



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Recente en toekomstige behandelingen bij covid-19

Dankers, M.; Nelissen-Vrancken, H.; Berger, M. Y.; Bonten, M. J. M.; Gerven, J. M. A. van; Kunst, P. W. A.; ... ; Rosendaal, F. R.

Citation

Dankers, M., Nelissen-Vrancken, H., Berger, M. Y., Bonten, M. J. M., Gerven, J. M. A. van, Kunst, P. W. A., ... Rosendaal, F. R. (2022). Recente en toekomstige behandelingen bij covid-19. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 166. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775309>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775309>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Recente en toekomstige behandelingen bij covid-19

Marloes Dankers, H.J.M.G. (Marjorie) Nelissen-Vrancken, Marjolein Y. Berger, Marc J.M. Bonten, Joop M.A. van Gerven, Peter W.A. Kunst, Majon Muller, Marcel G.M. Olde Rikkert en Frits R. Rosendaal

Samenvatting

Voor de late fase van covid-19 zijn het corticosteroïd dexamethason en de IL6-remmers tocilizumab en sarilumab behandelopties. Van diverse andere immunomodulatoren, zoals de IL1-remmer anakinra, de Janus-kinase(JAK)-remmers baricitinib en tofacitinib en de antistof tegen granulocyt-macrophagaagkoloniestimulerende factor lenzilumab, zijn positieve resultaten gemeld bij de behandeling van de late fase van covid-19.

Bij covid-19 in de vroege fase kan het inhalatiecorticosteroïd budesonide off-label worden voorgeschreven.

Van diverse virusremmers, zoals remdesivir, molnupiravir en nirmatrelvir/ritonavir, is in fase 3-studies aangetoond dat ze het risico op ziekenhuisopname of sterfte verlagen.

Monoklonale antilichamen zijn bij de omikronvariant van SARS-CoV-2 onvoldoende tot niet effectief.

Kansrijke middelen voor de behandeling van de vroege fase van covid-19 zijn onder andere fluvoxamine, l-arginine, AT-527 en ensovibep.

2,5 jaar na het begin van de coronapandemie zijn diverse geneesmiddelen voor de behandeling van covid-19 beschikbaar gekomen, zoals elders in deze uitgave van het NTvG wordt besproken.¹ Daarnaast worden momenteel nog veel middelen onderzocht. In Nederland heeft het Adviespanel Innovatieve Behandelingen in opdracht van het ministerie van VWS de afgelopen 2 jaar bijgehouden welke nieuwe ontwikkelingen kansrijk zijn, met als doel de politiek of het openbaar bestuur verder te informeren en handvatten te bieden voor het inkoopbeleid. Of een middel kansrijk is, wordt uiteraard voornamelijk bepaald op basis van de resultaten van gerandomiseerde klinische studies. Daarnaast wordt gekeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme. Dit artikel biedt een overzicht van de middelen die door het Adviespanel als kansrijk zijn aangemerkt, met de focus op middelen die recentelijk zijn beoordeeld, de middelen die nog worden onderzocht en middelen die niet in het huidige behandeladvies zijn opgenomen.

Vroege fase

In de vroege fase van covid-19 (presymptomatisch en lichte klachten) speelt vooral virusreproductie een rol.⁴ Doel van de behandeling is om ernstige ziekte en ziekenhuisopname te voorkómen. De NHG-standaard 'Covid-19' noemt budesonide als enige te overwegen behandeloptie.⁵ Remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir en de monoklonale antilichamen regdanvimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab en tixagevimab/cilgavimab zijn door het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) (voorwaardelijk) goedgekeurd voor gebruik in Europa. Daarnaast heeft het EMA via een speciale beoordeling een spoedadvies uitgebracht over de virusremmer molnupiravir, waardoor nationale overheden molnupiravir een noodtoelating kunnen verlenen.⁶ Verder worden er momenteel diverse middelen onderzocht die het Adviespanel als kansrijk beschouwt. Een overzicht van middelen voor de behandeling van covid-19 in de vroege fase staat in tabel 1.

