

Medicamenteuze Behandelopties COVID-19 ErasmusMC

Naar aanleiding van de FMS richtlijn Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19

(https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/covid-19/behandeling/medicamenteuze_behandeling_voor_patiënten_met_covid-19.html)

Versie 41; 22 december 2023 == 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 Clementien Vermont.

Inhoudsopgave:

P 1	voorblad
P 2	inhoudsopgave
P 3-6	medicamenteuze behandelopties volwassenen - samenvatting-
P 7-14	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 19-20	aanvullende informatie en logistiek
P 21-22	COVID-19 behandeling in de zwangerschap
P 23-31	achtergrond/beschikbare evidence behandelopties

Samenvatting behandeladvies bewezen COVID-19, VOLWASSENEN
doseringsen zijn gebaseerd op een normale nierfunctie

<p>IC, zeer-ernstig</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Steroïden volgens IC protocol immuunmodulatie^Δ - Tocilizumab 600 mg eenmalig iv volgens IC protocol immuunmodulatie^Δ - Monoklonale antistoffen: geen indicatie^Ω - Convalescent plasma: geen indicatie^Ω - Nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid): geen indicatie^Ω - Remdesivir: geen indicatie - <u>Antimicrobiële behandeling</u> <p>Ceftriaxon 1 dd 2 gram IV gedurende 5 dagen PLUS ciprofloxacin 3 dd 400 mg iv gedurende 5 dagen*</p> <p>Oseltamivir 2 dd 75 mg po, alleen in influenza seizoen en influenza nog niet is uitgesloten</p>
<p>Verpleegafdeling, matig-ernstig tot ernstig</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - Monoklonale antistoffen: geen indicatie^Ω - Convalescent plasma: geen indicatie^Ω - Nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid)^Δ: over het algemeen terughoudendheid met het voorschrijven van nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) Bij immuugecompromiteerde status, per patiënt beoordelen, er kan overwogen worden te behandelen met nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) 300/100 m 2 dd gedurende vijf dagen wanneer < 5 dagen na start symptomen -Remdesivir (indien beschikbaar)[∞]: Over het algemeen terughoudendheid met het voorschrijven van remdesivir

immuungecompromitteerde patiënten waarbij de fase van virale replicatie over het algemeen langer duurt is niet bekend. Bovendien is niet bekend of de duur van 5 dagen afdoende is voor deze populatie.

NB1: voor de definitie immuungecompromitteerde status, zie p18

NB2: het is essentieel om vóór het voorschrijven van paxlovid eerst de interacties te checken en goed de logistiek door te lezen, zie p 19-20

* Ciprofloxacin stoppen bij bewezen COVID-19 en negatieve legionella snelst. Op de verpleegafdeling kan ciprofloxacin achterwege worden gelaten indien legionella snelst 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 p23-24 onder dexamethason).

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

NB: bij alle patiënten wordt een pneumokokken snelst geadviseerd, een legionella snelst 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

z 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 24-25 onder tocilizumab). Voor de **logistiek** mbt voorschrijven van tocilizumab, zie p19-20

∞ In de meest recente meta-analyse was remdesivir toediening geassocieerd met een lagere mortaliteit in de subgroep van patiënten zonder en met low flow oxygen behoefte (Amstutz et al. Lancet Respir Med. 2023) met een verschil van 2%. In de subgroepen met high flow oxygen, non-invasieve en mechanische ventilatie werden geen voordelige effecten gezien. In een zeer recente retrospectieve observationele studie bij immuungecompromitteerde patiënten (meeste patiënten hadden geen/low flow O₂ behoefte) was remdesivir toegediend < 2 dagen na ziekenhuisopname eveneens geassocieerd met een reductie van de mortaliteit. Al met al wordt aanbevolen om alleen bij **immuungecompromitteerde patiënten** waarbij geen indicatie/mogelijkheid is om te behandelen met paxlovid, te overleggen met internist-infectioloog over een eventuele indicatie

NB1: voor de definitie immuungecompromitteerde status, zie p18

^{aa} 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. In de outpatient studies, werd paxlovid altijd vroeg in het beloop van de ziekte (< 5 dagen na start symptomen) gegeven voor een duur van 5 dagen. Of het belang van vroege toediening ook geldt voor immuungecompromitteerde patiënten waarbij de fase van virale replicatie over het algemeen langer duurt is niet bekend. Bovendien is niet bekend of de duur van 5 dagen afdoende is voor deze populatie. Wel werden in een recente retrospectieve observationele studie gunstige effecten van vijf dagen paxlovid behandeling met name gezien bij (zeer) immuungecompromitteerde outpatients met COVID-19 (Dormuth et al. JAMA Netw Open. 2023)

