

Medicamenteuze Behandelopties COVID-19 ErasmusMC

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

Versie 39; 22 december 2022 *===tijdelijk document, svp niet printen===*

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

Inhoudsopgave:

P 1	voorblad
P 2	inhoudsopgave
P 3-5	medicamenteuze behandelopties volwassenen - samenvatting-
P 6-14	medicamenteuze behandelopties volwassenen -korte toelichting-
P 15	medicamenteuze behandelopties kinderen - samenvatting-
P 16-17	medicamenteuze behandelopties kinderen -korte toelichting-
P 18	definitie immuungecompromitteerde status
P 19-21	aanvullende informatie en logistiek
P 22-24	COVID-19 behandeling in de zwangerschap
P 25-35	achtergrond/beschikbare evidence behandelopties

Samenvatting behandeladvies bewezen COVID-19, VOLWASSENEN <i>doseringen zijn gebaseerd op een normale nierfunctie</i>	
IC, zeer-ernstig	- Steroiden volgens IC protocol immuunmodulatie^Δ - Tocilizumab 600 mg eenmalig iv volgens IC protocol immuunmodulatie^Δ <u>Monoklonale antistoffen</u> - Geen indicatie^Ω <u>Convalescent plasma</u> - Terughoudendheid met toediening van plasma in algemene zin - Bij immuungecompromitteerde status, onafhankelijk van serostatus: per patiënt beoordelen, plasma alléén overwegen bij zeer geselecteerde patiënten, met name bij een hoge virale load^Ω <u>Antibiotica/antivirale therapie</u> - 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)^{#x} - 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 <u>Monoklonale antistoffen</u> - Geen indicatie^Ω <u>Convalescent plasma</u> - Terughoudendheid met toediening van plasma in algemene zin - Bij immuungecompromitteerde status, onafhankelijk van serostatus: per patiënt beoordelen, plasma alléén overwegen bij zeer geselecteerde patiënten met aanhoudende klinische symptomen en/of virale replicatie^Ω <u>Antibiotica</u> 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	Alléén bij zeer specifieke immuungecompromitteerde ambulante patiënten met een hoog risico op ziekenhuisopname kan overwogen worden te behandelen met nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) 300/100 mg 2 dd gedurende vijf dagen, bij voorkeur zo snel mogelijk na start symptomen^q NB: in HiX als volgt voorschrijven: nirmatrelvir/ritonavir combinatieverpakking 3 tabletten 2 dd
Mild, geen opname	<u>Monoklonale antistoffen</u> Geen indicatie <u>Convalescent plasma</u> In principe alléén in studieverband. Ook patiënten die met nirmatrelvir/ritonavir behandeling starten komen mogelijk in aanmerking voor studiedeelname. Voor meer informatie contacteer A. Gharbharan (0650190490) <u>Antibiotica</u> - In principe geen antibiotica. Bij verdenking CAP, zie advies in online Erasmus MC antibiotica boekje

^q <https://icv-erasmusmc.nl/protocol/immunomodulatie-ards-bij-covid>

^q Gezien het feit dat de huidige Sars-CoV-2 varianten die nu in het Erasmus MC geïdentificeerd worden vrijwel allen een mutatie bevatten gerelateerd aan inactiviteit van tixagevimab/cilgavimab is er géén indicatie (meer) om dit middel in te zetten. Er zijn op dit moment geen andere monoklonale antistoffen beschikbaar die in deze context gebruikt kunnen worden. Wat betreft convalescent plasma is niet volledig duidelijk wat de neutraliserende werking is van het huidige geselecteerde hoge titer plasma tegen de op dit moment circulerende varianten. Wél bekend is dat dit geselecteerde plasma neutraliserende werking heeft tegen de BA.5 variant van Sars-CoV-2. Op basis van *in vitro* onderzoek zou activiteit van dit high titer plasma tegen de huidige dominante BQ.1 variant van Sars-CoV-2 verwacht kunnen worden (Uraki et al. Lancet Infect Dis, 2022). Alhoewel in een recente retrospectieve studie gunstige resultaten beschreven werden van convalescent plasma in een cohort immuuncompromitteerde patiënten, bestaat nog altijd onvoldoende bewijs dat deze behandeling in deze groep effectief is (Ripoll, Blood Adv. 2022). Derhalve wordt in het Erasmus MC aanbevolen om uiterst terughoudend te zijn met deze behandeling en deze alléén te overwegen bij een zeer geselecteerde groep immuungecompromitteerde patiënten. NB Voor de **definitie immuungecompromitteerde status** zie p18

* 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 dexamethason gecontinueerd dient te worden (zie ook p25-26 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.

x bij progressieve respiratoire achteruitgang (> 5 L O₂) én uitgesproken pulmonale consolidaties op CT kan in specifieke gevallen overwogen worden om met methylprednisolon (MPS) te starten in overleg met internist-infectioloog, longarts en/of intensivist. Op de IC wordt bij starten van MPS altijd een BAL gedaan om co-infecties uit te sluiten (oa COVID-19 geassocieerde pulmonale aspergillose). Dit zal in de praktijk niet mogelijk zijn wanneer patiënten nog op de afdeling liggen en een indicatie hebben voor MPS. Overweeg bij deze patiënten om de steroïden sneller af te bouwen dan conform het standaard schema zoals gehanteerd op de IC

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 IL-6 receptor blokkade gunstige effecten heeft wanneer dit snel na ziekenhuisopname gegeven wordt met een mediane tijd tussen ziekenhuisopname en toediening van 1 (1-3) en 2 (1-5) dagen in de REMAP-CAP en recovery trial, respectievelijk (zie ook p 26-27 onder tocilizumab). Voor de **logistiek** mbt voorschrijven van tocilizumab, zie p19-21

θ Per patiënt dient een zorgvuldige afweging gemaakt te worden tussen enerzijds het potentiële voordeel voor de patiënt, anderzijds het potentiële risico van een behandeling met paxlovid, dat met name bepaald wordt door de verwachte interacties. Dit maakt dat deze behandeling alléén overwogen dient te worden bij **immuungecompromitteerde patiënten** met het hoogste risico op een ziekenhuisopname en dan alléén wanneer de potentiële interacties als aanvaardbaar worden ingeschat. In een recente observationele studie zijn verscheidene factoren geïdentificeerd die geassocieerd waren met een verhoogd risico op ziekenhuisopname bij **immuungecompromitteerde patiënten** (transplantatiepatiënten en patiënten met B-cel dysfunctie).

Deze factoren waren 1. Longtransplantatie 2. Meerdere comorbiditeiten 3. Lage anti-Sars-CoV-2 antistoftiters (< 300 BAU/mL) 4. Hoge clinical frailty score (Malahe R, Clin Infect Dis, 2022). Deze factoren kunnen meegenomen worden in de beslissing om de patiënt met paxlovid te behandelen.

Het potentiële nadeel dient per patiënt goed in kaart gebracht te worden en daarmee de interacties tussen paxlovid en overige comedicaatie (<http://www.covid19-druginteractions.org>). Let op: de duur van CYP inhibitie door paxlovid kan tot tenminste 3 dagen na het staken (totaal 8 dagen) aanhouden.

Paxlovid is inmiddels beschikbaar in Nederland. **Belangrijk is dat vergoeding van paxlovid alléén plaatsvindt wanneer dit voorgeschreven wordt via de indicaties zoals genoemd in de SWAB/FMS richtlijn** (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/covid-19/behandeling/medicamenteuze_behandeling_voor_patiënten_met_covid-19.html). Dit betekent dat het middel alléén vergoed wordt als het wordt toegediend **binnen maximaal 5 dagen na start symptomen**.

Wanneer een patiënt langer dan 5 dagen ziek is waarbij sprake is van de risicofactoren zoals hierboven benoemd én aanhoudende virale replicatie, dient altijd overleg plaats te vinden met de KliCo2 én de dienstdoende apotheker over een eventuele mogelijkheid tot behandeling met paxlovid. Uiterste terughoudendheid is geboden in deze context.

Voor **interacties** tussen paxlovid en co-medicatie, zie <https://www.covid19-druginteractions.org> en www.covid19ddi.nl. Indien gewenst, kan over interacties overlegd worden met de dagapotheker van de poliklinische apotheek van de Erasmus MC hoofdingang (010-7030141). Paxlovid kan alléén verstrekt worden met ingevulde artsverklaring (<https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=8263532544&title=Paxlovid%2b-%2bnirmatrelvir%2ben%2britonavir>)

Voor de **logistiek** van de behandeling met nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid), zie p19-21

Medicamenteuze behandelopties VOLWASSENEN (korte toelichting)

Achtergrond

Het is van belang te realiseren dat de meeste studies over de effectiviteit van de verschillende behandelingen van klinische en poliklinische patiënten met COVID-19 zijn verricht onder voornamelijk immuuncompetente, ongevaccineerde patiënten met een Sars-CoV-2 infectie van vóór het omikron tijdperk. Het huidige COVID-19 landschap is veranderd waarbij een groot deel van de bevolking ofwel gevaccineerd is, dan wel een natuurlijke infectie heeft doorgemaakt en er sprake is van steeds nieuwe Sars-CoV-2 varianten met gevolgen voor besmettelijkheid, klinisch beloop en de effectiviteit van sommige behandelingen. Er zijn aanwijzingen dat infecties met de omikron variant van Sars-CoV-2 een milder beloop hebben bij immuuncompetente patiënten vergeleken met patiënten met een infectie met de delta variant van Sars-CoV-2. Dit betreft zowel een lager risico op ziekenhuisopname (Nyberg T, Lancet, 2022) als een milder beloop van patiënten die worden opgenomen (Maslo et al. JAMA, 2021; Lewnard et al. medRxiv, 2022). Of dit ook geldt voor immuungecompromitteerde patiënten is minder goed bekend. Dit alles is van belang als het gaat om de afweging welke patiënten er zowel in de in- als outpatient setting voor behandeling in aanmerking komen en al helemaal als een behandeling in de desbetreffende context niet is onderzocht. Hieronder worden de belangrijkste data over de effectiviteit van verschillende behandelingen samengevat als onderbouwing voor het beleid dat in het Erasmus MC geadviseerd wordt. Dit beleid betreft in sommige gevallen dus een extrapolatie van studies naar behandelingen die in een andere context zijn onderzocht.

