



Voorlopig behandeladvies COVID-19

Maart 2020

Albert Vollaard (1), Pauline Ellerbroek (2), Emilie Gieling (3), Mark de Boer (4), Erik Snijder (5), Jaap van Dissel (1).

1. Centrum Infectieziektebestrijding (CIB), RIVM, Bilthoven. 2. Afdeling infectieziekten, UMC Utrecht. 3. Klinische Farmacie, UMC Utrecht. 4. Afdeling Infectieziekten, LUMC, Leiden, (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid). 5. Medische Microbiologie, LUMC, Leiden

Advies opgesteld door CIB in samenwerking met SWAB 3 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. 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 COVID-19, antivrale 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.

Schema: Voorlopig behandeladvies COVID-19 (3 maart 2020)

Ernst ziekte Algemene kenmerken	Risicofactoren* fataal beloop COVID-19	Medicamenteuze behandeling	Opmerkingen
Mild <i>Geen opname-indicatie Geen extra zuurstofbehoefte</i>	Nee	Geen behandeling	
	Ja	In principe geen behandeling Zie opmerkingen voor een gedifferentieerd beleid.	Monitor het beloop. Bij achteruitgang start laagdrempelig behandeling met chloroquine of lopinavir/ritonavir. Overweeg wel direct te starten bij patiënten met een zeer ernstig onderliggend lijden of immuunstoornis, bijvoorbeeld: recente stamceltransplantatie, ernstig COPD of hartfalen.
Matig ernstig <i>Opname indicatie verpleegafdeling Extra zuurstof toediening noodzakelijk</i>	Ja of nee	1e keuze: chloroquine base Volwassenen: oplaaddosis 600 mg (6 tabletten A-CQ 100 mg), 2e dosis op dag 1 daarna 300 mg (tabletten A-CQ 100 mg), gevuld door 2dd 300 mg per os op dag 2-5 Kinderen >10 kg: dosering oplaaddosis 10 mg/kg, 2e dosis op dag 1 is 5 mg/kg, gevuld door 2dd 5 mg/kg op dag 2-5 Voor kinderen <10 kg is lopinavir/ritonavir 1e keuze. 2e keuze: lopinavir/ritonavir Volwassenen: 2dd 400/100 mg per os gedurende 14 dagen. Kinderen: dosering: zie www.kinderformularium.nl .	Gezien het gebrekkige bewijs voor de klinische effectiviteit van deze middelen bij COVID-19, kan nog steeds gekozen worden te behandelen alleen met optimale supportieve zorg. Indien gekozen wordt voor medicamenteuze behandeling, eventueel aanpassing ervan op geleide van het ziektebeloop en virusclarering. Overweeg toevoegen remdesivir bij onvoldoende respons of klinische verslechtering (zie onder 'Zeer ernstig')
Zeer ernstig <i>Opname indicatie MC of IC beademing- of ECMO noodzakelijk Of Klinische verslechtering onder initiële antivirale therapie (bij matig ernstige ziekte)</i>	Ja of nee	Combinatietherapie chloroquine (doseringen zie boven) plus: remdesivir. Volwassenen: Oplaaddosis 200 mg (dag 1), daarna 1dd 100 mg gedurende 9 dagen. Kinderen (<40 kg): oplaaddosis van 5 mg/kg i.v. op dag 1, gevuld door 2.5 mg/kg eenmaal per dag gedurende 9 dagen.	Overige potentiele alternatieven voor combinatietherapie: lopinavir/ritonavir met chloroquine volgens bovenstaande doseringen. Lopinavir/ritonavir met remdesivir (cave: geheel onbekende farmacokinetiek) Monitor verlenging van het QT-interval en overige toxiciteit van combinatiebehandeling zorgvuldig.

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

***: **Behandelduur:** Duur 5 dagen chloroquine, 10-14 dagen lopinavir/ritonavir en 10 dagen remdesivir. Optimale duur is onbekend en kan verlengd worden op basis van klinische conditie en/of virusclarering.

***: **Remdesivir** is een nog niet geregistreerd geneesmiddel, alleen verkrijgbaar via contact met het RIVM (LCI 030-2747000), die de behandelend arts de contactgegevens van Gilead doorgeeft, die de indicatie mede beoordeeld. Na accoord is geautoriseerde import via RIVM mogelijk van dit niet-geregistreerde middel.

