

Medicamenteuze Behandelopties COVID-19 ErasmusMC

Naar aanleiding van SWAB document Medicamenteuze Behandelopties bij patiënten met COVID-19 (<https://swab.nl/nl/covid-19>)

Versie 19.0; 25 augustus 2021 *===tijdelijk document, svp niet printen===*

Opgesteld door: Hannelore Bax, Johan v/d Akker, Rik Endeman, Birgit Koch, Nicole Hunfeld, Menno vd Eerden, Jelle Miedema, Leon vd Toorn, Bart Rijnders, Jeroen van Kampen en Pieter Fraaij.

Inhoudsopgave:

P 1	voorblad
P 2	inhoudsopgave
P 3-4	medicamenteuze behandelopties volwassenen, samenvatting
P 5-8	medicamenteuze behandelopties volwassenen, korte toelichting
P 9	medicamenteuze behandelopties kinderen, samenvatting
P 10-11	medicamenteuze behandelopties kinderen, korte toelichting
P 12-13	aanvullende informatie en logistiek
P 14-18	achtergrond/beschikbare evidence behandelopties

Medicamenteuze behandelopties VOLWASSENEN, samenvatting

Samenvatting behandeladvies bewezen COVID-19 <i>doseringen zijn gebaseerd op een normale nierfunctie</i>	
IC, zeer-ernstig	- Dexamethason 6 mg/dag po gedurende 10 dagen - Tocilizumab 600 mg eenmalig iv volgens indicatie IC protocol - Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) 8 gram (4/4) eenmalig iv volgens indicatie IC protocol Antibiotica/antivirale therapie: - Ceftriaxon 1 dd 2 gram IV gedurende 5 dagen PLUS ciprofloxacin 3 dd 400 mg iv gedurende 5 dagen* - Oseltamivir 2 dd 75 mg po, alleen in influenza seizoen en influenza nog niet is uitgesloten
Verpleegafdeling, matig-ernstig tot ernstig	- Dexamethason 6 mg/dag po gedurende 10 dagen (alléén indien zuurstofbehoefte, met name indien >7 dagen symptomen)[#] - Tocilizumab 600 mg eenmalig iv bij patiënten met progressieve respiratoire achteruitgang (zuurstofbehoefte > 5 liter én CRP ≥ 75 mg/L), met name vroeg in het beloop^Σ - Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) 8 gram (4/4) eenmalig iv (alléén bij <u>bewezen</u> antistof-negatieve COVID-19 patiënten, in principe alléén indien zuurstofbehoefte, bij niet-zuurstofbehoefte patiënten in overleg)^Ω - Antibiotica: CURB 0-2: geen antibiotica. Bij verdenking op bacteriële pneumonie: amoxicilline po 3 dd 750 mg of iv 4 dd 1000 mg CURB 3-5: Ceftriaxon 1 dd 2 gram IV gedurende 5 dagen PLUS ciprofloxacin 2 dd 400 mg iv gedurende 5 dagen*
Mild, geen opname	Geen behandeling gericht tegen SARS-CoV2 en geen antibiotica. Bij verdenking CAP, zie advies in online Erasmus MC antibiotica boekje

* Ciprofloxacin stoppen bij bewezen COVID-19 en negatieve legionella sneltest. Op de verpleegafdeling kan ciprofloxacin achterwege worden gelaten indien legionella sneltest op korte termijn beschikbaar. Indien COVID-19 bewezen is en er geen aanwijzingen worden gevonden voor een bacteriële pneumonie (obv kliniek, laboratoriumparameters, radiologie en sneltesten/kweken), wordt geadviseerd de antibiotica vroegtijdig staken.

#¹ Indien patiënten met ontslag gaan, moet per patiënt beoordeeld worden of de dexamethason gecontinueerd dient te worden (zie ook p14 onder dexamethason).

#² Bij ernstig zieke patiënten die ≤ 7 dagen symptomen hebben kan overwogen worden om dexamethason te starten

#³ Bij ernstig zieke patiënten met een hoge verdenking, maar nog niet bewezen COVID kan overwogen worden om alvast met dexamethason te starten in afwachting van de PCR

NB: bij alle patiënten wordt een pneumokokken sneltest geadviseerd, een legionella sneltest wordt alleen geadviseerd bij zieke patiënten (CURB 3-5) of bij aanwezigheid van specifieke risicofactoren

Σ De optimale **timing** van de toediening van tocilizumab is lastig vast te stellen bij COVID-19 patiënten opgenomen op de verpleegafdeling met (low flow) O₂ behoefte. De data suggereren dat tocilizumab gunstige effecten heeft wanneer dit snel na ziekenhuisopname gegeven wordt met een mediane tijd tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening van 1 (1-3) en 2 (1-5) dagen in de REMAP-CAP en recovery trial, respectievelijk (zie ook p 14-16 onder tocilizumab). Voor de **logistiek** mbt voorschrijven van tocilizumab, zie p12-13

Ω De indicatie voor toediening van REGEN-COV aan opgenomen COVID-19 patiënten zonder O₂ behoefte wordt op individuele basis besloten en is mede afhankelijk van de mate van ziek zijn en het onderliggend lijden. Voor de **logistiek** mbt voorschrijven van REGEN-COV, zie p12-13

NB: bij progressieve respiratoire achteruitgang (> 5 L O₂) én progressieve pulmonale consolidaties op CT zonder uitgesproken inflammatie kan in specifieke gevallen overwogen worden om met methylprednisolon te starten in overleg met internist-infectioloog, longarts en intensivist

Medicamenteuze behandelopties VOLWASSENEN, korte toelichting

Zeer ernstig, opname IC:

Per patiënt wordt het beleid inclusief medicamenteuze behandelopties besproken op het MDO van de IC waarbij de keuze gemaakt wordt door de behandelend intensivist in overleg met de consultant infectieziekten (infectioloog/medisch microbioloog). Ook het stroomlijnen van de antibiotische behandeling wordt hier besproken.

Op basis van de huidige inzichten is er op dit moment geen plaats voor behandeling met (hydroxy)chloroquine, kaletra, remdesivir.

Dexamethason:

De data van een gerandomiseerde trial laten een aanzienlijke mortaliteitsreductie zien wanneer COVID patiënten die IC behoeftig waren met dexamethason behandeld werden ten opzichte van de usual care groep (Horby P et al. NEJM, 2021). Deze resultaten worden bevestigd door een grote meta-analyse waarbij lagere mortaliteit gezien werd bij kritisch zieke patiënten die behandeld werden met steroïden (WHO REACT Working Group, JAMA, 2020). In de NEJM trial werd alleen voordeel gezien van dexamethason in de subgroep patiënten met symptomen > 7 dagen. In de meta-analyse werd in de subgroep met ≤ 7 dagen een trend gezien richting voordelig effect, maar dit was niet significant (OR 0,63 (0,39 – 1,04)).