NB1: het is essentieel om vóór het voorschrijven van paxlovid eerst de interacties te checken en goed de logistiek door te lezen, zie p 19-20

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 immunocompetente, 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 varianten van Sars-CoV-2 een milder beloop hebben bij immunocompetente 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, **maar deze groep patiënten lijkt nog steeds het hoogste risico te hebben op een ongunstig beloop van COVID-19.**

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 (internist-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 steroïden 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

Inmiddels is in Nederland de **BA 2.86 variant** van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn op dit moment geen beschikbare monoklonale antistoffen met voldoende neutraliserende activiteit tegen deze variant. Behandeling met monoklonale antistoffen wordt derhalve niet aanbevolen.

Convalescent plasma bij patiënten opgenomen op de IC

Inmiddels is de **BA.2.86** variant van Sars-CoV-2 dominant in Nederland. Deze variant bevat meer dan 30 mutaties in het spike-eiwit vergeleken met de XBB en ook de parental BA.2 variant en er zijn sterke aanwijzingen dat veel van deze mutaties geassocieerd zijn met immuun-escape (Uriu et al. Lancet Infect. Dis. 2023). Van het huidige beschikbare convalescente plasma wordt minder activiteit verwacht tegen deze variant en effectiviteit van deze behandeling is daarmee erg onzeker. Terughoudendheid wordt daarom aanbevolen.

Paxlovid

Er zijn geen data over de effectiviteit van paxlovid bij COVID-19 patiënten opgenomen op de IC. Er zijn inmiddels wat data beschikbaar bij opgenomen niet-IC patiënten, die mogelijk een verlaging van de mortaliteit laten zien (Fai et al. Ann Int Med 2023; Wai et al. Lancet Reg. Health. 2023). In de studie van Wai et al. wordt niet goed weergegeven hoe ziek de opgenomen patiënten zijn, maar wordt er gesproken over “milde-matige” ziekte. Ook in de studie van Fai et al. wordt niet aangegeven hoeveel patiënten er welke zuurstofondersteuning kregen. Naast deze studies, worden incidenteel reports gepubliceerd over gunstige resultaten wanneer paxlovid in combinatie met andere antivirale therapieën

gegeven wordt bij zowel ambulante als opgenomen immuungecompromitteerde patiënten met COVID-19 (Mikulska et al. Clin Infect Dis. 2023; Huygens et al. J Antimicrob. Chemother. 2023; Brosh-Nissimov et al. MedRxiv. 2023; Baldi et al. Front Med. 2023). **Bij gebrek aan data wordt paxlovid niet aanbevolen als primaire therapie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen op de IC met COVID-19. Wanneer sprake is van aanhoudende symptomatologie en virale replicatie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19 kan met de internist-infectioloog (KliCo-2) overlegd worden over aanvullende mogelijkheden.**

Remdesivir

In de meest recente meta-analyse is remdesivir toediening geassocieerd met een lagere mortaliteit in de subgroep van patiënten zonder en met low flow oxygen behoefte (Amstutz et al. Lancet Respir Med.2023) met een verschil van 2%. Remdesivir leek in deze groep te beschermen tegen het gecombineerde eindpunt mechanische ventilatie en sterfte (aOR 0,78, 0,69-0,87). In de subgroepen met high flow oxygen, non-invasieve en mechanische ventilatie werden geen voordelige effecten gezien met een mortaliteit van 30% in de remdesivir groep versus 28,5% in de controle groep.

Al met al lijkt het dat remdesivir een gunstig effect heeft in de subgroep van patiënten zonder zuurstof of met low flow zuurstofbehoefte inclusief in de subgroep die met corticosteroiden werd behandeld. Van belang is dat er in de studies die hiernaar gekeken hebben, geen effect is aangetoond van remdesivir 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 minder praktisch is. Tot slot is niet goed bekend hoe een en ander te interpreteren in de context van de immuungecompromitteerde patiënten die het hoogste risico hebben op een ernstig beloop tijdens opname. **In een recente vergelijkende retrospectieve studie was de toediening van remdesivir aan immuungecompromitteerde patiënten geassocieerd met een lagere mortaliteit, onafhankelijk van de Sars-CoV-2 variant waarmee de patiënt geïnfecteerd was (Mozaffari et al. Clin Infect Dis. 2023). In deze analyse zaten echter nauwelijks patiënten met mechanische beademing.**

Op basis van de huidige data wordt remdesivir niet aanbevolen als primaire therapie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen op de IC met COVID-19. Wanneer sprake is van aanhoudende symptomatologie en virale replicatie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19, kan met de internist-infectioloog (KliCo-2) overlegd worden over aanvullende mogelijkheden.

