

## NEUTRALISERENDE MONOKLONALE ANTILICHAMEN BIJ COVID-19

21 juli 2021

Leo M.L. Stolk, Maja Bulatović-Ćalasan

### Samenvatting

Er is een aantal monoklonale antilichamen ontwikkeld voor gebruik bij besmetting met SARS-CoV-2. In klinisch onderzoek is aangetoond dat deze monoklonale antilichamen de virusreproductie bij pas besmette niet-opgenomen patiënten in beperkte mate remmen. In afwachting van eventuele registratie concludeert het EMA dat monoklonale antilichamen in specifieke gevallen kunnen worden toegepast bij hoogrisicopatiënten met aangetoonde COVID-19, die nog geen zuurstoftoediening nodig hebben. Het is echter de vraag of monoklonale antilichamen een plaats hebben bij de behandeling van COVID-19. Op theoretische gronden zijn ze mogelijk toepasbaar bij immuungecompromitteerde patiënten.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Er is zeer beperkte effectiviteit van neutraliserende monoklonale antilichamen ten aanzien van virusreductie aangetoond. Deze remming is niet klinisch relevant.**
- **Rapportage over de werking op harde eindpunten zoals vermindering van ziekenhuisopname en progressie ziekte is tot nu toe slechts beperkt aangetoond in onderzoek in peer-reviewe tijdschriften.**
- **Nadelen zijn de intraveneuze toediening en de naar verwachting hoge kosten.**
- **Het is niet duidelijk of neutraliserende monoklonale antilichamen een plaats hebben bij behandeling bij COVID-19. Op theoretische gronden zijn ze mogelijk toepasbaar bij immuungecompromitteerde patiënten.**

### Neutraliserende monoklonale antilichamen

In de huidige covidpandemie is veel aandacht uitgegaan naar preventie door vaccins en behandeling met midde-

len zoals corticosteroiden en interleukine-6-antagonisten. Neutraliserende monoklonale antilichamen hebben tot nu toe minder aandacht gekregen. Monoklonale antilichamen worden veelvuldig toegepast bij veel indicaties in de geneeskunde.<sup>1</sup> De neutraliserende monoklonale antilichamen kunnen worden toegepast om infectieziekten te voorkomen. Voorbeelden zijn palivizumab bij respiratoir syncytieel virus (RSV) of bezlotoxumab bij infecties met *Clostridium difficile*.<sup>2</sup> Andere voorbeelden zijn neutraliserende monoklonale antilichamen tegen ebola en rabiës.<sup>3</sup>

### Wat zijn neutraliserende monoklonale antilichamen?

#### Natuurlijke afweerreactie

Een antilichaam (of immunoglobuline) is een eiwit dat in het lichaam door het immuunsysteem wordt aangemaakt als reactie op een infectie. Na herkenning van een antigeen worden B-lymfocyten aangezet om antilichamen te produceren. Dit is de zogenoemde humorale respons. Een pathogeen heeft verschillende epitopen die het immuunsysteem kan herkennen. Bij een natuurlijke afweerreactie

## I · N · H · O · U · D

<b>Neutraliserende monoklonale antilichamen bij COVID-19</b>	<b>69</b>
<b>Colchicine bij coronaire hartziekten</b>	<b>74</b>
<b>Corticosteroiden bij COVID-19</b>	<b>78</b>
<b>Antidota voor direct werkende orale anticoagulantia</b>	<b>83</b>

Dit artikel speelt zo veel mogelijk in op de actualiteit rondom de vectorvaccins bij COVID-19 en is tot vlak voor verschijnen bijgewerkt. Onderzoeken en berichten die na 25 juni 2021 zijn gepubliceerd konden echter niet meer worden meegenomen.

ontstaan ook meerdere verschillende antilichamen die elk een ander epitoom herkennen. Plasma van een patiënt, die op deze manier afweer heeft opgebouwd, bevat daardoor ook van elkaar verschillende polyklonale antilichamen, gericht tegen verschillende epitopen.

### **Productie van monoklonale antilichamen**

Monoklonale antilichamen worden in het laboratorium gemaakt door de afweerreactie van het immuunsysteem na te bootsen. Met moderne technieken is het mogelijk om snel B-lymfocyten te identificeren die antilichamen specifiek voor het antigeen produceren. Daarna wordt een selectie gemaakt waarbij er een enkel antilichaam wordt gekozen met een goede binding op een enkel epitoom. De specifieke B-lymfocyt die deze antilichamen maakt wordt met gentechnieken gekloond in CHO-cellen (Chinese Hamster Ovary Cells). Deze kloon wordt op grote schaal opgekweekt waardoor het specifieke monoklonale antilichaam op grotere schaal kan worden geproduceerd. De processen van identificatie, selectie en productie zijn de laatste jaren sterk verbeterd.<sup>4</sup>

### **Werkingsmechanisme monoklonale antilichamen**

Het SARS-CoV-2 heeft spike-eiwitten aan het oppervlak, waarmee het virus zich bindt aan ACE2 (angiotensine-converting-enzyme 2) op menselijke cellen en vervolgens de cel binnendringt. Specifieke neutraliserende monoklonale antilichamen kunnen zich binden aan de spike-eiwitten en zo het binnendringen van het virus in menselijke cellen tegengaan. De meeste monoklonale antilichamen hebben een halfwaardetijd van drie weken en daarmee een lange werkingsduur. Een acute infectie kan daarom behandeld worden met een enkele toediening per infuus.<sup>5</sup> Om de werkzaamheid van de behandeling tegen eventuele mutanten van SARS-CoV-2 te behouden, worden combinaties van monoklonale antilichamen toegepast die op verschillende spike-eiwitten van het virus aangrijpen. Bij een mutatie in één van de epitopen van het virus kan het virus nog steeds door het andere antilichaam worden herkend.<sup>6</sup>

### **Effectiviteit van neutraliserende monoklonale antilichamen**

Er zijn enkele neutraliserende monoklonale antilichamen tegen COVID-19 ontwikkeld. Dat zijn regdanvimab, sotrovimab, bamlanivimab, de combinatie bamlanivimab en etesevimab, en de combinatie casirivimab en imdevimab. Deze producten zijn door de Europese registratieautoriteiten nog niet op de markt toegelaten maar ondergaan een versnelde registratieprocedure (zie Achtergrondinformatie). In dit artikel worden onderzoeken besproken van bamlanivimab en de combinaties bamlanivimab/etesevimab en casirivimab/imdevimab. Regdanvimab en sotrovimab worden niet besproken omdat op het moment van verschijnen van dit artikel geen onderzoek is gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift.