Introductie

Voor coronavirus-infecties bestaan geen geregistreerde medicijnen op het moment van deze publicatie (maart 2020). Wel is er in vitro data en is er in kleine onderzoeken bij personen met een infectie met SARS-CoV (type 1) en MERS-CoV geprobeerd te behandelen met een aantal antivirale middelen op experimentele basis. De uitkomsten geven slechts een matige onderbouwing voor een therapeutisch advies bij deze coronavirusinfecties, vanwege de kleine aantallen, wisselende combinaties van middelen, heterogeniteit van de patiëntengroep en gerapporteerde uitkomsten. Of deze uitkomsten naar COVID-19 kunnen worden doorgetrokken, is nu nog niet duidelijk. In dit overzicht worden de beschikbare data samengevat om daarmee tot een therapiekeuze te kunnen komen [1].

Ribavirine

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

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

- In een retrospectief cohortonderzoek op de intensive care gaf de behandeling van 144 patiënten met ribavirine plus/min interferon in vergelijking met 205 patiënten zonder antivirale behandeling geen verbetering van de mortaliteit op dag 90: mortaliteit 73.6% en 61.5%, respectievelijk ($p = 0.02$) [3]. Ook was er geen sprake van een snellere virus RNA-klaring met ribavirine plus of min interferon.
- In een retrospectief onderzoek bij 51 patiënten, waarbij mortaliteit 37% was kregen 19/51 patiënten (37.5%) ribavirine, interferon beta 23/51 (45.1 %) of interferon alfa 8/51 (15.7 %). Vijftien van de 19 kregen een combinatie van ribavirine en een interferon. Ook kregen 8/51 (15.7 %) mycofenolaat mofetil (MMF), waarvan 7 in combinatie met interferon beta. In de multivariate analyse bleek geen enkele vorm van antivirale behandeling geassocieerd met overleving, alhoewel alle patiënten die MMF kregen overleefden [4].
- Vijf patiënten die behandeld werden met interferon- α 2b en ribavirine op het moment dat ze aan de beademing geraakten overleden allemaal [5]
- Twintig patiënten kregen ribavirine gedurende 8-10 dagen en subcutaan gepegyleerd interferon alfa-2a (180 µg per week voor twee weken). Mortaliteit op dag 28 was niet significant verschillend in deze groep (70%) versus die in 24 niet behandelde patiënten (83%) [6].
- Mortaliteit bij 13 patiënten die ribavirine in combinatie met interferon-alfa2a kregen was 85% (11/13), terwijl deze 64% (7/11) was bij patiënten die ribavirine met IFN- β 1a kregen ($P=0.24$) [7].

De gebruikte dosis ribavirine die replicatie van MERS-CoV zou remmen, leidt tot frequente bijwerkingen [8]. Bovendien is de vereiste concentratie die in vitro leidt tot remming van virusreplicatie in vitro niet te bereiken met toediening in de mens [8, 9].

Bij het huidige SARS-CoV-2 is een EC50 bepaald, waarbij zeer hoge concentraties nodig waren voor virusremming [10]. Ribavirine wordt daarom niet als optie gezien voor de behandeling van COVID-19.

Interferon

Interferonen zijn geregistreerd als antiviraal middel of als immuunmodulator:

- Interferon alfa werd gebruikt bij de behandeling van hepatitis B en C en werkt als antiviraal middel. Gezien de subcutane toediening en fors bijwerkingenpatroon (griepachtige klachten, beenmergsuppressie, depressie) is het verlaten en vervangen door effectiever en veiliger orale antivirale middelen.
- Interferon beta-1b is geregistreerd voor de behandeling van 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 [8, 9]. Hierbij bleek dat IFN-β1b de meeste replicatieremming gaf, met beter biologische beschikbaarheid dan IFN-α2a, IFN-α2b of IFN-β1a. Echter, in een muizenmodel bleek interferon-beta bij MERS-CoV virusreplicatie niet te remmen [11]. Dat bleek ook uit ander onderzoek, dat aantoonde dat MERS-CoV meer gevoelig is voor INF-α, in elk geval veel meer dan SARS-CoV(type 1) [12]. In de retrospectieve onderzoeken – genoemd bij Ribavirine, zie boven - bleek dat IFN-α2a, IFN-α2b of IFN-β1a in combinatie met ribavirine (dat zelf dus weinig antivirale activiteit heeft bij deze doseringen in de mens) geen duidelijk voordeel biedt bij patiënten met MERS-CoV. Veel verschil zit er tussen patiënten in het tijdstip van ziekte dat zij deze middelen kregen toegediend, wat interpretatie bemoeilijkt.

