

Samenvatting van de adviezen over medicamenteuze behandeling van COVID-19

Mild Geen opnameindicatie, geen extra zuurstofbehoefte	<ul style="list-style-type: none">• Geen behandeling geïndiceerd• Voor advies inhalatie corticosteroiden: zie NHG richtlijn <p>Bij risicofactoren voor een ernstig beloop*:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg 2dd gedurende 5 dagen
Matig ernstig Opnameindicatie verpleegafdeling en extra zuurstoftoediening noodzakelijk	<ul style="list-style-type: none">• Dexamethason 6 mg i.v. of per os voor een duur van maximaal 10 dagen <p>Bij verslechtering ondanks dexamethason en ≥ 6 L O₂ en CRP ≥ 75 en longinflammatie als meest aannemelijke verklaring: toevoegen van tocilizumab</p> <ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab 600 mg eenmalig i.v. (alternatief Sarilumab 400 mg eenmalig i.v. of baricitinib 4 mg 1dd gedurende 14 dagen, staken bij ontslag)
Zeer ernstig Opnameindicatie MC of IC voor respiratoire ondersteuning	<ul style="list-style-type: none">• Dexamethason 6 mg i.v. of per os voor een duur van maximaal 10 dagen <p>Binnen 24 uur na start Optiflow, non-invasieve beademing of mechanische beademing: toevoegen van tocilizumab, indien nog niet eerder gestart</p> <ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab 600 mg eenmalig i.v. (alternatief Sarilumab 400 mg eenmalig i.v. of baricitinib 4 mg dagelijks gedurende 14 dagen, staken bij ontslag)

Figuur 1. Aanbevelingen voor toepassing van antivirale en anti-inflammatoire therapie voor de behandeling van COVID-19. Deze samenvatting bevat de conclusies van de verschillende modules uit de richtlijn EN de conclusies uit het flexibele deel. Dit [flexibel onderdeel](#) volgt de methodiek van de eerdere leidraad. Hierin vindt u adviezen over de behandeling van COVID-19 die op regelmatige basis herzien worden.

Patiënten met milde symptomen (geen additionele zuurstofbehoefte): Gezien het milde beloop bij de grote meerderheid van geïnfecteerde personen, wordt aanbevolen bij milde klachten en ontbreken van hypoxemie (lage saturatie) bij bewezen COVID-19 om 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. Bij ambulante patiënten zijn inhalatiecorticosteroiden in een aantal studies onderzocht. In de [NHG standaard](#) is het huidige advies voor huisartsen te vinden. Bij patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop kan antivirale therapie middels nirmatrelvir/ritonavir overwogen worden, als zij maximaal 5 dagen klachten hebben en potentieel gevaarlijke interacties kunnen worden voorkomen. Zie de betreffende tekst in het flexibele deel voor aanwijzingen bij de indicatiestelling.

Matig ernstig of zeer ernstig zieke patiënten: Bij respiratoire klachten en toegenomen zuurstofbehoefte wordt aanbevolen bij opgenomen patiënten te starten met dexamethason 6 mg 1dd i.v. of per os gedurende maximaal 10 dagen, naast het aanbieden van optimale 'supportive care'. Daarnaast bestaat er een indicatie om een andere immuunmodulator voor te schrijven bij patiënten die reeds zijn gestart met dexamethason **en** een CRP ≥ 75 mg/L **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** bijv.: longembolieën of bacteriële pneumonie). Hierbij heeft de IL-6 remmer tocilizumab 600 mg eenmalig i.v. de voorkeur aangezien hiervoor het sterkste bewijs is. Als alternatief bij schaarste kunnen sarilumab 400 mg eenmalig i.v. (IL-6 remmer) of baricitinib 4 mg (JAK-remmer) dagelijks gedurende 14 dagen (staken bij ontslag) overwogen worden.

Rationale van de adviezen

Het ziektebeeld dat veroorzaakt wordt door het virus SARS-CoV-2 wordt COVID-19 genoemd. Bij aanvang van de pandemie was het onduidelijk of bestaande of nieuwe medicijnen een relevante bijdrage konden leveren aan het herstel van patiënten met COVID-19. Inmiddels zijn er vele studies verschenen die therapeutische opties voor COVID-19 onderzochten. Optimale supportieve zorg is eveneens een essentiële interventie bij de behandeling van patiënten met COVID-19, zoals dat in de klinische centra is geprotocolleerd voor opgenomen patiënten en in richtlijnen is opgesteld.

