

Behandeling coronavirus: update januari 2020

(10)(2e) (infectioloog RIVM) en (10)(2e) (viroloog LUMC) Jan 2020

Introductie

Voor coronavirus-infecties bestaat geen geregistreerde behandeling. Wel is er in kleine onderzoeken bij personen met een infectie met SARS en MERS-CoV geprobeerd te behandelen met een aantal antivirale middelen op experimentele basis. De uitkomsten hiervan zijn niet te gebruiken voor een solide onderbouwing voor therapeutisch advies vanwege de kleine aantallen, wisselende combinaties van middelen en heterogeniteit van de patiëntengroep en gerapporteerde uitkomsten. Dat er gekozen werd voor deze middelen is wel rationeel, omdat de onderbouwing voor het gebruik van deze antivirale middelen is gebaseerd op in vitro testen en beperkte proeven in dieren.

In dit overzicht worden de beschikbare data samengevat om daarmee tot een therapiekeuze te kunnen komen (Biegel, Antiviral Res. 2019).

Ribavirine plus Interferon-alpha 2b

Ribavirine (tabletten) werd 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 α 2b heeft bij rhesusapen geleid tot daling van virale lading en toonde partieel effect bij preventie van pneumonie in vergelijking met onbehandelde controle apen (Falzarano et al., 2013). Bij de mens is dit effect bij MERS-CoV niet consistent aangetoond:

- Al Ghamdi BMC Inf Dis, 2016: naast ribavirine (19/51 (37.5%) kregen 23/51 (45.1 %) interferon beta; 8 (15.7 %) interferon alfa; of 8 (15.7 %) mycofenolaat mofetil, waarvan 7 in combinatie met interferon beta. In de multivariate analyse bleek geen enkele vorm van antivirale behandeling geassocieerd met overleving.
- Al-Tawfiq, Int J Infect Dis, 2014: vijf patiënten die behandeld werden met interferon- α 2b en ribavirine en allemaal overleden.
- Omrani, Lancet Inf Dis, 2014: 20 patiënten kregen ribavirine gedurende 8-10 dagen en subcutaan pegylated interferon alfa-2a (180 μ g 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%).
- Shalhoub, J Antimicrob Chemother. 2015: mortaliteit bij patiënten die ribavirine in combinatie met interferon-alfa2a kregen was 85% (11/13), terwijl deze 64% (7/11) in patiënten die ribavirine met IFN- β 1a kregen (P=0.24).
- Arabi, Am J Resp Crit Care Med 2017: deze grotere trial, waarbij 142 patiënten met ribavirine plus/min interferon werden vergeleken met 188 patiënten zonder antivirale behandeling, liet geen invloed zien van behandeling van ribavirine in combinatie met interferon op de mortaliteit op dag 28.

De gebruikte dosis ribavirine die replicatie van MERS-CoV zou remmen, leidt tot frequente bijwerkingen (Hart et al., 2014). Bovendien is de vereiste concentratie die leidt tot remming van virusreplicatie in vitro niet te bereiken met toediening in de mens (Hart, J. Gen. Virol, 2014)(Chan, J. Infect. 2013).

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 Multiple Sclerose en werkt als immuunmodulator.
- Interferon γ wordt door lymfocyten geproduceerd en activeert fagocyten. Het is geregistreerd voor chronische granulomateuze ziekte en maligne osteopetrosis. .

In vitro onderzoek toont aan dat interferon-beta op apencellen effectief is tegen MERS-CoV (Chan et al., 2013; Hart et al., 2014). In vitro onderzoek bij apencellen bij MERS-CoV toont aan dat IFN- β 1b de meeste in vitro virale replicatie remt, met beter biologische beschikbaarheid IFN- α 2a, IFN- α 2b of IFN- β 1a (Hart, J. Gen. Virol, 2014)(Chan, J. Infect. 2013). In de bovengenoemde retrospectieve case-series bleek ook dat IFN- α 2a, IFN- α 2b of IFN- β 1a in combinatie met ribavirine (dat zelf dus weinig antivirale activiteit heeft bij deze doseringen in de mens) geen duidelijk voordeel bieden bij patiënten met MERS-CoV.

Lopinavir/ritonavir

De hiv-protease remmer lopinavir/ritonavir wordt nog maar zeer beperkt gebruikt bij hiv-behandeling, behalve bij kinderen, waar de mogelijkheid lopinavir/ritonavir als oplossing toe te dienen toedieningsgemak heeft ten opzichte van tabletten. Het is jaren gebruikt als hiv-remmer en heeft een bekend bijwerkingenpatroon, zonder veel ernstige bijwerkingen bij volwassenen.

In vitro onderzoek naar antivirale activiteit van lopinavir tegen MERS-CoV zijn niet eenduidig, omdat zowel remmende activiteit als afwezige activiteit werd gemeld (Chan et al., 2013; de Wilde et al., 2014).