Deze niet eenduidige bevindingen leidden tot een aanbeveling om dit tenminste eenmaal goed prospectief te onderzoeken bij MERS-CoV, waarbij TNF-β1b wordt gebruikt naast lopinavir/ritonavir [13]. Of deze aanbeveling naar behandeling van SARS-CoV-2 infectie – een verwant beta-coronavirus maar met een lagere mortaliteit - moet worden doorgetrokken, is onduidelijk en discussiebaar.

Lopinavir/ritonavir

Met de hiv-protease remmer lopinavir/ritonavir is veel ervaring in het gebruik bij hiv-behandeling. Omdat er nu andere hiv-middelen zijn die minder frequent kunnen worden toegediend, er veel interacties optreden door deze middelen en gastro-intestinale bijwerkingen (diarree) een frequente bijwerking zijn tijdens langdurig gebruik, wordt het minder frequent voorgeschreven. Deze medicijn-combinatie bestaat ook in drankvorm, die vooral bij kinderen gebruikt wordt vanwege het toedieningsgemak.

Combinatietherapie met chloroquine (zie beneden) kan extra risico kan geven op bijwerkingen door verhoogde concentratie van chloroquine. Vooral het risico op verlenging van QT-interval of cardiotoxiciteit kan dan mogelijk vaker optreden. Bij combinatie met andere medicijnen is het mogelijk interacties te verifiëren via de website van de universiteit van Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org/>).

MERS-CoV:

- Resultaten uit in vitro onderzoek naar antivirale activiteit van lopinavir tegen MERS-CoV zijn niet eenduidig, omdat zowel remmende activiteit als afwezige activiteit werd gemeld [9, 14].
- Diermodellen: Lopinavir plus interferona gaf afname van gewichtsverlies, klinische verbetering, lagere virale titers bij MERS-CoV geïnfecteerde penseelapen (*marmosets*) [15]. In een muizenmodel verbeterde lopinavir/ritonavir-interferon-beta wel de longfunctie bij infectie, maar remde niet de virusreplicatie [11]. In dit onderzoek had remdesivir betere uitkomsten qua longafwijkingen en virale remming.

- Klinische data:
 - In Zuid-Korea is een casus behandeld met lopinavir/ritonavir in combinatie met ribavirine en interferon-alfa 2a, waarbij deze overleefde [16].
 - 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 [17].
 - Tijdens de uitbraak in Zuid-Korea werden 14 patiënten behandeld met gepegyleerd interferon-alfa, ribavirine en lopinavir/ritonavir, maar data over effect ontbreekt [18].

Lopinavir/ritonavir plus interferon β -1b wordt nu gebruikt in een prospectief onderzoek naar behandeling van MERS-CoV (MIRACLE-trial NCT02845843) [13]. De gebruikte dosering is:

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

SARS-CoV (type 1):

De *in vitro* data zijn niet consistent bij SARS-CoV (type 1), want in 3 onderzoeken wordt er soms wel en soms geen virusremming waargenomen [19]. Klinische data zijn ook verkregen, waarbij dit middel gegeven werd in combinatie met andere middelen:

- De combinatie van lopinavir/ritonavir 2 dd 400/100 mg gedurende 14 dagen plus ribavirine en hoge dosis corticosteroïden is gebruikt bij 41 patiënten met SARS, waarbij ten opzichte van 111 historische controles die met ribavirine plus hoge dosis corticosteroïden waren behandeld, minder ARDS en/of dood optrad 21 dagen na start van symptomen (2.4% versus 28.8%, p = 0.001) [20].
- Uit een retrospectief onderzoek in Hong Kong bleek dat toediening van lopinavir/ritonavir 2 dd 400/100 mg gedurende 10-14 dagen op dag 5.5 (mediaan) na start van symptomen samen met ribavirine bij bevestigde diagnose van SARS een mortaliteit gaf van 2.3% bij de 44 patiënten die zo werden behandeld. Bij 634 gematchte controles uit de database die alleen ribavirine en/of corticosteroïden hadden gekregen, was dat 15.6%. Als lopinavir/ritonavir als 'rescue'-therapie werd toegevoegd pas bij klinische verslechtering op dag 18 (mediaan) na start symptomen, dan was mortaliteit 12.9% bij de 31 patiënten die zo werden behandeld en 14.0% bij patiënten die alleen ribavirine en corticosteroïden hadden gehad [21].

