

COVID-19

Wat weten we van de therapeutische opties?

Emilie Gieling, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog UMC Utrecht

In samenwerking met:

Prof. dr David Burger, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog Radboudumc

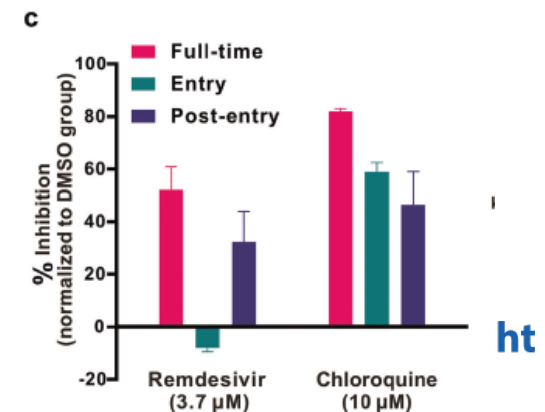
Welke middelen worden genoemd?

- Chloroquine
- Lopinavir/ritonavir
- Remdesivir
- Interferon (alfa of beta)

- Overig
 - Ribavirine
 - Favipiravir
 - Antilichamen
 - Corticosteroiden
 -

Chloroquine

- SARS
 - In vitro activiteit pre en post entry (Vincent 2005)
 - In muizen geen significante afname virusdeeltjes in de longen (Barnard 2006)
- COVID-19
 - Effectiviteit in vitro (Manli Wang et al, Nature Cell Research 2020)
 - > 15 klinische studies lopend in China, nog geen data bekend
 - Nieuws report (audiomateriaal in Chinees): Resultaten in 100 patiënten laat verbetering long-imaging, conversie van het virus en verkorting duur ziekte zien (Gao 2020)



Chloroquine

- Contra- indicaties:
 - Ritmestoornissen
 - Retinaschade of gehoorverlies
- Belangrijkste bijwerkingen:
 - Retinopathie (voornamelijk langdurig gebruik)
 - Psychische stoornissen
 - Huidafwijkingen
 - QTc-verlening, ECG-afwijkingen
- Interacties:
 - Ritonavir verhoogt de concentratie van chloroquine
 - Chloroquine verhoogt de concentratie van digoxine
- Verminderde nierfunctie:
 - <10ml/min of dialyse: 50% van de dosering

Chloroquine

- Genoemde doseringen:
 - 200mg 1dd tot 500 mg 2dd gedurende 10 dagen (maximaal geregistreerde dosering: 600mg/dag)
 - Halfwaardetijd 2 weken. Oplaaddosering nodig?
- Ervaring met doseren bij kinderen bij malaria (>10kg)
- Beperkte ervaring bij gebruik tijdens de zwangerschap. Acceptabel tijdens het eerste trimester, gehoor en retinaschade na langdurig gebruik
- Beschikbare toedieningsvormen:
 - Chloroquine 100mg tabletten
 - Mag worden fijngemalen in geval van IC opname en sonde