### **Bamlanivimab en etesevimab bij niet-opgenomen patiënten**

In een gerandomiseerde geblindeerde studie in 49 centra in de Verenigde Staten werden bamlanivimab monotherapie, en combinatietherapie van bamlanivimab en

etesevimab met placebo vergeleken. De patiënten waren maximaal drie dagen voor de aanvang van het onderzoek positief getest op COVID-19 (met een PCR- of antigeentest) en hadden ten minste één tot meerdere milde tot matige covidsymptomen. Respectievelijk 101, 107 en 101 patiënten kregen een infuus met bamlanivimab in een dosering van 700, 2800 of 7000 mg, 112 patiënten kregen een infuus met bamlanivimab (2800 mg) gecombineerd met etesevimab (2800 mg) en 156 patiënten kregen een infuus met placebo. Het primaire eindpunt was de verandering in de 'viral load' (de hoeveelheid virusdeeltjes gemeten via het nasofaryngeaal uitstrijkje, zie Achtergrondinformatie) van SARS-CoV-2 op dag 11 (+ 4 dagen). Een secundair eindpunt was het gedeelte van de deelnemers dat op dag 29 in de eerste hulp of het ziekenhuis was opgenomen met COVID-19 of was overleden.

### **Resultaten**

Het verschil in verandering in de 'log viral load' was in vergelijking met placebo niet statistisch significant voor monotherapie met bamlanivimab. Het verschil in logreductie was met 0,09 niet significant voor de met 700 mg bamlanivimab behandelde groep (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -0,35 tot 0,52), voor de met 2800 mg behandelde groep was de logreductie -0,27 (-0,71 tot 0,16) en voor de met 7000 mg behandelde groep 0,31 (-0,13 tot 0,76). Voor de combinatie van bamlanivimab en etesevimab werd er een geringe maar statistisch significante logreductie waargenomen in vergelijking met placebo van respectievelijk -4,37 en -3,8. Het verschil is -0,57 (-1,00 tot -0,14) (omgerekend een factor 3,7 verschil, dat wil zeggen de gemiddelde onbehandelde patiënt heeft 3,7 maal de viral load van die van de gemiddelde behandelde patiënt). Voor het secundaire eindpunt eerste hulp of ziekenhuisopname werd alleen voor de deelnemers met de combinatietherapie een klein statistisch significant verschil met de placebogroep gezien, 0,9% voor de groep met combinatietherapie en 5,8% in de placebogroep. Het verschil was 4,9% (0,8 tot 8,9%). Allergische reacties werden gezien bij negen patiënten (6 bij bamlanivimab, 2 bij combinatietherapie en 1 bij placebo).<sup>7</sup>

In een eerdere publicatie over deze studie zijn de resultaten van de interim-analyse gepresenteerd. Hierin werd verslag gedaan van de drie cohorten met monotherapie en de placebogroep. De resultaten verschillen van die van de hierboven besproken definitieve analyse. Voor de groep die 2800 mg bamlanivimab kreeg, werd een significant verschil gevonden met placebo voor de primaire uitkomst. Als verklaring wordt aangegeven dat de primaire uitkomst is beïnvloed omdat de placebogroep bij de interim-analyse nog niet compleet was.<sup>9</sup>

### **Casirivimab en imdevimab bij niet-opgenomen patiënten**

In een gerandomiseerde geblindeerde studie werden de patiënten 1:1:1 gerandomiseerd naar groepen die respectievelijk 8 gram en 2,4 gram van de combinatie van casirivimab en imdevimab kregen, of placebo. Het onderzoek had twee primaire eindpunten. Het eerste was het gemiddelde verschil in viral load vanaf de aanvang van de therapie tot en met dag 7. De tweede was het percenta-

ge patiënten met tenminste één medisch consult in verband met COVID-19 tot en met dag 29. De onderzoekers vonden in beide groepen met casirivimab en imdevimab een statistisch significant verschil in verandering in de log viral load (logreductie) vanaf de uitgangssituatie ten opzichte van de placebogroep. De verandering op dag 7 was -1,74 (95%BI -1,95 tot 1,53) voor beide casirivimab/imdevimab-groepen samen (-1,60 in de 2,4 gram groep en -1,9 in de 8 gram groep) en -1,34 (-1,60 tot -1,08) in de placebogroep. Wanneer dit wordt omgerekend zijn dit reductiefactoren van respectievelijk 54,9 en 21,9. Het verschil ten opzichte van placebo was -0,41 (-0,71 tot -0,1). Omgerekend is dit een factor 2,57 verschil. Dit betekent dat de gemiddelde onbehandelde patiënt een 2,57 keer zo hoge viral load heeft ten opzichte van een behandelde patiënt. 3% van de casirivimab/imdevimab-groep en 6% van de placebogroep had een of meer medische consulten in verband met COVID-19. Het verschil was niet statistisch significant, 3% (-16 tot 9).<sup>10</sup>