SARS-CoV-2:

In vitro data voor lopinavir/ritonavir ontbreekt op dit moment. Wel wordt er in Wuhan, China, onderzoek gedaan met dit middel bij bewezen infectie. Het HIV-protease dat door lopinavir/ritonavir geremd wordt, is biochemisch niet overeenkomstig met het coronavirus-protease [22]. De farmacologische onderbouwing voor het gebruik ervan is daardoor niet sterk, maar de klinische gegevens vanuit retrospectief onderzoeken bij SARS rechtvaardigen dat er een klinisch onderzoek bij dit virus geïnitieerd is. Gezien de beschikbaarheid en een bekend bijwerkingenpatroon, zou het daarom als therapie ingezet kunnen worden, totdat de data uit China bekend is dat of het klinisch effect heeft.

Remdesivir

De nucleoside analoog remdesivir (Gilead) heeft activiteit tegen onder andere Ebola en coronavirussen. Activiteit tegen Ebola is aangetoond *in vitro* en bij apen, zodat

remdesivir 1 van de 4 armen was in de PALM Trial in DRC [23]. De dosering bij volwassenen was eenmalig een oplaaddosis van 200 mg intraveneus (i.v.) gevolgd door 9 dagen 100 mg i.v. per dag. De kinderdosering (< 40 kg lichaamsgewicht) hierbij is een oplaaddosis van 5 mg/kg i.v. op dag 1, gevolgd door 2.5 mg/kg eenmaal per dag gedurende 9 dagen. Ten opzichte van andere therapie met monoklonale antilichamen was de mortaliteit hoger bij gebruik van remdesivir. 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 van remdesivir.

Bij in vitro onderzoek met humane longcellijken was er activiteit tegen SARS- en MERS-CoV[24]. Bij MERS-CoV is antivirale activiteit in een muizenmodel aangetoond: zowel profylactische als 24 uur na infectie is aangetoond dat virale lading met 2 of meer log afneemt op dag 4-5 post-infectie en treedt er klinische verbetering op [11].

Bij SARS-CoV-2 is recent in vitro helder geworden dat remdesivir al bij lage concentraties antivirale activiteit heeft ($EC_{50}=0.77 \mu M$)[10].

Veiligheidsdata uit fase 1 onderzoek is nog niet gepubliceerd. Dus ondanks dat er aanwijzingen zijn voor virale remming, is het nog niet duidelijk of dat in de mens bereikt kan worden en welke veiligheidsrisico's daarbij optreden. Trials in China worden opgezet. De geadviseerde dosis is gelijk aan die voor Ebola. Combinatietherapie met lopinavir/ritonavir wordt aangeraden, omdat nog niet duidelijk is welke interacties kunnen optreden. Omdat dit een experimenteel middel is, kan dit alleen via de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (DVP) van het RIVM na overleg met de LCI worden aangevraagd bij Gilead.

Chloroquine

Chloroquine wordt gebruikt bij behandeling en profylaxe van malaria en als immuunmodulator bij reumatoïde artritis en Systemische Lupus erythematoses (SLE).

Bij meerdere infecties door (onverwante) virussen remt chloroquine pH-afhankelijke virusreplicatiestappen in vitro, zoals bij Zika [25]. In vivo data ontbreekt echter. Bij SARS-CoV (type 1) was bekend dat chloroquine in vitro virusreplicatie remt [26]. Er lijkt fusie inhibitie op te treden, maar mogelijk ook remming verder in de virusreplicatie. Bovendien bezit chloroquine immuunmodulatoire eigenschappen, die mogelijk het ziektebeloop kunnen beïnvloeden. Ook bij SARS-CoV-2 blijkt dat chloroquine virusreplicatie remt in doseringen die in de mens bereikt kunnen worden ($EC_{50}=1.13 \mu M$) [10]. Deze concentratie is bij omrekening 360 ng/ml, dat met een standaardoplaaddosis van eenmalig 600 mg in plasma niet bereikt kan worden[27]. Onduidelijk is of op de plaats van infectie en/of extra-intracellulair er wel adequate concentraties worden bereikt, maar het is mogelijk vanwege het grote verdelingsvolume van chloroquine. Lagere oplaaddosering wordt daarom niet aanbevolen. In de verschillende gepubliceerde Chinese onderzoeken worden concentraties van of 400 mg 1 dd of 500 mg 2 dd genoemd [28]. Van belang is dat de dosering in Nederland wordt uitgedrukt als 'base' en niet als 'fosfaat'. In de literatuur worden ook wel doseringen opgegeven in fosfaat; 500 mg chloroquinefosfaat komt overeen met 300 mg chloroquine base. Onduidelijk is uit de Chinese trials welke formulering men daarbij gebruikt. De in Nederland beschikbare tabletten (A-CQ 100 mg) bevatten 100 mg chloroquine base. De maximale dosis van 600 mg oplaaddosis bij behandeling van malaria gaat ook uit van de base. Gekozen is bij COVID-19 voor de vergelijkbare oplaaddosis van 600 mg base (6 tabletten) gevolgd door verdere behandeling op dag 1 van 300 mg base, gevolgd door 4 dagen 2 dd 300 mg.