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.

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/sarilumab

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). In het document medicamenteuze behandelopties van de SWAB wordt geadviseerd 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 studie 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, Clin Pharmacokinet, 2021).

Zowel in de REMAP-CAP als in de recovery trials zijn ook patiënten met sarilumab behandeld. In de REMAP-CAP waren dat er 48 waarbij dezelfde gunstige effecten gezien werden (sarilumab 400 mg eenmalig iv). Het is onduidelijk hoeveel patiënten met sarilumab zijn behandeld in de recovery trial.

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 steroiden volgens de indicaties gesteld in het IC protocol immuunmodulatie COVID-19. Voor patiënten die overgenomen worden uit andere ziekenhuizen ofwel die opgenomen worden op de IC vanaf de verpleegafdeling met progressieve respiratoire achteruitgang wordt eveneens verwezen naar het desbetreffende IC protocol over immuunmodulatie bij COVID-19 patiënten.

Monoklonale antistoffen bij patiënten opgenomen op de IC

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

Voor een uiteenzetting van de evidence over de effectiviteit van REGEN-COV bij opgenomen patiënten, zie p27.

De omikron variant van Sars-CoV-2 is al langere tijd dominant in Nederland. Gezien de sterk verlaagde neutraliserende activiteit van casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) tegen de omikron variant van Sars-CoV-2 is geen klinische activiteit te verwachten (<https://covdb.stanford.edu>). Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van REGEN-COV aan patiënten met COVID-19.

Sotrovimab

Voor een uiteenzetting van de evidence over de effectiviteit van sotrovimab bij opgenomen patiënten, zie p28.

Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de BA.5 variant de **BQ.1 omikron variant** van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn aanwijzingen voor een sterk verminderd neutraliserend vermogen van sotrovimab tegen deze varianten ten opzichte van het wildtype *in vitro*.

Daarom vinden we op basis van de op dit moment beschikbare data dat er geen klinische effectiviteit valt te verwachten. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19.

Tixagevimab/cilgavimab (evusheld)

Voor een uiteenzetting van de evidence over de effectiviteit van evusheld bij opgenomen patiënten, zie p28-29.

Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de BA.5 variant de **BQ.1 omikron variant** van Sars-CoV-2 dominant. In het Erasmus MC was in de maand november 2022 in 100% van de gevallen sprake van een omikron variant van Sars-CoV-2 met tenminste 1 mutatie geassocieerd met inactiviteit van tixagevimab/cilgavimab. Daarmee is geen indicatie meer voor toediening van evusheld aan patiënten met COVID-19.

Convalescent plasma bij patiënten opgenomen op de IC

Een meta-analyse met data van 1060 COVID-19 patiënten geïncubeerd in RCTs die na peer review gepubliceerd zijn en van 10722 patiënten geïncubeerd 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). Zoals uiteengezet onder het deel over monoklonale antistoffen lijkt er bewijs dat virale remming gedurende een langere periode gepaard gaat met een reductie van mortaliteit bij ongevaccineerde opgenomen COVID-19 patiënten die seronegatief zijn. Het voordeel van monoklonale antistoffen ten opzichte van plasma is dat er hoge serum concentraties bereikt kunnen worden en dat deze monoklonale antistoffen indien beschikbaar, meestal in grotere hoeveelheden aangeboden worden. Daarnaast is het klinische voordeel van plasma bij opgenomen patiënten nooit duidelijk aangetoond en is de logistiek van het bestellen van plasma bewerklijker dan wanneer er monoklonale antistoffen voorgeschreven worden. Het nadeel van monoklonale antistoffen is echter dat de activiteit sterk kan verschillen afhankelijk van de betrokken Sars-CoV-2 variant en dat het daarom zo kan zijn dat de monoklonale antistof(fen) die op dat moment beschikbaar zijn niet (meer) actief zijn tegen de variant die dan dominant is, zoals op dit moment het geval is voor de BQ.1 variant van Sars-CoV-2. Wat betreft plasma is het op dit moment mogelijk om plasma met hoge titers (post vaccinatie en/of re-infectie) te selecteren waarvan de neutraliserende werking *in vitro* is onderzocht tegen de BA.5 omikron variant van Sars-CoV2. Er is aangetoond *in vitro* dat de neutraliserende activiteit van plasma van COVID-19 patiënten na vaccinatie met/zonder een doorbraak infectie na vaccinatie tegen de BQ.1 variant van Sars-CoV-2 ongeveer 4-5x lager ligt ten opzichte van de neutraliserende activiteit tegen de BA.5 variant (Uraki et al. Lancet Infect Dis, 2022). Aangezien voor een eventuele behandeling plasma met bewezen neutraliserende werking tegen BA.5 met hoge titers (>1/640) beschikbaar is, zou op basis van theoretische argumentatie dit plasma ook actief kunnen zijn tegen de nieuwe BQ.1 variant van Sars-CoV-2. Een bijkomend voordeel van plasma is dat het risico op selectie van resistente mutanten mogelijk minder groot is omdat plasma polyklonale antistoffen bevat. Het *theoretische* effect van behandeling met high titer plasma bij patiënten opgenomen met COVID-19 zou wellicht afgeleid kunnen worden van de studies met REGEN-COV en evusheld die vooral in de seronegatieve groepen mortaliteitswinst lieten zien. Of dit ook geldt voor de hoog risico immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID waarvan de verwachting is dat de immuniteit (ten dele) beperkt is, is niet onderzocht en nog onzeker. **Gezien bovenstaande overwegingen wordt in het Erasmus MC geadviseerd om over het algemeen terughoudend te zijn met convalescent plasma aan te bieden aan IC patiënten opgenomen met COVID-19. Een behandeling met convalescent plasma zou overwogen kunnen worden bij geselecteerde immuungecompromitteerde* patiënten opgenomen op de IC die zich met name in de virale fase van COVID-19 presenteren.**

*** voor de definitie van immuungecompromitteerde status, zie p18**

NB1: De SWAB leidraad adviseert om convalescent plasma NIET in te zetten in de klinische dan wel poliklinische setting

Empirisch antibiotisch beleid (onderbouwing op p34):

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:

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 p25-26 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/sarilumab

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).

In het document medicamenteuze behandelopties van de SWAB wordt geadviseerd 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 studie 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, Clin Pharmacokinet, 2021). Zowel in de REMAP-CAP als in de recovery trials zijn ook patiënten met sarilumab behandeld. In de REMAP-CAP waren dat er 48 waarbij dezelfde gunstige effecten gezien werden

(sarilumab 400 mg eenmalig iv). Het is onduidelijk hoeveel patiënten met sarilumab zijn behandeld in de recovery trial.

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 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 bij patiënten opgenomen op de verpleegafdeling

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

Voor een uiteenzetting van de evidence over de effectiviteit van REGEN-COV bij opgenomen patiënten, zie p27.

De omikron variant van Sars-CoV-2 is al langere tijd dominant in Nederland. Gezien de sterk verlaagde neutraliserende activiteit van casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) tegen de omikron variant van Sars-CoV-2 is geen klinische activiteit te verwachten (<https://covdb.stanford.edu>). Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van REGEN-COV aan patiënten met COVID-19.

Sotrovimab

Voor een uiteenzetting van de evidence over de effectiviteit van sotrovimab bij opgenomen patiënten, zie p28.

Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de BA.5 omikron variant, de BQ.1 van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn aanwijzingen voor een sterk verminderd neutraliserend vermogen van sotrovimab tegen deze varianten ten opzichte van het wildtype *in vitro*. Daarom vinden we op basis van de op dit moment beschikbare data dat er geen klinische effectiviteit valt te verwachten. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19.

Tixagevimab/cilgavimab (evusheld)

Voor een uiteenzetting van de evidence over de effectiviteit van evusheld bij opgenomen patiënten, zie p28-29.

Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de BA.5 variant de BQ.1 omikron variant van Sars-CoV-2 dominant. In het Erasmus MC was in de maand november 2022 in 100% van de gevallen sprake van een omikron variant van Sars-CoV-2 met tenminste 1 mutatie geassocieerd met inactiviteit van tixagevimab/cilgavimab. Daarmee is geen indicatie meer voor toediening van evusheld aan patiënten met COVID-19.

Convalescent plasma bij patiënten opgenomen op de verpleegafdeling

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).