### Keuze eindpunten lastig

Uit de beschrijving van de onderzoeken wordt niet duidelijk hoe betrouwbaar de viral load kwantitatief kan worden gemeten met het nasofaryngeaal uitstrijkje. In de resultaten valt op dat ook met placebo behandelde patiënten een aanzienlijke reductie van de viral load laten zien. Omdat de meeste patiënten in een vroeg stadium van COVID-19 herstellen, is het lastig om een geschikt eindpunt te vinden om de effectiviteit ten opzichte van placebo aan te tonen. Het is moeilijk om patiënten te vinden met een voldoende hoog risico om de effectiviteit van neutraliserende monoklonale antilichamen bij preventie van symptomatische infectie aan te tonen.<sup>5</sup> De daling van de viral load met een halve log op dag 11 met de combinatie bamlanivimab/etesevimab of op dag 7 met de combinatie casirivimab/imdevimab ten opzichte van placebo is niet klinisch relevant. Daarbij is de uitgangswaarde van de antilichaanvorming bij de patiënt ook bepalend. Wanneer de patiënt al antilichamen tegen SARS-CoV-2 had, was de reductie van de viral load niet statistisch significant ten opzichte van placebo.<sup>10</sup> Onderzoeken op harde eindpunten, gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift zijn (nog) slechts beperkt voorhanden.

### Effectiviteit valt tegen in de praktijk

Uit onderzoek van Lundgren et al. bleek dat behandeling met monoklonale antilichamen geen effect had op klinische eindpunten bij opgenomen patiënten, die al 1 week klachten hadden.<sup>11</sup> Een mogelijke verklaring voor de lage effectiviteit bij patiënten met al langer bestaande klachten is dat op het moment van aanvang van de therapie het lichaam zelf al voldoende antilichamen aanmaakt. Op theoretische gronden heeft de behandeling met neutraliserende monoklonale antilichamen mogelijk wel een plaats bij patiënten zonder aantoonbare sero-immuniteit (of zonder meetbare antilichaanrespons op vaccinatie of ziekte) en kort na het ontstaan van de symptomen. Dit zou een overweging kunnen zijn om monoklonale antilichamen toe te passen bij immuungecompromitteerden omdat zij een grotere kans hebben op onvoldoende sero-immuniteit. In de Achtergrondinformatie is het advies van SWAB van 8 juni 2021 opgenomen.

### Onbeantwoorde vragen

Behalve vragen over de klinische relevantie van de gevonden effecten en de toepasbaarheid in de praktijk zijn de volgende vragen nog onbeantwoord:

- Wat is de duur van de werkzaamheid na toediening?
- Wanneer kan na toediening vaccinatie plaatsvinden?
- Wat is de werkzaamheid tegen mutanten van het virus?

### Achtergrondinformatie

#### De rol van het EMA

Er zijn enkele neutraliserende monoklonale antilichamen ontwikkeld tegen COVID-19. Dit zijn regdanvimab, sotrovimab, de combinatie bamlanivimab/etesevimab en de combinatie casirivimab/imdevimab. Het EMA heeft voor regdanvimab, sotrovimab, de combinatie bamlanivimab/etesevimab en de combinatie casirivimab/imdevimab middelen een zogenaamde 'rolling review' in gang gezet, die uiteindelijk moet leiden tot een handelsvergunning. Een rolling review is een instrument dat het EMA toepast om de snelheid van registratie van een veelbelovend geneesmiddel in een noodsituatie te bespoedigen. In tegenstelling tot de normale situatie, waarin alle informatie bij aanvraag van een handelsvergunning beschikbaar moet zijn, bekijkt het EMA bij een rolling review de informatie wanneer deze beschikbaar komt.

Daarnaast zijn zogenaamde 'COVID-19 treatments: Article 5(3) reviews' door het EMA voltooid. Dit type reviews brengt het EMA uit met het doel een wetenschappelijke opinie uit te brengen om de nationale besluitvorming ten aanzien van gebruik vóór registratie te ondersteunen. De conclusie van het EMA was dat bovengenoemde middelen kunnen worden toegepast voor de behandeling van vastgestelde patiënten bij wie COVID-19 is vastgesteld, die geen zuurstof nodig hebben en die een hoog risico lopen op progressie tot ernstige COVID-19. Het EMA heeft dit vastgelegd in beoordelingsrapporten en zogenaamde 'annex1'-documenten, die een vergelijkbare opzet hebben als de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).<sup>12</sup> De neutraliserende monoklonale antilichamen zijn op dit moment nog niet in Europa in de handel. In de Verenigde Staten hebben monoklonale antilichamen via een noodverordening een handelsvergunning gekregen voor een vergelijkbare indicatie als genoemd door EMA.<sup>13</sup>

### Productinformatie neutraliserende monoklonale antilichamen

#### Bamlanivimab en etesevimab

De antilichamen van bamlanivimab en etesevimab zijn verkregen van afzonderlijke patiënten, die zijn hersteld van COVID-19 in respectievelijk Noord-Amerika en China.<sup>7</sup> Bamlanivimab en etesevimab zijn beide oplossingen voor infusie en worden geleverd in een flacon van 20 ml met 700 mg bamlanivimab en een flacon van 20 ml met 700 mg etesevimab. De dosis per patiënt is 700 mg bamlanivimab en 1400 mg etesevimab toegevoegd aan een infuus met 0,9% natriumchloride. De chemische stabiliteit van de verdunning is 24 uur bij 2 tot 8 °C of 7 uur bij 20 tot

25 °C. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid (4% combinatietherapie en 4% placebo), jeuk (respectievelijk 2% en 1%) en koorts (1% en 0%).<sup>14</sup>

### Casirivimab en imdevimab

Casirivimab en imdevimab zijn oplossingen voor infusie. Beide worden geleverd in flacons van 11,1 ml en 2,5 ml met 120 mg/ml casirivimab of imdevimab. De dosis per patiënt is 1200 mg casirivimab en 1200 mg imdevimab toegevoegd aan een infuus met 0,9% natriumchloride. De chemische stabiliteit van de verdunning is 36 uur bij 2 tot 8 °C of 4 uur bij kamertemperatuur tot 25 °C. Bijwerkingen (bij 1/100 tot 1/1000): infusie gerelateerde reacties.<sup>15</sup>