geneesmiddel	registratiestatus	behandeladvies	werking	toediening	NNT*
budesonide	off-label	behandeloptie ⁵	inhalatiecorticosteroïd	inhalatie	50† 8 (noodzaak tot spoedzorg)
remdesivir	geregistreerd	-	virusremmer	intraveneus	22
nirmatrelvir/ritonavir	geregistreerd	-	virusremmer	oraal	17 (ziekenhuisopname)
molnupiravir	positief spoedadvies, noodtoelating mogelijk	-	virusremmer	oraal	34
regdanvimab	geregistreerd	afgeraden vanwege gebrek effectiviteit bij omikronvariant ⁴	monoklonaal antilichaam	intraveneus	-
casirivimab/imdevimab	geregistreerd	afgeraden vanwege gebrek effectiviteit bij omikronvariant ⁴	monoklonaal antilichaam	intraveneus of subcutaan	-
sotrovimab	geregistreerd	afgeraden vanwege gebrek effectiviteit bij omikronvariant ⁴	monoklonaal antilichaam	intraveneus	-
tixagevimab/cilgavimab	geregistreerd	-	monoklonaal antilichaam	intramusculair	-

NNT = 'number needed to treat'.

* Het NNT betreft het risico op sterfte en ziekenhuisopname, tenzij anders vermeld. Voor alle behandelingen geldt dat het NNT is vastgesteld vóór de opkomst van de omikronvariant van SARS-CoV-2 en daarom in de huidige fase van de pandemie hoger zal uitvallen. Voor de monoklonale antilichamen is het NNT niet vermeld, aangezien deze geen enkele betekenis meer heeft voor de omikronvariant.

† Statistisch niet significant.

Tabel 1
Kenmerken van geneesmiddelen voor behandeling van covid-19 in de vroege fase

Budesonide

Het precieze werkingsmechanisme van budesonide bij covid-19 is niet bekend. Inhalatiecorticosteroiden verlagen het risico op exacerbaties bij astma en COPD, waarvan een deel een virale oorzaak heeft. Ook kunnen inhalatiecorticosteroiden de replicatie van het coronavirus in longepitheelcellen remmen en zorgen voor verminderde expressie van genen die betrokken zijn bij de entree van het coronavirus.

Budesonide is onderzocht in 2 klinische studies. Een niet-geblindeerde ('open label')-studie onder 146 patiënten liet zien dat budesonide het risico op spoedzorg vanwege covid-19 verlaagt. Het risico was 3% (2/73) bij budesonidegebruik en 15% (11/73) bij placebo (absolute risicoreductie (ARR): 12%; relatieve risicoreductie (RRR): 80%; 'number needed to treat' (NNT): 8).⁷ In een grotere open-label studie bij 4700 patiënten verkortte budesonide de door de patiënt zelf gerapporteerde hersteltijd van 11,8 dagen (standaardzorg) naar 2,9 dagen ('hazard ratio' (HR): 1,21; 95%-BI: 1,08-1,36). Het risico op ziekenhuisopname of sterfte werd niet duidelijk lager: 6,8% bij budesonidegebruik versus 8,8% bij standaardzorg (ARR: 2,0; 95%-BI: -0,2-4,5). Een grote beperking van deze studies is dat er geen blinding is toegepast.⁸

Virusremmers

De virusremmers remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir en molnupiravir zijn in een vroeg stadium beoordeeld door het Adviespanel. De nucleoside-analoog remdesivir was enige tijd aanbevolen als behandeloortie in de late fase van covid-19.⁴ Medio december 2021 is de indicatie van remdesivir uitgebreid. Sindsdien komen patiënten met covid-19 die in de vroege fase zijn en geen aanvullende zuurstofbehoefte hebben, maar die wel een verhoogd risico lopen op een ernstig ziektebeloop, ook in aanmerking voor behandeling met het middel.⁶ Aanleiding hiervoor was een fase 3-studie bij ruim 500 patiënten met covid-19. De deelnemers waren \geq 60 jaar, of < 60 jaar met minimaal 1 risicofactor voor een ernstig beloop van covid-19. De behandeling bestond uit intraveneus remdesivir gedurende 3 dagen of placebo. De primaire uitkomstmaat – een combinatie van ziekenhuisopname vanwege covid-19 en sterfte – kwam voor bij 0,7% (2/279) van de patiënten met remdesivir en bij 5,3% (15/283) van de patiënten met placebo. Dit komt overeen met een ARR van 4,6%, een RRR van 87% en een NNT van 22.⁹ Hoewel remdesivir qua effectiviteit kansrijk is, is de intraveneuze behandeling een potentiële belemmering voor toepassing in de eerstelijnszorg.