Zoals uiteengezet onder het deel over monoklonale antistoffen lijkt er bewijs dat virale remming gedurende een langere periode gepaard gaat met een reductie van mortaliteit bij ongevaccineerde opgenomen COVID-19 patiënten die seronegatief zijn. Het voordeel van monoklonale antistoffen ten opzichte van plasma is dat er hoge serum concentraties bereikt kunnen worden en dat deze monoklonale antistoffen indien beschikbaar, meestal in grotere hoeveelheden aangeboden worden. Daarnaast is het klinische voordeel van plasma bij opgenomen patiënten nooit duidelijk aangetoond en is de logistiek van het bestellen van plasma bewerklijker dan wanneer er monoklonale antistoffen voorgeschreven worden. Het

nadeel van monoklonale antistoffen is echter dat de activiteit sterk kan verschillen afhankelijk van de betrokken Sars-CoV-2 variant en dat het daarom zo kan zijn dat de monoklonale antistof(fen) die op dat moment beschikbaar zijn niet (meer) actief zijn tegen de variant die dan dominant is, zoals op dit moment het geval is voor de BQ.1 variant van Sars-CoV-2. Wat betreft plasma is het op dit moment mogelijk om plasma met hoge titers (post vaccinatie en/of re-infectie) te selecteren waarvan de neutraliserende werking *in vitro* is onderzocht tegen de BA.5 omikron variant van Sars-CoV2. Er is aangetoond *in vitro* dat de neutraliserende activiteit van plasma van COVID-19 patiënten na vaccinatie met/zonder een doorbraak infectie tegen de BQ.1 variant van Sars-CoV-2 ongeveer 4-5x lager ligt ten opzichte van de neutraliserende activiteit tegen de BA.5 variant. Aangezien voor een eventuele behandeling plasma met bewezen neutraliserende werking tegen BA.5 met hoge titers (>1/640) beschikbaar is, zou op basis van theoretische argumentatie dit plasma ook actief kunnen zijn tegen de nieuwe BQ.1 variant van Sars-CoV-2. Een bijkomend voordeel van plasma is dat het risico op selectie van resistente mutanten mogelijk minder groot is omdat plasma polyklonale antistoffen bevat. Het *theoretische* effect van behandeling met high titer plasma bij patiënten opgenomen met COVID-19 zou wellicht afgeleid kunnen worden van de studies met REGEN-COV en evusheld die vooral in de seronegatieve groepen mortaliteitswinst lieten zien. Of dit ook geldt voor de hoog risico immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID waarvan de verwachting is dat de immuniteit (ten dele) beperkt is, is niet onderzocht en nog onzeker. **Gezien bovenstaande overwegingen wordt in het Erasmus MC geadviseerd om over het algemeen terughoudend te zijn met convalescent plasma aan te bieden aan patiënten opgenomen op de verpleegafdeling met COVID-19. Een behandeling met convalescent plasma zou overwogen kunnen worden bij geselecteerde immuungecompromitteerde* patiënten opgenomen op de verpleegafdeling waarbij sprake is van aanhoudende klinische symptomen en/of virale replicatie.**

*** voor de definitie van immuungecompromitteerde status, zie p18**

NB1: De SWAB leidraad adviseert om convalescent plasma NIET in te zetten in de klinische dan wel poliklinische setting

Empirisch antibiotisch beleid (onderbouwing op p34):

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, ciprofloxacine 2 dd 400 mg* iv toevoegen indien legionella sneltest niet op korte termijn beschikbaar.
2. Stop ciprofloxacine 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

Nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid)

In een grote dubbelblinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd de werkzaamheid van paxlovid onderzocht bij outpatients met tenminste 1 risicofactor voor een gecompliceerd beloop van COVID-19. Patiënten hadden maximaal 5 dagen symptomen. Paxlovid toediening was geassocieerd met een reductie in het gecombineerde eindpunt ziekenhuisopname/sterfte van 88,9%, zowel in de patiëntengroep die binnen drie dagen als die tussen 3-5 dagen startten met behandeling. De studie is verricht onder ongevacineerde, voornamelijk immuuncompetente patiënten met infecties met Sars-CoV-2 varianten anders dan de omikron variant. Het is inmiddels bekend dat infecties met de omikron variant van Sars-CoV-2 over het algemeen milder verlopen met een lager risico op ziekenhuisopname (Lewnard et al. medRxiv, 2022). Dit terwijl het doel is om iedere vorm van behandeling voor outpatients met COVID-19 te reserveren voor die patiënten met het hoogste risico op een ernstig beloop en opname. Dit geldt dan met name voor de immuungecompromitteerde patiënten aangezien deze populatie het minste bescherming heeft van vaccinaties dan wel natuurlijke immuniteit. De vraag is dan welke immuungecompromitteerde patiënten het hoogste risico hebben op een opname tgv COVID-19. In een recente studie onder 114 immuungecompromitteerde patiënten (solide orgaantransplantatie en/of B-cel dysfunctie) bleken onder andere de volgende risicofactoren van belang: 1. longtransplantatie 2. hogere leeftijd 3. meerdere comorbiditeiten 4. hoge clinical frailty score (CFS). Deze factoren kunnen meegenomen worden in de afweging om een behandeling met paxlovid te starten. Echter, de effectiviteit van paxlovid is in deze populatie nauwelijks onderzocht. Daarbij komt dat het nog maar de vraag is of de duur van 5 dagen zoals onderzocht in deze studie voldoende is om het beloop te beïnvloeden bij deze patiënten gezien de langdurige virale replicatie die veelvuldig wordt waargenomen. Daaraan gekoppeld is het niet bekend wat het risico is op selectie van resistente mutanten in deze setting. Een ander groot nadeel zijn de potentiële interacties tussen paxlovid en co-medicatie door de krachtige remming van onder andere het CYP3A waardoor de spiegels van bepaalde middelen waaronder verschillende immuunsuppressiva (oa tacrolimus, everolimus, ciclosporine) significant kunnen stijgen. Het is derhalve van belang om per patiënt een goede inschatting te maken van de potentiële risico's van een behandeling met paxlovid en of deze risico's opwegen tegen het potentiële voordeel. Tot slot is de effectiviteit van paxlovid aangetoond wanneer het vroeg in het beloop na infectie werd gegeven (binnen vijf dagen na optreden van symptomen), de zogenoemde virale fase. Daaraan gekoppeld wordt paxlovid dan ook alléén vergoed wanneer het gegeven wordt binnen maximaal 5 dagen na start van de symptomen. Bij immuungecompromitteerde patiënten is het echter de vraag of deze window net zo belangrijk is aangezien het redelijk is om aan te nemen dat bij de hoog risico patiënten vaak sprake is van langdurige virale replicatie en deze patiënten derhalve theoretisch dus langer in de virale fase verkeren. Het grote voordeel van paxlovid ten opzichte van behandeling met monoklonale antistoffen is dat het oraal gegeven kan worden en vooral dat de activiteit van dit middel niet afhankelijk is van de circulerende Sars-CoV-2 variant. Het is bekend dat de activiteit van monoklonale antistoffen sterk verschillend kan zijn per variant en dat maakt de logistiek mbt toediening inclusief de wisselingen in geschiktheid van monoklonale antistoffen, de noodzaak tot verrichten van een variant PCR en daarmee de delay in starten van therapie complex.

Samenvattend wordt aanbevolen een behandeling met paxlovid 300/100 mg 2 dd gedurende 5 dagen alléén te overwegen bij een zeer selecte groep immuungecompromitteerde patiënten met het hoogste risico op een ziekenhuisopname, bij voorkeur zo snel mogelijk na start symptomen en dan alléén wanneer de potentiële interacties als aanvaardbaar worden ingeschat.

In een recente observationele studie zijn verscheidene factoren geïdentificeerd die geassocieerd waren met een verhoogd risico op ziekenhuisopname bij immuungecompromitteerde patiënten (transplantatiepatiënten en patiënten met B-cel dysfunctie). Deze factoren waren 1. Longtransplantatie 2. Meerdere comorbiditeiten 3. Lage anti-Sars-CoV-2 antistoftiters (< 300 BAU/mL) 4. Hoge clinical frailty score (Malahe R, Clin Infect Dis, *accepted*). Deze factoren kunnen meegenomen worden in de beslissing om de patiënt met paxlovid te behandelen. Het potentiële nadeel dient per patiënt goed in kaart gebracht te worden en daarmee de interacties tussen paxlovid en overige comedicaatie (<http://www.covid19-druginteractions.org>). Let op: de duur van CYP inhibitie door paxlovid kan tot tenminste 3 dagen na het staken (totaal 8 dagen) aanhouden.

NB: paxlovid wordt alléén vergoed wanneer het wordt gegeven aan patiënten die zich maximaal 5 dagen na start symptomen presenteren.

NB: in HiX als volgt voorschrijven:

nirmatrelvir/ritonavir combinatieverpakking 3 tabletten 2 dd

Wanneer een immuungecompromitteerde patiënt langer dan 5 dagen ziek is waarbij sprake is van de risicofactoren zoals hierboven benoemd én aanhoudende virale replicatie, dient altijd overleg plaats te vinden tussen de behandelend arts en de KliCo2 over een eventuele mogelijkheid tot behandeling met paxlovid aangezien dit buiten het gestelde indicatiegebied valt. Uiterste terughoudendheid is geboden in deze context.

Monoklonale antistoffen in de ambulante setting

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV), sotrovimab, tixagevimab/cilgavimab (evusheld)

Uit verschillende studies is gebleken dat de toediening van monoklonale antistoffen in de outpatient setting aan hoog risicopatiënten met COVID-19 wanneer vroeg gegeven beschermt tegen progressie van ziekte en daaraan gekoppeld ziekenhuisopname. Dit is aangetoond voor zowel casirivimab/imdevimab (REGEN-COV), sotrovimab als tixagevimab/cilgavimab (evusheld) (Weinreich, NEJM, 2021; Gupta, NEJM, 2021; Montgomery, Lancet Resp Med, 2022). In 2 van de 3 studies werd een significante reductie in virale load waargenomen. Zoals gesteld is een van de grote nadelen van behandeling van monoklonalen dat de activiteit (en dus de effectiviteit in patiënten) per Sars-CoV-2 variant significant kan verschillen. Zo blijken zowel REGEN-COV als sotrovimab als tixagevimab/cilgavimab niet actief tegen de dominante Sars-CoV-2 varianten van dit moment. .