### Regdanvimab

Regdanvimab is een oplossing voor infusie met een sterkte van 60 mg/ml in flacons van 16 ml. Het kan een jaar bij 2 tot 8 °C worden bewaard. Vóór gebruik wordt het benodigde aantal ml (40 mg/kg lichaamsgewicht) toegevoegd aan een infuusoplossing met 0,9% natriumchloride. De oplossing is chemisch stabiel gedurende 3 dagen bij 2 tot 8 °C. Bijwerkingen die voorkomen bij 1 op de 10 tot 1 op de 100 patiënten zijn: neutropenie en hypertriglyceridemie.<sup>16</sup>

### Sotrovimab

Sotrovimab is een concentraat voor infusie en een flacon bevat 500 mg in 8 ml. Het moet bij 2 tot 8 °C worden bewaard. De aanbevolen dosis is 500 mg. Vóór gebruik wordt 8 ml uit een infuuszak van 50 of 100 ml natriumchloride 0,9 % verwijderd en 8 ml sotrovimab concentraat toegevoegd. De verdunde oplossing kan 4 uur worden bewaard bij kamertemperatuur of 24 uur in de koelkast. De enige bijwerking die met een frequentie groter dan 1% werd waargenomen in de behandelgroep was diarree.<sup>17</sup>

### Wat is logreductie?

Logreductie is een mathematische uitdrukking om het relatieve aantal virusdeeltjes aan te geven dat wordt geëlimineerd door de behandeling met bijvoorbeeld neutraliserende monoklonale antilichamen of door een antivirumiddel.

Logreductie =  $\log(N_0/N)$ .  $N_0$  is het aantal virusdeeltjes vóór behandeling en  $N$  is het aantal virusdeeltjes na de behandeling. Bijvoorbeeld een logreductie van 1 betekent een reductiefactor 10 en komt overeen met 90% eliminatie van het aantal virusdeeltjes door de behandeling. Een logreductie van 2 betekent 99% eliminatie en logreductie 3 betekent 99,9% eliminatie.

### Nasofaryngeaal uitstrijkje

Een nasofaryngeaal uitstrijkje is een methode voor het verzamelen van een klinisch testmonster van nasale

afscheidingen aan de achterkant van de neus en keel. Het monster wordt vervolgens geanalyseerd op de aanwezigheid van SARS-CoV-2.

### Aangepast advies SWAB

De Stichting Werkgroep Advies Antibioticabeleid (SWAB) heeft het advies ten aanzien van monoklonale antilichamen per 8 juni 2021 aangepast. Dit advies luidt nu dat behandeling van monoklonale antilichamen op individuele basis valt te overwegen.<sup>18</sup>

1. bij ambulante COVID-19-patiënten (zonder actuele opname-indicatie), én
2. zonder aantoonbare sero-immuniteit (zonder meetbare antilichaamrespons op vaccinatie of ziekte), én
3. met een hoog risico op een ernstig beloop van COVID-19, én
4. kort na het ontstaan van symptomen. Bij het onderzoek van Weinreich et al. werd een symptoomduur van minder dan 7 dagen als inclusiecriteria gehanteerd.

Of een patiënt een hoog risico heeft op een ernstig beloop van COVID-19 wordt bepaald aan de hand van de criteria van de Gezondheidsraad.<sup>19</sup> Het gaat deels om patiënten van wie het immuunsysteem ernstig is gecompromitteerd.<sup>18</sup>

### Onderzoekdetails

#### Gottlieb 2021<sup>7</sup>

**Onderzoeksnaam:** Blaze 1-studie

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebocontroleerd fase 2/3 onderzoek in 49 centra in de Verenigde Staten

**Insluiscriteria:** de patiënten waren 18 jaar en ouder, niet opgenomen, niet langer dan 3 dagen voor toediening infuus positief getest op SARS-CoV-2 (directe antigeen of PCR) en hadden één of meerdere milde symptomen van COVID-19

**Interventie:** iedere patiënt kreeg een 1 uur durend intraveneus infuus. Er waren vijf behandelgroepen: placebo, bamlanivimab 700 mg, 2800 mg en 7000 mg, en een combinatie van 2800 mg bamlanivimab en 2800 mg etesevimab

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** het primaire eindpunt was het effect van de monoklonale antilichamen op de viral load in vergelijking met placebo vanaf begin therapie tot dag 11 (+ 4 dagen). Totale evaluatietijd 29 dagen

**Randomisatie:** interactief web-based response system

**Blinding:** toedieningsvormen zijn geblindeerd

**Geanalyseerde populatie:** er werden 592 patiënten gerandomiseerd. Er zijn geanalyseerd: bamlanivimab monotherapie 700, 2800 en 7000 mg respectievelijk 100, 103 en 95 deelnemers, combinatietherapie en placebo respectievelijk 102 en 146 deelnemers. Gemiddelde leeftijd 44,7 jaar en 55% was vrouw

**Trialregistratie:** NCT04427501

**Financiering:** Eli Lilly

**Tabel 1. Omzetting van logreductie naar reductiefactor en reductiepercentage**

Logreductie	reductiefactor	Percentage reductie
1	10	90%
2	100	99%
3	1000	99,9%

**Weinreich 2021<sup>10</sup>**

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 1-3 onderzoek uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra

**Insluitingscriteria:** de patiënten waren 18 jaar en ouder, niet opgenomen, niet langer dan drie dagen voor inclusie positief getest op Sars-CoV-2 (directe antigeen of PCR) en hadden niet langer dan zeven dagen symptomen van COVID-19. Een bepaling op SARS-CoV-2-antilichamen is op alle patiënten uitgevoerd