Nirmatrelvir is een remmer van het cysteïne dat verantwoordelijk is voor de activiteit van de '3C-like protease' (3CLPRO) van SARS-CoV-2. De krachtige CYP3A4-remmer ritonavir wordt in een lage dosis toegevoegd om de biologische beschikbaarheid van nirmatrelvir te verhogen. Het EMA heeft nirmatrelvir/ritonavir voorwaardelijk goedgekeurd voor de behandeling van covid-19 bij volwassenen die geen zuurstoftoediening nodig hebben en een verhoogd risico hebben op een ernstig ziektebeloop.⁶

Nirmatrelvir/ritonavir is onderzocht bij ruim 2000 ongevaccineerde patiënten met een verhoogd risico op ernstige covid-19. Hieruit bleek dat nirmatrelvir/ritonavir het risico op ziekenhuisopname en overlijden verlaagt. Bij inname binnen 3 dagen na het begin van klachten was het risico 0,7% bij gebruik van nirmatrelvir/ritonavir (5/697), versus 6,5% (44/682) bij placebo (ARR: 5,7%; RRR: 89%; NNT: 17).^{9,10} Bij patiënten die binnen 5 dagen na het ontstaan van de klachten met de behandeling begonnen, was het risico 0,8% (8/1039), versus 6,3% (66/1046) (ARR: 5,5; RRR: 88%; NNT: 18).¹⁰ De feiten dat de behandeling kort na het begin van de klachten moet worden opgestart en dat ritonavir geneesmiddelinteracties kan geven, vormen naar verwachting de grootste beperking bij de inzet van nirmatrelvir/ritonavir.

De orale virusremmer molnupiravir is een 'prodrug' van N(4)-hydroxycytidine en wordt in het lichaam omgezet tot het actieve 5'-trifosfaat. Dit fungeert als competitief substraat voor viraal RNA-afhankelijk RNA-polymerase. Eenmaal ingebouwd in het nieuw aangemaakte virale RNA induceert het een cascade van virusmutaties. Het EMA heeft in afwachting van de versnelde beoordeling al een spoedadvies uitgebracht, waardoor nationale overheden molnupiravir een noodtoelating kunnen verlenen.⁶ Molnupiravir is onderzocht in een fase 3-studie bij bijna 1500 licht tot matig zieke patiënten met covid-19. De patiënten waren niet gevaccineerd en hadden minimaal 1 risicofactor voor een ernstig ziektebeloop. Behandeling met molnupiravir binnen 5 dagen na het ontstaan van de klachten verlaagde het risico op ziekenhuisopname of overlijden. Het risico was 9,7% (68/699) onder patiënten die placebo kregen, versus 6,8% (48/709) bij behandeling met molnupiravir (ARR: 3,0%; RRR: 70%; NNT: 34).¹¹

Het NHG werkt aan de plaatsbepaling van de virusremmers in de eerste lijn.⁵ De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) beveelt alleen nirmatrelvir/ritonavir aan bij patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop.⁴ Momenteel lijkt de werking van virusremmers niet verminderd door de opkomst van de omikronvariant. Wel bestaat er een potentieel risico op het ontstaan van virusresistentie. Bij andere virussen komt resistentie tegen nucleoside-analogen vaak voor. Bij proteaseremmers lijkt het risico daarop lager. Of dit ook voor de virusremmers bij covid-19 geldt, is nog niet duidelijk.¹²