Daarom is geen plaats meer voor COVID-19 behandeling met monoklonale antistoffen in de ambulante setting.

Convalescent plasma in de ambulante setting

De grootste studie (multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd) naar de effectiviteit van convalescent plasma bij niet-opgenomen patiënten met COVID-19 liet een significante daling zien van ziekenhuisopname van 6,3 naar 2,9% in het voordeel van plasma (Sullivan, NEJM, 2022). Ook in een andere kleine studie was de toediening van plasma met een hoge antistoftiter aan oudere COVID patiënten geassocieerd met een significante daling van het percentage progressie naar ernstige COVID-19 van 31 naar 16% (Libster, NEJM, 2021). Deze studie moest vroegtijdig beëindigd worden vanwege het teruglopen van het aantal COVID patiënten. Daartegenover werd in 3 studies geen effect gezien van toediening van convalescent plasma in de outpatient setting (Alemany, Lancet Resp Med, 2022; Korley,

NEJM, 2022; Millat-Martinez P, Nat Commun, 2022; Gharbharan, Clinical Microbiology and Infection 2022).

De effectiviteit van convalescent plasma bij ambulante immuungecompromitteerde patiënten wordt op dit moment onderzocht in een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met een symptoomduur van maximaal 7 dagen. Het wordt dan ook aanbevolen om convalescent plasma bij immuungecompromitteerde patiënten in principe alleen in studieverband toe te dienen*. Ook hier geldt dat wanneer een immuungecompromitteerde patiënt langer dan 7 dagen ziek is waarbij sprake is van aanhoudende virale replicatie, er altijd overleg plaats dient te vinden tussen de behandelend arts en de KliCo2 over een eventuele mogelijkheid tot behandeling met convalescent plasma aangezien dit buiten de inclusiecriteria van de studie valt. Uiterste terughoudendheid is geboden in deze context.

* Inclusiecriteria: ≥ 65 jaar en/of ernstig immuungecompromitteerd en/of vaccinatie non-responder en/of multimorbiditeit en/of longtransplantatiepatiënt, maximaal 7 dagen symptomen.

Voor aanvullende informatie: A. Gharbharan (0650190490) of C. van Deuzen (0628309157)

Antibiotisch beleid ambulante patiënten (onderbouwing op p34):

In principe 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 Monoklonale antistoffen: Geen indicatie Convalescent plasma: Altijd in overleg - Antibiotica: Voor het antibiotisch beleid wordt verwezen naar de NVK richtlijn onderste luchtweginfecties
Mild, geen opname	In principe geen behandeling met monoklonale antistoffen 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 p25-26 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

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 p25-26 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). Zowel in de REMAP-CAP als in de recovery trials zijn ook patiënten met sarilumab behandeld. In de REMAP-CAP waren dat er 48 waarbij dezelfde gunstige effecten gezien werden (sarilumab 400 mg eenmalig iv). Het is onduidelijk hoeveel patiënten met sarilumab zijn behandeld in de recovery trial.

Data over de effectiviteit van tocilizumab (en sarilumab) bij patiënten < 18 jaar zijn niet beschikbaar. Vanuit de recovery trial is de gerandomiseerde beoordeling van de data bij kinderen < 18 jaar ongoing. **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.**

Monoklonale antistoffen

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

In de recovery trial waarin gunstige resultaten gezien werden met behandeling van seronegatieve patiënten opgenomen met COVID-19 werden kinderen < 40 kg of < 12 jaar geëxcludeerd (RECOVERY Collaborative Group, Lancet, 2022). De omikron variant van Sars-CoV-2 is inmiddels dominant in Nederland. Gezien de sterk verlaagde neutraliserende activiteit van casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) tegen de omikron variant van Sars-CoV-2 is geen klinische activiteit te verwachten (Wilhelm et al. medRxiv, 2021). Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van REGEN-COV in deze setting.

Sotrovimab

In de studie die de effectiviteit van sotrovimab onderzocht bij opgenomen patiënten met COVID-19 werden patiënten < 18 jaar geëxcludeerd. Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de **BA.5 omikron variant, de BQ.1 variant** van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn aanwijzingen voor een sterk verminderd neutraliserend vermogen van sotrovimab tegen deze varianten ten opzichte van de BA.1 variant *in vitro*. Daarom vinden we op basis van de op dit moment beschikbare data dat er geen klinische effectiviteit valt te verwachten. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19.

Tixagevimab/cilgavimab

In de studie die de effectiviteit van evusheld onderzocht bij opgenomen patiënten met COVID-19 werden patiënten < 18 jaar geëxcludeerd. Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de BA.5 variant de **BQ.1 omikron variant** van Sars-CoV-2 dominant. In het Erasmus MC was in de maand november 2022 in 100% van de gevallen sprake van een omikron variant van Sars-CoV-2 met tenminste 1 mutatie geassocieerd met inactiviteit van tixagevimab/cilgavimab. Daarmee is geen indicatie meer voor toediening van evusheld aan patiënten met COVID-19.

Empirisch antibiotisch beleid:

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

Mild, geen opname

De studies naar de effectiviteit van paxlovid en monoklonale antistoffen inclusief evusheld werden kinderen < 18 jaar geëxcludeerd. In principe wordt een behandeling met paxlovid en/of evusheld niet aanbevolen. Voor het antibiotisch beleid bij kinderen wordt verwezen naar de NVK richtlijn onderste luchtweginfecties.

** doseringen volgens het kinderformularium.

Definitie immuungecompromitteerde status

- Na orgaantransplantatie
- Na beenmerg- of stamceltransplantatie (autoloog of allogeen)*
- Patiënten die behandeling voor een kwaadaardige hematologische aandoening ondergaan of recent hebben ondergaan, waaronder CAR (Calculation of Air Pollution from Road traffic)-T-cel therapie*
- Alle patiënten met een hematologische maligniteit waarvan bekend is dat dit geassocieerd is met ernstige immuundeficiëntie (bijv. chronische lymfatische leukemie, multiple myeloom, ziekte van Waldenström)*
- Alle kankerpatiënten (solide tumoren) die minder dan 3 maanden voor hun COVID-19 vaccinaties chemotherapie en/of immune checkpoint inhibitors toegediend kregen
- Alle nierpatiënten, die door een specialist gecontroleerd worden, met eGFR $<30\text{ml/min}^{1.73\text{m}^2}$ met immunosuppressiva
- Alle dialysepatiënten
- Personen met primaire immuundeficiëntie waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt
- Patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - B-cel depletende medicatie: anti-CD20 therapie, zoals Rituximab, Ocrelizumab;
 - sterk lymfopenie-inducerende medicatie: fingolimod (of soortgelijke S1P agonisten),
 - cyclofosfamide (zowel pulsen als hoog oraal);
 - mycofenolaat mofetil in combinatie met langdurig gebruik van 1 of meerdere andere immunosuppressiva

** indien hiervoor onder behandeling of in de afgelopen 2 jaar hiervoor onder behandeling geweest*

Bron: <https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/vragen-achtergronden/afweerstoornis>

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. Tocilizumab is door de EMA goedgekeurd voor deze indicatie. Er hoeft derhalve geen specifieke informed consent gevraagd te worden voor deze behandeling.

Monoklonale antistoffen

Geen indicatie

Convalescent plasma

Algemeen:

1. Er wordt geadviseerd geen (booster) COVID vaccinatie toe te dienen in de drie maanden na toediening van convalescent plasma vanwege mogelijke beïnvloeding van de immuunrespons

2. Er worden geen significante interacties verwacht tussen monoklonale antistoffen en andere medicatie inclusief immuunsuppressiva

Opgenomen patiënten

Logistiek mbt het inzetten van de Sars-CoV-2 PCR en Sars-CoV-2 antistoffen

Bij alle patiënten dient bij opname een Sars-CoV-2 PCR afgenomen te worden. Bij alle opgenomen patiënten met COVID-19 wordt bij opname bloed afgenomen voor een antistofbepaling voor surveillance doeleinden. Deze bepaling is standaard aan het COVID-19 opnamepakket toegevoegd. Indien nodig kan deze ook apart aangevraagd worden: Order hiervoor altijd op de volgende manier: Medische Microbiologie → bloed → virologie → IgG Sars-CoV-2 [i]*.

* [i]: kwantitatieve IgG Sars-CoV-2 antistoffen bepaling

Convalescent plasma:

Indien op individuele basis gekozen wordt voor een behandeling met high titer plasma dient dit altijd in overleg te gebeuren met de KliCo2 waarna een standaard stappenplan doorlopen dient te worden. Toediening is **alleen toegestaan na de gebruikelijke stappen van voorlichting van de patiënt en het registreren van informed consent in het patiëntendossier. Met patiënt dient besproken te worden dat dit om een experimentele behandeling gaat waarvoor strikt genomen geen bewijs is voor effectiviteit.** Er dient specifiek vermeld te worden dat deze behandeling **niet wordt aanbevolen door de nationale leidraad**, maar in het Erasmus MC mogelijk als zinvol wordt ingeschat bij een zeer selecte patiëntengroep. Daarnaast dient besproken te worden dat de effecten van behandeling gemonitord zullen worden. Hiertoe zullen verschillende parameters vervolgd worden (virale load, klinische en radiologische respons) en dat deze gegevens gebruikt zullen worden voor wetenschappelijk onderzoek indien de patiënt hier toestemming voor geeft.

