

Swab versies:

3 maart 2020:

Advies opgesteld door CIB in samenwerking met SWAB Samenvatting Er bestaan nog geen geregistreerde medicijnen voor de behandeling van COVID-19, omdat er nog geen behandelresultaten van therapeutisch onderzoek zijn gepubliceerd. Hoewel er veel onzekerheden zijn en een therapieadvies voor COVID-19 (nog) niet goed wetenschappelijk onderbouwd kan worden, wordt op basis van de gegevens die er op dit moment wel zijn, hier een zo goed mogelijk medicamenteus behandeladvies gegeven. Er is in vitro data bekend dat chloroquine en remdesivir bij SARS-CoV-2, de verwekker van COVID19, antivirale activiteit tonen. Gebruik van deze middelen in de mens wordt op dit moment onderzocht. Chloroquine toont in vitro activiteit ook tegen SARS-CoV (type 1), maar is niet klinisch onderzocht bij deze infectie. Remdesivir is een experimenteel, intraveneus, antiviraal middel, dat nog niet geregistreerd is, zodat effectiviteit en veiligheid onbekend zijn. In vitro activiteit tegen de andere beta-coronavirussen, SARS-CoV (type 1) en MERS-CoV, is aangetoond. In een muismodel is het actief tegen MERS-CoV, maar dat is voor chloroquine niet onderzocht. Bij MERS-CoV in muizen toonde remdesivir betere uitkomsten dan lopinavir/ritonavir of interferon. Remdesivir is niet onderzocht in diermodellen bij SARS-CoV (type 1). Bij SARS-CoV (type 1) is lopinavir/ritonavir 2 dd 400/100 mg gedurende 10-14 dagen in combinatie met ribavirine en interferon gebruikt, waarbij in vergelijking met historische controles minder ARDS of dood werd aangetoond, met name als er bij diagnose al mee gestart werd. Bij MERS-CoV wordt het klinische effect van lopinavir/ritonavir nog onderzocht en is nog onbekend. Omdat voor al deze drie middelen nog geen bewezen therapeutisch effect bij COVID-19 is vastgesteld, geldt een voorlopig therapieadvies dat zal worden aangepast als er klinische data beschikbaar komen. Toediening van off-label middelen en/of experimentele therapie vereist informed consent van de patiënt. Chloroquine en lopinavir/ritonavir zijn beschikbaar en het bijwerkingenpatroon is bekend en te anticiperen. Start met één van deze middelen bij bewezen SARS-CoV-2 infectie bij patiënten met pneumonie die opgenomen worden in verband met zuurstofbehoefte, kan worden overwogen naast optimale 'supportive care'. Bij verslechtering of zeer ernstige presentatie kan remdesivir (i.v. 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg per dag gedurende 9 dagen, of kinderdosering) worden toegevoegd, waarvoor echter een importvergunning via het RIVM dient te worden gevraagd aan de firma. Bijwerkingen van remdesivir zijn niet bekend, zodat gebruik als 'rescue' therapie nu wordt voorgesteld. Behandeling met ribavirine, oseltamivir of interferon is op basis van beschikbare gegevens qua effectiviteit en veiligheid niet zinvol.

Conclusie: off label therapie met chloroquine, lopinavir/ritonavir en voor verslechterende patient via RIVM remdesivir

Versie 18 maart 2020:

Samenvatting Er bestaan nog geen geregistreerde medicijnen voor de behandeling van COVID-19, omdat er nog geen behandelresultaten van therapeutisch onderzoek zijn gepubliceerd. Een therapieadvies voor COVID-19 kan (nog) niet goed wetenschappelijk onderbouwd worden. Op basis van de gegevens die er op dit moment wel zijn, worden medicamenteuze behandelopties besproken