Lopinavir plus interferon α gaf afname van gewichtsverlies, klinische verbetering, lagere virale titers bij MERS-CoV infected penseelapen (*marmosets*) (Chan et al., 2015; Chu et al., 2004; de Wilde et al., 2013).

SARS: De combinatie van lopinavir/ritonavir plus ribavirine is gebruikt bij 41 patiënten met SARS, waarbij ten opzichte van historische controles die met monotherapie ribavirine waren behandeld, minder ARDS en/of dood optrad 21 dagen na start van symptomen (2.4% versus 28.8%, $p = 0.001$) (Chu, Thorax, 2004).

MERS-CoV:

- In Zuid-Korea is een casus behandeld met lopinavir/ritonavir in combinatie met ribavirin en interferon-alfa 2a, waarbij deze overleefde (Kim, Antivir Ther. 2016)
- In Griekenland is een casus behandeld met lopinavir/ritonavir, interferon en ribavirine, dat op dag 13 van ziekte was gestart. Ondanks dat plasma MERS-CoV 2 dagen na start behandeling negatief werd, bleef virus RNA in de luchtwegen aanwezig gedurende 4 weken en de persoon overleed (Spanakis, Int J Antimicrob Agents. 2014).
- Tijdens de uitbraak in Zuid-Korea werden 14 patiënten behandeld met pegylated interferon-alfa, ribavirine en lopinavir/ritonavir, maar data over effect onbreekt (Min, Sci Rep. 2016).

Lopinavir/ritonavir plus interferon β -1b wordt nu gebruikt in een onderzoek naar behandeling van MERS-CoV (MIRACLE trial NCT02845843) (Arabi et al., 2018a). De gebruikte dosering is:

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

Monoklonale antilichamen

Humane antistoffen gaven geen afname van ernst van ziekte in diervormen, wat waarschijnlijk komt door lage concentraties antistoffen (Cockrell et al., 2016). Er loopt nog een onderzoek met SAB-301 naar klinische effectiviteit (Beigel et al., 2018; Luke et al., 2016).

Remdesivir

De nucleotide analoog remdesivir (Gilead) heeft activiteit tegen Ebola en coronavirussen.

Activiteit tegen Ebola is aangetoond in vitro en bij apen, zodat deze nucleotide analoog 1 van de 4 armen was in de PALM Trial in DRC, waarbij de dosering werd gebruikt bij volwassenen van eenmalig een oplaaddosis van 200 mg i.v., gevolgd door 9 dagen 100 mg per dag i.v. Mortaliteit bij remdesivir was hoger dan in twee andere armen, maar omdat er geen placebo arm was meegenomen, is niet bekend of er in het geheel geen therapeutisch effect bij de mens aanwezig is in deze dosering.

Bij coronavirussen is antivirale activiteit in diervormen aangetoond: zowel profylactische als 24 uur na infectie is aangetoond dat virale lading met 2 of meer log afneemt op dag 4-5 (Sheahan, Sci. Transl. Med 2017). Bij in-vitro onderzoek bij humane longcellijnen was er activiteit tegen SARS- en MERS-CoV (Sheahan, Sci. Transl. Med., 2017).

In een muizenmodel (Cockrell Nat Commun 2020) met start van behandeling 24 uur naar blootstelling bleek lopinavir/ritonavir plus interferon-beta virus replicatie niet te remmen, terwijl remdesivir 3 log reductie van virustiters opleverde.

Veiligheidsdata uit fase 1 onderzoek is nog niet gepubliceerd.

Overige therapeutische overwegingen

Gebruik van corticosteroiden

Bij onderzoek bij ICU patiënten met MERS-CoV verlengen corticosteroiden (hydrocortison 200-400 mg per dag) de virale uitscheiding (Arabi, Am J Respir Crit Care Med. 2018). Bij ernstig zieke IC patiënten worden vaak corticosteroiden voorgeschreven, maar dat verlengt dus de periode van mogelijke nosocomiale transmissierisico's. Dit effect van corticosteroiden op een vertraagde virale klaring is ook al eerder aangetoond bij SARS (Lee, J Clin Virol 2004). Bovendien is er weinig bewijs dat mortaliteit afneemt bij SARS door corticosteroiden; aannemelijker is het dat er slechts negatieve effecten zijn (Stockman, PLoS Med 2006).

Conclusie

Indien er grote genotypische en fenotypische overeenkomsten blijken zijn tussen het 2019-nCoV en de andere twee coronavirussen MERS-CoV en SARS, is het waarschijnlijk dat therapeutische opties voor deze drie verschillende coronavirussen overeenkomstig zijn qua aangrijpingspunt en dosering. Ribavirine in combinatie met IFN- α 2a, IFN- α 2b of IFN- β 1a is geen optie gezien ontbrekende rationale bij deze doseringen en gebrek aan consistent bewezen effect op MERS-CoV.