Kinderdosering: opladen 10mg/kg chloroquine 'base', gevolgd door 5 mg/kg als tweede dosis op dag 1, daarna 2dd 5 mg/kg 'base' op dag 2 tot en met dag 5.

Een behandelduur van 5 dagen zal voldoende zijn, vanwege de lange halfwaardetijd (30 dagen) van chloroquine. Verdere verlenging tot 10 dagen zoals gemeld in sommige Chinese onderzoeken leidt tot meer toxiciteit vanwege zeer hoge weefselconcentraties.

Chloroquine 2 dd 300 mg gedurende 5 dagen met een eenmalige oplaaddosis van 600 mg lijkt nu dus een reële therapeutische optie gezien de veiligheid bij volwassenen en kinderen en het bekende bijwerkingenpatroon. Bij bekende QT-verlenging of virale myocarditis zou eerder voor lopinavir/ritonavir of remdesivir worden besloten. Deze korte behandelduur vermindert het risico op oogafwijkingen.

Pas als positieve behandelresultaten zijn gepubliceerd, dan kan ook worden besloten tot gebruik in een vroeg stadium van ziekte, vóórdat ernstige longafwijkingen of oxygenatiestoornissen zijn opgetreden. Dat laatste zou de voorkeur hebben bij personen bij wie een ernstig beloop wordt verwacht, zoals immuungecompromitteerde patiënten, ouderen boven de 70 jaar waarbij hoge mortaliteit wordt gezien, en personen met cardiovasculaire comorbiditeit [29, 30].

Overige behandelopties

Hydroxychloroquine:

Hydroxychloroquine heeft een gelijkende molecuulstructuur als chloroquine. Aan chloroquine werd een hydroxyethylgroep toegevoegd om de toxiciteit te reduceren. Het wordt toegepast bij de behandeling van reumatoïde artritis, Q-koorts en lupus erythematoses.

Als chloroquine effecten laat zien in de behandeling van SARS-CoV-2, zou dit mogelijk ook voor hydroxychloroquine kunnen gelden. Er zijn nog geen gegevens bekend over hydroxychloroquine of dit ook in vitro virusreplicatie remt. Op dit moment lopen er in China meerdere studies die naast chloroquine ook diverse doseringen van hydroxychloroquine onderzoeken bij SARS-CoV-2.

Favipiravir:

De virale polymeraseremmer favipiravir is alleen in Japan geregistreerd voor de behandeling van influenza. Er is nog altijd geen klinisch onderzoek gepubliceerd dat deze registratie ondersteunt. Als antiviraal middel tegen SARS-CoV-2 lijkt het geen optie, omdat er pas bij hoge concentraties virusremming kan worden bereikt [10]. De vraag is of dergelijke concentraties bij mensen bereikt kunnen worden, of dat dit net als toen het als Ebola behandeling werd onderzocht niet effectief zal zijn [31]. Wel wordt het op dit moment onderzocht in China en Japan als therapeutisch middel.

Monoklonale antilichamen of convalescent plasma:

Beperkt onderzoek met convalescent plasma bij SARS-CoV (type 1) toont wel mogelijk effect met betere overleving [32, 33]. Bij MERS-CoV ontwikkelen maar weinig patiënten voldoende hoge antistofconcentraties die als therapie zouden kunnen worden gebruikt bij andere patiënten [34]. Onbekend is of antilichamen tegen de andere coronavirussen, de standaard verkoudheidsvirussen, kruis-reactiviteit hebben tegen SARS-CoV-2. Toediening van IVIG in Nederland -waarin standaard antistoffen in zitten tegen circulerende coronavirussen- is dus waarschijnlijk niet zinnig bij patiënten met hypogammaglobulinemie of andere ernstige immuunstoornissen die een SARS-CoV-2 infectie krijgen. Mogelijkkerwijs kunnen hogere concentraties monoklonale antistoffen wel therapeutisch effect bereiken, maar die zijn nog niet beschikbaar voor dit virus [35].

Oseltamivir:

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

Immunosuppressiva:

Mycofenolaatmofetil, een purine syntheseremmer, gebruikt bij immunosuppressivum bij niertransplantatie en ziekte van Crohn, lijkt in vivo antiviraal effect te tonen bij MERS-CoV [4]. Ook alisporivir, een cyclofilineremmer net als cyclosporine, toont in vitro antiviraal effect [36]. Of dat betekent dat personen die deze middelen als medicijn

nemen in verband met transplantatie of darmziekte daardoor beschermd zijn tegen coronavirussen, is nog onbekend.