**Interventie:** iedere patiënt (1:1:1) kreeg op dag 1 een uur durend intraveneus infuus van 250 ml met de hoge dosis (8 gram) of de lage dosis (2,4 gram) of placebo

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** het primaire virologisch eindpunt was het effect van de monoklonale antilichamen op de viral load in vergelijking met placebo vanaf begin therapie tot en met dag 7. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met tenminste één COVID-19 gerelateerd medisch consult

**Randomisatie:** interactief web-based response system

**Blinding:** toedieningsvormen zijn geblindeerd

**Geanalyseerde populatie:** er werden 275 patiënten gerandomiseerd. Er zijn geanalyseerd: placebo, lage dosis, hoge dosis respectievelijk 78, 70 en 73 deelnemers. Gemiddelde leeftijd 44 jaar en 51% was vrouw

**Trialregistratie:** NCT04425629

**Financiering:** Regeneron Pharmaceuticals

**Literatuurreferenties**

- Anoniem. Monoklonale antilichamen. *Gebu.* 2008;42(2):13-16.
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. Geraadpleegd op 10-06-2021.
- Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA. Monoclonal Antibodies for COVID-19. *JAMA.* 2021 Mar 9;325(10):1015. doi: 10.1001/jama.2021.1225.
- Marston HD, Paules CI, Fauci AS. Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History. *N Engl J Med.* 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. doi: 10.1056/NEJMp1802256.
- Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA.* 2020 Jul 14;324(2):131-132. doi: 10.1001/jama.2020.10245.
- Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018. doi: 10.1126/science.abd0831.
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Feb 16;325(7):632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202.
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
- Malani PN, Golub RM. Neutralizing Monoclonal Antibody for Mild to Moderate COVID-19. *JAMA.* 2021 Feb 16;325(7):644-645. doi: 10.1001/jama.2021.0585.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
- Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 11;384(10):905-914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.
- COVID-19 treatments: Article 5(3) reviews. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-article-53-reviews>. Geraadpleegd op 05-05-2021.
- FDA News Release. FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. November 21, 2020. Via: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>. Geraadpleegd op 04-05-2021.
- Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product bamlanivimab and etesevimab available for use. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-combination-bamlanivimab/etesevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-combination-bamlanivimab/etesevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf). Geraadpleegd op 06-05-2021.
- Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product casirivimab and imdevimab available for use. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf). Geraadpleegd op 06-05-2021.
- Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product regkirona (regdanvimab) available for use. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf). Geraadpleegd op 06-05-2021.
- Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product sotrovimab available for use. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf). Geraadpleegd op 10-06-2021.
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2). Monoklonale antistoffen; addendum 13-04-2021. Via: [https://swab.nl/nl/covid-19#to\\_22](https://swab.nl/nl/covid-19#to_22). Geraadpleegd op 10-06-2021.
- Gezondheidsraad. COVID-19-vaccinatie: AstraZeneca-vaccin. Advies aan de minister van VWS. Nr. 2021/4, 4 februari 2021. Via: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2021/02/04/covid-19-vaccinatie-astrazeneca-vaccin>. Geraadpleegd op 16-06-2021.

## COLCHICINE BIJ CORONAIRE HARTZIEKTEN

21 juli 2021

Rutger A. Middelburg, Margriet H. Veerman

### Samenvatting

Is het aan te bevelen om een lage dosis colchicine (0,5 mg per dag) voor te schrijven in de secundaire preventie van coronaire hartziekten? Er zijn verschillende studies gedaan naar de effectiviteit van colchicine bij deze toepassing, en onlangs zijn er ook enkele meta-analyses verschenen. Het gebruik van colchicine bij secundaire preventie van coronaire hartziekten is echter nog niet in de richtlijnen opgenomen. Uit het onderzoek blijkt dat gebruik van een lage dosering colchicine de kans op grote cardiovasculaire complicaties (major adverse cardiovascular events (MACE)) verlaagt met ongeveer een derde. Ook vermindert colchicine het risico op in-stent-restenose in bare-metal stents met meer dan de helft. De keerzijde is dat de niet-cardiovasculaire mortaliteit anderhalf keer verhoogd lijkt te zijn. Deze verhoging wordt echter gecompenseerd door een gelijke afname in de cardiovasculaire mortaliteit, waardoor de overall mortaliteit gelijk blijft. Over het risico op gastro-intestinale bijwerkingen wordt wisselend gerapporteerd. Een voordeel is dat een behandeling met colchicine goedkoop is omdat er verschillende merkloze producten verkrijgbaar zijn.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Colchicine heeft een gunstig effect op het eindpunt van grote cardiovasculaire complicaties maar vermindert de algehele mortaliteit niet.**
- **De belangrijkste rol voor colchicine is bij het voorkomen van in-stent-restenose bij het gebruik van bare-metal stents.**
- **De meest voorkomende bijwerkingen bij de gebruikte lage dosering zijn gastro-intestinaal van aard en licht tot matig ernstig.**
- **In verband met de smalle therapeutische breedte dienen de bijwerkingen echter nauwlettend gemonitord te worden, evenals mogelijke interacties met andere geneesmiddelen die in deze patiëntengroep veel gebruikt worden.**
- **Voor de secundaire preventie van coronaire hartziekten, is colchicine in een lage dosering een veilige, effectieve en goedkope aanvulling op de huidige standaardbehandeling.**

### Rol colchicine bij coronaire hartziekten

Eén van de oorzaken van atherosclerose en de daaraan gerelateerde complicaties is een chronische laaggradige

inflammatie. Colchicine is een oraal, sterk anti-inflammatoir geneesmiddel dat in Nederland is geregistreerd bij jicht, familiale mediterrane koorts en amyloidose. In tegenstelling tot in andere landen is colchicine in Nederland niet geregistreerd bij pericarditis. Ook het gebruik bij andere secundaire preventie van coronaire hartziekten is off-label.<sup>1</sup>