Monoklonale antilichamen

Monoklonale antilichamen binden aan receptorblokkerende onderdelen van het 'spike'-eiwit van SARS-CoV-2. Daardoor wordt voorkomen dat het virus de humane cel kan binnendringen. De registratie van de monoklonale antilichamen regdanvimab, casirivimab/imdevimab en sotrovimab is gebaseerd op studies die werden uitgevoerd in de periode voordat de omikronvariant dominant werd (zie kader 'Invloed omikronvariant'). Uit nieuwe onderzoeken is gebleken dat de omikronvariant van het virus veel minder gevoelig is voor verschillende monoklonale antilichamen. Deze monoklonale antilichamen worden daarom niet meer aanbevolen.⁴ Tixagevimab/cilgavimab is geregistreerd voor profylaxe tegen covid-19. Ook hiervoor geldt dat de klinische effectiviteit bij de omikronvariant van het coronavirus nog niet bekend is; op basis van in-vitrostudies lijkt de omikronvariant ook minder gevoelig te zijn voor tixagevimab/cilgavimab.²

Overige middelen

Diverse middelen voor de behandeling van de vroege fase van covid-19 worden momenteel onderzocht; veel daarvan zijn besproken binnen het Adviespanel. Middelen als (hydroxy)chloroquine, ivermectine, lidocaïne, lopinavir/ritonavir en colchicine die zijn geopperd als mogelijke behandelingen, hebben vaak een onduidelijk werkingsmechanisme en hebben in klinische studies geen of weinig effect laten zien. Over andere middelen, zoals de nieuwe virusremmers AT-527 en ensivibep, zijn positieve resultaten gemeld in persberichten, maar de uiteindelijke resultaten van fase 3-studies moeten nog worden afgewacht.¹³⁻¹⁵

Daarnaast zijn er enkele onderzoeken gepubliceerd met positieve resultaten van bestaande geneesmiddelen, zoals fluvoxamine en l-arginine. Fluvoxamine lijkt het risico op ziekenhuisopnames te verlagen.¹⁶ l-arginine bleek in een interim-analyse van een fase 3-studie de intensiteit van beademing te verlagen en ligduur in het ziekenhuis te verkorten.¹⁷ Hoewel ook deze middelen als potentieel kansrijk zijn aangeduid, moeten grotere onderzoeken afgewacht worden voordat de toegevoegde waarde in de klinische praktijk bepaald kan worden.

Late fase

De late fase van covid-19 wordt gekenmerkt door het begin van ernstige ziekte; dat is ook het moment dat de patiënt mogelijk in het ziekenhuis moet worden opgenomen. In deze fase speelt vooral een verstoorde immuunrespons een rol. Daardoor kunnen in deze fase selectieve immunomodulators worden ingezet om ernstiger ziekte en mortaliteit te voorkomen. In de SWAB-richtlijn zijn

dexamethason en de interleukine(IL)6-remmers tocilizumab en sarilumab opgenomen als behandelopties.⁴ Remdesivir en monoklonale antilichamen werden voorheen ook aanbevolen, maar hebben momenteel geen plaats bij de behandeling van covid-19, respectievelijk vanwege onvoldoende effect ten aanzien van harde uitkomstmaten en verminderde werkzaamheid tegen de omikronvariant. Bij het EMA is verder de IL1-remmer anakinra geregistreerd. De Janus-kinase(JAK)-remmer baricitinib wordt momenteel beoordeeld.⁶ Overige kansrijke middelen die nog worden onderzocht zijn onder andere tofacitinib en lenzilumab. Tabel 2 geeft een overzicht van middelen voor de behandeling van covid-19 in de late fase.

geneesmiddel	registratiestatus	behandeladvies ⁴	werking	toediening	NNT*
dexamethason	geregistreerd	behandeloptie	corticosteroïd	intraveneus of oraal	8 (bij patiënten die kunstmatig worden beademd); 25 (bij patiënten met extra zuurstofbehoefte)
tocilizumab	geregistreerd	behandeloptie	IL6-remmer	intraveneus	12-24
sarilumab	off-label	behandeloptie	IL6-remmer	intraveneus	12
anakinra	geregistreerd	alleen in studieverband	IL1-remmer	subcutaan	9-27
baricitinib	wordt momenteel beoordeeld	alleen in studieverband	JAK-remmer	oraal	19-37‡

NNT = 'number needed to treat'; IL = interleukine; JAK-remmer = Janus-kinaseremmer.
 * Het NNT betreft het risico op sterfte, tenzij anders vermeld.
 ‡ Statistisch niet significant.