Empirisch antibiotisch beleid (onderbouwing op p31):

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 p23-24 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

Inmiddels is in Nederland de BA 2.86 variant van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn op dit moment geen beschikbare monoklonale antistoffen met voldoende neutraliserende activiteit tegen deze variant. Behandeling met monoklonale antistoffen wordt derhalve niet aanbevolen.

Convalescent plasma bij patiënten opgenomen op de verpleegafdeling

Inmiddels is de **BA.2.86** variant van Sars-CoV-2 dominant in Nederland. Deze variant bevat meer dan 30 mutaties in het spike-eiwit vergeleken met de XBB en ook de parent BA.2 variant en er zijn sterke aanwijzingen dat veel van deze mutaties geassocieerd zijn met immuun-escape (Uriu et al. Lancet Infect. Dis. 2023). Van het huidige beschikbare convalescente plasma wordt minder activiteit verwacht tegen deze variant en effectiviteit van deze behandeling is daarmee erg onzeker. Terughoudendheid wordt daarom aanbevolen.

Paxlovid

Er zijn heel weinig gegevens over de effectiviteit van paxlovid bij opgenomen patiënten. Recente data laten mogelijk verlaging van de mortaliteit zien (niet-IC patiënten) (Fai et al. Ann Int Med 2023; Wai et al, Lancet Reg Health. 2023). In de studie van Wai et al. wordt niet goed weergegeven hoe ziek de opgenomen patiënten zijn, maar wordt er gesproken over "milde-matige" ziekte. Ook in de studie van Fai et al. wordt niet aangegeven hoeveel patiënten er welke zuurstofondersteuning kregen. Naast deze studies, worden incidenteel reports gepubliceerd over gunstige resultaten wanneer paxlovid in combinatie met andere antivirale therapieën gegeven wordt bij zowel ambulante als opgenomen immuungecompromitteerde patiënten met COVID-19 (Mikulska et al. Clin Infect Dis. 2023; Huygens et al. J Antimicrob. Chemother. 2023; Brosh-Nissimov et al. MedRxiv. 2023; Baldi et al. Front Med. 2023).

Gezien het gebrek aan goede alternatieven bij deze meest kwetsbare populatie ondersteund door enig bewijs vanuit observationele data, zou een behandeling met paxlovid alleen overwogen zou kunnen worden bij patiënten met het hoogste risico op een negatieve uitkomst. In het huidige COVID-landschap betreft dit dan met name **immuungecompromitteerde patiënten** en dan alléén wanneer de potentiële interacties als aanvaardbaar worden ingeschat. In zowel de outpatient als inpatient studies, werd paxlovid altijd vroeg in het beloop van de ziekte (< 5 dagen na start symptomen) gegeven voor een duur van 5 dagen. Kanttekening is dat de studie van Fai et al. < 5 dagen na ziekenhuis opname werd aangehouden. Of het belang van vroege toediening ook geldt voor immuungecompromitteerde patiënten waarbij de fase van virale replicatie over het algemeen langer duurt is niet bekend. Bovendien is niet bekend of de duur van 5 dagen afdoende is voor deze populatie.

Derhalve wordt in het Erasmus MC aanbevolen om een behandeling met paxlovid 2 dd 300/100 mg gedurende vijf dagen te overwegen bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen op de verpleegafdeling met COVID-19 met een symptoomduur < 5 dagen

Wanneer sprake is van aanhoudende symptomatologie en virale replicatie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19 kan met de infectoloog (KliCo-2) overlegd worden over aanvullende mogelijkheden.

NB1: voor de definitie immuungecompromitteerde status, zie p18

NB2: indicatie altijd overleggen met dienstdoende internist-infectioloog (KliCo2)

NB3: het is essentieel om vóór het voorschrijven van paxlovid eerst de interacties te checken en goed de logistiek door te lezen, zie p 19-20

Remdesivir

In de meest recente meta-analyse is remdesivir toediening geassocieerd met een lagere mortaliteit in de subgroep van patiënten zonder en met low flow oxygen behoefte (Amstutz et al. Lancet Respir Med.2023) met een verschil van 2%. Remdesivir leek in deze groep te beschermen tegen het gecombineerde eindpunt mechanische ventilatie en sterfte (aOR 0,78, 0,69-0,87). In de subgroepen met high flow oxygen, non-invasieve en mechanische

ventilatie werden zeker geen voordelige effecten gezien met een mortaliteit van 30% in de remdesivir groep versus 28,5% in de controle groep.