Gezien de relatief lage dosis dexamethason alsmede de omvang van het verschil in mortaliteit wordt geadviseerd om bij patiënten met bewezen COVID die opgenomen worden op de afdeling IC, te starten met dexamethason 6 mg/dag gedurende 10 dagen.

Tocilizumab

Tot de data van de REMAP-CAP en recovery trials beschikbaar kwamen lieten de verschillende studies die de effectiviteit van tocilizumab bij patiënten met COVID-19 onderzochten wisselende resultaten zien waarbij het merendeel van deze studies geen overtuigende effecten toonden (Salvarini, JAMA, 2020; Hermine, JAMA, 2020; Stone, NEJM, 2020; Veiga, BMJ, 2021; Rosas, NEJM, 2021). In de EMPACTA studie werd wél een significant effect gezien wanneer tocilizumab gegeven werd aan patiënten zonder mechanische ventilatie wat betreft het composite endpoint ventilation and death (Salama, NEJM, 2020). Er zijn twee grote gerandomiseerde trials gepubliceerd die gunstige effecten lieten zien van tocilizumab op mortaliteit (REMAP-CAP, recovery trial), het aantal organ support free days (REMAP-CAP) en op het gecombineerde eindpunt mortaliteit en noodzaak tot ventilatie (recovery trial) (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2021; RECOVERY Collaborative Group, Lancet, 2021). In deze studies werd tocilizumab 8 mg/kg eenmalig iv in de meeste gevallen gecombineerd met dexamethason en werd tocilizumab vroeg in het beloop gegeven aan zieke patiënten met een inflammatoir profiel. De mediane duur tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening in deze studies was 1,2 dagen (0,8 – 2,8) (REMAP-CAP) en 2 dagen (1-5) (recovery trial). Het document medicamenteuze behandelopties van de SWAB is recent aangepast waarbij geadviseerd wordt om tocilizumab in een fixed dose van 600 mg iv toe te dienen aan alle COVID-19 patiënten met een indicatie voor dit middel. Dit is gebaseerd op een preprint artikel waarbij aangetoond werd bij IC patiënten met COVID-19 die met tocilizumab behandeld werden dat bij gebruik van een fixed dose van 600 mg er minder variatie in blootstelling optrad terwijl de benodigde plasmaconcentraties gehaald en behouden bleven (Roes, medRxiv, 2021).

Op basis van deze data wordt in het Erasmus MC aanbevolen om aan patiënten met COVID-19 die opgenomen worden met de noodzaak tot optiflow of mechanische ventilatie, tocilizumab 600 mg eenmalig iv toe te voegen aan de behandeling met dexamethason. Voor patiënten die overgenomen worden uit andere ziekenhuizen ofwel die opgenomen worden op de IC vanaf de verpleegafdeling met progressieve respiratoire achteruitgang wordt

verwezen naar het desbetreffende IC protocol over immuunmodulatie bij COVID-19 patiënten.

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

De data van de recovery trial (vooralsnog alleen in preprint beschikbaar) laten zien dat in de subgroep van opgenomen COVID-19 patiënten **die antistof-negatief waren** (32%), er een evidente afname was in mortaliteit (6%), duur van ziekenhuisopname (4d) en noodzaak tot ventilatie (4%) wanneer er behandeld werd met REGEN-COV ten opzichte van usual care (RECOVERY Collaborative Group, medRxiv, 2021). Meer dan 90% van de patiënten gebruikten gelijktijdig steroiden, ongeveer 14% gebruikte gelijktijdig tocilizumab. Er was een opvallend mortaliteitsverschil te zien tussen de patiënten die bij opname antistof-negatief waren versus antistof-positieve patiënten (15% verschil in de usual care group). Deze associatie tussen het nog niet aanmaken van antistoffen op moment van ziekenhuisopname en verhoogde mortaliteit werd al eerder beschreven. Het niet hebben van antistoffen bij opgenomen COVID-19 patiënten is dus een slechte prognostische factor. Alhoewel significantie verloren gaat in de subgroepanalyses ingedeeld naar mate van zuurstofbehoefte, is het percentage mortaliteitsverschil in de groepen zonder O2 (10%), met low flow O2 behoefte (65%), non-invasieve beademing (22%) en mechanische beademing (2%) ongeveer gelijk.

De indicatie voor casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) wordt bepaald door de intensivist.

Empirisch antibiotisch beleid (onderbouwing op p17):

1. Start ceftriaxon 1 dd 2 gram iv plus ciprofloxacin 3 dd 400 mg iv*, duur 5 dagen
2. Stop ciprofloxacin bij bewezen COVID-19 en negatieve legionella sneltest
3. Alléén in het influenzaseizoen: start oseltamivir 2 dd 75 mg po* indien COVID nog niet bewezen is. Stop/start geen oseltamivir zodra de influenza PCR negatief is/indien influenza reeds is uitgesloten

Matig-ernstig tot ernstig, opname verpleegafdeling:

Op basis van de huidige inzichten is er op dit moment geen plaats voor behandeling met (hydroxy)chloroquine, kaletra en remdesivir.

Dexamethason

De data van een gerandomiseerde trial laten een mortaliteitsreductie zien wanneer COVID patiënten die opgenomen werden op de verpleegafdeling én zuurstofbehoefstig waren met dexamethason behandeld werden ten opzichte van de usual care groep (Horby P et al. NEJM, 2021). Een grote meta-analyse bij kritische zieke COVID patiënten laat eveneens een gunstig effect zien op de mortaliteit. In de NEJM trial werd alleen voordeel gezien van dexamethason in de subgroep patiënten met symptomen > 7 dagen (WHO REACT Working Group, JAMA, 2020). In de meta-analyse bij met name IC patiënten werd in de subgroep met ≤ 7 dagen een trend gezien richting voordelig effect, maar dit was niet significant (OR 0,63 (0,39 – 1,04)).

Gezien de relatief lage dosis dexamethason alsmede de omvang van het verschil in mortaliteit wordt vooralsnog bij alle patiënten met bewezen COVID die opgenomen worden op de verpleegafdeling én zuurstofbehoefstig zijn, met name indien symptomen > 7 dagen, geadviseerd te starten met dexamethason 6 mg/dag gedurende 10 dagen. Indien patiënten met ontslag gaan, moet per patiënt beoordeeld worden of de dexamethason gecontinueerd dient te worden (zie ook p14 onder dexamethason).

Bij ernstig zieke patiënten die ≤ 7 dagen symptomen hebben kan overwogen worden om dexamethason te starten na zorgvuldige afweging van de te verwachten voordelen/aanwezige inflammatie en de potentiële nadelen (mogelijk vertraagde virale klaring).