voor patiënten die opgenomen zijn met COVID-19 vanwege ernstige symptomen van ziekte. Er zijn in vitro data bekend dat chloroquine en remdesivir bij SARS-CoV-2, de verwekker van COVID-19, antivirale activiteit tonen. Gebruik van deze middelen in de mens wordt op dit moment onderzocht. Chloroquine toont in vitro activiteit ook tegen SARS-CoV (type 1), maar is niet klinisch onderzocht bij deze infectie. Remdesivir is een experimenteel, intraveneus, antiviraal middel, dat nog niet geregistreerd is, zodat effectiviteit en veiligheid onbekend zijn. In vitro activiteit tegen de andere beta-coronavirussen, SARS-CoV (type 1) en MERSCoV, is aangetoond. In een muismodel is het actief tegen MERS-CoV, maar dat is voor chloroquine niet onderzocht. Bij MERS-CoV in muizen toonde remdesivir betere uitkomsten dan lopinavir/ritonavir of interferon. Remdesivir is niet onderzocht in diermodellen bij SARSCoV (type 1). Bij SARS-CoV (type 1) is lopinavir/ritonavir 2 dd 400/100 mg gedurende 10-14 dagen in combinatie met ribavirine en interferon gebruikt, waarbij in vergelijking met historische controles minder ARDS of dood werd aangetoond, met name als er bij diagnose al mee gestart werd. Bij MERS-CoV wordt het klinische effect van lopinavir/ritonavir nog onderzocht en is nog onbekend. Omdat voor al deze drie middelen nog geen bewezen therapeutisch effect bij COVID-19 is vastgesteld, kan geen gericht medicamenteus therapieadvies gegevens worden totdat de klinische data beschikbaar komen. Toediening van off-label middelen en/of experimentele therapie vereist informed consent van de patiënt. Chloroquine en lopinavir/ritonavir zijn beschikbaar en het bijwerkingenpatroon is bekend en te anticiperen. Het starten met een van deze middelen bij bewezen SARS-CoV-2-infectie bij patiënten met ernstige symptomen kan worden overwogen naast optimale 'supportive care'. Bij verslechtering onder initiële therapie of zeer ernstige presentatie (respiratoire insufficiëntie waarvoor mechanische ventilatie noodzakelijk is) kan remdesivir (i.v. 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg per dag gedurende 9 dagen, of kinderdosering) worden toegevoegd. Er zijn op dit moment exclusiecriteria geformuleerd door Gilead: multiorgaanfalen en gebruik van vasopressoren. Het aanvraagproces voor dit compassionate use-programma bij Gilead kost tijd én het middel moet vanuit het buitenland komen. Er is geen nationale voorraad van dit niet-geregistreerde middel. Bijwerkingen van remdesivir zijn niet bekend, zodat gebruik nu als 'rescue'-therapie wordt voorgesteld. Behandeling met ribavirine, oseltamivir of interferon is op basis van beschikbare gegevens qua effectiviteit en veiligheid niet zinvol.

Conclusie: geen geregistreerde medicatie. Off label therapie met chloroquine, lopinavir/ritonavir en voor verslechterende patient via RIVM als recue therapie remdesivir

Versie 20 maart:

Samenvatting Er bestaan nog geen geregistreerde medicijnen voor de behandeling van COVID-19, en er zijn nog weinig behandelresultaten van klinisch onderzoek gepubliceerd. Een therapieadvies voor COVID-19 kan daarom (nog) niet goed wetenschappelijk onderbouwd worden. Op basis van de gegevens die er op dit moment wel zijn, worden in dit document medicamenteuze behandelopties besproken voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS –CoV-2). Het betreft m.n. patiënten die opgenomen zijn vanwege ernstige symptomen van ziekte. Er zijn voor slechts drie middelen in vitro data bekend die antivirale activiteit tonen bij SARSCoV-2, de verwekker van COVID-19:chloroquine, hydroxychloroquine en remdesivir. Uit een kleine patiëntenserie blijkt dat hydroxychloroquine sneller de respiratoire virale lading doet afnemen dan standaardzorg binnen 6 dagen. Ook chloroquine zou klinisch voordeel hebben bij COVID-19. In een vroeg of mild stadium van infectie zouden chloroquine en hydroxychloroquine bij opgenomen patiënten mogelijk klinisch effect hebben. Of het in een vergevorderd stadium, dus bij ARDS, nog effectief is, is onbekend. Remdesivir