Al met al lijkt het dat remdesivir een gunstig effect heeft in de subgroep van patiënten zonder zuurstof of met low flow zuurstofbehoefte inclusief in de subgroep die met corticosteroiden werd behandeld. Van belang is dat er in de studies die hiernaar gekeken hebben, geen effect is aangetoond van van remdesivir 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 minder praktisch is. Tot slot is niet goed bekend hoe en een ander te interpreteren in de context van de immuungecompromitteerde patiënten die het hoogste risico hebben op een ernstig beloop tijdens opname. **Echter, in een recente vergelijkende retrospectieve studie was de toediening van remdesivir aan immuungecompromitteerde patiënten (meeste patiënten met geen of low flow O2 behoefte) < 2 dagen na ziekenhuisopname geassocieerd met een lagere mortaliteit, onafhankelijk van de Sars-CoV-2 variant waarmee de patiënt geïnfecteerd was (Mozaffari et al. Clin Infect Dis. 2023). Alhoewel er gecorrigeerd werd voor het gebruik van aanvullende behandelingen inclusief dexamethason, is niet duidelijk hoeveel patiënten dit daadwerkelijk als behandeling kregen.**

Al met al wordt aanbevolen om alleen bij immuungecompromitteerde patiënten waarbij geen indicatie/mogelijkheid is om te behandelen met paxlovid, te overleggen met internist-infectioloog over een eventuele indicatie voor remdesivir.

Wanneer sprake is van aanhoudende symptomatologie en virale replicatie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19 kan eveneens met de infectioloog (KliCo-2) overlegd worden over aanvullende mogelijkheden.

NB1: voor de definitie immuungecompromitteerde status, zie p18

Empirisch antibiotisch beleid (onderbouwing op p31):

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 ongevacceerde, 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. Ook bij immuungecompromitteerde patiënten zijn er inmiddels aanwijzingen dat behandeling met paxlovid gedurende 5 dagen bij patiënten die niet zijn opgenomen, leidt tot een verlaging van het risico op ziekenhuisopname (Aggarwal et al. Lancet Infect Dis. 2023; Drydon-Peterson et al. Ann Intern Med. 2022). Een groot nadeel van deze behandeling is 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 met name 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. Bovendien is niet bekend of de duur van 5 dagen afdoende is voor deze populatie. Wel werden in een recente retrospectieve observationele studie gunstige effecten van vijf dagen paxlovid behandeling met name gezien bij (zeer) immuungecompromitteerde outpatients met COVID-19 (Dormuth et al. JAMA Netw Open.) Het grote voordeel van paxlovid ten opzichte van behandeling met monoklonalen/plasma 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 (Vangeel et al. Antiviral Res. 2022) zoals het geval is bij monoklonale antistoffen en plasma.

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 < 5 dagen 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 S, Clin Infect Dis, 2023). Deze factoren kunnen meegenomen worden in de beslissing om de patiënt met paxlovid te behandelen.

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 dienstdoende internist-infectioloog (KliCo2) over een eventuele mogelijkheid tot behandeling met paxlovid aangezien dit buiten het gestelde indicatiegebied en dus off-label en buiten de vergoedingsregeling valt. Terughoudendheid is geboden in deze context.

NB1: het is essentieel om vóór het voorschrijven van paxlovid eerst de interacties te checken en goed de logistiek door te lezen, zie p 19-20

Monoklonale antistoffen in de ambulante setting

Inmiddels is in Nederland en het Erasmus MC de **BA 2.86 variant** van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn op dit moment geen beschikbare monoklonale antistoffen met voldoende neutraliserende activiteit tegen deze variant. Behandeling met monoklonale antistoffen wordt derhalve niet aanbevolen.

Convalescent plasma in de ambulante setting

Inmiddels is de **BA.2.86** variant van Sars-CoV-2 dominant in Nederland. Deze variant bevat meer dan 30 mutaties in het spike-eiwit vergeleken met de XBB en ook de parent BA.2 variant en er zijn sterke aanwijzingen dat veel van deze mutaties geassocieerd zijn met immuun-escape (Uriu et al. Lancet Infect. Dis. 2023). Ook van het huidige beschikbare convalescente plasma wordt minder activiteit verwacht tegen deze variant en effectiviteit van deze behandeling is te onzeker om dit nog aan te bevelen als behandeling in het Erasmus MC (Uriu et al. Lancet Infect. Dis. 2023).

Remdesivir

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% (Gottlieb et al. NEJM. 2022) .

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 in deze context in principe niet aanbevolen.