De rol van geactiveerde macrofagen en daaraan gereleerde inflammatoire processen bij de groei en destabilisatie van atherosclerotische plaques, is al langere tijd bekend. Daarom wordt er al sinds de jaren 90 van de vorige eeuw klinisch onderzoek gedaan naar een mogelijke rol van anti-inflammatoire middelen. Nadat de CANTOS-studie had aangetoond dat remming van inflammatie met behulp van canakinumab effectief was in de secundaire preventie van coronaire hartziekten,<sup>2</sup> nam de interesse in geneesmiddelen die inflammatie remmen sterk toe. Gezien de hoge prijs van canakinumab lag de focus vooral op het vinden van goedkopere middelen met een vergelijkbare effectiviteit. Ook het onderzoek naar colchicine, dat eerder al in de belangstelling stond, kreeg hierdoor een nieuwe impuls.<sup>3</sup> Met een prijs van ongeveer € 0,50 per tablet is merkloze colchicine, dat in Nederland door verschillende producenten wordt aangeboden, een goedkope optie voor de secundaire preventie van coronaire hartziekten.

Dit artikel bespreekt de twee meest recente meta-analyses van het gerandomiseerde onderzoek naar het gebruik van colchicine bij de secundaire preventie van coronaire hartziekten.<sup>4,5</sup>

### Onderzoek naar de effectiviteit van colchicine

De auteurs van twee onlangs verschenen meta-analyses concluderen dat colchicine het risico op 'ernstige cardiovasculaire complicaties' (major adverse cardiovascular events (MACE), alle cardiovasculaire gebeurtenissen waarvoor medisch ingrijpen noodzakelijk is) bij patiënten met coronaire hartziekten met ongeveer één derde kan doen afnemen.<sup>4,5</sup> Naast de twee meta-analyses is er nog een aantal gerandomiseerde onderzoeken die niet in de meta-analyses werden meegenomen, omdat in deze studies andere eindpunten werden gekozen.<sup>3,6,7,8,9</sup>

### Ernstige cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Twee recente meta-analyses, van Xia en Xiang et al, onderzochten beide het bewijs voor een effect van colchicine op een samengesteld eindpunt van verschillende grote cardiovasculaire eindpunten (MACE), bij de secundaire preventie van coronaire hartziekten.<sup>4,5</sup> Beide meta-analyses worden hieronder kort omschreven.

**CME**

**CME-toets**

Bij dit artikel horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTvG CME).

[www.ge-bu.nl/over-gebu/nascholing](http://www.ge-bu.nl/over-gebu/nascholing)



### **Xia et al**

De auteurs van deze meta-analyse selecteerden gerandomiseerde studies die de toevoeging van colchicine aan de standaardbehandeling vergeleken met toevoeging van placebo of met alleen standaardbehandeling, en die minstens zes maanden follow-up hadden bij patiënten met coronaire hartziekten.<sup>4</sup> Uiteindelijk werden zes studies geïncludeerd met in totaal 11.790 patiënten. Vier van deze studies waren ook opgenomen in de meta-analyse van Xiang et al.<sup>5</sup> In de colchicinegroep kwam het eindpunt MACE bij 362 van de 5.906 patiënten voor, in de controlegroep was dit 521 van de 5.884 patiënten. MACE kwam in alle afzonderlijke studies in de colchicinegroep minder voor dan in de controlegroep. In slechts één studie was dit verschil niet statistisch significant. Met behulp van een 'random effect'-model, werd een gepoold relatief risico (RR) van 0,65 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,52 tot 0,82) berekend voor het krijgen van een MACE bij behandeling met colchicine, vergeleken met de controlegroep. Uitgaande van het risico op MACE dat gezien werd in de controlegroep, zou hier een number needed to treat (NNT) van 37 bij horen.

Een deel van de verschillende eindpunten waaruit MACE was samengesteld (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, coronaire revascularisatie en beroerte) kwam ook afzonderlijk minder voor in de colchicinegroep dan in de controlegroep. Het verschil in cardiovasculaire mortaliteit was als enige niet statistisch significant. De relatieve risico's varieerden van 0,47 bij beroerte tot 0,79 bij cardiovasculaire mortaliteit.

Een mogelijke beperking van deze meta-analyse is de heterogeniteit van de geïncludeerde studies, met verschillen tussen de inclusiecriteria, follow-up en de definitie van MACE. Deze verschillen waren echter niet heel groot.

### **Xiang et al**

In deze tweede meta-analyse selecteerden de auteurs alle gerandomiseerde onderzoeken die de toevoeging van colchicine aan de standaardbehandeling vergeleken met toevoeging van placebo of met alleen standaardbehandeling bij patiënten met coronaire hartziekten.<sup>5</sup> Uiteindelijk werden acht studies geïncludeerd met in totaal 11.463 patiënten. Vier van deze studies waren ook opgenomen in de meta-analyse van Xia et al.<sup>4</sup> In de colchicinegroep kwam het eindpunt MACE bij 337 van de 5.776 patiënten voor, in de controlegroep was dit 476 van de 5.687 patiënten. Vier van de acht studies rapporteerden minder MACE in de colchicinegroep dan in de controlegroep. In één van deze vier studies was dit verschil echter niet statistisch significant. De overige vier studies rapporteerden geen verschil tussen de groepen. Met behulp van een 'random effect'-model, werd een gepoold relatief risico van 0,70 (95%BI 0,61 tot 0,80) berekend voor het krijgen van een MACE bij behandeling met colchicine, vergeleken met de controlegroep. Uitgaande van het risico op MACE dat gezien werd in de controlegroep, zou hier een NNT van 40 bij horen.

Van de verschillende eindpunten waaruit MACE was samengesteld kwam overall mortaliteit in beide groepen evenveel voor. Myocardinfarct, coronaire revascularisatie en beroerte kwamen allemaal minder voor in de

colchicinegroep dan in de controlegroep. De relatieve risico's varieerden hierbij van 0,49 bij beroerte, tot 0,77 bij myocardinfarct.

