

## IVM Coronanieuws 5 juni 2020

### Opening

Welkom bij het IVM Coronanieuws over geneesmiddelen en corona van 5 juni.

### Remdesivir

Deze week werd de eerste gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde klinische studie naar remdesivir gepubliceerd. Het betreft een Chinees onderzoek bij 237 opgenomen patiënten met ernstige COVID-19. Er was geen significant verschil in tijd tot klinische verbetering tussen remdesivir en placebo. Patiënten die binnen 10 dagen na start van symptomen werden behandeld met remdesivir herstelden wel 5 dagen sneller, al was dit verschil evenmin significant. 12% van de patiënten stopte voortijdig met remdesivir vanwege bijwerkingen, tegenover 5% bij placebo. Het beoogde aantal van ruim 450 patiënten werd niet gehaald door onvoldoende nieuwe patiënten. Dit kan bijdragen aan het ontbreken van significante verschillen.

Vanuit de fabrikant van remdesivir zijn er ook 2 klinische studies uitgevoerd. De eerste studie is uitgevoerd bij patiënten met ernstige COVID-19 die geen mechanische beademing nodig hebben. Bij deze patiënten is er geen verschil in tijd tot herstel tussen een 5-daagse en 10-daagse behandeling met remdesivir. De tweede klinische studie vergelijkt remdesivir met standaardzorg bij opgenomen patiënten met matige COVID-19. De resultaten hiervan zijn nog niet gepubliceerd. De fabrikant heeft wel al bekend gemaakt dat een 5-daagse behandeling tot sneller herstel leidt dan standaardzorg. Het verschil tussen een 10-daagse behandeling en standaardzorg is niet significant.

Het Europees Geneesmiddelenbeoordelingscomité is 30 april gestart met een versnelde evaluatie van remdesivir bij COVID-19. Ze hebben de fabrikant nu gevraagd aanvullende gegevens over remdesivir aan te leveren, en dan gelijk de aanvraag voor een handelsvergunning in te dienen. Dat gebeurt naar verwachting op korte termijn. Het beoordelingscomité wil de beoordeling dan zo snel mogelijk afronden.

Chinees onderzoek: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9)

Open-label studie: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301)

Niet-gepubliceerde resultaten: [www.gilead.com](http://www.gilead.com)

### Hydroxychloroquine/chloroquine

De effectiviteit en veiligheid van hydroxychloroquine en chloroquine bij COVID-19 blijft onderwerp van discussie. Er zijn inmiddels grote twijfels over de betrouwbaarheid van de data van de retrospectieve studie gepubliceerd in de Lancet van 22 mei. In deze studie werd een hogere mortaliteit gevonden bij patiënten met hydroxychloroquine of chloroquine, al dan niet in combinatie met een macrolide, zoals azitromycine. De auteurs van deze studie laten nu een onafhankelijke audit uitvoeren naar de bron en validiteit van de gebruikte data. De resultaten daarvan worden binnenkort

verwacht. De Lancet heeft voorsnog een Expression of Concern opgenomen, waarmee ze lezers attenderen op de ernstige wetenschappelijke twijfels bij de publicatie.

De studie uit de Lancet was voor de WHO vorige week aanleiding om een klinische studie naar hydroxychloroquine en chloroquine uit voorzorg tijdelijk te staken. Inmiddels is de inclusie van patiënten weer mogelijk. Na heroverweging van de mortaliteitsgegevens ziet de WHO geen aanleiding de studie aan te passen.

Een nieuwe studie toont geen voordelen aan van preventief gebruik van hydroxychloroquine. Een Amerikaanse onderzoeksgroep publiceerde in de New England Journal of Medicine de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde studie naar hydroxychloroquine als post-expositie profylaxe. Ruim 800 volwassenen zonder COVID-19-klachten die op het werk of in het gezin contact hadden met een COVID-19 patiënt, kregen binnen 4 dagen na blootstelling hydroxychloroquine of placebo gedurende 5 dagen. Preventief hydroxychloroquine leidde niet tot een vermindering van COVID-19 of gerelateerde ziekteklachten.