De eerste keus zou nu zijn behandeling met lopinavir/ritonavir in combinatie met interferon-beta 1b volgens het MIRACLE protocol (Figure 1, Arabi, *Trials*. 2018), wat nu ook gestart is door Chinese artsen in Wuhan (Huang, *Lancet* 2020). Alhoewel het bewijs voor antivirale activiteit van lopinavir niet zeer sterk is en lager is dan interferon-beta, zijn beide medicijnen nu voorradig in Nederland. Anderzijds lijkt remdesivir een zeer goed experimenteel alternatief gezien in vitro data en effect in dierstudies bij therapeutisch gebruik. Dosering en duur van behandeling bij de mens zijn echter onbekend. Mogelijkerwijs zou de dosering van de PALM-trial bij Ebola behandeling gehanteerd kunnen worden. Over de toegang tot therapie en beschikbaarheid van doses in Nederland of Europa is echter nu nog niets bekend.

Referenties

1. M.L. Agostini, E.L. Andres, A.C. Sims, R.L. Graham, T.P. Sheahan, X. Lu, E.C. Smith, J.B. Case, J.Y. Feng, R. Jordan, A.S. Ray, T. Cihlar, D. Siegel, R.L. Mackman, M.O. Clarke, R.S. Baric, M.R. Denison Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease *mBio*, 9 (2018)
2. M. Al Ghamdi, K.M. Alghamdi, Y. Ghandoor, A. Alzahrani, F. Salah, A. Alsulami, M.F. Bawayan, D. Vaidya, T.M. Perl, G. Sood 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.*, 16 (2016), p. 174
3. J.A. Al-Tawfiq, H. Momattin, J. Dib, Z.A. Memish Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study *Int. J. Infect. Dis.*, 20 (2014), pp. 42-46
4. Y. Arabi, H. Balkhy, A.H. Hajeer, A. Bouchama, F.G. Hayden, A. Al-Omari, F.M. Al-Hameed, Y. Taha, N. Shindo, J. Whitehead, L. Merson, S. AlJohani, K. Al-Khairy, G. Carson, T.C. Luke, L. Hensley, A. Al-Dawood, S. Al-Qahtani, K. Modjarrad, M. Sadat, G. Rohde, C. Leport, R. Fowler. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *SpringerPlus*, 4 (2015), p. 709
5. Y.M. Arabi, S. Shalhoub, A.A. Omari, Y. Mandourah, F. Al-Hameed, A. Sindi, B. Alraddadi, A.A. Motairi, K.A. Khatib, A.A. Mommin, I.A. Qushmaq, A. Mady, O. Solaiman, A.A. Aithan, H.H. Balkhy, R. Al-Raddadi, A. Rajab, G.A.A. Mekhlafi, A.A. Harthy, A. Kharaba, A. Al-Jabbary, R. Pinto, M. Sadat, H.A. Mutairi, E.A. Qasim, J. Jose, A.M. Deeb, L. Merson, F.G. Hayden, R. Fowler, A.S. Aldawood. Effect of ribavirin and interferon on the outcome of critically ill patients with MERS *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 195 (2017), p. A6067
6. Y.M. Arabi, A. Allothman, H.H. Balkhy, A. Al-Dawood, S. AlJohani, S. Al Harbi, S. Kojan, M. Al Jeraisy, A.M. Deeb, A.M. Assiri, F. Al-Hameed, A. AlSaedi, Y. Mandourah, G.A. Almekhlafi, N.M. Sherbeeni, F.E. Elzein, J. Memon, Y. Taha, A. Almotairi, K.A. Maghrabi, I. Qushmaq, A. Al Bshabshe, A. Kharaba, S. Shalhoub, J. Jose, R.A. Fowler, F.G. Hayden, M.A. Hussein, the, M.t.g. 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*, 19 (2018), p. 81-
7. Y.M. Arabi, Y. Mandourah, F. Al-Hameed, A.A. Sindi, G.A. Almekhlafi, M.A. Hussein, J. Jose, R. Pinto, A. Al-Omari, A. Kharaba, A. Almotairi, K. Al Khatib, B. Alraddadi, S. Shalhoub, A. Abdulmomen, I. Qushmaq, A. Mady, O. Solaiman, A.M. Al-Aithan, R. Al-Raddadi, A. Ragab, H.H. Balkhy, A. Al Harthy, A.M. Deeb, H. Al Mutairi, A. Al-Dawood, L. Merson, F.G. Hayden, R.A. Fowler, Saudi Critical Care Trial, G. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 197 (2018), pp. 757-767
 8. J.H. Beigel, J. Voell, P. Kumar, K. Raviprakash, H. Wu, J.A. Jiao, E. Sullivan, T. Luke, R.T. Davey Jr. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study *Lancet Infect. Dis.*, 18 (2018), pp. 410-418
 9. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Kraft A, Ince WL, El-Kamary SS, Sims AC. Advances in respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral Res.* 2019.
 10. J.F. Chan, K.H. Chan, R.Y. Kao, K.K. To, B.J. Zheng, C.P. Li, P.T. Li, J. Dai, F.K. Mok, H. Chen, F.G. Hayden, K.Y. Yuen. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect.*, 67 (2013), pp. 606-616
 11. J.F. Chan, Y. Yao, M.L. Yeung, W. Deng, L. Bao, L. Jia, F. Li, C. Xiao, H. Gao, P. Yu, J.P. Cai, H. Chu, J. Zhou, H. Chen, C. Qin, K.Y. Yuen. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-beta1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J. Infect. Dis.*, 212 (2015), pp. 1904-1913
 12. C.M. Chu, V.C. Cheng, I.F. Hung, M.M. Wong, K.H. Chan, K.S. Chan, R.Y. Kao, L.L. Poon, C.L. Wong, Y. Guan, J.S. Peiris, K.Y. Yuen, H.U.S.S. Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59 (2004), pp. 252-256
 13. A.S. Cockrell, B.L. Yount, T. Scobey, K. Jensen, M. Douglas, A. Beall, X.C. Tang, W.A. Marasco, M.T. Heise, R.S. Baric. A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.*, 2 (2016), p. 16226
 14. D. Falzarano, E. de Wit, A.L. Rasmussen, F. Feldmann, A. Okumura, D.P. Scott, D. Brining, T. Bushmaker, C. Martellaro, L. Baseler, A.G. Benecke, M.G. Katze, V.J. Munster, H. Feldmann. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat. Med.*, 19 (2013), pp. 1313-1317
 15. B.J. Hart, J. Dyall, E. Postnikova, H. Zhou, J. Kindrachuk, R.F. Johnson, G.G. Olinger Jr., M.B. Frieman, M.R. Holbrook, P.B. Jahrling, L. Hensley. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J. Gen. Virol.*, 95 (2014), pp. 571-577
 16. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al ME. Ribavirin and interferon-alpha2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther.* 2015;20(1):87-91.
 17. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016;21(5):455-9
 18. M.K. Lo, R. Jordan, A. Arvey, J. Sudhamsu, P. Shrivastava-Ranjan, A.L. Hotard, M. Flint, L.K. McMullan, D. Siegel, M.O. Clarke, R.L. Mackman, H.C. Hui, M. Perron, A.S. Ray, T. Cihlar, S.T. Nichol, C.F. Spiropoulou. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci. Rep.*, 7 (2017), p. 43395