Tocilizumab

Tot de data van de REMAP-CAP en recovery trials beschikbaar kwamen lieten de verschillende studies die de effectiviteit van tocilizumab bij patiënten met COVID-19 onderzochten wisselende resultaten zien waarbij het merendeel van deze studies geen overtuigende effecten toonden (Salvarini, JAMA, 2020; Hermine, JAMA, 2020; Stone, NEJM, 2020; Veiga, BMJ, 2021; Rosas, NEJM, 2021). In de EMPACTA studie werd wél een significant effect gezien wanneer tocilizumab gegeven werd aan patiënten zonder mechanische ventilatie wat betreft het composite endpoint ventilation and death (Salama, NEJM, 2020). Er zijn twee grote gerandomiseerde trials gepubliceerd die gunstige effecten lieten zien van tocilizumab op mortaliteit (REMAP-CAP, recovery trial), het aantal organ support free days (REMAP-CAP) en op het gecombineerde eindpunt mortaliteit en noodzaak tot ventilatie (recovery) (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2021; RECOVERY Collaborative Group, Lancet, 2021). In deze studies werd tocilizumab 8 mg/kg eenmalig iv in de meeste gevallen gecombineerd met dexamethason en werd tocilizumab vroeg in het beloop gegeven aan zieke patiënten met een inflammatoir profiel. De mediane duur tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening in deze studies was 1,2 dagen (0,8 – 2,8) (REMAP-CAP) en 2 dagen (1-5) (recovery trial). Het document medicamenteuze behandelopties van de SWAB is recent aangepast waarbij geadviseerd wordt om tocilizumab in een fixed dose van 600 mg iv toe te dienen aan alle COVID-19 patiënten met een indicatie voor dit middel. Dit is gebaseerd op een preprint artikel waarbij aangetoond werd bij IC patiënten met COVID-19 die met tocilizumab behandeld werden dat bij gebruik van een fixed dose van 600 mg er minder variatie in blootstelling optrad terwijl de benodigde plasmaconcentraties gehaald en behouden bleven (Roes, medRxiv, 2021).

Op basis van deze data wordt in het Erasmus MC aanbevolen om aan patiënten met COVID-19 die opgenomen worden op de verpleegafdeling met (low-flow) zuurstofbehoefte tocilizumab 600 mg iv eenmalig toe te voegen aan dexamethason wanneer sprake is van progressieve respiratoire achteruitgang (zuurstofbehoefte > 5 L) én een inflammatoir profiel (CRP $\geq$ 75 mg/L).

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

De data van de recovery trial (vooralsnog alleen in preprint beschikbaar) laten zien dat in de subgroep van opgenomen COVID-19 patiënten **die antistof-negatief waren** (32%), er een evidente afname was in mortaliteit (6%), duur van ziekenhuisopname (4d) en noodzaak tot ventilatie (4%) wanneer er behandeld werd met REGEN-COV ten opzichte van usual care (RECOVERY Collaborative Group, medRxiv, 2021). Meer dan 90% van de patiënten gebruikten gelijktijdig steroiden, ongeveer 14% gebruikte gelijktijdig tocilizumab. Er was een opvallend mortaliteitsverschil te zien tussen de patiënten die bij opname antistof-negatief waren versus antistof-positieve patiënten (15% verschil in de usual care group). Deze associatie tussen het nog niet aanmaken van antistoffen op moment van ziekenhuisopname en verhoogde mortaliteit werd al eerder beschreven. Het niet hebben van antistoffen bij opgenomen COVID-19 patiënten is dus een slechte prognostische factor. Alhoewel significantie verloren gaat in de subgroep analyses van mate van zuurstofbehoefte, is het percentage mortaliteitsverschil in de groepen zonder O2 (10%), met low flow O2 behoefte (65%), non-invasieve beademing (22%) en mechanische beademing (2%) ongeveer gelijk. Op basis van deze data wordt in het Erasmus MC aanbevolen om aan COVID-19 patiënten opgenomen op de verpleegafdeling, die **bewezen** antistof-negatief zijn, REGEN-COV 8 gram eenmalig iv (4/4 gram) toe te voegen aan de behandeling wanneer sprake is van zuurstofbehoefte. Omdat er een trend was naar hogere mortaliteit wanneer REGEN-COV aan antistof-positieve patiënten gegeven werd dient deze behandeling nooit aan patiënten toegediend te worden wanneer de antistofstatus nog niet gekend is. Bij patiënten die niet zuurstofbehoefstig zijn wordt op individuele basis besloten of er een indicatie is voor behandeling met REGEN-COV. Dit is met name afhankelijk van de ernst van ziekte en het onderliggend lijden.

Empirisch antibiotisch beleid (onderbouwing op p18):

Milde en matig-ernstige ziekte (CURB 0-2):

In principe geen antibiotische behandeling tenzij er een hoge verdenking bestaat op een bacteriële pneumonie op basis van kliniek, laboratoriumparameters en radiologische kenmerken (bv lobair infiltraat). Bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn is geen eenduidig advies te geven. De beslissing om antibiotica te starten bij deze categorie patiënten is mede afhankelijk van hoe hoog de verdenking is op een bacteriële pneumonie. Wanneer gestart wordt met antibiotica wordt geadviseerd de adviezen aan te houden zoals bij een reguliere CAP: amoxicilline po 3 dd 750 mg* of iv 4 dd 1000 mg*.

Ernstige ziekte (CURB 3-5):

1. Start ceftriaxon 1 dd 2 gram iv, duur 5 dagen, ciprofloxacin 2 dd 400 mg* iv toevoegen indien legionella sneltest niet op korte termijn beschikbaar.
2. Stop ciprofloxacin bij bewezen COVID-19 en negatieve legionella sneltest.

NB1: bepaal bij alle patiënten een pneumokokken Ag in de urine, bepaal bij patiënten met CURB 3-5 ook een legionella Ag in de urine

NB2: het antibiotisch beleid geldt voor patiënten met een hoge verdenking of bewezen COVID-19. Indien COVID-19 bewezen is en er geen aanwijzingen worden gevonden voor een bacteriële pneumonie (obv kliniek, laboratoriumparameters, radiologie en sneltesten/kweken), wordt geadviseerd de antibiotica vroegtijdig staken. Bij een lage COVID-19 verdenking wordt verwezen naar het lokale Erasmus MC beleid bij CAP (<https://erasmusmc.adult.swabid.nl/nl/therapie/5544>).