Tabel 2
Geneesmiddelen voor de late fase van covid-19

Anakinra

Anakinra is een IL1-remmer die is goedgekeurd voor de behandeling van covid-19 bij volwassenen met een pneumonie, extra zuurstofbehoefte en een verhoogd risico op respiratoir falen.⁶ De resultaten uit klinische studies zijn tegenstrijdig. Een Franse studie werd voortijdig stopgezet na inclusie van 116 patiënten, omdat er geen verbetering werd gezien ten opzichte van standaardzorg.¹⁸ Een andere studie bij 130 patiënten met een verhoogd risico liet wel een gunstig effect zien op de progressie tot ernstig respiratoir falen en de mortaliteit. Het risico op sterfte was 11,5% (15/130 patiënten) bij behandeling met anakinra, vergeleken met 22,3% (29/130 patiënten) bij standaardzorg (HR: 0,49; 95%-BI: 0,25-0,97; NNT: 9).¹⁹ Een tweede studie onder 594 patiënten met hetzelfde verhoogde risico op respiratoir falen liet een gunstig effect zien op de klinische toestand en mortaliteit. Het risico op sterfte was 3,2% (13/405) bij behandeling met anakinra, vergeleken met 6,9% (13/189) bij placebo (NNT: 27).²⁰ Op grond van beide studies is anakinra door het EMA goedgekeurd als behandeloptie.⁶ De SWAB adviseert om het middel alleen in studieverband te gebruiken.⁴

Baricitinib

Baricitinib is een orale JAK-remmer en remt de productie van cytokinen en groeifactoren die een rol spelen bij hematopoëse, ontsteking en de afweer. Baricitinib wordt momenteel door het EMA beoordeeld.⁶ De FDA heeft in een spoedprocedure baricitinib geregistreerd voor de behandeling van opgenomen patiënten met covid-19 en extra zuurstofbehoefte.²¹ De registratie is gebaseerd op 2 fase 3-studies. In de ene studie zorgde baricitinib in combinatie met remdesivir voor een sneller herstel van patiënten met covid-19 die non-invasief beademd werden, ten opzichte van remdesivir met placebo. Het risico op sterfte binnen 28 dagen verschilde niet statistisch significant. Het risico was 5,1% (24/515) bij behandeling met baricitinib versus 7,8% (37/518) bij placebo (HR: 0,65; 95%-BI: 0,39-1,09).²² Een tweede studie met patiënten die waren opgenomen vanwege covid-19 liet geen statistisch significant effect zien van behandeling met baricitinib op de progressie van de ziekte, vergeleken met standaardtherapie. Baricitinib in aanvulling op standaardzorg – corticosteroïden of antivirale middelen – verlaagde wel de mortaliteit van 13,3% (101/761) naar 8,1% (62/764); HR: 0,56; 95%-BI: 0,41-0,77; NNT: 19.^{21,22} De SWAB adviseert baricitinib alleen in studieverband te gebruiken.⁴

Overige middelen

De meeste middelen die momenteel worden onderzocht voor de behandeling van covid-19 in de late fase zijn immunomodulatoren. Een deel daarvan heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als de eerder genoemde middelen, zoals de JAK-remmer tofacitinib. De resultaten van studies naar tofacitinib zijn tegenstrijdig: sommige vinden wel en andere geen effect op uitkomstmaten als

mortaliteit en zuurstofbehoefte.^{23,24} Een ander middel dat als kansrijk is beoordeeld door het Adviespanel is lenzilumab. Dit is een monoklonaal antilichaam tegen granulocyt-macrofaagkoloniestimulerende factor ('granulocyte-macrophage colony-stimulating factor'; GM-CSF). In een fase 3-studie verbeterde lenzilumab de kans op overleving zonder kunstmatige beademing bij opgenomen patiënten. Deze uitkomstmaat werd bereikt bij 84% (198/236) van de patiënten die met lenzilumab werden behandeld en 78% (190/243) van de patiënten die placebo kregen (HR: 1,54; 95%-BI: 1,02-2,32; NNT: 17).²⁵

Beschouwing

In de SWAB-richtlijn worden dexamethason en tocilizumab of sarilumab aanbevolen voor de behandeling van covid-19 in de late fase.⁴ Anakinra is geregistreerd, maar wordt niet aanbevolen. De JAK-remmer baricitinib wordt nog beoordeeld door het EMA en diverse andere immunomodulators, zoals tofacitinib en lenzilumab, worden nog onderzocht. Met de komst van diverse immunomodulators is het uiteindelijk vooral de vraag welke (combinaties van) immunomodulators het effectiefst zijn.