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	<p>- Dexamethason 0,15 mg/kg/dag gedurende 10 dagen (alléén indien zuurstofbehoefte, met name indien >7 dagen symptomen)[#]</p> <p>- 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</p> <p>Monoklonale antistoffen:</p> <p>Geen indicatie</p> <p>Convalescent plasma:</p> <p>Geen indicatie</p> <p>- Antibiotica: Voor het antibiotisch beleid wordt verwezen naar de NVK richtlijn onderste luchtweginfecties</p>
Mild, geen opname	In principe geen behandeling met convalescent plasma of paxlovid 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 p23-24 onder dexamethason).

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

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 p23-24 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

Inmiddels is in Nederland de **BA.2.86 variant** dominant. Er zijn op dit moment geen beschikbare monoklonale antistoffen met voldoende neutraliserende activiteit tegen deze varianten. Behandeling met monoklonale antistoffen wordt derhalve niet aanbevolen.

Convalescent plasma

In de studies van Janiaud en Senefeld worden geen/nauwelijks data over kinderen met COVID-19 getoond (Janiaud et al. JAMA. 2021; Senefeld et al. JAMA. 2023). Daarnaast is in Nederland **BA.2.86 variant** dominant. Deze variant bevat meer dan 30 mutaties in het spike-eiwit vergeleken met de XBB en ook de parent BA.2 variant en er zijn sterke aanwijzingen dat veel van deze mutaties geassocieerd zijn met immuun-escape (Uriu et al. Lancet Infect. Dis. 2023). Ook van het huidige beschikbare convalescente plasma wordt minder activiteit verwacht tegen deze variant en effectiviteit van deze behandeling is daarmee zeer onzeker.

Paxlovid

Er zijn geen data over opgenomen kinderen met COVID-19 die met paxlovid zijn behandeld en de FDA approval is voor patiënten > 12 jaar.

Remdesivir

Ook in de meta-analyse naar de effectiviteit van remdesivir bij opgenomen patiënten met COVID-19 waren nauwelijks/geen kinderen geïncludeerd (Amstutz et al. Lancet Respir Med. 2023)

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 monoklonale antistoffen, plasma, paxlovid en remdesivir werden geen/nauwelijks kinderen < 18 jaar geïncludeerd. In principe worden dergelijke behandelingen 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-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 <30ml/min^{1.73m2} met immunosuppressiva
- Alle dialysepatiënten
- Personen met primaire immuundeficiëntie waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt
- Patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - B-cel depletierende 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: [Flexibele aanvulling medicamenteuze behandeling.pdf \(richtlijndatabase.nl\)](#)

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

Geen indicatie

Paxlovid

a. Interacties:

Het potentiële nadeel dient per patiënt goed in kaart gebracht te worden en daarmee de interacties tussen paxlovid en overige comedicatie (<http://www.covid19-druginteractions.org> en www.covid19ddi.nl). Bij enige twijfel kan over interacties overlegd worden met de dagapotheker van de poliklinische apotheek van de Erasmus MC hoofdingang (010-7030141).

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

b. Duur van de behandeling

De aanbevolen dosering en duur van paxlovid bedraagt 2 dd 300/100 mg gedurende 5 dagen (in HiX als volgt voorschrijven via VMO: nirmatrelvir/ritonavir combinatieverpakking 3 tabletten 2 dd gedurende 5 dagen).

c. Voorschrijven in HiX, artsenverklaring en vergoeding

Paxlovid dient voorgeschreven te worden in HiX via een VMO: nirmatrelvir/ritonavir combinatieverpakking 3 tabletten 2 dd gedurende vijf dagen (=300/100 mg 2dd). **Er dient altijd eerst overleg gepleegd te worden met de dienstdoende (poli)klinische apotheker** (tijdens en na kantoortijden). In de praktijk is afleveren in de avond of nacht veelal niet nodig en kan dit overleg de volgende ochtend plaatsvinden.

Paxlovid kan alléén verstrekt worden met ingevulde artsenverklaring (<https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=8263532544&title=Paxlovid%2b-%2bnirmatrelvir%2ben%2britonavir>)

De kosten van een vijf-daagse kuur paxlovid bedragen ca 1400E (www.medicijnkosten.nl). **Belangrijk is dat vergoeding van paxlovid alléén plaatsvindt wanneer dit voorgeschreven wordt via de indicaties zoals genoemd in de SWAB/FMS richtlijn** (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/covid-19/behandeling/medicamenteuze_behandeling_voor_patienten_met_covid-19.html). Dit betekent dat het middel alléén vergoed wordt als het wordt toegediend **binnen maximaal 5 dagen na start symptomen en alleen bij niet-opgenomen patiënten.**

Voor behandeling met paxlovid buiten het vergoede indicatiegebied (bij alle opgenomen patiënten en/of wanneer een immuungecompromitteerde patiënt langer dan 5 dagen ziek is en waarbij sprake is van aanhoudende symptomatologie/ virale replicatie), dient altijd overleg plaats te vinden met de dienstdoende internist-infectioloog (KliCo2) én de dienstdoende apotheker over een eventuele mogelijkheid tot behandeling met paxlovid.

d. Monitoring

Voor follow up van effectiviteit en detectie van eventuele resistente varianten dient bij start en daarna iedere 1-2 weken een Sars-CoV-2 PCR afgenomen te worden totdat de CT waarde > 30 is.