Daarnaast toonde een groot gerandomiseerd onderzoek uit 2020 als eerste aan dat dexamethason bij opgenomen patiënten met (matig) 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 daarna.

Voor IL-6 remming is inmiddels additionele mortaliteitswinst (bij tegelijkertijd gebruik van dexamethason) aangetoond indien toegediend wordt bij patiënten met respiratoire insufficiëntie. De tijdige toediening van IL-6 remming is eveneens van belang. Bij patiënten gestart met dexamethason **en** een CRP ≥ 75 mg/L **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** bijv.: longembolieën of bacteriële pneumonie) kan toevoegen van een IL-6 remmer (in het bijzonder tocilizumab) kans op overleving verbeteren. Dit advies is gebaseerd op basis van data uit meerdere grote gerandomiseerde studies voor tocilizumab.

Als alternatieven voor tocilizumab kunnen sarilumab (ook een IL-6 remmer) of baricitinib (een JAK-remmer) overwogen worden. Beide alternatieven laten in gerandomiseerde klinische studies een voordeel zien op de mortaliteit, al is de kracht van het bewijs minder sterk dan bij tocilizumab. Om deze reden worden deze middelen nu als alternatief geadviseerd.

Uit enkele kleinere RCTs is data beschikbaar gekomen over winst op klinische eindpunten met een IL-1 receptor antagonist (anakinra) en anti-IL1-antilichaam (canakinumab), waarbij meestal ook corticosteroïden werden toegediend. Echter, dit bewijs is niet zo sterk als bij IL-6 remmers en JAK-remmers en ook optimale de timing van de behandeling is nog onduidelijk. Dit advies kan op termijn veranderen als er duidelijkheid komt dat er voor specifieke patiëntencategorieën meer voordeel bereikt kan worden met IL-1 remming dan met corticosteroïden en tocilizumab (of de alternatieven hiervoor).

Door observationele 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-1, MERS-CoV) initieel gedacht werd dat dit medicamenteuze behandelopties bij COVID-19 waren. Er is geen plaats in de behandeling van COVID-19 voor off-label gebruik van hydroxychloroquine, chloroquine, ivermectine, vitamine C en vitamine D als behandeling van COVID-19.

Ook de effectiviteit van remdesivir is inmiddels onderzocht in meerdere grote gerandomiseerde studies. Eén gepubliceerde placebo-gecontroleerde RCT (ACTT1) liet beperkt bewijs zien voor klinische effectiviteit (verkorting opnameduur en sneller klinisch herstel). De overige gerandomiseerde studies bevestigen dit effect niet en geen van de studies laat een overtuigende winst zien op harde klinische eindpunten zoals mortaliteit. Daarnaast is geen antiviraal effect bij deze patiënten aangetoond. Voor beperkte klinische effecten die door sommige studies of meta-analyses werden gemeld, geldt dat de doelmatigheid van het gebruik van remdesivir in de huidige situatie (nieuwe varianten van het virus, de verkregen immuniteit in de populatie en de tegenwoordige standaardbehandeling met dexamethason en IL-6-remmers) te beperkt zal zijn. Er is daarom momenteel geen plaats voor remdesivir in de standaardbehandeling van COVID-19 in Nederland.

Specifieke adviezen voor kinderen of zwangeren.

Kinderen: Het is 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 bewijs dat COVID-19 zelden met complicaties gepaard gaat. Dat zou

pleiten voor terughoudendheid voor het voorschrijven van corticosteroïden bij minder zieke kinderen (niet op IC opgenomen).

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 van tevoren 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 à terme periode wanneer dexamethason geïndiceerd kan zijn t.b.v. foetale longrijping. Breng in alle gevallen de gynaecoloog en neonatoloog op de hoogte van de opname en overleg vooraf over de voorgestelde behandeling.