Corticosteroïden:

Bij SARS en MERS-CoV werden frequent corticosteroïden voorgeschreven in de hoop dat daarmee immuun-gemedieerde schade voorkomen kon worden. Omdat dit ook kan leiden tot toename van virale replicatie is er ook veel twijfel over gebruik ervan als behandeling [37]. Bij onderzoek bij Intensive Care (IC)-patiënten met MERS-CoV verlengen corticosteroïden (hydrocortison 200-400 mg per dag) de virale uitscheiding [38]. Bij ernstig zieke IC-patiënten worden vaak corticosteroïden voorgeschreven, maar dat verlengt dus de periode van mogelijke nosocomiale transmissierisico's. Bovendien is er weinig bewijs dat mortaliteit afneemt bij SARS door corticosteroïden; aannemelijker is het dat er slechts negatieve effecten zijn [19].

Conclusie en advies

In afwachting van de onderzoeksresultaten van prospectieve onderzoeken in China moet er nu bij een ernstige infectie een keuze worden gemaakt tussen chloroquine, lopinavir/ritonavir of remdesivir.

De inschatting van ernst is met name gebaseerd op klinische criteria. Bij radiologisch onderzoek werden bij zelfs milde cases al frequent afwijkingen gezien, zodat deze criteria niet als maat voor ernst kunnen worden genomen. Eventueel kunnen microbiologische criteria mee worden genomen, zoals virale lading in sputum, hoewel deze kan fluctueren tijdens het beloop. Klinische criteria die nu worden gehanteerd zijn bij ernstige COVID-19 pneumonie zijn: ademhalingsfrequentie $\geq 30/\text{min}$; SaO₂ $\leq 93\%$ in rust; of PaO₂/ FiO₂ $\leq 300\text{mmHg}$ (1mmHg = 0.133kpa).

Start van bekende en beschikbare middelen pas bij patiënten met extra zuurstofbehoefte is nu de aanbeveling, omdat bij milde cases het beloop van ziekte zonder medicatie gunstig lijkt en er zelfs mogelijk alleen toxiciteit/bijwerkingen optreden als blijkt dat deze middelen niet werkzaam blijken te zijn. Voorkeur is er dus voor monotherapie met of chloroquine of lopinavir/ritonavir zonder hoge doses corticosteroïden, waarbij monitoring van virale lading in neus- en keelswabs en sputum wordt aanbevolen. Bij afwezig antiviraal effect na enkele dagen in combinatie met klinische verslechtering is aanpassing van de medicatie aangewezen. Een combinatie van deze beide middelen of een combinatie van één van deze middelen met remdesivir lijkt dan het best aan te bevelen. Combinaties leiden in verband met interacties tot een verhoogd risico op bijwerkingen, vooral als lopinavir/ritonavir wordt gecombineerd met een van de beide andere middelen. Onbekend is of dat met remdesivir optreedt. Een zorgvuldige monitoring van eventuele schadelijke effecten is dan ook aangewezen.

Chloroquine heeft in vitro activiteit tegen SARS-CoV-2 en kan in de standaarddosering waarschijnlijk antivirale activiteit bereiken, maar klinische data ontbreken nog. Dit middel is ook beschikbaar in Nederland en kan oraal worden toegediend. Dit kan bij kinderen $> 10\text{ kg}$ en volwassenen worden toegediend. Er is beperkte ervaring met gebruik tijdens zwangerschap. Contra-indicaties zijn bekende QT tijd verlenging vóór of bij diagnose van COVID en in geval van virale myocarditis vanwege bekende cardiotoxiciteit van chloroquine.

Aanbevolen dosering: oplaaddosis 600 mg chloroquine base (6 tabletten A-CQ 100 mg) gevuld door 300 mg na 12 uur op dag 1, daarna 2 dd 300 mg per os gedurende 5 dagen. De kinderdosering gaat uit van eenmalig een oplaaddosis 10 mg/kg, gevuld na 12 uur door 5 mg/kg op dag 1 en daarna 5 mg/kg 2 dd op dag 2-5. ECG-monitoring en glucose metingen tijdens gebruik is aanbevolen in verband met kans op bijwerkingen van cardiotoxiciteit en hypoglykemie.