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

Remdesivir (indien beschikbaar)

Er is op dit moment een beperkte voorraad remdesivir beschikbaar in het Erasmus MC

Remdesivir dient voorgeschreven te worden in HiX via een VMO: remdesivir iv oplaaddosis 200 mg gevolgd door 100 mg 1 dd gedurende een totale duur van vijf dagen. **Er dient altijd eerst overleg gepleegd te worden met de dienstdoende internist-infectioloog (KliCo2) en ziekenhuisapotheker.**

Ondanks het feit dat voor zover bekend remdesivir niet leidt tot een daling van de virale load in de neus-keelholte, dient voor follow up ook in deze context bij start en daarna iedere 1-2 weken een Sars-CoV-2 PCR afgenomen te worden totdat de CT waarde > 30 is.

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 geïnculdeerd 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 gevolgd 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

Op dit moment niet van toepassing

Convalescent plasma en zwangerschap

Op dit moment niet van toepassing

Paxlovid en zwangerschap

Met ritonavir gebooste protease-remmer bevattende HIV behandelregimes maken onderdeel uit van zogenaamde "preferred regimens" tijdens de zwangerschap en ritonavir exposure tijdens de zwangerschap is niet geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Wat betreft nirmelvir/ritonavir laten observationele data tot dusver geen schadelijke effecten zien inclusief vroeggeboortes en neonatale sterfte (Loza et al. *Obstet. Gynecol.* 2022; Garneau et al. *JAMA.* 2022, Lin et al. *Obstet. Gynecol.* 2023; Wong et al. *Nature Med.* 2023). Zwangerschap is dan ook geen harde contra-indicatie voor het behandelen met paxlovid, maar is een individuele afweging per patiënt.

Remdesivir en zwangerschap

Er is onvoldoende bekend over de toxiciteit van remdesivir in de zwangerschap en gebruik wordt derhalve in principe afgeraden (Budi et al. *Heliyon.* 2022).

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 immunocompetente, 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 immunocompetente 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

Inmiddels is in Nederland de **BA.2.86 variant** van Sars-CoV-2 dominant. Er zijn op dit moment geen beschikbare monoklonale antistoffen met voldoende neutraliserende activiteit tegen deze varianten. Behandeling met monoklonale antistoffen wordt derhalve niet aanbevolen. Voor de volledigheid wordt de evidence met betrekking tot de effectiviteit van de verschillende monoklonale antistoffen wordt hieronder weergegeven.

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 subgroep analyses van mate van zuurstofbehoefte, is het percentage mortaliteitsverschil in de groepen zonder O₂ (10%), met low flow O₂ behoefte (65%), non-invasieve beademing (22%) en mechanische beademing (2%) ongeveer gelijk. De gebruikte dosering in de recovery trial was 8 gram eenmalig iv. Er kwamen vervolgens data beschikbaar dat een lagere dosering even effectief was wat betreft

virale klaring en klinische eindpunten. Derhalve is in het Erasmus MC per 26-11-2021 de dosering verlaagd van 8 naar 2,4 gram eenmalig iv (Somersan-Karakaya et al. medRxiv, 2021). Deze data kwamen 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.

Sotrovimab

Er zijn nauwelijks data over de effectiviteit van sotrovimab bij opgenomen patiënten met COVID-19. Eén gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie (inclusie tussen december 2020 en maart 2021) naar de effectiviteit van sotrovimab (en de combinatie van BR11-196+BR11-198) 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.

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 Respir Med. 2022). In dit cohort was 74% ongevaccineerd, 47% 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 (9 versus 12%). 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.

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)

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.

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.

Convalescent plasma

Op dit moment is de **BA.2.86 variant** van Sars-CoV-2 dominant in Nederland. Deze variant bevat meer dan 30 mutaties in het spike-eiwit vergeleken met de XBB en ook de parent BA.2 variant en er zijn sterke aanwijzingen dat veel van deze mutaties geassocieerd zijn met immuun-escape (Uriu et al. Lancet Infect. Dis. 2023). Van het huidige beschikbare convalescente plasma wordt minder activiteit verwacht tegen deze variant en effectiviteit van deze behandeling is daarmee onzeker. Uiterste terughoudendheid wordt daarom aanbevolen. Voor de volledigheid wordt de evidence met betrekking tot de effectiviteit van convalescent plasma hieronder weergegeven.