Onderzoek NEJM: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638)

### Andere onderzoeken

De eerste resultaten van klinische studies naar de behandeling van COVID-19 zijn inmiddels gepubliceerd. Dit betreft vooral de virusremmers, zoals hiervoor benoemd. De laatste maanden is de aandacht echter meer en meer verschoven naar middelen die de gevolgen van een COVID-19 infectie tegengaan. De definitieve resultaten van deze studies laten echter nog even op zich wachten. Wel verschijnen er al resultaten, die nog niet peer-reviewed zijn. Zo lijkt een cohortonderzoek aan te tonen dat tocilizumab bij mechanisch beademde patiënten geassocieerd is met verminderde mortaliteit, ondanks een hoger risico op superinfecties. Uit een open-label studie naar leflunomide bij opgenomen patiënten en bevestigde pneumonie blijkt een positief effect op de virusklaring en ontslag uit het ziekenhuis in vergelijking met standaardzorg. Interferon bèta-1a had in een gerandomiseerde klinische studie geen effect op de tijd tot herstel in vergelijking met standaardzorg. Wel was het aantal patiënten dat na 14 dagen hersteld was significant hoger, en was de mortaliteit na 28 dagen lager. De resultaten van deze studies moeten dus echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, aangezien de onderzoeken nog niet wetenschappelijk beoordeeld en gepubliceerd zijn.

Tocilizumab: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.20117358v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.20117358v1)

Leflunomide: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.20114223v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.20114223v1)

Interferon- $\beta$ -1a: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20116467v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20116467v1)

### Antistolling

Uit onderzoek van het CWZ in Nijmegen en CARIM in Maastricht is gebleken dat vooral bij ernstig zieke COVID-19 patiënten het vitamine K-gehalte in het bloed sterk verlaagd is. Het CWZ gaat nu in een vervolgonderzoek bij COVID-19 patiënten testen of het verloop van de ziekte minder ernstig is door toedienen van vitamine K.

5 juni 2020

Mogelijk in tegenspraak hiermee is juist de toename van trombo-embolieën bij COVID-19 patiënten. In diverse klinische studies wordt inmiddels de effectiviteit van antistollingsmiddelen op het verloop van COVID-19 onderzocht. De eerste onderzoeken laten een positief effect zien van antistollingsmiddelen op de mortaliteit bij ernstig zieke COVID-patiënten.

### Europese vaccinatie-alliantie

Nederland gaat samenwerken met Duitsland, Frankrijk en Italië om zo snel mogelijk een effectief en veilig vaccin tegen het coronavirus beschikbaar te krijgen. De zogenoemde 'Inclusieve Vaccin Alliantie' gaat samen verkennen welke kansrijke initiatieven er zijn voor een vaccin. Ook zet de alliantie in op Europese productie. Het doel is dat een vaccin zo snel mogelijk beschikbaar komt voor zowel landen in Europa als daarbuiten.

### Therapietrouw astma/COPD

Patiënten met astma en COPD zijn gedurende de coronapandemie meer therapietrouw geworden. Dat blijkt uit een Amerikaans observationeel onderzoek. De onderzoekers bekeken de medicatiegegevens van ruim 7500 patiënten met astma of COPD. De patiënten gebruikten een inhalator die gekoppeld was aan een elektronisch monitoringssysteem. Dit systeem herinnert patiënten aan hun inhalaties en houdt het gebruik van de inhalator bij. De therapietrouw werd bepaald door het aantal genomen inhalaties te delen door het aantal voorgeschreven inhalaties. Tussen januari en maart 2020 nam de therapietrouw met bijna 15% toe. Een mogelijke verklaring is dat patiënten door de coronapandemie extra belang hechtten aan het onder controle houden van hun longaandoening.

Onderzoek: [www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(20\)30412-8/](http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(20)30412-8/)

### WHO waarschuwing antibioticaresistentie

De Wereldgezondheidsorganisatie waarschuwt dat onnodig gebruik van antibiotica bij COVID-19 kan leiden tot een toename in antibioticaresistentie. De WHO roept daarom op alleen antibiotica te gebruiken bij patiënten met verdenking op een bacteriële infectie. Bij COVID-19 patiënten met milde klachten zijn antibiotica – profylactisch of als behandeling – niet nodig, evenmin als bij patiënten met een matige ziekte zonder verdenking op een bacteriële infectie.

### Tot slot

Volgende week vrijdagochtend verschijnt weer een nieuw coronanieuws. Heeft u suggesties, tips of onderwerpen die we in het coronanieuws zouden moeten meenemen? Laat het ons dan weten! En vergeet u zich niet aan te melden voor ons YouTube-kanaal – klik op het logo rechtsonderin -, of de jaarnaalupdate, via onze website.

[medicijnbalans@ivm.nl](mailto:medicijnbalans@ivm.nl)

[www.ivm.nl](http://www.ivm.nl)