, Seymour CW, Silversides JA, Tinmouth AA, Triulzi DJ, Turner AM, van de Veerdonk F, Walsh TS, Wood EM, Berry S, Lewis RJ, Menon DK, McArthur C, Zarychanski R, Angus DC, Webb SA, Roberts DJ, Shankar-Hari M. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1690-1702. doi: 10.1001/jama.2021.18178. PMID: 34606578; PMCID: PMC8491132.