is een, intraveneus, antiviraal middel, dat nog niet geregistreerd is, zodat zowel effectiviteit als veiligheid onbekend zijn. In vitro activiteit tegen beta-coronavirussen, SARSCoV (type 1), MERS-CoV en ook SARS-CoV-2, is aangetoond. Lopinavir/ritonavir lijkt farmacologisch niet de eerste keus, maar is bij SARS-CoV (type 1) wel actief gebleken bij vroege start van therapie als resultaten vergeleken werden met historische controles. Bij SARS-CoV-2 was dat onduidelijk. Naar aanleiding van de juist verschenen open label RCT lijkt dit niet langer een valide alternatief voor de andere middelen. Wel zijn er bij de overwegend ernstig zieke patiëntenpopulatie, in de enige RCT op dit moment, trends in afname van mortaliteit en opnameduur op ICU en afdeling, maar die zijn niet statistisch significant. Dat zou mogelijk hooguit kunnen pleiten voor het inzetten hiervan in een relatief vroeg stadium van infectie voordat de patiënt op de ICU terechtkomt. Omdat voor al deze middelen nog geen bewezen therapeutisch effect bij COVID-19 is vastgesteld, kan geen gericht medicamenteus therapieadvies gegevens worden totdat meer klinische data beschikbaar komen. Optimale supportieve zorg is daarom het meest belangrijk. Als er een plek voor zou zijn, is waarschijnlijk toediening bij patiënten die opgenomen zijn vanwege pneumonie vóór het optreden van ernstige complicaties het meest gunstig. Uniforme invoer van patiëntendata in gestandaardiseerde databases (b.v. ISARIC) wordt aanbevolen, zodat resultaten van behandelstrategieën vergeleken kunnen worden. Toediening van off-label middelen en/of experimentele therapie vereist informed consent van de patiënt. Bij verslechtering onder initiële therapie of zeer ernstige presentatie (respiratoire insufficiëntie waarvoor mechanische ventilatie noodzakelijk is) kan remdesivir (i.v. 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg per dag gedurende 9 dagen, of kinderdosering) worden toegediend of toegevoegd aan (hydroxy)chloroquine. Er zijn op dit moment exclusiecriteria geformuleerd door de leverancier (Gilead): multiorgaan falen, gebruik van vasopressoren, ALAT > 5 x ULN, creatineklaring < 30 ml/min, dialyse of CVVH. Het aanvraagproces voor dit compassionate use-programma bij de leverancier kost tijd én het middel moet vanuit het buitenland komen. Er is geen nationale voorraad van dit niet-geregistreerde middel. Bijwerkingen van remdesivir zijn niet bekend, zodat gebruik nu als 'rescue'-therapie wordt voorgesteld. Behandeling met ribavirine, oseltamivir of interferon is op basis van beschikbare gegevens qua effectiviteit en veiligheid niet zinvol.

Conclusie: geen geregistreerde medicatie. Off label therapie met chloroquine, en voor verslechterende patient via RIVM als recue therapie remdesivir. Farmacologisch is lopinavir/ritonavir niet eerste keuze.

Versie 3 april 2020:

Milde ziekte: geen therapie

Matige ziekte (opname indicatie en/of zuurstof): chloroquine

Ernstige ziekte (indicatie MC of IC) chloroquine of remdesivir

Versie 1 mei 2020

Milde ziekte: geen therapie

Matige ziekte (opname indicatie en/of zuurstof): alleen therapie in studie verband

Ernstige ziekte (indicatie MC of IC) alleen therapie in studie verband

Versie 13 augustus 2020

Milde ziekte: geen therapie

Matige ziekte (opname indicatie en/of zuurstof): remdesivir, overweeg dexamethason

Ernstige ziekte (indicatie MC of IC) dexamethason overweeg remdesivir

Versie 29 september

Milde ziekte: geen therapie

Matige ziekte (opname indicatie en/of zuurstof): dexamethason met of zonder remdesivir
(opmerking dat remdesivir aangetoonde ziekteduurverkorting geeft)

Ernstige ziekte (indicatie MC of IC) dexamethason