Voor de behandeling van covid-19 in de vroege fase is de toepassing van bestaande geneesmiddelen ('drug repurposing') vooralsnog minder effectief; volgens het NHG is het inhalatiecorticosteroïd budesonide de enige behandeloptie. Met name de nieuwe virusremmers zijn in opkomst, waarvan remdesivir, molnupiravir en nirmatrelvir/ritonavir het eerst beschikbaar zijn gekomen. De precieze plaats van virusremmers bij covid-19 in de eerste lijn wordt nog beoordeeld door het NHG. Praktische belemmeringen van deze virusremmers zijn dat de behandeling kort na het ontstaan van de klachten moet worden opgestart, dat nirmatrelvir/ritonavir interacties kan geven met andere medicatie en dat remdesivir intraveneus moet worden toegediend.

Ook zal in de toekomst meer duidelijk moeten worden over het risico op resistentie en de effectiviteit bij nieuwe virusvarianten als de omikronvariant en bij doorbraakinfecties. De opkomst van de omikronvariant heeft al grote gevolgen gehad voor de effectiviteit van de monoklonale antilichamen. Deze hebben geen of slechts beperkte neutraliserende werking tegen de omikronvariant en hebben daarom geen plaats meer in de behandeling van covid-19.

De covid-19-pandemie verandert voortdurend, door vaccinatie en mutaties van het virus. Veel van de bovenvermelde studies zijn uitgevoerd bij ongevaccineerde individuen, tijdens een periode waarin de alfa- of deltavariant dominant was. Deze resultaten zijn daarom niet een-op-een toepasbaar in een grotendeels gevaccineerde populatie, waarin de waarschijnlijk mildere omikronvariant dominant is. De verminderde effectiviteit van de geneesmiddelen, de hogere vaccinatiegraad in de populatie en de mildere variant van het virus hebben alle 3 tot gevolg dat het NNT omhoog gaat.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6675
- Instituut Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht: M. Dankers, MSc en dr. H.J.M.G. Nelissen-Vrancken, apothekers. UMCG, afd. Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Groningen: prof.dr. M.Y. Berger, huisarts. UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie, Utrecht: prof.dr. M.J.M. Bonten, arts-microbioloog. LUMC en Centre for Human Drug Research, Leiden: prof.dr. J.M.A. van Gerven, neuroloog-klinisch farmacoloog. OLVG, afd. Longziekten, Amsterdam: dr. P.W.A. Kunst, longarts. Amsterdam UMC, locatie VUmc, afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam: prof.dr. M. Muller, internist. Radboudumc, afd. Geriatrie, Nijmegen: prof.dr. M.G.M. Olde Rikkert, klinisch geriater. LUMC, afd. Epidemiologie, Leiden: prof.dr. F.R. Rosendaal, klinisch epidemioloog.
- Contact: M. Dankers (m.dankers@ivm.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- De dataverzameling en interpretatie is uitgevoerd door het voltallige Adviespanel Innovatieve Behandelingen COVID-19. Naast de genoemde auteurs maakt ook prof.dr. H.G.M. (Bert) Leufkens deel uit van dit panel.

Aanvaard op 15 juni 2022

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6675

Literatuur

1. Hensgens MPM, Gieling E, de Lange D, et al. Medicamenteuze behandeling covid-19 in de tweede lijn: een update. Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6857.
2. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 omicron subvariant BA.2. N Engl J Med. 2022;386:1475-7. [doi:10.1056/NEJMc2201933](https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933). [Medline](#)
3. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination.