Diagnostiek rondom toediening van convalescent plasma tijdens opname:

Op de dag van toediening Sars-CoV-2 PCR, Anti-Sars-CoV-2 antistoffen

- Op dag 3, 7 en daarna wekelijks Sars-CoV-2 PCR afnemen (totdat CT >30) en anti-Sars-CoV-2 antistoffen
- Bij voorkeur CT thorax herhalen een week na behandeling

Overige logistiek behandeling met convalescent plasma bij opgenomen patiënten:

1. Indien monoklonale antistoffen toegediend worden aan opgenomen **immuungecompromitteerde** patiënten, dienen de controles de eerste 12 uur a 3 uur uitgevoerd te worden.
2. Na ontslag dient bij immuungecompromitteerde patiënten ook in de poliklinische setting wekelijks een SARS-CoVd-2 PCR afgenomen te worden (met rapportage van CT waardes) totdat de CT waarde > 30. Hiervoor dienen patiënten bij ontslag door de zaalarts via e-mail aangemeld te worden bij Travel Clinic voor eerste follow up PCR één week na behandeling via travelclinic@erasmusmc.nl met vermelden van “monoklonale antistoffen, PID, naam, geboortedatum en af te nemen test” (veilig verzenden).

NB: patiënten dienen in thuisisolatie te blijven totdat ze gebeld worden over de uitslag van de follow up PCR die op de Travel Clinic is afgenomen. Het isolatie advies hangt af van de virale load van deze PCR.

Ambulante patiënten, in principe alléén volwassenen

Monoklonale antistoffen

Geen indicatie

Paxlovid

De aanbevolen dosering en duur van paxlovid bedraagt 2 dd 300/100 mg gedurende 5 dagen (**in HiX als volgt voorschrijven: nirmatrelvir/ritonavir combinatieverpakking 3 tabletten 2 dd gedurende 5 dagen**). Deze dosering is gebaseerd op de grote outpatient studie die is verricht (Hammond J, NEJM, 2022). Paxlovid is een sterke inhibitor van onder andere CYP3a en kan daarmee zorgen voor significante stijging van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via dit enzym.

Vóór starten van paxlovid dient derhalve altijd gecontroleerd te worden en genoteerd in HiX of er sprake is van interacties en hoe om te gaan met het al dan niet geven en doseren van middelen waarvan de spiegels door paxlovid beïnvloed worden (<http://www.covid19-druginteractions.org> en [en www.covid19ddi.nl](http://www.covid19ddi.nl)).

Let op: de duur van CYP inhibitie door paxlovid kan tot tenminste 3 dagen na staken (totaal 8 dagen) aanhouden.

Indien gewenst, kan over interacties overlegd worden met de dagapotheker van de poliklinische apotheek van de Erasmus MC hoofdingang (010-7030141).

Wanneer paxlovid voorgeschreven wordt, dient altijd gebeld te worden met de poliklinische apotheek (010-7030424, optie 6 = apothekers assistent(e)) om aan te geven dat het een **spoedrecept** paxlovid betreft die dezelfde dag klaargezet dient te worden.

Buiten kantoor tijden is paxlovid in principe beschikbaar via de spoedeisende hulp. Indien paxlovid niet op de SEH voorradig is, kan dit via de dienstdoende apothekersassistente uit de voorraad van de poliklinische apotheek gehaald worden. **Hiervoor dient altijd eerst overleg gepleegd te worden met de dienstdoende poliklinische apotheker.**

Paxlovid kan alléén vertrekt worden met ingevulde artsenverklaring

<https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=8263532544&title=Paxlovid%2b-%2bnirmatrelvir%2ben%2britonavir>.

Voor follow up van effectiviteit en detectie van eventuele resistente varianten dient bij start en daarna wekelijks een Sars-CoV-2 PCR afgenomen te worden via de Travelclinic totdat de CT waarde > 30.

Patiënten kunnen via e-mail aangemeld te worden bij de Travel Clinic voor eerste follow up PCR één week na behandeling via travelclinic@erasmusmc.nl met vermelden van "monoklonale antistoffen, PID, naam, geboortedatum en af te nemen test" (veilig verzenden).

NB: patiënten dienen in thuisisolatie te blijven totdat ze gebeld worden over de uitslag van de follow up PCR die op de Travel Clinic is afgenomen. Het isolatie advies hangt af van de virale load van deze PCR.

Aanvullende adviezen bij COVID behandeling in de zwangerschap

Dexamethason en zwangerschap

Dexamethason passeert de placenta met een te verwachten foetale serumconcentratie gelijk aan die van de moeder. Dexamethason is geassocieerd met groeivertraging, verminderde hoofdomvang en neonatale hypoglycemie bij herhaaldelijke of langdurige expositie. Daarom worden zwangere vrouwen met COVID-19 en een indicatie voor steroiden bij voorkeur behandeld met hydrocortison 2 dd 100 mg iv (zonder benzylalcohol als oplosmiddel) in plaats van dexamethason tenzij ter bevordering van foetale longrijping zoals bij een dreigende vroeggeboorte of hoog risico op een a terme sectio waarbij steroiden geïndiceerd zijn. In deze gevallen is het advies om te starten met dexamethason tweemaal daags 6 mg IV gedurende twee dagen, zowel voor foetale longrijping als ter behandeling van COVID-19, met vervolgens hydrocortison tweemaal daags 100 mg IV als de vrouw nog niet bevallen is. Na de bevalling kan de normale COVID-19 behandeling worden gegeven met dexamethason eenmaal daags 6 mg IV.

bron: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2021/03/standpunt-COVID-19-en-zwangerschap-en-bevalling-versie-19-maart-2021-definitief.pdf>

Tocilizumab/sarilumab en zwangerschap

In de REMAP-CAP studie naar de effectiviteit van tocilizumab was zwangerschap een contra-indicatie (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2021). In de recovery trial was zwangerschap geen exclusie criterium en werden in totaal 10 vrouwen geïncludeerd waarvan niet duidelijk is welke patiënten er tocilizumab hebben gekregen (RECOVERY Collaborative Group, Lancet, 2021). De onderbouwing die gegeven wordt in het protocol van de recovery trial komt overeen met de informatie die het Lareb verstrekt over tocilizumab in de zwangerschap. De informatie van het Lareb luidt als volgt: “de 300 gevolgte zwangerschappen in case reports, kleine case series en in de database van de fabrikant laten geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen na blootstelling rondom de conceptie en/of het eerste trimester. Vaak werd tocilizumab gestopt na het vaststellen van de zwangerschap. Monoklonale antistoffen passeren in het eerste trimester de placenta nauwelijks. Vanaf het tweede trimester neemt de placentapassage door actief transport toe. Deze middelen hebben een lange halfwaardetijd en zijn nog maanden na toediening in het serum aantoonbaar. Door de langzame klaring kunnen monoklonale antistoffen nog maanden in het lichaam van het kind aanwezig zijn wat kan leiden tot immuunsuppressie”. Wat betreft sarilumab zijn geen gegevens bekend over de effecten van blootstelling tijdens de zwangerschap. Er is een lopende observationele studie naar de effecten van sarilumab toediening aan zwangere patiënten met reumatoïde artritis waarvan nog geen resultaten bekend zijn. Gezien de potentiële voordelen van IL-6 receptor blokkade aan COVID patiënten die voldoen aan bepaalde criteria wordt geacht dat het redelijk is om deze middelen ook aan zwangere patiënten toe te dienen wanneer daartoe een indicatie bestaat, uiteraard na goede voorlichting aan en toestemming van de patiënt. Dit alles in acht genomen wordt gesteld dat er geen absolute contra-indicatie bestaat voor toediening van tocilizumab/sarilumab aan zwangere patiënten met COVID-19. Wanneer een indicatie voor tocilizumab/sarilumab bestaat bij een zwangere patiënte met COVID-19, dient de beslissing om dit middel al dan niet te geven altijd in overleg met het multidisciplinaire behandelteam dat op dat moment zorg draagt voor de patiënt als ook met patiënte zelf genomen te worden.

Monitoring kinderen van zwangere vrouwen met COVID en behandeling met tocilizumab/sarilumab

Het is van belang om behandeling van moeder in het dossier van het kind te vermelden. Dit omdat recente blootstelling aan tocilizumab invloed heeft op post-partum diagnostiek (CRP uitslagen kind mogelijk onbetrouwbaar) en omdat de ontwikkeling van het immuunsysteem kan worden verstoord. Om dit laatste te evalueren zal follow-up van het kind via de PETIT-poli gebeuren. Dit hoeft en kan niet met spoed gedaan. Voor opstarten van dit traject volstaat een mail naar kinderinfectieziekten@erasmusmc.nl. Voor vragen bij acute ziekte van de pasgeborene kan via de gebruikelijk route contact worden genomen met de (dienstdoende) kinderartsinfectioloog.