Tocilizumab is het eerste keus middel voor de behandeling van COVID-19 positieve zwangere of lacterende vrouwen indien zij volgens de richtlijn voor anti-IL-6 therapie in aanmerking komen. De indicatiestelling en dosering van tocilizumab gebeurt idealiter in multidisciplinair teamverband waarvan tenminste een longarts en/of internist-infectioloog en/of intensivist en perinatoloog deel uit maken. Alhoewel zwangere en lacterende vrouwen ondervertegenwoordigd waren in studies, zijn er op dit moment geen aanwijzingen dat tocilizumab teratogeen of foetotoxisch is. De excretie van tocilizumab in moedermelk is laag. Na toediening van elke immuunmodulator in de zwangerschap in verband met COVID-19, zoals tocilizumab, dient kort na de geboorte een kinderarts in consult gevraagd te worden, ook al vindt de bevalling niet direct plaats. Na het gebruik van tocilizumab moet een bloedbeeld worden bepaald bij de neonaat, omdat infectiediagnostiek bij de neonaat minder goed te interpreteren kan zijn. Ook worden vaccinaties bij de pasgeborene met een levend vaccin in het eerste levensjaar afgeraden.

Aanvulling op de richtlijn

De behandeling van COVID-19 is onderhevig aan verandering door een grote hoeveelheid studies die over dit onderwerp gepubliceerd worden. Naast de 9 modules van deze richtlijn over de medicamenteuze behandeling is er daarom een flexibel addendum aan de richtlijn toegevoegd. Dit [flexibel onderdeel](#) volgt de methodiek van de eerdere leidraad. Hierin vindt u adviezen over de behandeling van COVID-19 die op regelmatige basis herzien zal worden.

Op dit moment levert dit onderdeel de volgende adviezen als toevoeging aan de richtlijn:

<u>Middel</u>	<u>Advies</u>
<u>Orale virusremmers</u>	
- Molnupiravir	Molnupiravir wordt op dit moment niet geadviseerd als behandeling van COVID-19.
- Nirmatrelvir/ritonavir	Bij patiënten met een zeer hoog risico* op een ernstig beloop, en maximaal 5 dagen klachten, kan behandeling in de ambulante setting worden overwogen, mits potentieel gevaarlijke interacties met andere geneesmiddelen voorkomen kunnen worden. Een van de factoren die meegewogen kan worden in de keuze om wel te behandelen is het ontbreken van antistoffen tegen SARS-CoV-2. Behandeling van gehospitaliseerde patiënten met nirmatrelvir/ritonavir in deze setting wordt niet standaard aanbevolen.
<u>Monoklonale antistoffen</u>	
- Casirivimab/imdevimab	Casirivimab/imdevimab wordt niet geadviseerd als behandeling van COVID-19, gegeven de tegenwoordig voorkomende virusvarianten van SARS-CoV-2
- Sotrovimab	Sotrovimab wordt niet geadviseerd als behandeling van COVID-19, gegeven de tegenwoordig voorkomende virusvarianten van SARS-CoV-2
- Tixagevimab/Cilgavimab	Tixagevimab/Cilgavimab wordt niet geadviseerd als behandeling van COVID-19, gegeven de tegenwoordig voorkomende virusvarianten van SARS-CoV-2

<u>Convalescent plasma</u>	Convalescent plasma wordt niet geadviseerd als behandeling van COVID-19. De toediening van CP bij patiënten met een afweerstoornis (zonder eigen antistofproductie) zou op theoretische gronden wel een voordeel kunnen bieden. In immuungecompromiteerde patiënten is momenteel onvoldoende bewijs om voor of tegen het gebruik van CP te adviseren.
<u>Colchicine</u>	Colchicine wordt op dit moment niet geadviseerd als behandeling van COVID-19.
<u>Fluvoxamine</u>	Fluvoxamine wordt op dit moment niet geadviseerd als behandeling van COVID-19.

*zie bijlage 1 van het addendum op de richtlijn voor een beschrijving van deze groepen patiënten.

Indien overwogen wordt antivirale of immuunmodulerende medicatie of plasmatherapie toe te dienen aan patiënten met COVID-19, die niet beschreven wordt in de modules van de richtlijn of in het flexibele deel, dan dient dit bij voorkeur te gebeuren via inclusie in een wetenschappelijk klinisch onderzoek.

Tromboseprofylaxe

Op deze pagina zijn de adviezen voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 samengevat. Zie de adviezen ten aanzien van tromboseprofylaxe verwijzen wij naar de module [Tromboseprofylaxe bij COVID-19](#).

Laatste updates (addenda)