- Cell Res. 2022;32:322-4. [doi:10.1038/s41422-022-00618-w](https://doi.org/10.1038/s41422-022-00618-w). [Medline](#)
4. [Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 \(infectie met SARS-CoV-2\)](#). Leiden: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB); 2022.
 5. [NHG-standaard COVID-19](#). Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2022.
 6. [COVID-19 treatments](#). Amsterdam: Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA); 2022.
 7. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): A phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:763-72. [doi:S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0). [Medline](#)
 8. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): A randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;398:843-55. [doi:S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X). [Medline](#)
 9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305-15. [doi:10.1056/NEJMoa2116846](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846). [Medline](#).
 10. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:1397-408. [doi:10.1056/NEJMoa2118542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542). [Medline](#)
 11. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. 2022;386:509-20. [doi:10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044). [Medline](#).
 12. [Antiviral drug resistance and the use of directly acting antiviral drugs \(DAAs\) for COVID-19](#). London: New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG); 2021.
 13. [Atea pharmaceuticals provides update and topline results for phase 2 MOONSONG trial evaluating AT-527 in the outpatient setting](#). Boston: Atea Pharmaceuticals; 2021.
 14. [Atea's AT-527, an oral antiviral drug candidate, reduces viral replication in hospitalized patients with COVID-19 in phase 2 interim analysis](#). Boston: Atea Pharmaceuticals; 2021.
 15. [Novartis and molecular partners report positive topline data from phase 2 study for ensovibep \(MP0420\), a DARPIn antiviral therapeutic for COVID-19](#). Basel: Novartis; 2022.
 16. Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, et al. Fluvoxamine for outpatient management of COVID-19 to prevent hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e226269. [doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.6269](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6269). [Medline](#)
 17. Fiorentino G, Coppola A, Izzo R, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EclinicalMedicine*. 2021;40:101125. [doi:10.1016/j.eclinm.2021.101125](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101125). [Medline](#)
 18. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;9:295-304. [doi:10.1016/S2213-2600\(20\)30556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7). [Medline](#)
 19. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife*. 2021;10:e66125. [doi:10.7554/eLife.66125](https://doi.org/10.7554/eLife.66125). [Medline](#)
 20. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27:1752-60. [doi:10.1038/s41591-021-01499-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z). [Medline](#)
 21. [Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\)](#). New York: Food and Drug Administration (FDA); 2022.
 22. H22. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:795-807. [doi:10.1056/NEJMoa2031994](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994). [Medline](#)
 23. Murugesan H, Cs G, Nasreen HS, et al. An evaluation of efficacy and safety of tofacitinib, A JAK inhibitor in the management of hospitalized patients with mild to moderate COVID-19 – an open-label randomized controlled study. *J Assoc Physicians India*. 2022;69:11-2. [Medline](#).
 24. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385:406-15. [doi:10.1056/NEJMoa2101643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101643). [Medline](#)
 25. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10:237-46. [doi:10.1016/S2213-2600\(21\)00494-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00494-X). [Medline](#)

Kernpunten

- In Nederland houdt het Adviespanel Innovatieve Behandelingen in opdracht van het ministerie van VWS bij welke nieuwe

behandelingen voor covid-19 kansrijk zijn, met als doel het openbaar bestuur verder te informeren en handvatten te bieden voor het inkoopbeleid.

- Voor de behandeling van covid-19 in de vroege fase zijn virusremmers het kansrijkst.
- Voor de late fase van covid-19 zijn immunomodulatoren het kansrijkst.

Invloed omikronvariant

De meeste onderzoeken naar de beschreven middelen zijn uitgevoerd vóór de opkomst van de omikronvariant van SARS-CoV-2. Dit heeft gevolgen voor de effectiviteit van geneesmiddelen. Monoklonale antilichamen grijpen direct aan op het virus en zijn daarom het meest gevoelig voor virusmutaties. De huidige monoklonale antilichamen zijn grotendeels onwerkzaam bij de omikronvariant.² De antivirale werking van virusremmers lijkt daarentegen niet verminderd bij deze variant.³ Voor alle geneesmiddelen geldt dat het aantal patiënten dat behandeld moet worden om een ziekenhuisopname of een sterfgeval te voorkomen ('number needed to treat') waarschijnlijk hoger wordt door de lagere a-priorikans op ernstige ziekte.