19. T. Luke, H. Wu, J. Zhao, R. Channappanavar, C.M. Coleman, J.A. Jiao, H. Matsushita, Y. Liu, E.N. Postnikova, B.L. Ork, G. Glenn, D. Flyer, G. Defang, K. Raviprakash, T. Kochel, J. Wang, W. Nie, G. Smith, L.E. Hensley, G.G. Olinger, J.H. Kuhn, M.R. Holbrook, R.F. Johnson, S. Perlman, E. Sullivan, M.B. Frieman. Human polyclonal immunoglobulin G from transchromosomal bovines inhibits MERS-CoV in vivo. *Sci. Transl. Med.*, 8 (2016)
20. Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, Shin HM, Choi JY, Inn KS, Kim JH, et al. 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
21. A.S. Omrani, M.M. Saad, K. Baig, A. Bahloul, M. Abdul-Matin, A.Y. Alaidaroos, G.A. Almakhlafi, M.M. Albarrak, Z.A. Memish, A.M. Albarrak. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 14 (2014), pp. 1090-1095
22. T.P. Sheahan, A.C. Sims, R.L. Graham, V.D. Menachery, L.E. Gralinski, J.B. Case, S.R. Leist, K. Pyrc, J.Y. Feng, I. Trantcheva, R. Bannister, Y. Park, D. Babusis, M.O. Clarke, R.L. Mackman, J.E. Spahn, C.A. Palmiotti, D. Siegel, A.S. Ray, T. Cihlar, R. Jordan, M.R. Denison, R.S. Baric. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.*, 9 (2017)
23. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. 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):2129-32
24. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, Raj VS, Pontikis K, Koutsoukou A, Koulouris NG, Osterhaus AD, Koopmans MP, Tsakris A. 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):528-32
25. A.H. de Wilde, V.S. Raj, D. Oudshoorn, (10)/(2e), (10)/(2e), R.W. Limpens, C.C. Posthuma, Y. van der Meer, M. Barcena, (10)/(2e), E.J. Snijder, (10)/(2e). (10)/(2e) (10)/(2e). MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment. *J. Gen. Virol.*, 94 (2013), pp. 1749-1760