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

worden met historische controles. Of dat bij SARS-CoV-2 ook het geval is, is nog onduidelijk. In een diermodel is het minder actief bij MERS-CoV dan remdesivir. Wel is dit middel beschikbaar in Nederland en is oraal toe te dienen als tablet of drank aan kinderen, volwassenen en zwangeren. Er bestaan geen specifieke contra-indicatie, behoudens ernstige lever insufficiëntie en bij zwangeren kan de drank niet worden toegediend, omdat deze als hulpstoffen alcohol en propyleenglycol bevat.

Aanbevolen dosering is 2 dd 400/100 mg per os gedurende 10-14 dagen. Geneesmiddelen-interacties en diarree zijn een bekende bijwerkingen van dit middel.

Remdesivir is een experimenteel alternatief gezien in vitro data bij SARS-CoV-2 en effect in dierstudies bij therapeutisch gebruik bij MERS-CoV. Er is alleen een intraveneuze formulering van. Dosering, duur van behandeling en bijwerkingen bij de mens zijn echter onbekend. Er bestaat een [voorlopig WHO-onderzoeksprotocol](#) waarin men dit middel wil vergelijken met placebo, waarin gebruik wordt afgeraad bij kinderen, lever insufficiëntie (ASAT of ALAT > 5 x verhoogd boven ULN), klaring < 30 ml/min en zwangerschap.

Compassionate use is mogelijk, maar vereist afstemming met RIVM en Gilead, omdat import van niet-geregistreerde medicijnen wettelijk beperkt is. Contact met het LCI is daarvoor de aangewezen route, zodat Gilead en de behandelend arts met elkaar in contact kunnen komen, waarna geautoriseerde import via het RIVM kan worden toegestaan.

Aanbevolen dosering is 200 mg intraveneus op dag 1, gevolgd door 100 mg gedurende 9 gedagen. De kinderdosering (< 40 kg lichaamsgewicht) hierbij is een oplaaddosis van 5 mg/kg i.v. op dag 1, gevolgd door 2.5 mg/kg eenmaal per dag gedurende 9 dagen.

Overig: Gebruik van ribavirine, interferon, favipiravir of oseltamivir zijn farmacologisch geen opties vanwege het ontbreken van onderzoeksgegeven die effectiviteit en/of veiligheid ondersteunen bij COVID-19.

1. Patiënten met milde symptomen: gezien het milde beloop bij de meerderheid van geïnfecteerde personen, wordt nu aangeraden nog niet bij milde klachten van bewezen COVID-19 te starten met middelen waarvan de werkzaamheid nog niet is aangetoond.
2. Ernstig zieke patiënten: bij respiratoire klachten en zuurstofbehoefte kan worden overwogen te starten met een van de drie middelen, omdat vooral bij 'critical cases' dood optreedt en niet bij milde of ernstige klachten [30]. Mortaliteit was vooral hoog bij ouderen patiënten boven de 70 jaar, dus daarbij zou eerder tot therapie kunnen worden besloten. Conform influenza-infectie worden cardiovasculaire patiënten en longpatiënten (COPD) tot risicogroepen voor ongunstig beloop gerekend. Diabetes is niet een bekende risicofactor voor luchtweginfecties en verlaagt dus niet de drempel tot gebruik van *off-label* middelen voor een virale luchtweginfectie. Een arts maakt zelf de afweging op basis van ernst van aandoening, gelijktijdig gebruik van andere medicijnen waarbij interactie verwacht kan worden en preexistente hartproblemen (vooral QT-verlenging) of gestart kan worden met chloroquine of lopinavir/ritonavir. Bij (relatieve) contra-indicatie voor beiden of ontbreken van klinische verbetering na start van een van beiden, kan gekozen worden voor remdesivir als 'rescue' therapie. Bij initiële presentatie met ernstige pneumonie kan gekozen worden voor combinatietherapie met daarin remdesivir. Omdat interacties tussen remdesivir en lopinavir/ritonavir onbekend zijn, zou dan chloroquine samen met remdesivir de eerste keuze zijn.
3. Patiënten met afweerstoornissen of gebruik van immunosuppressiva: Er is weinig bekend over een ernstiger beloop bij deze kwetsbare patiëntencategorie, maar