Monoklonale antistoffen en zwangerschap

In de recovery trial waarin de effectiviteit van REGEN-COV bij seronegatieve patiënten opgenomen met COVID werd onderzocht, was zwangerschap geen exclusie criterium (Recovery Collaborative Group, medRxiv, 2021). In totaal zijn in deze trial 24 zwangeren geïnccludeerd waarvan niet duidelijk is welke patiënten met REGEN-COV zijn behandeld. De auteurs van deze studie geven in het supplement hierover de volgende onderbouwing: "Monoclonal antibodies have been used as therapeutic agents in pregnancy over recent years, for a variety of conditions. Human monoclonal antibodies in use in pregnancy include anti-TNF agents, such as adalimumab, indicated for a variety of chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. Data have recently accumulated from a variety of cohort and registry studies indicating that such exposure in pregnancy was not associated with an increased risk for adverse pregnancy outcomes, when compared to unexposed pregnancies with the same underlying medical diseases. This is supported by a consensus report on immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation, confirming no evidence of elevated adverse pregnancy outcomes or malformation risks. Some monoclonal antibodies are transported across the placenta (and may also enter breast milk) but as REGN10933 and REGN10987 do not have any human targets such exposure should not be associated with risk of harm. Pregnant women, just like other patients with COVID-19, are at significant risk from the infection itself (particularly those in the third trimester). All pregnant women in RECOVERY are entered into the UK Obstetric Surveillance System which follows all pregnancies to their conclusion. Given the early safety experience with REGN10933+REGN10987 it would appear appropriate not to exclude pregnant women from this aspect of the trial (as such exclusion would inhibit the development of treatments for this population)." In de studies naar de effectiviteit van sotrovimab bij opgenomen en ambulante patiënten met COVID-19 was zwangerschap een exclusie criterium (ACTIV-3 Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, Lancet, 2021; Gupta et al. NEJM, 2021).

Op basis van bovenstaande overwegingen wordt in het Erasmus MC zwangerschap niet als contra-indicatie beschouwd voor het geven van monoklonale antistoffen wanneer hier een indicatie voor bestaat, uiteraard na goede voorlichting aan en toestemming van de patiënt. De beslissing om dit middel al dan niet te geven dient altijd gemaakt te worden in overleg met het multidisciplinaire behandelteam dat op dat moment zorg draagt voor de patiënt als ook met patiënte zelf.

Convalescent plasma en zwangerschap

De ervaring met toediening van convalescent plasma beperkt zich tot case reports (Franchini et al. Viruses, 2021; Adan, BMC Pregnancy Childbirth, 2022). Voor zover bekend zijn geen nadelige effecten beschreven. In het Erasmus MC wordt het geven van convalescent plasma aan zwangere patiënten met COVID-19 niet als absolute contra-indicatie beschouwd wanneer hier een goede indicatie voor bestaat, uiteraard na goede voorlichting aan en toestemming van de patiënt. De beslissing om dit middel al dan niet te geven dient altijd gemaakt te worden in overleg met het multidisciplinaire behandelteam dat op dat moment zorg draagt voor de patiënt als ook met patiënte zelf.

Paxlovid en zwangerschap

Er zijn geen data over het gebruik van paxlovid in de zwangerschap. In dierstudies was geen effect van nirmatrelvir op embryo-foetale levensvatbaarheid, alhoewel een lager foetaal gewicht werd geobserveerd bij konijnen. Ritonavir bevattende antiretrovirale behandelregimes maken onderdeel uit van zogenaamde “preferred regimens” en ritonavir exposure tijdens de zwangerschap is niet geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Gezien het gebrek aan data over de veiligheid van dit de combinatie van nirmatrelvir/ritonavir tijdens de zwangerschap, wordt gebruik van dit middel ontraden.

Achtergrond informatie behandelopties COVID-19 en antibiotisch beleid:

Behandelopties COVID-19:

Achtergrond

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.

Het is van belang te realiseren dat de meeste studies over de effectiviteit van de verschillende behandelingen van klinische en poliklinische patiënten met COVID-19 zijn verricht onder voornamelijk immuuncompetente, ongevaccineerde patiënten met een Sars-CoV-2 infectie van vóór het omikron tijdperk. Het huidige COVID-19 landschap is veranderd waarbij een groot deel van de bevolking ofwel gevaccineerd is, dan wel een natuurlijke infectie heeft doorgemaakt en er sprake is van steeds nieuwe Sars-CoV-2 varianten met gevolgen voor besmettelijkheid, klinisch beloop en de effectiviteit van sommige behandelingen. Er aanwijzingen dat infecties met de omikron variant van Sars-CoV-2 een milder beloop hebben bij immuuncompetente patiënten vergeleken met patiënten met een infectie met de delta variant van Sars-CoV-2. Dit betreft zowel een lager risico op ziekenhuisopname (Nyberg T, Lancet, 2022) als een milder beloop van patiënten die worden opgenomen (Maslo et al. JAMA, 2021; Lewnard et al. medRxiv, 2022). Het is de vraag of dit ook geldt voor de immuungecompromitteerde patiënten waar veel minder data over zijn. Dit alles is van belang als het gaat om de afweging welke patiënten er zowel in de in- als outpatient setting voor behandeling in aanmerking komen en al helemaal als een behandeling in de desbetreffende context niet is onderzocht. Hieronder worden de belangrijkste data over de effectiviteit van verschillende behandelingen samengevat als onderbouwing voor het beleid dat in het Erasmus MC geadviseerd wordt. Dit beleid betreft in sommige gevallen dus een extrapolatie van studies naar behandelingen die in een andere context zijn onderzocht.

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/sarilumab:

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. In het document medicamenteuze behandelopties van de SWAB wordt geadviseerd 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 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, Clin Pharmacokinet, 2021). Zowel in de REMAP-CAP als in de recovery trials zijn ook patiënten met sarilumab behandeld. In de REMAP-CAP waren dat er 48 waarbij dezelfde gunstige effecten gezien werden (sarilumab 400 mg eenmalig iv). Het is onduidelijk hoeveel patiënten met sarilumab zijn behandeld in de recovery trial.

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 volgens de indicaties gesteld in het IC protocol immuunmodulatie COVID-19. 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

Opgenomen patiënten

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

In de recovery trial werd gezien dat in de subgroup van **antistof-negatieve** COVID-19 patiënten de combinatie van casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) resulteerde in afname in mortaliteit van 30% in de usual care groep naar 24% in de REGEN-COV groep (RECOVERY Collaborative Group, medRxiv, 2021). 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 subgroepenanalyses 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 gebruikte dosering in de recovery trial is 8 gram eenmalig iv. Er zijn echter data dat een lagere dosering even effectief is wat betreft virale klaring en klinische eindpunten. Derhalve is per 26-11-2021 de dosering verlaagd van 8 naar 2,4 gram eenmalig iv (Somersan-Karakaya et al. medRxiv, 2021). Deze data komen uit een tweede trial (gerandomiseerd, placebo gecontroleerd) waarbij in 1336 opgenomen patiënten met geen of low flow oxygen suppletie waarbij behandeling met REGEN-COV geassocieerd was met een significante daling in all-cause mortality in de seronegatieve groep.

De omikron variant van Sars-CoV-2 is al langere tijd dominant in Nederland. Gezien de sterk verlaagde neutraliserende activiteit van casirivimab/imdevimab (REGEN-COV) tegen de omikron variant van Sars-CoV-2 is geen klinische activiteit te verwachten (<https://covdb.stanford.edu>). Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van REGEN-COV aan patiënten met COVID-19.

Sotrovimab

Er zijn nauwelijks data over de effectiviteit van sotrovimab bij opgenomen patiënten met COVID-19. De effectiviteit van deze behandeling wordt op dit moment onderzocht in de recovery trial (<https://www.recoverytrial.net/news/sotrovimab-to-be-investigated-by-the-recovery-trial-as-a-possible-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>). Eén gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie (inclusie tussen december 2020 en maart 2021) naar de effectiviteit van sotrovimab (en de combinatie van BRII-196+BRII-198) in 536 opgenomen patiënten met COVID-19 is vroegtijdig beëindigd vanwege futiliteit. Slechts ongeveer 60% werd behandeld met corticosteroiden en ongeveer 40% had neutraliserende anti-spike antistoffen (ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, Lancet Infect Dis, 2021). Er werd in deze studie geen subgroep analyse verricht in de seronegatieve groep dus er kan op basis hiervan geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van sotrovimab in deze context. Het *theoretische* effect van sotrovimab bij seronegatieve patiënten opgenomen met COVID zou wellicht geëxtrapoleerd kunnen worden vanuit de studies met REGEN-COV. Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de **BA.5 omikron variant, de BQ.1 variant** van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn aanwijzingen voor een sterk verminderd neutraliserend vermogen van sotrovimab tegen deze varianten ten opzichte het wildtype virus *in vitro*. **Daarom vinden we op basis van de op dit moment beschikbare data dat er geen klinische effectiviteit valt te verwachten. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19.** Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19.