Ook bij deze meta-analyse was de heterogeniteit van de geïncludeerde studies een mogelijke beperking. De inclusiecriteria, follow-up tijd en de definitie van MACE verschilden enigszins tussen de geïncludeerde studies. Ook bij deze meta-analyse bleken de verschillen echter klein genoeg om het samenvoegen van de data te rechtvaardigen.

### **In-stent-restenose**

Twee gerandomiseerde onderzoeken vergeleken het effect van colchicine op in-stent-restenose tot 6 maanden na stentplaatsing ten opzichte van placebo.<sup>6,7</sup> De resultaten van deze twee studies suggereren dat colchicine het risico op in-stent-restenose verkleint bij gebruik van bare-metal stents. Dit zijn stents zonder coating van geneesmiddelen die het risico op in-stent-restenose verlagen.

### **Drug-eluting stents versus bare-metal stents**

Eén studie onderzocht de effectiviteit van colchicine bij patiënten met diabetes en een contra-indicatie voor het gebruik van een drug-eluting stent.<sup>6</sup> In deze studie werd colchicine (2-maal daags 0,6 mg) vergeleken met placebo. De primaire uitkomstmaat was in-stent-restenose bevestigd met behulp van angiografie. In-stent-restenose werd gevonden bij 16% van de 100 patiënten in de colchicinegroep en 33% van de 96 patiënten in de placebo-groep. De odds ratio was 0,38 (95%BI 0,18 tot 0,79) en de NNT was 6.

Een tweede studie gebruikte een studieopzet met drie armen: drug-eluting stents, bare-metal stents en bare-metal stents plus colchicine (2-maal daags 0,5 mg).<sup>7</sup> Hoewel er ten opzichte van het gebruik van alleen bare-metal stents significant minder in-stent-restenose werd gevonden bij toevoeging van colchicine (3% (1/30) vs. 23% (7/30)), werd in de drug-eluting stent-groep een vergelijkbaar verschil gezien (0% (0/30)). De NNT voor colchicine bij gebruik van bare-metal stents was in deze studie 5.

### **Nadelen van behandeling met colchicine**

De veiligheid van colchicine wordt over het algemeen als goed omschreven<sup>4,5</sup>, maar vanwege de sterke toxiciteit dient colchicine wel laag gedoseerd te worden. Er zijn echter ook zorgen over een mogelijk verhoogde niet-cardiovasculaire mortaliteit.<sup>10</sup>

### **Niet-cardiovasculaire mortaliteit**

Niet-cardiovasculaire mortaliteit werd onderzocht in twee meta-analyses. De eerder beschreven meta-analyse van Xia et al rapporteerde niet-cardiovasculaire mortaliteit als extra veiligheidsanalyse. Galli et al voerden een meta-analyse uit met het specifieke doel om alleen naar niet-cardiovasculaire mortaliteit te kijken.

### **Xia et al**

Vier van de vijf geïncludeerde studies rapporteerden niet-cardiovasculaire mortaliteit bij 85 van de 5.806 patiënten in de colchicinegroep en bij 55 van de 5.788

patiënten in de placebogroep.<sup>4</sup> Het risico op niet-cardiovasculaire mortaliteit was volgens een 'random effect'-model anderhalf keer zo hoog in de colchicinegroep. Dit verschil was echter niet statistisch significant met een relatief risico van 1,50 (95%BI 0,93 tot 2,40). De heterogeniteit tussen de studies was laag.

#### **Galli et al**

De auteurs van deze meta-analyse includeerden dezelfde vier studies als in de hiervoor besproken meta-analyse.<sup>10</sup> Zij gebruikten echter een 'fixed effect'-model, waardoor zij uitkwamen op een relatief risico van 1,55 (95%BI 1,10 tot 2,17), bij een matig-lage heterogeniteit. (Zie de Achtergrondinformatie voor een uitleg over hoe het gebruik van een 'fixed effect'-model kan leiden tot een ander resultaat dan het gebruik van een 'random effect'-model).

In een reactie op de meta-analyse van Galli et al wordt erop gewezen dat er gegevens over het hoofd zijn gezien in deze meta-analyse.<sup>11</sup> Toevoeging van deze gegevens zou ervoor zorgen dat de gevonden associatie niet langer statistisch significant zou zijn. Dit onderstreept nogmaals het belang van het verzamelen van meer informatie. Er lijkt een klinisch relevante associatie aanwezig te zijn, maar omdat deze niet statistisch significant is, blijven definitieve conclusies hierover nog moeilijk te trekken.

### **Overall mortaliteit**

#### **Xia et al**

In deze meta-analyse rapporteren de auteurs geen overall mortaliteit. Ze vermelden echter, naast de hierboven beschreven niet-cardiovasculaire mortaliteit, wel de cardiovasculaire mortaliteit.<sup>4</sup> Deze is verlaagd in de colchicinegroep, maar het verschil is niet statistisch significant. Het is echter wel vergelijkbaar in grootte met het verschil in niet-cardiovasculaire mortaliteit (44 van de 5.906 in de colchicinegroep vs. 61 van de 5.884 in de controlegroep).

#### **Xiang et al**

Zes van de acht in deze meta-analyse geïncludeerde studies rapporteerden de overall mortaliteit.<sup>5</sup> In de colchicinegroep overleden 123 van de 5.717 patiënten ten opzichte van 118 van de 5.626 patiënten in de placebogroep. De resultaten van deze studies werden samengevoegd met behulp van een 'fixed effect'-model. Vergeleken met de controlegroep was het relatieve risico op overlijden in de colchicinegroep 1,03 (95%BI 0,80 tot 1,32).