Opgenomen patiënten

Belangrijk uitgangspunt is dat bij herhaling is aangetoond dat seronegatieve patiënten met COVID-19 een slechtere prognose hebben in vergelijking met seropositieve patiënten (RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2022; Fish et al. Intensive Care Med. 2022). Hoewel in de huidige tijd de meeste mensen Sars-CoV-2 antistoffen hebben opgebouwd door vaccinatie en doorgemaakte infecties, is er een subgroep ernstig immuungecompromitteerde patiënten die nog steeds geen immuunrespons hebben opgebouwd (Gharbharan et al. Clin Infect Dis. 2022).

Het *theoretische* effect van behandeling met high titer plasma bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19 zou wellicht afgeleid kunnen worden van de studies met monoklonale antistoffen die vooral in de seronegatieve groepen mortaliteitswinst lieten zien (RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2022; ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group, Ann Intern Med. 2021).

Een meta-analyse met data van 1060 COVID-19 patiënten geïnccludeerd in RCTs die na peer review gepubliceerd zijn en van 10722 patiënten geïnccludeerd 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) waarbij geen subgroep analyse is gedaan in de antistof-positieve en –negatieve groep.

Een recente meta-analyse naar de effectiviteit van convalescent plasma bij immuungecompromitteerde patiënten met COVID-19 liet een lagere mortaliteit zien in de plasma groep ten opzichte van controle (Senefeld et al. JAMA. 2023). Daarnaast zijn er nog een tweetal observationele studies die gunstige effecten laten zien van de toepassing van convalescent plasma bij immuungecompromitteerde patiënten met COVID-19 (Ripoll et al. Blood Advanc. 2022; Gharbharan et al. Clin Infect Dis. 2022).

Ambulante patiënten

Een recente meta-analyse naar de effectiviteit van convalescent plasma bij patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop van COVID-19 liet zien dat met behandeling het risico op ziekenhuisopname significant verlaagd wordt (Levine et al. Clin Infect Dis. 2023). Het beschermende effect van convalescent plasma bij immuungecompromitteerde ambulante patiënten is onvoldoende bestudeerd.

Nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid)

Opgenomen patiënten

Er zijn nauwelijks data over de effectiviteit van paxlovid bij opgenomen met COVID-19. Er zijn inmiddels wat data beschikbaar bij opgenomen niet-IC patienten, die mogelijk een verlaging van de mortaliteit laten zien (Fai et al. Ann Int Med 2023; Wai et al. Lancet Reg. Health. 2023). In de studie van Wai et al. wordt niet goed weergegeven hoe ziek de opgenomen patiënten zijn, maar wordt er gesproken over “milde-matige” ziekte. Ook in de studie van Fai et al. wordt niet aangegeven hoeveel patiënten er welke zuurstofondersteuning kregen. Naast deze studies, worden incidenteel reports gepubliceerd over gunstige resultaten wanneer paxlovid in combinatie met andere antivirale therapieën gegeven wordt bij zowel ambulante als opgenomen immuungecompromitteerde patiënten met COVID-19 (Mikulska et al. Clin Infect Dis. 2023; Huygens et al. J Antimicrob. Chemother. 2023; Brosh-Nissimov et al. MedRxiv. 2023; Baldi et al. Front Med. 2023). Gezien het gebrek aan goede alternatieven bij deze meest kwetsbare populatie ondersteund door enig bewijs vanuit observationele data, zou een behandeling met paxlovid alleen overwogen zou kunnen worden bij patiënten met het hoogste risico op een negatieve uitkomst. In het huidige COVID-landschap betreft dit dan met name **immuungecompromitteerde patiënten** en dan alléén wanneer de potentiële interacties als aanvaardbaar worden ingeschat. In zowel de outpatient als inpatient studies, werd paxlovid altijd vroeg in het beloop van de ziekte (< 5 dagen na start symptomen) gegeven voor een duur van 5 dagen. Kanttekening is dat de studie van Fai et al. < 5 dagen na ziekenhuis opname werd aangehouden. Of het belang van vroege toediening ook geldt voor immuungecompromitteerde patienten waarbij de fase van virale replicatie over het algemeen langer duurt is niet bekend. Bovendien is niet bekend of de duur van 5 dagen afdoende is voor deze populatie.

Al met al wordt in het Erasmus MC aanbevolen om een behandeling met paxlovid 2 dd 300/100 mg gedurende vijf dagen te overwegen bij immuungecompromitteerde patienten opgenomen op de verpleegafdeling met COVID-19 met een symptoomduur < 5 dagen.