Mild, geen opname, onafhankelijk van immuunstatus en co-morbiditeit:

In principe niet starten met behandeling gericht tegen SARS-CoV2 en geen antibiotische behandeling. Antibiotica dienen wél gestart te worden wanneer er een hoge verdenking bestaat op een bacteriële pneumonie op basis van kliniek, laboratoriumparameters en radiologische kenmerken (bv lobair infiltraat). Wanneer gestart wordt met antibiotica wordt geadviseerd de adviezen aan te houden zoals bij een reguliere CAP: amoxicilline po 3 dd 750 mg*

* Deze doseringen zijn gebaseerd op een normale nierfunctie

Medicamenteuze behandelopties KINDEREN, samenvatting

Samenvatting behandeladvies bewezen COVID-19 <i>doseringen volgens het kinderformularium</i>	
IC, zeer-ernstig	Per patiënt wordt het beleid inclusief medicamenteuze behandelopties besproken op het MDO van de IC
Verpleegafdeling, matig-ernstig tot ernstig	- Dexamethason 0,15 mg/kg/dag gedurende 10 dagen (alléén indien zuurstofbehoefte, met name indien >7 dagen symptomen)[#] - De indicatie voor tocilizumab bij kinderen > 12 jaar is over het algemeen conform die bij volwassenen, bij kinderen ≤ 12 jaar wordt de indicatie per patiënt bepaald - De indicatie voor Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) wordt per patiënt bepaald^Ω - Antibiotica: Voor het antibiotisch beleid wordt verwezen naar de NVK richtlijn onderste luchtweginfecties.
Mild, geen opname	Geen behandeling gericht tegen SARS-CoV2. Voor het antibiotisch beleid bij kinderen wordt verwezen naar de NVK richtlijn onderste luchtweginfecties.

^{#1} Indien patiënten met ontslag gaan, moet per patiënt beoordeeld worden of de dexamethason gecontinueerd dient te worden (zie ook p14 onder dexamethason).

^{#2} Bij ernstig zieke patiënten die ≤ 7 dagen symptomen hebben kan overwogen worden om dexamethason te starten

^{#3} Bij ernstig zieke patiënten met een hoge verdenking, maar nog niet bewezen COVID kan overwogen worden om alvast met dexamethason te starten in afwachting van de PCR

Ω Voor de logistiek mbt voorschrijven van REGEN-COV, zie p12-13

Medicamenteuze behandelopties KINDEREN, korte toelichting

Zeer ernstig, opname ICK/ICN:

Per patiënt wordt het beleid inclusief medicamenteuze behandelopties besproken op het MDO van de IC waarbij de keuze gemaakt wordt door de behandelend intensivist in overleg met de consultant infectieziekten (infectioloog/medisch microbioloog).

Matig-ernstig, opname verpleegafdeling:

Op basis van de huidige inzichten is er op dit moment geen plaats voor behandeling met (hydroxy)chloroquine, kaletra en remdesivir

Dexamethason

De data van een gerandomiseerde trial laten een mortaliteitsreductie zien wanneer COVID patiënten die opgenomen werden op de verpleegafdeling én zuurstofbehoefstig waren met dexamethason behandeld werden ten opzichte van de usual care groep (Horby P et al. NEJM, 2021). Een grote meta-analyse bij kritische zieke COVID patiënten laat eveneens een gunstig effect zien op de mortaliteit. In de NEJM trial werd alleen voordeel gezien van dexamethason in de subgroep patiënten met symptomen > 7 dagen (WHO REACT Working Group, JAMA, 2020). In de meta-analyse bij met name IC patiënten werd in de subgroep met ≤ 7 dagen een trend gezien richting voordelig effect, maar dit was niet significant (OR 0,63 (0,39 – 1,04).

Gezien de relatief lage dosis dexamethason alsmede de omvang van het verschil in mortaliteit wordt bij alle patiënten met bewezen COVID die opgenomen worden op de verpleegafdeling én zuurstofbehoefstig zijn, met name indien > 7 dagen symptomen geadviseerd te starten met dexamethason 0,15 mg/kg/dag (max 6 mg/dag) gedurende 10 dagen. Indien patiënten met ontslag gaan, moet per patiënt beoordeeld worden of de dexamethason gecontinueerd dient te worden (zie ook p14 onder dexamethason). Bij ernstig zieke patiënten die ≤ 7 dagen symptomen hebben kan overwogen worden om dexamethason te starten na zorgvuldige afweging van de te verwachten voordelen/aanwezige inflammatie en de potentiële nadelen (mogelijk vertraagde virale klaring).

Tocilizumab

Tot de data van de REMAP-CAP en recovery trials beschikbaar kwamen lieten de verschillende studies die de effectiviteit van tocilizumab bij patiënten met COVID-19 onderzochten wisselende resultaten zien waarbij het merendeel van deze studies geen overtuigende effecten toonden (Salvarini, JAMA, 2020; Hermine, JAMA, 2020; Stone, NEJM, 2020; Veiga, BMJ, 2021; Rosas, NEJM, 2021). In de EMPACTA studie werd wél een significant effect gezien wanneer tocilizumab gegeven werd aan patiënten zonder mechanische ventilatie wat betreft het composite endpoint ventilation and death (Salama, NEJM, 2020). Er zijn twee grote gerandomiseerde trials gepubliceerd die gunstige effecten lieten zien van tocilizumab op mortaliteit (REMAP-CAP, recovery trial), het aantal organ support free days (REMAP-CAP) en op het gecombineerde eindpunt mortaliteit en noodzaak tot ventilatie (recovery) (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2021; RECOVERY Collaborative Group, Lancet, 2021).

In deze studies werd tocilizumab 8 mg/kg eenmalig iv in de meeste gevallen gecombineerd met dexamethason en werd tocilizumab vroeg in het beloop gegeven aan zieke patiënten met een inflammatoir profiel. De mediane duur tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening in deze studies was 1,2 dagen (0,8 – 2,8) (REMAP-CAP) en 2 dagen (1-5) (recovery trial).

Data over de effectiviteit van tocilizumab bij patiënten < 18 jaar zijn niet beschikbaar. Vanuit de recovery trial is de gerandomiseerde beoordeling van de data bij kinderen < 18 jaar onging. In het Erasmus MC wordt aanbevolen om bij kinderen > 12 jaar wat betreft de

indicatie voor tocilizumab de criteria aan te houden zoals bij de volwassenen gedefinieerd. Bij een leeftijd ≤ 12 jaar wordt de indicatie per patiënt bepaald in overleg met de kinderinfectioloog en andere betrokken specialisten.

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

De data van de recovery trial (vooralsnog alleen in preprint beschikbaar) laten zien dat in de subgroep van opgenomen COVID-19 patiënten **die antistof-negatief waren** (32%), er een evidente afname was in mortaliteit (6%), duur van ziekenhuisopname (4d) en noodzaak tot ventilatie (4%) wanneer er behandeld werd met REGEN-COV ten opzichte van usual care (RECOVERY Collaborative Group, medRxiv, 2021). Kinderen < 40 kg of < 12 jaar werden geëxcludeerd. Meer dan 90% van de patiënten gebruikten gelijktijdig steroiden, ongeveer 14% gebruikte gelijktijdig tocilizumab. Er was een opvallend mortaliteitsverschil te zien tussen de patiënten die bij opname antistof-negatief waren versus antistof-positieve patiënten (15% verschil in de usual care group). Deze associatie tussen het nog niet aanmaken van antistoffen op moment van ziekenhuisopname en verhoogde mortaliteit werd al eerder beschreven. Het niet hebben van antistoffen bij opgenomen COVID-19 patiënten is dus een slechte prognostische factor. Alhoewel significantie verloren gaat in de subgroep analyses van mate van zuurstofbehoefte, is het percentage mortaliteitsverschil in de groepen zonder O₂ (10%), met low flow O₂ behoefte (65%), non-invasieve beademing (22%) en mechanische beademing (2%) ongeveer gelijk. De indicatie voor REGEN-COV aan kinderen met COVID-19 die bewezen antistof-negatief zijn wordt altijd in overleg bepaald.