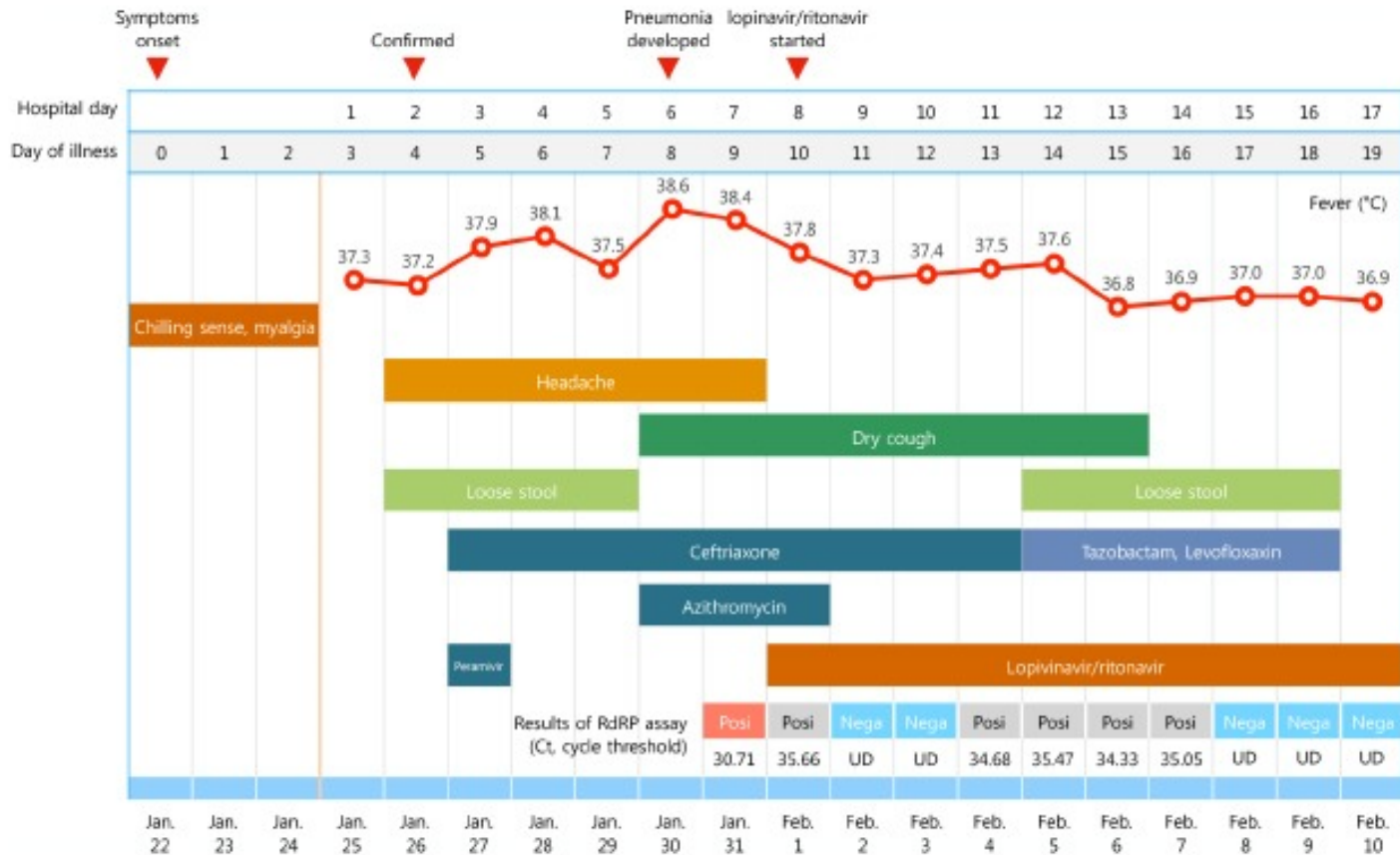
Samenvatting Chloroquine

- Data uit China opvragen:
 - Onduidelijk welke verbeteringen in patiënten is opgetreden
 - Onduidelijk welke dosering is gebruikt
 - 2x daags 500mg aanhouden of conservatiever 1x daags 600mg als huidige bekende maximale dosering)?
- Ruime ervaring, relatief veilig. Ervaring bij kinderen, beperkte ervaring zwangerschap. CAVE patiënten met hartritmestoornissen.

Lopinavir/ritonavir

- SARS (Chu 2004)
 - Lopinavir/r + ribavirine vs ribavirine alleen → Significant minder ARDS en mortaliteit (2,4% vs 28,8%) op 21 dagen na symptomen
- MERS (Sheahan et al 2020)
 - In vitro activiteit, maar hogere EC-50 dan remdesivir
 - Verbetering longfunctie in muizen (hoewel beperkte reductie in virale load longen)
- COVID-19
 - Case report (Lim et al): 54 jarige patiënt, geen dyspneu. Toch start lopinavir/r:

Verloop case report Lopinavir/r



Lopinavir/ritonavir

- Contra- indicaties:
 - Aangeboren lang QT-interval
- Belangrijkste bijwerkingen:
 - Gastro-intestinale bijwerkingen, vermoeidheid, pancreatitis, lipide spectrum stoornissen
- Interacties:
 - Metabolisme via CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6; interactie met CYP3A remmers
 - Ritonavir remt CYP3A4, CYP2D6 en P-gp, en is substraat voor CYP3A4 en CYP2D6; het induceert CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en UGT
 - Van belang bij bv tacrolimus, gebruikt bij transplantatiepatienten.
- Verminderde nierfunctie:
 - Aanpassen niet noodzakelijk

Lopinavir/ritonavir

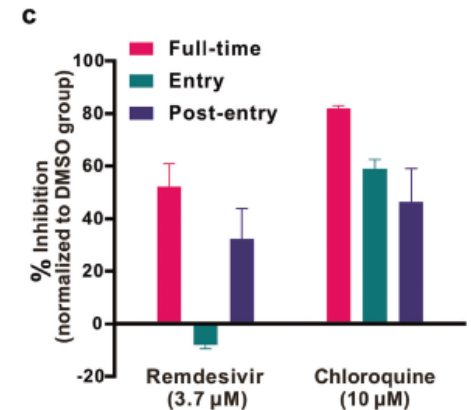
- Genoemde doseringen:
 - 200/50mg - 400/100mg 2x daags gedurende 14 dagen
(Dezelfde dosering als bij HIV)
- Ervaring met doseren bij kinderen als PEP
- Ervaring met gebruik tijdens zwangerschap, geen nadelige effecten
- Beschikbare toedieningsvormen:
 - 100/25 mg tablet
 - 200/50 mg tablet
 - 80/20 ml drank (Kan worden toegediend via de sonde)

Samenvatting lopinavir/ritonavir

- Mogelijk effectief. Dosering 2x daags 400/100mg
- Ruime ervaring, relatief veilig. CAVE interacties met andere geneesmiddelen