Tixagevimab/cilvavimab (evusheld)

In een geblindeerde, gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd de effectiviteit van evusheld onderzocht bij patiënten (n 1417) opgenomen met COVID-19 (Holland T, Lancet [preprint](#), 2022, niet peer reviewed). In dit cohort was 74% ongevaccineerd, 43% seronegatief, 51% geïnfecteerd met de delta variant van Sars-CoV-2, ca 9% immuungecompromitteerd en 73% werd gelijktijdig met steroiden behandeld. Ongeveer 25% van de patiënten waren niet zuurstofbehoefstig, 64% had low flow O2 en 11% optiflow/non-invasieve beademing (NIV). Alhoewel het primaire eindpunt van persisterend klinisch herstel na 3 maanden niet verschillend was tussen de patiënten die al dan niet behandeld werden met evusheld werd er een significant lagere mortaliteit waargenomen in de groep die met evusheld werd behandeld (8,6 versus 12,2%). Ook in de seronegatieve subgroep werd een mortaliteitsverschil van 4% waargenomen in het voordeel van evusheld al was dit niet meer significant. In de seropositieve groep was het mortaliteitsverschil 2% in het voordeel van evusheld. Het mortaliteitsvoordeel in het gehele cohort werd met name bepaald door het voordeel in de (kleine) groep patiënten met optiflow/NIV. De composite safety outcome was niet verschillend. De data van deze studie in combinatie met de data over REGEN-COV bij opgenomen patiënten (RECOVERY Collaborative Group, Lancet, 2022) suggereren dat behandeling met monoklonale antistoffen bij grotendeels ongevaccineerde, immuungecompromitteerde, seronegatieve patiënten geassocieerd is met een significante mortaliteitsreductie. Echter, het is van belang om te realiseren dat de studies met REGEN-COV en evusheld uitgevoerd zijn in een periode vóórdat de omikron variant dominant werd. Er zijn inmiddels data dat een infectie met deze variant over het algemeen milder verloopt bij opgenomen patiënten met COVID-19 en daarmee is onduidelijk wat het effect is van een behandeling met monoklonalen op het beloop van een infectie met de omikron variant van Sars-CoV-2 (Maslo et al. JAMA, 2021; Lewnard et al. medRxiv, 2022). Over het beloop tijdens opname bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19 op basis van de omikron variant is minder bekend. Extra complicerende factor is dat op basis

van de huidige antistof bepaling, geen goede uitspraken gedaan kunnen worden over de relatie tussen antistof titer en het neutraliserende vermogen tegen de omikron variant. Hiermee vervalt dan ook de ratio om de indicatie voor behandeling van een infectie met een bewezen omikron variant van Sars-CoV-2 te baseren op de serostatus.

Inmiddels hebben in het Erasmus MC alle Sars-CoV-2 varianten 1 of meerdere mutaties die geassocieerd zijn met inactiviteit van evusheld en daaraan gekoppeld is er geen klinische effectiviteit te verwachten. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van evusheld aan patiënten met COVID-19.

Ambulante patiënten

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

In een grote gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie onder ambulante patiënten met COVID-19 was REGEN-COV geassocieerd met een reductie in gecombineerd eindpunt ziekenhuisopname/sterfte van 4,6 naar 1,3%. REGEN-COV was eveneens geassocieerd met een afname van de symptoomduur als ook een significant snellere afname van de virale load (Weinreich, NEJM, 2021)

De omikron variant van Sars-CoV-2 is inmiddels dominant in Nederland. Door de sterk verlaagde neutraliserende activiteit van REGEN-COV tegen de omikron variant van Sars-CoV-2 wordt geen klinische effectiviteit verwacht. Er is derhalve geen indicatie meer voor toediening van REGEN-COV in deze setting.

Sotrovimab

Wat betreft klinische effectiviteit laten de resultaten van een multicenter, dubbel-blinde, fase 3 studie van vóór het omikron tijdperk zien dat sotrovimab bij niet-opgenomen patiënten met COVID-19 en tenminste 1 risicofactor voor een ernstig beloop leidde tot een verlaging van het risico op ziekenhuisopname van 6% naar 1% (Gupta et al. Lancet, 2022). In deze studie werd geen effect op de virale load waargenomen.

Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC na de **BA.5 omikron variant, de BQ.1**

variant van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn aanwijzingen voor een sterk verminderd neutraliserend vermogen van sotrovimab tegen deze varianten ten opzichte van het wildtype virus *in vitro*. Daarom vinden we op basis van de op dit moment beschikbare data dat er geen klinische effectiviteit valt te verwachten. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van sotrovimab aan patiënten met COVID-19.

Tixagevimab/cilgavimab (evusheld)

In de meest recente studie (tackle studie) werd evusheld 600 mg eenmalig im onderzocht ten opzichte van placebo bij patiënten met een hoog risico op progressie. Slechts 5% was immuungecompromitteerd wat niet nader gespecificeerd werd. Evusheld toediening was geassocieerd met een reductie in het composite eindpunt ernstige ziekte/mortaliteit. Zoals gesteld is een van de grote nadelen van behandeling van monoklonalen dat de activiteit (en dus de effectiviteit in patiënten) per Sars-CoV-2 variant significant kan verschillen. Zo blijkt de neutraliserende activiteit van REGEN-COV tegen de omikron variant sterk verminderd, zo ook de activiteit van sotrovimab tegen de BA.2 variant van omikron (in tegenstelling tot de activiteit van sotrovimab tegen de BA.1 variant).

Inmiddels hebben in het Erasmus MC vrijwel alle Sars-CoV-2 varianten 1 of meerdere mutaties die geassocieerd zijn met inactiviteit van evusheld en daaraan gekoppeld is er geen klinische effectiviteit te verwachten. Daarmee is er geen indicatie meer voor toediening van evusheld aan patiënten met COVID-19.

Convalescent plasma

Opgenomen patiënten

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

Zoals uiteengezet onder het deel over monoklonale antistoffen lijkt er bewijs dat virale remming gedurende een langere periode gepaard gaat met een reductie van mortaliteit bij ongevaccineerde opgenomen COVID-19 patiënten die seronegatief zijn. Het voordeel van monoklonale antistoffen ten opzichte van plasma is dat er hoge plasma concentraties bereikt kunnen worden en dat deze monoklonale antistoffen indien beschikbaar, meestal in grotere hoeveelheden aangeboden worden. Daarnaast is het klinische voordeel van plasma bij opgenomen patiënten nooit duidelijk aangetoond en is de logistiek van het bestellen van plasma bewerklijker dan wanneer er monoklonale antistoffen voorgeschreven worden. Het grote nadeel van monoklonale antistoffen is echter dat de activiteit sterk kan verschillen afhankelijk van de betrokken Sars-CoV-2 variant en dat de monoklonale antistof(fen) die op dat moment beschikbaar zijn niet (meer) actief zijn tegen de variant die dan dominant is zoals op dit moment geldt voor de circulerende varianten. Wat betreft plasma is het op dit moment mogelijk om plasma met hoge titers (post vaccinatie en/of re-infectie) te selecteren waarvan de neutraliserende werking *in vitro* is onderzocht tegen de BA.5 omikron variant van Sars-CoV2. Er is aangetoond *in vitro* dat de neutraliserende activiteit van plasma van COVID-19 patiënten na vaccinatie met/zonder een doorbraak infectie tegen de BQ.1 variant van Sars-CoV-2 ongeveer 4-5x lager ligt ten opzichte van de neutraliserende activiteit tegen de BA.5 variant. Aangezien voor een eventuele behandeling plasma met bewezen neutraliserende werking tegen BA.5 met hoge titers (>1/640) beschikbaar is, zou op basis van theoretische argumentatie dit plasma ook actief kunnen zijn tegen de nieuwe BQ.1 variant van Sars-CoV-2. Een bijkomend voordeel van plasma is dat het risico op selectie van resistente mutanten mogelijk minder groot is omdat plasma polyklonale antistoffen bevat. Het *theoretische* effect van behandeling met high titer plasma bij patiënten opgenomen met COVID-19 zou wellicht afgeleid kunnen worden van de studies met REGEN-COV en evusheld die vooral in de seronegatieve groepen mortaliteitswinst lieten zien. Of dit ook geldt voor de hoog risico immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID waarvan de verwachting is dat de immuniteit (ten dele) beperkt is, is niet onderzocht en nog onzeker.

Gezien bovenstaande overwegingen wordt in het Erasmus MC geadviseerd om over het algemeen terughoudend te zijn behandeling met de behandeling met convalescent plasma in het algemeen. Een behandeling met convalescent plasma kan overwogen worden bij een zeer geselecteerde groep immuungecompromitteerde* patiënten opgenomen op de IC die zich met name in de virale fase van COVID-19 presenteren. Voor patiënten opgenomen op de verpleegafdeling wordt aanbevolen om een behandeling met convalescent plasma te overwegen bij immuungecompromitteerde* patiënten met aanhoudende klinische symptomen en/of aanhoudende virale replicatie.

*** voor de definitie van immuungecompromitteerd, zie p18**

NB1: De SWAB leidraad adviseert om convalescent plasma NIET in te zetten in de klinische dan wel poliklinische setting

Ambulante patiënten

De grootste studie (multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd) naar de effectiviteit van convalescent plasma bij niet-opgenomen patiënten met COVID-19 liet een significante daling zien van ziekenhuisopname van 6,3 naar 2,9% in het voordeel van plasma (Sullivan, NEJM, 2022). Ook in een andere kleine studie was de toediening van plasma met een hoge antistoftiter aan oudere COVID patiënten geassocieerd met een significante daling van het percentage progressie naar ernstige COVID-19 van 31 naar 16% (Libster, NEJM, 2021). Deze studie moest vroegtijdig beëindigd worden vanwege het teruglopen van het aantal COVID patiënten. Daartegenover werd in 3 studies geen effect gezien van toediening van convalescent plasma in de outpatient setting (Alemany, Lancet Resp Med, 2022; Korley, NEJM, 2022; Millat-Martinez P, Nat Commun, 2022; Gharbharan, Clinical Microbiology and Infection 2022).

De effectiviteit van convalescent plasma bij ambulante immuungecompromitteerde patiënten wordt op dit moment onderzocht in een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met een symptoomduur van maximaal 7 dagen. Het wordt dan ook aanbevolen om convalescent plasma bij immuungecompromitteerde patiënten in principe alleen in studieverband toe te dienen*. Ook hier geldt dat wanneer een immuungecompromitteerde patiënt langer dan 7 dagen ziek is waarbij sprake is van aanhoudende virale replicatie, er altijd overleg plaats dient te vinden tussen de behandelend arts en de KliCo2 over een eventuele mogelijkheid tot behandeling met convalescent plasma aangezien dit buiten de inclusiecriteria van de studie valt. Uiterste terughoudendheid is geboden in deze context.