Empirisch antibiotisch beleid:

Voor het antibiotisch beleid bij kinderen wordt verwezen naar de NVK richtlijn onderste luchtweginfecties.

Mild, geen opname, onafhankelijk van immuunstatus en co-morbiditeit:

In principe niet starten met behandeling gericht tegen SARS-CoV2. Voor het antibiotisch beleid bij kinderen wordt verwezen naar de NVK richtlijn onderste luchtweginfecties.

** doseringen volgens het kinderformularium.

Aanvullende informatie en logistiek:

Voor overleg over medicamenteuze behandeling van patiënten met COVID-19 kan het Medicamenteuze Behandelteam COVID-19 geraadpleegd worden.

Medicamenteuze Behandelteam COVID-19 volwassenen:

- dienstdoende internist-infectioloog, bereikbaar via centrale
 - dienstdoende longarts, bereikbaar via centrale
 - Jeroen van Kampen, viroloog, bereikbaar via centrale
 - Johan van den Akker, internist-intensivist, bereikbaar via dd intensivist/fellow ICV: 42750
 - Nicole Hunfeld, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog of Birgit Koch, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, bereikbaar via centrale
- In geselecteerde casus kan de klinisch immunoloog betrokken worden

Medicamenteuze Behandelteam COVID-19 kinderen:

- dienstdoende kinder-infectioloog, bereikbaar via centrale
- Jeroen van Kampen, viroloog, bereikbaar via centrale
- Birgit Koch, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog of Nicole Hunfeld, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, bereikbaar via centrale

Tocilizumab

Tocilizumab 600 mg eenmalig iv (fixed dose) moet voorgeschreven worden via een VMO in HiX. De add-on vergoeding is toegekend. **Toediening is off label en is alleen toegestaan na de gebruikelijke stappen van voorlichting van de patiënt over de toediening van een niet-geregistreerd geneesmiddel en het registreren van informed consent in het patiëntendossier.**

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

Bij alle opgenomen patiënten met COVID-19 wordt bij opname bloed afgenomen voor een cito antistofbepaling. Deze bepaling is standaard aan het COVID-19 opnamepakket toegevoegd. Indien nodig kan deze ook apart aangevraagd worden: Medische Microbiologie → bloed → virologie → **SARS-CoV-2 serologie: Screening.**

De cito aanvraag moet altijd overlegd worden, tijdens kantooruren (8:30 – 17:00) met de consulent virologie (40290) en buiten kantooruren met de dienstdoende viroloog of per mail; Buiten kantooruren kan de cito antistoftest tot 21:00 worden aangevraagd en ingezet **bij patiënten met zuurstofbehoefte > 5 L** in overleg met de dienstdoende viroloog. Voor de overige patiënten wordt de cito test ingezet op de volgende werkdag vanaf 07:30. Indien een cito test in de ochtend gewenst is dient dit verzoek van 21:00 tot 07:30 gemaild te worden naar sk.virologie@erasmusmc.nl én consulent.virologie@erasmusmc.nl. Het is van belang altijd duidelijk te vermelden naar wie de uitslag doorgebeld moet worden. Bij twijfel over de verantwoordelijke arts van de patiënt, kan het telefoonnummer van de KliCo2 vermeld worden: 06-50172782.

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) is beschikbaar in Nederland bij het RIVM waarbij een dosering van 8 gram (=4 gram casirivimab/4 gram imdevimab in 250 ml 0.9% zoutoplossing) aanbevolen wordt voor opgenomen patiënten aangezien dit de dosering is die in de recovery trial gebruikt is. Wanneer een indicatie bestaat voor monoklonale antistoffen moet contact opgenomen worden met de dienstdoende ziekenhuisapotheker. REGEN-COV moet voorgeschreven worden via een VMO in HiX*. Toediening is **off label** en is alleen toegestaan na de gebruikelijke stappen van voorlichting van de patiënt over de toediening van een niet-geregistreerd geneesmiddel en **het registreren van informed consent in het patiëntendossier**. NB: REGEN-COV heeft alleen in lagere dosering emergency use authorization voor de behandeling van bepaalde *niet-opgenomen* COVID-19 patiënten.

Wanneer (REGEN-COV) wordt voorgeschreven dient op dag 3 en 7 na toediening en daarna wekelijks een SARS-CoV-2 PCR afgenomen te worden en een serum te worden ingestuurd voor antistofbepaling: Medische Microbiologie → bloed → virologie → **SARS-CoV-2 serologie: Screening**. Na ontslag dient bij immuungecompromitteerde patiënten ook in de poliklinische setting (via de Travel Clinic) wekelijks een SARS-CoV-2 PCR afgenomen te worden totdat de CT waarde > 30.

* Let op: er zijn VMOs met twee verschillende doseringen. Voor opgenomen patiënten dient gekozen te worden casirivimab/imdevimab 4/4g iv eenmalig

Achtergrond informatie behandelopties COVID-19 en antibiotisch beleid:

Behandelopties COVID-19:

In het algemeen geldt dat bij het maken van keuzes ten aanzien van behandeling van COVID-19 patiënten te allen tijde een zorgvuldige afweging gemaakt dient te worden tussen te verwachten effectiviteit en toxiciteit. Er is door de SWAB een document gepubliceerd waar de evidence voor de verschillende behandelopties uiteengezet wordt (<https://swab.nl/nl/covid-19>). Dit document is aan verandering onderhevig aan de hand van nieuw beschikbare gegevens vanuit de verschillende trials. Hieronder zijn de gegevens van een aantal behandelopties kort samengevat wat de basis heeft gevormd voor het huidige Erasmus MC beleid.