Remdesivir

- MERS (Sheahan et al, 2020)
 - In vitro activiteit met lage EC-50
 - Verbetering longfunctie in muizen
- COVID-19
 - Effectiviteit in vitro (Manli Wang et al, Nature Cell Research 2020)
 - Twee klinische studies in China lopen via Gilead (opgenomen patiënten met milde en ernstige ziekte). Verwachte resultaten in april
 - Case report in US (Holshue et al): Toediening aan patiënt (35 jaar) op ziekte dag 11, klinische verbetering op dag 12 (niet meer zuurstofbehoefstig, verbetering op longfoto)
Op dag 11 en 12 neus- en keelwab al afname virus)



Remdesivir

- Contra- indicaties:
 - Geen gegevens bekend over toediening bij lever- en nierfunctiestoornissen
- Belangrijkste bijwerkingen:
 - ASAT en ALAT stijgingen
- Interacties:
 - Geen bekend
- Verminderde nierfunctie:
 - Geen gegevens bekend

Remdesivir

- Genoemde doseringen:
 - 200mg oplaaddosering, vervolgens 100mg 1dd gedurende 9 dagen
- Beschikbare toedieningsvormen:
 - 150mg flacon met poeder voor injectie
- Remdesivir is nog niet geregistreerd. Gilead stelt remdesivir beschikbaar aan kleine groepen patiënten. Contacten lopen via het LCI.

Samenvatting remdesivir

- Potentie bij COVID
 - Gegevens studie China bij voorkeur afwachten
- Gegevens nagaan bij Gilead over interacties ed.
- Geen ervaring wereldwijd (nb oudere patiënten, verminderde nierfunctie, interacties ed)
- Hoe krijgen we dit beschikbaar?

Interferon alfa of beta

- Toegevoegd aan antivirale therapie
- Activiteit tegen MERS in muizen, maar alleen wanneer als preventie gestart (Channappanavar 2019)
- Inconsistente data over effectiviteit bij MERS icm ribavirine (eg verhoogde overleving op 14, maar niet op 28 dagen) (Omrani 2015)
 - Mogelijk door late start INF therapie?
- COVID
 - Toegediend naast lopinavir/r. Patiënt overleden

Interferon alfa of beta

- Genoemde dosering:
 - Peginterferon alfa 2a: 180 µg per week subcutaan
- Contra-indicaties
 - HCV infectie
- Belangrijkste bijwerkingen
 - Griepachtige symptomen, hoest
 - Psychische stoornissen
 - Maagdarm stoornissen
- Interacties:
 - Geen
- Verminderde nierfunctie:
 - Dosering aanpassen, gegevens bekend

Samenvatting interferon

- Effect van interferon alleen slecht te beoordelen
- Toevoeging aan therapie kan zinvol zijn, maar verschillen in effectiviteit bij verschillende modellen (muizen, apen, in vitro, tijd tot therapie)
- Liefst zo snel mogelijk na symptomen starten. Mogelijk bij specifieke patientengroepen?

Ribavirine

- MERS: Geen verschil in 90 dagen mortaliteit (Arabi 2019)
- SARS: Geen onderbouwing voor therapie bij SARS (van Vonderen 2003)
- In vitro beperkte effectiviteit (Wang 2020). Geen data in vivo COVID
- Ernstige bijwerkingen (hemolyse en anemie)
- Duurt even voordat goede spiegel is bereikt. Alleen iv voor acute fase (farmacokinetisch).
- Gebruik ribavirine lijkt nu niet op te wegen tegen effectiviteit.

Favipiravir

- In vitro hoge EC 50 bij COVID-19, waardoor mogelijk minder effectief.
- Bij Ebola ook hoge EC-50 maar in muizen toch 100% bescherming tegen infectie.
- In Japan geregistreerd voor Influenza. Wordt genoemd op internet, maar geen verdere gegevens bij COVID-19 bekend.
- Weinig ervaring, geen gegevens over beschikbaarheid.
- Dosering oraal: 1600 mg twice a day on day 1, 600 mg twice a day on day 2–5 (influenza), bij Ebola hoger

Antilichamen

- Antilichamen die ontwikkeld waren tegen SARS binden niet aan COVID-19 (Wrapp et al, Science 2020)
- Ontwikkeling van nieuwe antilichamen nodig. Geen optie op korte termijn. In Nederland niet bekend of en waar dit plaats vindt.

Corticosteroiden

- Gebruik als therapie controversieel.
- Studies bij SARS geen bewijs voor effect (inconclusive) en soms zelf nadelige gevolgen (Stockman et al, Plos Med 2006)
- Alleen geven bij patiënten die er baat hebben bij corticosteroiden door onderliggend longlijden (eg COPD).

Vragen die opkomen:

- Wie gaan we behandelen?
 - Alle patiënten
 - Gehospitaliseerde patiënten
 - Patiënten die IC behoeftig zijn
- Gaan we centraal inkopen?
 - Ziekenhuizen zijn aan het hamsteren
 - Worden patiënten centraal behandeld?
 - Hoe is de beschikbaarheid wereldwijd?
- Kunnen we rekening houden met beschikbaarheidsproblemen van andere geneesmiddelen?