Wanneer sprake is van aanhoudende symptomatologie en virale replicatie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19 kan met de dienstdoende internist-infectioloog (KliCo-2) overlegd worden over aanvullende mogelijkheden.

NB1: voor de definitie immuungecompromitteerde status, zie p18

NB2: het is essentieel om vóór het voorschrijven van paxlovid eerst de interacties te checken goed de logistiek door te lezen, zie p 18-19

Ambulante patiënten

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 ongevacceerde, voornamelijk immuuncompetente patiënten met infecties met Sars-CoV-2 varianten anders dan de omikron variant. Er zijn inmiddels ook data dat de *in vitro* activiteit van paxlovid behouden blijft tegen de omicron variant van Sars-CoV2 (Vangeel et al. Antiviral Res. 2022) en zijn er observationele data over de effectiviteit van paxlovid voor de behandeling van COVID-19 in het omicron tijdperk (Wong et al. Lancet. 2022; Arbel et al. N Engl J Med. 2022; Yip et al. Clin Infect Dis. 2023). Wel is het 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. Ook bij immuungecompromitteerde patiënten zijn er inmiddels aanwijzingen dat behandeling met paxlovid gedurende 5 dagen bij patiënten die niet zijn opgenomen, leidt tot een verlaging van het risico op ziekenhuisopname (Aggarwal et al. Lancet Infect Dis. 2023; Drydon-Peterson et al. Ann Intern Med. 2022). Een groot nadeel van deze behandeling is 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 met name 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. Bovendien is niet bekend of de duur van 5 dagen afdoende is voor deze populatie. Wel werden in een recente retrospectieve observationele studie gunstige effecten van vijf dagen paxlovid behandeling met name gezien bij (zeer) immuungecompromitteerde outpatients met COVID-19 (Dormuth et al. JAMA Netw Open. 2023). Het grote voordeel van paxlovid ten opzichte van behandeling met plasma 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 zoals het geval is bij monoklonale antistoffen en plasma.

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 S, Clin Infect Dis, 2023). 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 comedatie (<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.

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. Terughoudendheid is geboden in deze context.

NB1: het is essentieel om vóór het voorschrijven van paxlovid eerst de interacties te checken en goed de logistiek door te lezen, zie p 19-21

Remdesivir

Opgenomen patiënten

In de meest recente meta-analyse is remdesivir toediening geassocieerd met een lagere mortaliteit in de subgroep van patiënten zonder en met low flow oxygen behoefte (Amstutz et al. Lancet Respir Med.2023) met een verschil van 2%. Remdesivir leek in deze groep te beschermen tegen het gecombineerde eindpunt mechanische ventilatie en sterfte (aOR 0,78, 0,69-0,87). In de subgroepen met high flow oxygen, non-invasieve en mechanische ventilatie werden zeker geen voordelige effecten gezien met een mortaliteit van 30% in de remdesivir groep versus 28,5% in de controle groep.

Al met al lijkt het dat remdesivir een gunstig effect heeft in de subgroep van patiënten zonder zuurstof of met low flow zuurstofbehoefte inclusief in de subgroep die met corticosteroiden werd behandeld. Van belang is dat er in de studies die hiernaar gekeken hebben, geen effect is aangetoond van van remdesivir 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 minder praktisch is. Tot slot is niet goed bekend hoe en een ander te interpreteren in de context van de immuungecompromitteerde patiënten die het hoogste risico hebben op een ernstig beloop tijdens opname. **Echter, in een recente vergelijkende retrospectieve studie was de toediening van remdesivir aan immuungecompromitteerde patiënten (meeste patiënten met geen of low flow O2 behoefte) < 2 dagen na ziekenhuisopname geassocieerd met een lagere mortaliteit, onafhankelijk van de Sars-CoV-2 variant waarmee de patiënt geïnfecteerd was (Mozaffari et al. Clin Infect Dis. 2023). Alhoewel er gecorrigeerd werd voor het gebruik van aanvullende behandelingen inclusief dexamethason, is niet duidelijk hoeveel patiënten dit daadwerkelijk als behandeling kregen.**

Al met al wordt aanbevolen om alleen bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen op de verpleegafdeling waarbij geen indicatie/mogelijkheid is om te behandelen met paxlovid, te overleggen met internist-infectioloog over eventuele indicatie voor remdesivir.

Wanneer sprake is van aanhoudende symptomatologie en virale replicatie bij immuungecompromitteerde patiënten opgenomen met COVID-19 kan met de infectoloog (KlCo-2) overlegd worden over aanvullende mogelijkheden.

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% (Gottlieb et al. NEJM. 2022) .

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 in deze context niet aanbevolen.

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.