Dexamethason

De data van een gerandomiseerde trial laten evidente mortaliteitsreductie zien wanneer bepaalde groepen COVID-19 patiënten worden behandeld met dexamethason 6 mg/dag gedurende 10 dagen ten opzichte van de groep met usual care (Horby P et al. NEJM, 2021). De mortaliteitsreductie was het meest uitgesproken in de groep IC patiënten (29 vs 40.7%). Daarnaast was mortaliteitsreductie zichtbaar in de groep opgenomen groep patiënten met zuurstofbehoefte (21.5 vs 25%). In de groep opgenomen patiënten zonder zuurstofbehoefte werd juist een (niet-significant) hogere mortaliteit waargenomen in de dexamethason groep (17 vs 13.2%). Significante mortaliteitsreductie werd overigens alleen gezien in de subgroep van patiënten met een duur van symptomen > 7 dagen. Of er een verschil in effect is van dexamethason naar gelang de mate van inflammatie is niet onderzocht. Patiënten in de behandelgroep van deze trial werden allen vanaf opname met dexamethason behandeld. Het feit dat het grootste mortaliteitsvoordeel bij de IC patiënten zichtbaar was in combinatie met het feit dat alleen bij patiënten die > 7 dagen symptomen hadden significante effecten werden gezien, suggereert dat dexamethason vooral voordeel biedt wanneer er reeds inflammatie aanwezig is. Een grote meta-analyse bij kritische zieke COVID patiënten laat eveneens een gunstig effect zien op de mortaliteit (WHO REACT Working Group, JAMA, 2020). In de NEJM trial werd alleen voordeel gezien van dexamethason in de subgroep patiënten met symptomen > 7 dagen. In de meta-analyse bij met name IC patiënten werd in de subgroep met ≤ 7 dagen een trend gezien richting voordelig effect, maar dit was niet significant (OR 0,63 (0,39 – 1,04)). De vraag is hoe strikt de 7 dagen grens gehanteerd dient te worden wanneer COVID patiënten met zuurstofbehoefte worden opgenomen. Hierbij gaat het om de afweging tussen het te verwachten effect op de aanwezige inflammatie (en daarmee mortaliteitsreductie) en de potentiële nadelen (mogelijk vertraagde virale klaring) in de vroege fase van ziekte.

Gezien de relatief lage dosis dexamethason alsmede de omvang van het verschil in mortaliteit wordt vooralsnog **bij alle patiënten met bewezen COVID die opgenomen worden op de IC en/of de verpleegafdeling met zuurstofbehoefte, met name indien > 7 dagen symptomen geadviseerd te starten met dexamethason 6 mg/dag gedurende 10 dagen (dosering bij kinderen 0,15 mg/kg/dag, max. 6 mg/dag)**. Bij ernstig zieke patiënten die ≤ 7 dagen symptomen hebben kan overwogen worden om dexamethason te starten. In de genoemde trial werd dexamethason gedurende maximaal 10 dagen gegeven met een mediane duur van 7 dagen (IQR 3-10). Er kan overwogen worden om de duur van de dexamethason behandeling te verkorten wanneer patiënten met ontslag gaan. Bij ernstig zieke patiënten met een hoge verdenking op maar nog niet bewezen COVID kan overwogen worden om alvast met dexamethason te starten in afwachting van de uitslag van de PCR.

Tocilizumab:

Tot de data van de REMAP-CAP en recovery trials beschikbaar kwamen lieten de verschillende studies die de effectiviteit van tocilizumab bij patiënten met COVID-19 onderzochten wisselende resultaten zien waarbij het merendeel van deze studies geen overtuigende effecten toonden (Salvarini, JAMA, 2020; Hermine, JAMA, 2020; Stone, NEJM,

2020; Veiga, BMJ, 2021; Rosas, NEJM, 2021). In de EMPACTA studie werd wél een significant effect gezien wanneer tocilizumab gegeven werd aan patiënten zonder mechanische ventilatie (ca 65% low flow O₂, ca 25% high flow O₂) met een inflammatoir profiel wat betreft het composite endpoint ventilation and death (Salama, NEJM, 2020). In tegenstelling tot de eerder gepubliceerde trials werd de meerderheid van de patiënten in de REMAP-CAP en recovery trials met de combinatie van dexamethason en tocilizumab behandeld. In de REMAP-CAP (30% high flow O₂, 40% non-invasieve beademing, 30% mechanische ventilatie) werd tocilizumab vroeg in het beloop gegeven aan 401 COVID patiënten met een mediane tijd tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening van 1,2 dagen (0,8 – 2,8). IL-6 receptor blokkade was geassocieerd met een significante vermindering van de 90 dagen mortaliteit (OR 1,61 (1,25 – 2,08) als ook een significant hoger aantal organ support free days (10 (IR -1 – 16 voor tocilizumab en 11 (IR 0-16 voor sarilumab) in vergelijking met de controle (0 (IR -1 – 15) (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2021). In de subgroep analyse was de mortaliteit alleen significant verschillend in de subgroep patiënten zonder mechanische ventilatie bij baseline (met de kanttekening dat de groep patiënten met mechanische ventilatie kleiner was en dat de keuze voor optiflow, non-invasieve ventilatie, mechanische beademing tussen ziekenhuizen kan verschillen). In de recovery trial (gerandomiseerde open-label studie) werd tocilizumab (grotendeels in combinatie met dexamethason) gegeven aan 2022 patiënten met progressieve COVID-19, gedefinieerd als O₂ saturatie < 92% of O₂ behoeftig én een CRP ≥ 75 mg/L (46% low flow O₂, 41% high flow O₂/non-invasieve beademing, 13% invasieve beademing) (RECOVERY collaborative group, Lancet, 2021). Ook in deze trial werd tocilizumab vroeg in het beloop gegeven met een mediane duur tussen ziekenhuisopname en tocilizumab toediening van 2 dagen (1-5). De 28-dagen mortaliteit was significant lager in de groep patiënten die met tocilizumab behandeld werd (29% tocilizumab versus 33% standard of care, RR 0,85 (0,77 – 0,96)). Patiënten zonder mechanische ventilatie, die tocilizumab kregen hadden significant minder risico om het composite endpoint mortaliteit en mechanische ventilatie te halen vergeleken met de patiënten die standard of care kregen (33% tocilizumab versus 38% standard of care, RR 0,85 (0,78 – 0,93). In de analyse van de subgroepen met low flow O₂, high flow O₂/non-invasieve ventilatie en mechanische ventilatie ging de significantie verloren. Het effect van tocilizumab op mortaliteit was significant in de groep patiënten die ≤ 7 dagen symptomen hadden (RR 0,81 (0,67 – 0,97) in tegenstelling tot de subgroep patiënten met > 7 dagen symptomen waarbij het effect net niet meer significant was (RR 0,88 (0,77 – 1,01). Opvallend was dat het effect van tocilizumab met name optrad in de subgroep van patiënten die ook met steroiden werden behandeld. Al met al lijkt tocilizumab voordelige effecten te laten zien wanneer het gecombineerd wordt met dexamethason bij ernstig zieke patiënten met zuurstofbehoefte en inflammatie, al dan niet met noodzaak tot een vorm van ventilatoire ondersteuning, met name wanneer het vroeg in het beloop van de ziekenhuisopname gegeven wordt. Wat de optimale timing is, blijft een lastig punt. Als patiënten opgenomen worden met COVID-19 en er is een noodzaak tot ondersteuning middels optiflow, non-invasieve beademing of mechanische beademing, ondersteunen de data om dexamethason te combineren met tocilizumab iv in een eenmalige gift. Wat de optimale timing is bij patiënten op de afdeling die met (low-flow) zuurstofbehoefte worden opgenomen is minder goed te duiden waarbij een afweging gemaakt moet worden tussen het op tijd starten van tocilizumab en overbehandeling. Wat de dosering betreft is het document medicamenteuze behandelopties van de SWAB recent aangepast waarbij geadviseerd wordt om tocilizumab in een fixed dose van 600 mg toe te dienen aan alle COVID-19 patiënten met een indicatie voor dit middel. Dit advies is gebaseerd op een preprint artikel waarin in 139 plasma monsters van 29 IC patiënten met COVID-19 de concentraties tocilizumab gemeten en gemodelleerd werden (Moes et al, medRxiv, 2021). Er werd aangetoond dat bij gebruik van een fixed dose van 600 mg voor alle IC patiënten er minder variatie in blootstelling optrad terwijl de benodigde plasmaconcentraties gehaald en behouden bleven. Op basis van deze gegevens neemt het Erasmus MC dit doseringsadvies over.