* Inclusiecriteria: ≥ 65 jaar en/of ernstig immuungecompromitteerd en/of vaccinatie non-responder en/of multimorbiditeit en/of longtransplantatiepatiënt, maximaal 7 dagen symptomen.

Voor aanvullende informatie: A. Gharbharan (0650190490) of C. van Deuzen (0628309157)

Nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid)

In een grote dubbelblinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd de werkzaamheid van paxlovid onderzocht bij outpatients met tenminste 1 risicofactor voor een gecompliceerd beloop van COVID-19. Patiënten hadden maximaal 5 dagen symptomen. Paxlovid toediening was geassocieerd met een reductie in het gecombineerde eindpunt ziekenhuisopname/sterfte van 88,9%, zowel in de patiëntengroep die binnen drie dagen als die tussen 3-5 dagen startten met behandeling. De studie is verricht onder voornamelijk ongevacceerde, immuuncompetente patiënten met infecties met Sars-CoV-2 varianten anders dan de omikron variant. Het is inmiddels bekend dat infecties met de omikron variant van Sars-CoV-2 over het algemeen milder verlopen met een lager risico op ziekenhuisopname. Dit terwijl het doel is om iedere vorm van behandeling voor outpatients met COVID-19 te reserveren voor die patiënten met het hoogste risico op een ernstig beloop en opname. Dit geldt dan met name voor de immuungecompromitteerde patiënten aangezien deze populatie het minste bescherming heeft van vaccinaties dan wel natuurlijke immuniteit. De vraag is dan welke immuungecompromitteerde patiënten het hoogste risico hebben op een opname tgv COVID-19. In een recente studie onder 114 immuungecompromitteerde patiënten bleken onder andere de volgende risicofactoren van belang: 1. longtransplantatie 2. hogere leeftijd 3. meerdere comorbiditeiten 4. hoge clinical frailty score (CFS). Echter, de effectiviteit van paxlovid is in deze populatie nauwelijks onderzocht. Daarbij komt dat het nog maar de vraag is of de duur van 5 dagen zoals onderzocht in deze studie voldoende is om het beloop te beïnvloeden bij deze patiënten gezien de langdurige virale replicatie die veelvuldig wordt waargenomen. Daaraan gekoppeld is het niet bekend wat het risico is op selectie van resistente mutanten in deze setting. Een ander nadeel zijn de potentiële interacties door de krachtige remming van onder andere het CYP3A waardoor de spiegels van bepaalde middelen waaronder verschillende

immuunsuppressiva kunnen stijgen. Het is derhalve van belang om a priori een beleid te maken ten aanzien van de toediening en dosering van deze middelen wanneer met paxlovid gestart wordt. Dit is een extra reden om paxlovid alleen te reserveren voor geselecteerde patiënten met het hoogste risico op een ernstige beloop. Tot slot is de effectiviteit van paxlovid aangetoond wanneer het vroeg in het beloop na infectie werd gegeven (binnen vijf dagen na optreden van symptomen), de zogenoemde virale fase. Daaraan gekoppeld wordt paxlovid dan ook alléén vergoed wanneer het gegeven wordt binnen maximaal 5 dagen na start van symptomen. Bij immuungecompromitteerde patiënten is het de vraag of deze window net zo belangrijk is aangezien het redelijk is om aan te nemen dat bij de hoog risico patiënten vaak sprake is van langdurige virale replicatie en deze patiënten derhalve theoretisch dus langer in de virale fase verkeren. Het grote voordeel van paxlovid ten opzichte van behandeling met monoklonale antistoffen is dat het oraal gegeven kan worden en vooral dat de activiteit van dit middel niet afhankelijk is van de circulerende Sars-CoV-2 variant. Het is bekend dat de activiteit van monoklonale antistoffen sterk verschillend kan zijn per variant en dat maakt de logistiek mbt toediening inclusief de wisselingen in geschiktheid van monoklonale antistoffen, de noodzaak tot verrichten van een variant PCR en daarmee de delay in starten van therapie complex.

Samenvattend wordt aanbevolen een behandeling met paxlovid 300/100 mg 2 dd gedurende 5 dagen alléén te overwegen bij een zeer selecte groep immuungecompromitteerde patiënten met het hoogste risico op een ziekenhuisopname, bij voorkeur zo snel mogelijk na start symptomen en en dan alléén wanneer de potentiële interacties als aanvaardbaar worden ingeschat.

In een recente observationele studie zijn verscheidene factoren geïdentificeerd die geassocieerd waren met een verhoogd risico op ziekenhuisopname bij immuungecompromitteerde patiënten (transplantatiepatiënten en patiënten met B-cel dysfunctie). Deze factoren waren 1. Longtransplantatie 2. Meerdere comorbiditeiten 3. Lage anti-Sars-CoV-2 antistoftiters (< 300 BAU/mL) 4. Hoge clinical frailty score (Malahe R, Clin Infect Dis, 2022).

Deze factoren kunnen meegenomen worden in de beslissing om de patiënt met paxlovid te behandelen. Het potentiële nadeel dient per patiënt goed in kaart gebracht te worden en daarmee de interacties tussen paxlovid en overige comedicaatie (<http://www.covid19-druginteractions.org>). Let op: de duur van CYP inhibitie door paxlovid kan tot tenminste 3 dagen na het staken (totaal 8 dagen) aanhouden.

NB: paxlovid wordt alléén vergoed wanneer het wordt gegeven aan patiënten die zich maximaal 5 dagen na start symptomen presenteren.

Wanneer een immuungecompromitteerde patiënt langer dan 5 dagen ziek is waarbij sprake is van de risicofactoren zoals hierboven benoemd én aanhoudende virale replicatie, dient altijd overleg plaats te vinden tussen de behandelend arts en de KliCo2 over een eventuele mogelijkheid tot behandeling met paxlovid aangezien dit buiten het gestelde indicatiegebied valt. Uiterste terughoudendheid is geboden in deze context.

Remdesivir

Opgenomen patiënten

De interim resultaten van de solidarity trial lieten 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 (WHO Solidarity Trial Consortium, NEJM, 2020). Ook de kans op beademing of duur van ziekenhuisopname waren niet significant verschillend. In de eerste meta-analyse 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) werd geen significant effect gezien van remdesivir 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. Tot slot is de update van de solidarity resultaten en daarmee een update van de meta-analyse gepubliceerd (WHO Solidarity Trial Consortium, Lancet, 2022). In de solidarity trial werd overall geen verschil in mortaliteit gezien tussen remdesivir versus controle (14,5% vs 15,6%). In de subgroep van patiënten van niet-beademde patiënten (low/high flow oxygen) leek er een mortaliteitsvoordeel voor de patiënten die met remdesivir behandeld werden (14,5 vs 16,3%) terwijl de reeds beademde patiënten juist minder baat hadden bij een behandeling met remdesivir met een mortaliteit van 42,1 versus 38,6% (niet significant). Remdesivir toediening was geassocieerd met een significant minder hoge kans op het composite endpoint mechanische ventilatie/sterfte (19,6 vs 22,5%). In de andere gerandomiseerde studies werd geen effect van remdesivir gezien. In de meta-analyse bleef het significante effect op mortaliteit van remdesivir in de subgroep patiënten met zuurstofbehoefte bestaan. 2918 van de 3516 patiënten die met remdesivir behandeld werden in deze meta-analyse kwamen echter uit de solidarity trial.

Al met al lijkt op dit moment de effectiviteit van remdesivir beperkt. Het lijkt dat remdesivir een gunstig effect heeft in de subgroep niet-beademde patiënten. Echter, de resultaten van de verschillende studies zijn lastig te interpreteren. De niet-beademde subgroep in de solidarity betrof zowel low als high flow oxygen suppletie (wél effect), terwijl deze subgroep in de andere trials alleen low flow oxygen suppletie betrof (géén effect). In de beademde groepen werd dan juist weer geen verschil gevonden (of juist wat hogere mortaliteit). Mocht er een effect zijn van remdesivir in deze specifieke subgroep, dan is het de vraag of er een aanvullend effect is ten opzichte van de standard of care (dexamethason). Daarnaast is er in de outpatient studie naar de effectiviteit van remdesivir geen effect op de Sars-CoV-2 load in de keel gevonden. Dat maakt dat de monitoring van het effect van remdesivir enkel op klinische parameters gedaan kan worden. Daarnaast wordt remdesivir gedurende 5-10 dagen iv toegediend wat in de praktijk mijder praktisch is. Tot slot is het onbekend hoe en een ander te interpreteren in de context van de immuungecompromitteerde patiënten die het hoogste risico hebben op een ernstig beloop tijdens opname. **Op basis van de huidige data wordt remdesivir in het Erasmus MC niet meer aanbevolen voor de behandeling van opgenomen COVID-19 patiënten, inclusief de subgroep met low flow O2 behoefte.**

Outpatients

Wat betreft outpatient behandeling van hoog risico patiënten met COVID-19 is aangetoond in een gerandomiseerde dubbel-blinde placebo gecontroleerde studie dat remdesivir iv gedurende 3 dagen geassocieerd was met een reductie in gecombineerd eindpunt ziekenhuisopname/sterfte van 5,3 naar 0,7%.

Gezien de praktische bezwaren van deze iv behandeling én het feit dat het niet bekend is of dit voordelig is bij immuungecompromitteerde outpatients die het hoogste risico hebben op een opname met langdurige virale replicatie, wordt remdesivir ook in deze context niet aanbevolen.

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.

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.