conform influenza infecties is hier mogelijk een verhoogd risico op virale pneumonie of secundaire bacteriële infectie. Koorts kan door sommige medicijnen afwezig blijven bij infectie. Vroegtijdig testen bij respiratoire infecties lijkt nu de aangewezen strategie. Allereerst als de patiënt voldoet aan de casus-definitie, maar ook bij een hoge incidentie in Nederland of bij huishoudcontacten. Diagnostiek naar verwekkers waaronder SARS-CoV-2 bij opgenomen patiënten is ook van belang. Behandeling al vóór het ontstaan van zuurstofbehoefte kan dan worden overwogen bij een bewezen infectie van de patiënt en ontstaan van dyspnoe. Profylactisch gebruik zonder bewezen COVID-19 of al bij milde klachten bij bewezen COVID-19 is vanwege ontbrekende gegevens over aanwezig therapeutisch effect, nu nog te vroeg om te adviseren. Interactie van lopinavir/ritonavir en immunosuppressiva (zoals tacrolimus, check <https://www.hiv-druginteractions.org/>) is bij sommige patiënten daarbij een risico. Chloroquine en/of remdesivir zou dan een te prefereren optie zijn.

Referenties

1. Beigel, J.H., et al., *Advances in respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference*. Antiviral Res, 2019. **167**: p. 45-67.
2. Falzarano, D., et al., *Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin*. Sci Rep, 2013. **3**: p. 1686.
3. Arabi, Y.M., et al., *Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study*. Clin Infect Dis, 2019.
4. Al Ghamdi, M., et al., *Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia*. BMC Infect Dis, 2016. **16**: p. 174.
5. Al-Tawfiq, J.A., et al., *Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study*. Int J Infect Dis, 2014. **20**: p. 42-6.
6. Omrani, A.S., et al., *Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(11): p. 1090-1095.
7. Shalhoub, S., et al., *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): p. 2129-32.
8. Hart, B.J., et al., *Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays*. J Gen Virol, 2014. **95**(Pt 3): p. 571-577.
9. Chan, J.F., et al., *Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus*. J Infect, 2013. **67**(6): p. 606-16.
10. Wang, M., et al., *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. Cell Res, 2020.
11. Sheahan, T.P., et al., *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 222.
12. de Wilde, A.H., et al., *MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment*. J Gen Virol, 2013. **94**(Pt 8): p. 1749-1760.
13. Arabi, Y.M., et al., *Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2018. **19**(1): p. 81.
14. de Wilde, A.H., et al., *Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(8): p. 4875-84.

15. Chan, J.F., et al., *Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset*. J Infect Dis, 2015. **212**(12): p. 1904-13.
16. Kim, U.J., et al., *Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome*. Antivir Ther, 2016. **21**(5): p. 455-9.
17. Spanakis, N., et al., *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): p. 528-32.
18. Min, C.K., 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**: p. 25359.
19. Stockman, L.J., R. Bellamy, and P. Garner, *SARS: systematic review of treatment effects*. PLoS Med, 2006. **3**(9): p. e343.
20. Chu, C.M., et al., *Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings*. Thorax, 2004. **59**(3): p. 252-6.
21. Chan, K.S., et al., *Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study*. Hong Kong Med J, 2003. **9**(6): p. 399-406.
22. Harrison, C. *Coronavirus puts drug repurposing on the fast track*. 2020; Available from: <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00003-1>.
23. Mulangu, S., et al., *A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics*. N Engl J Med, 2019. **381**(24): p. 2293-2303.
24. Sheahan, T.P., et al., *Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses*. Sci Transl Med, 2017. **9**(396).
25. Shiryaev, S.A., et al., *Repurposing of the anti-malaria drug chloroquine for Zika Virus treatment and prophylaxis*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 15771.
26. Keyaerts, E., et al., *In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **323**(1): p. 264-8.
27. Daher, A., et al., *Pharmacokinetics/pharmacodynamics of chloroquine and artemisinin-based combination therapy with primaquine*. Malar J, 2019. **18**(1): p. 325.
28. Gao, J., Z. Tian, and X. Yang, *Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies*. Biosci Trends, 2020.
29. Zhang, J.J., et al., *Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China*. Allergy, 2020.
30. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. Jama, 2020.
31. Sissoko, D., et al., *Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea*. PLoS Med, 2016. **13**(3): p. e1001967.
32. Soo, Y.O., et al., *Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(7): p. 676-8.
33. Cheng, Y., et al., *Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005. **24**(1): p. 44-6.
34. Arabi, Y.M., et al., *Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia*. Emerg Infect Dis, 2016. **22**(9): p. 1554-61.
35. ter Meulen, J., et al., *Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants*. PLoS Med, 2006. **3**(7): p. e237.

36. de Wilde, A.H., et al., *Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model*. Virus Res, 2017. **228**: p. 7-13.
37. Lee, N., et al., *Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients*. J Clin Virol, 2004. **31**(4): p. 304-9.
38. Arabi, Y.M., et al., *Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2018. **197**(6): p. 757-767.