Dit alles afwegend wordt in het Erasmus MC aanbevolen om aan patiënten met COVID-19 die opgenomen worden met de noodzaak tot optiflow of mechanische ventilatie, tocilizumab 600 mg eenmalig iv toe te voegen aan de behandeling met dexamethason. Voor patiënten op de afdeling met (low-flow) zuurstofbehoefte wordt geadviseerd tocilizumab 600 mg eenmalig iv toe te voegen aan dexamethason wanneer sprake is van progressieve respiratoire achteruitgang (zuurstofbehoefte > 5 L) én een inflammatoir profiel (CRP $\geq$ 75 mg/L).

Monoklonale antistoffen

In een aantal studies bij niet-opgenomen patiënten met COVID-19 is aangetoond dat behandeling met monoklonale antistoffen resulteerde in een versnelde virale klaring als mede een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames (Chen, NEJM, 2021; Gottlieb, JAMA, 2021) danwel de noodzaak tot medische consultatie vanwege verslechtering (Weinreich, NEJM, 2021). Daarnaast zijn recent de data over behandeling met casirivimab/imdevimab, REGEN-COV) in de recovery trial in preprint vrijgegeven (RECOVERY Collaborative Group, medRxiv, 2021). In deze studie werd gezien dat in de subgroup van **antistof-negatieve** COVID-19 patiënten de combinatie van casirivimab/imdevimab resulteerde in afname in mortaliteit van 30% in de usual care groep naar 24% in de REGEN-COV groep. Dit in tegenstelling tot de patiënten, die wél antistoffen hadden. Ook werd afname in duur van ziekenhuisopname gezien in deze seronegatieve groep (17 versus 13 d) als ook de noodzaak tot ventilatie (32 versus 28%). Meer dan 90% van de patiënten gebruikten gelijktijdig steroiden, ongeveer 14% gebruikte gelijktijdig tocilizumab. Er was een opvallend mortaliteitsverschil te zien tussen de patiënten die bij opname antistof-negatief waren versus antistof-positieve patiënten (15% verschil in de usual care group). Deze associatie tussen het nog niet aanmaken van antistoffen op moment van ziekenhuisopname en verhoogde mortaliteit werd al eerder beschreven. Het niet hebben van antistoffen bij opgenomen COVID-19 patiënten is dus een slechte prognostische factor. Alhoewel significantie verloren gaat in de subgroepanalyses van mate van zuurstofbehoefte, is het percentage mortaliteitsverschil in de groepen zonder O2 (10%), met low flow O2 behoefte (65%), non-invasieve beademing (22%) en mechanische beademing (2%) ongeveer gelijk.

Op basis van deze data wordt in het Erasmus MC aanbevolen om aan COVID-19 patiënten die bewezen antistof-negatief zijn, REGEN-COV eenmalig 8 gram iv (4/4 gram) toe te voegen aan de behandeling wanneer er sprake is van zuurstofbehoefte. Wanneer patiënten niet zuurstofbehoefstig zijn, zal op individuele basis beoordeeld worden of behandeling met REGEN-COV geïndiceerd is. Dit is vooral afhankelijk van ernst van ziekte en onderliggend lijden.

Remdesivir:

Recent zijn de data gepubliceerd van een grote open-label WHO trial (solidarity trial) waarin remdesivir vergeleken werd met standard of care (WHO Solidarity Trial Consortium, NEJM, 2020). In deze studie werd geen significant effect gezien op mortaliteit, zowel in de groep zonder O2 behoefte als in de groep met low/high flow O2 behoefte of beademing. Ook de kans op beademing of duur van ziekenhuisopname waren niet significant verschillend. Vervolgens is een meta-analyse uitgevoerd met de data van de drie verschillende trials, die de effectiviteit van remdesivir onderzochten (Wang Y et al. Lancet, 2020, Beigel JH et al. NEJM, 2020, WHO Solidarity Trial Consortium, NEJM, 2020, totaal 7600 patiënten). Deze meta-analyse laat geen significant effect van remdesivir zien op de mortaliteit (RR 0,91 (0,79 – 1,05) zowel in de subgroep niet-beademde (RR 0,80 (0,63 – 1,01)) als beademde (RR 1,16 (0,85 – 1,60) patiënten. Van deze studie heeft alleen Wang et al. het effect van remdesivir op virale klaring onderzocht waarbij geen effect gezien werd.

Al met al lijkt op dit moment de effectiviteit van remdesivir beperkt. Het kan niet uitgesloten worden dat remdesivir een gunstig effect heeft in de subgroep met low flow O2 behoefte aangezien deze groep niet apart is onderzocht in zowel de solidarity trial als in de meta-analyse. Mocht er een effect zijn in deze specifieke subgroep, dan is het de vraag of er een

aanvullend effect is ten opzichte van de standard of care (dexamethason). Op basis van de huidige data wordt remdesivir in het Erasmus MC niet meer aanbevolen voor de behandeling van COVID-19 patiënten, inclusief de subgroep met low flow O2 behoefte.

Chloroquine en hydroxychloroquine:

Hoewel *in vitro* activiteit van chloroquine en hydroxychloroquine tegen SARS-CoV-2 is aangetoond, is er op dit moment geen bewijs voor effectiviteit in patiënten met COVID-19. Er zijn inmiddels data van verschillende observationele studies beschikbaar over de behandeling van COVID patiënten met hydroxychloroquine waarbij geen overtuigend bewijs gezien wordt voor de effectiviteit (Geleris et al. NEJM, 2020; Tang W et al. BMJ, 2020; Mahevas M et al. BMJ, 2020; Rosenberg et al. JAMA, 2020). Er zijn inmiddels twee grote gerandomiseerde open label trials gepubliceerd waarin hydroxychloroquine vergeleken werd met standard of care waarbij geen effect gezien werd op mortaliteit (RECOVERY collaborative group, NEJM, 2020; WHO Solidarity Trial Consortium, NEJM, 2020). In de recovery trial hadden de patiënten die met hydroxychloroquine behandeld werden een kleinere kans om binnen 28 dagen ontslagen te worden uit het ziekenhuis. Daarnaast was hydroxychloroquine in de subgroep patiënten die niet beademd werd bij inclusie geassocieerd met een grotere kans op beademing of sterfte. In de solidarity trial werd geen verschil gezien in de opname duur en op het risico op beademing. Er zijn twee gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin geen effect werd gezien van de behandeling met hydroxychloroquine bij niet opgenomen patiënten met COVID-19 (Mitja et al. Clin Infect Dis, 2020) en bij opgenomen patiënten met relatief milde ziekte (Cavalcanti et al. NEJM, 2020). Daarnaast is een gerandomiseerde studie gepubliceerd waarbij post-exposure profylaxe met hydroxychloroquine de ziekte niet kon voorkomen (Boulware DR et al. NEJM, 2020). In een meta-analyse van beschikbare trials werd geen effect gezien van hydroxychloroquine op mortaliteit terwijl er zelfs verhoogde mortaliteit gezien werd bij COVID-19 patiënten behandeld met de combinatie van hydroxychloroquine en azitromycine (Fionet et al. Clin Microbiol Infect, 2021).

Er zijn data beschikbaar dat de toediening van chloroquine en hydroxychloroquine gepaard kan gaan met QT tijd verlenging bij tenminste 10% van de patiënten, met name in combinatie met azitromycine (Mahevas M et al. BMJ, 2020; Borba MG et al. JAMA, 2020; Chorin E et al. Nature Med, 2020). In de recovery trial werd geen verschil gezien in nieuw opgetreden ritmestoornissen in de hydroxychloroquine behandelde groep versus de groep die standard of care kregen. Wel was er een kleine toename in cardiale sterfte in de hydroxychloroquine groep.

Gezien deze resultaten wordt het gebruik van (hydroxy)chloroquine in het Erasmus MC voor bewezen COVID-19 patiënten niet aanbevolen

Lopinavir/ritonavir: Er zijn geen data beschikbaar over *in vitro* activiteit tegen SARS-CoV2. In een gerandomiseerde open-label trial bij opgenomen patiënten met bewezen COVID-19 waarin de toevoeging van lopinavir/ritonavir aan standard of care werd vergeleken, werd geen verschil gezien in klinische verbetering, virale load en mortaliteit (Cao et al. 2020). Lopinavir-ritonavir werd bij 14% gestopt vanwege bijwerkingen. In twee grote gerandomiseerde open label trials waarin lopinavir-ritonavir vergeleken werd met standard of care werd geen significant effect gezien op mortaliteit (RECOVERY Collaborative Group, Lancet, 2020; WHO Solidarity Trial Consortium, NEJM, 2020). In de recovery trial werd geen verschil gezien in ontslag uit het ziekenhuis en in de subgroep niet-beademde patiënten werd geen verschil gezien in de kans op beademing of overlijden. In de solidarity trial werd geen verschil gezien in de opname duur en op het risico op beademing. Gezien deze resultaten wordt het gebruik van lopinavir/ritonavir in het Erasmus MC voor bewezen COVID-19 patiënten niet aanbevolen.

Convalescent plasma

Een meta-analyse met data van 1060 COVID-19 patiënten geïncludeerd in RCTs die na peer review gepubliceerd zijn en van 10722 patiënten geïncludeerd in RCTs beschikbaar in

preprint (n=5) of als press release (n=1), liet geen effect zien van convalescent plasma op mortaliteit of andere klinische eindpunten (Janiaud et al. JAMA, 2021). Op initiatief van het Erasmus MC, het LUMC en Sanquin is inmiddels de CoV-Early studie gestart. In deze studie wordt onderzocht of de toediening van convalescent plasma aan specifieke (niet-opgenomen) patiënten de genezing van COVID-19 kan versnellen, het aantal ziekenhuisopnames kan verminderen en mortaliteit kan voorkomen.

Macroliden: In de azitromycine arm van de recovery trial werd geen effect gezien van azitromycine op mortaliteit of andere klinische eindpunten bij patiënten met COVID-19. (RECOVERY collaborative group, Lancet, 2021). In de meta-analyse naar het effect van hydroxychloroquine werd een hogere mortaliteit waargenomen wanneer dit gecombineerd werd met azitromycine (Fionet et al. Clin Microbiol Infect, 2021).

ACE inhibitors/NSAIDs:

Het is bekend dat SARS-CoV2 het longepitheel binnen dringen via binding aan de ACE2 receptor. ACE-remmers hebben geen direct effect op ACE2 en ook indirect zijn hier geen aanwijzingen voor; alle studies die er zijn tonen wisselende resultaten en zijn in proefdieren uitgevoerd. Voor NSAIDs zijn er nog minder aanwijzingen dat ACE2 beïnvloed wordt. Aangezien ACE inhibitie een cruciaal onderdeel is van de behandeling van hypertensie en hartfalen geldt dan ook dat er onvoldoende bekend is over de relatie tussen het gebruik van ACE inhibitie en het krijgen of verergeren van COVID-19 om te adviseren om deze middelen te staken. Dit is in overeenstemming met het advies van de EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>) als ook verscheidene internationale wetenschappelijke verenigingen op gebied van hart- en vaatziekten, zoals de European Society of Cardiology ([https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)). Voor NSAIDs blijft het advies zoals anders, namelijk om deze klasse alleen te gebruiken indien strikt noodzakelijk waarbij de voorkeur uitgaat naar paracetamol.

Antibiotica beleid

In het addendum van de SWAB CAP richtlijn worden aanbeveling gedaan voor de behandeling van bacteriële superinfecties bij patiënten met een hoge verdenking of bewezen COVID-19 (<https://swab.nl/nl/richtlijnen-swab>). Hier worden een aantal belangrijke uitgangspunten genoemd waarop de adviezen van de SWAB en daarmee ook de lokale adviezen voor het Erasmus MC zijn gebaseerd. 1. Het percentage bacteriële superinfecties (pneumonie) bij patiënten met bewezen COVID-19 is laag. 2. De verwekkers van bacteriële superinfectie bij bewezen COVID-19 zijn gelijk aan de verwekkers van patiënten met een bacteriële CAP. Atypische verwekkers worden in deze context zelden aangetoond. 3. Er wordt een restrictief beleid ten aanzien van antibiotica geadviseerd bij patiënten met een hoge verdenking of bewezen COVID-19, met name bij patiënten met milde en matig ernstige ziekte. Het advies om antibiotica te starten is met name gebaseerd op ernst van ziekte en/of de waarschijnlijkheid op de aanwezigheid van een bacteriële pneumonie. 4. Er wordt bij alle patiënten met hoge verdenking/bewezen COVID-19 geadviseerd om een pneumokokken Ag in de urine te bepalen. Bij CURB 3-5 wordt ook geadviseerd een legionella Ag in de urine te bepalen.