### **Overige bijwerkingen**

#### **Xia et al**

Vier van de vijf geïncludeerde studies rapporteerden gastro-intestinale bijwerkingen.<sup>4</sup> Het samengevoegd relatieve risico op gastro-intestinale bijwerkingen in de colchicinegroep, vergeleken met de controlegroep was 1,05 (95%BI 0,91 tot 1,22), een niet-significant verschil.

#### **Xiang et al**

In vijf van de acht geïncludeerde studies werd diarree gerapporteerd als mogelijke bijwerking van colchicine.<sup>5</sup> Het

gepoolde relatieve risico op diarree in de colchicinegroep vergeleken met de controlegroep was 2,53 (95%BI 1,17 tot 5,48). Deze bijwerking verdween snel na stoppen van colchicine. Er waren geen ernstige bijwerkingen.

### **Openstaande vragen**

De follow-up van alle studies die geïncludeerd werden in de besproken meta-analyses was korter dan 3 jaar. Er kan daarom nog niets gezegd worden over de effecten, positief en negatief, van colchicine op de langere termijn.

De onderzochte doseringen waren 0,5 mg per dag voor de preventie van MACE en 2-maal daags 0,5 of 0,6 mg voor de preventie van in-stent-restenose. Doordat er in de literatuur geen vergelijkingen met andere doseringen colchicine beschikbaar zijn, kan er niet gezegd worden wat de optimale dosering is.

Het gebruik van colchicine na stentplaatsing is alleen onderzocht voor bare-metal stents. Het is daarom niet duidelijk of gebruik van colchicine bij drug-eluting stents mogelijk van toegevoegde waarde kan zijn voor het voorkomen van (late) in-stent-restenose.

In het algemeen wordt colchicine bij jicht alleen als aanvalsbehandeling gebruikt en heeft allopurinol de voorkeur als onderhoudsbehandeling en voor de preventie van aanvallen. Daarnaast is bekend dat jichtpatiënten een sterk verhoogd cardiovasculair risico hebben. Het lijkt daarom logisch om colchicine voor deze groep als onderhoudsbehandeling voor te gaan schrijven. Hier is echter nog geen onderzoek naar gedaan.

### **Achtergrondinformatie**

#### **Werkingsmechanisme, metabolisme en eliminatie**

De anti-inflammatoire werking van colchicine berust waarschijnlijk op een combinatie van de remming van de chemotactische activiteit van geactiveerde macrofagen en een algemeen antimitotisch effect, waardoor ook de deling van immuuncellen geremd wordt. Colchicine wordt gedeeltelijk in de lever gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4 en uitgescheiden via de darmen en de nieren.<sup>1</sup>

#### **Dosering colchicine**

Standaarddoseringen bij jicht, familiale mediterrane koorts en amyloïdose variëren van 0,5 tot 3 mg per dag. Doseringen boven de 1 mg per dag zijn alleen geschikt voor incidenteel gebruik. Bij chronisch gebruik is de dosering tussen de 0,5 en 1 mg per dag. Doordat de toxische dosis van colchicine dicht bij de minimale werkzame dosis ligt, heeft het een smalle therapeutische breedte. Gastro-intestinale klachten zijn een teken van toxiciteit en zouden tot een dosisreductie moeten leiden. Verder moet voorzichtig met de dosering worden omgegaan bij lever- of nierfunctiestoornissen. Gelijktijdige toediening met P-glycoproteïneremmers of sterke CYP3A4-remmers verhogen de spiegel van colchicine.<sup>1</sup> Er zijn onder andere interacties met digoxine, verapamil, statines en fibraten. De door de in dit artikel besproken studies gebruikte dosering van 0,5 tot 1 mg per dag is een laag-normale onderhoudsdosering voor de brede remming van inflammatoire processen.



### 'Fixed' versus 'random effect'-modellen en heterogeniteit

Bij het samenvoegen van resultaten uit verschillende studies kan gekozen worden uit een 'fixed effect'-model of een 'random effect'-model. De statistische interpretatie van deze modellen is subtiel verschillend.

#### 'Fixed effect'-modellen

Een 'fixed effect'-model schat het gewogen gemiddeld effect onder de aanname dat alle geïnccludeerde studies hetzelfde effect schatten en de gevonden verschillen tussen de studies uitsluitend door toeval zijn ontstaan. Dit is dus een aanname van lage heterogeniteit tussen de studies. Als de studies heel heterogeen zouden zijn, bijvoorbeeld omdat ze heel andere patiëntenpopulaties onderzoeken, dan verwachten we ook dat ze verschillende effecten schatten. Een 'fixed effect'-model weegt de bijdragen van de afzonderlijke studies daarom uitsluitend op grond van de hoeveelheid informatie in de studies. De uitkomst wordt vervolgens geïnterpreteerd als een schatting van één onderliggende "werkelijke waarde".

#### 'Random effect'-modellen

Een 'random effect'-model schat het gewogen gemiddeld effect onder de aanname dat de verschillende studies mogelijk verschillende effecten schatten. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn als er verschillen zijn tussen de geïnccludeerde patiëntenpopulaties. Het 'random effect'-model houdt hier vervolgens rekening mee in de weging van de afzonderlijke studies. Het model weegt studies die dichter bij het gemiddelde liggen relatief iets zwaarder mee. Daardoor kan de uiteindelijke schatting van het gewogen gemiddelde iets anders uitpakken dan bij het 'fixed effect'-model. De uitkomst wordt vervolgens geïnterpreteerd als het gemiddelde van een aantal mogelijk verschillende 'werkelijke waarden'.

#### Homo- versus heterogeniteit en $I^2$

Het verschil in weging van de verschillende modellen is dus gebaseerd op een aanname over de homo- dan wel heterogeniteit van de geïnccludeerde studies. Daarom is de keuze voor het ene of het andere model ook meestal gebaseerd op de heterogeniteit tussen de geïnccludeerde studies. Deze heterogeniteit kan statistisch uitgedrukt worden in de  $I^2$ . Als globale richtlijn voor de interpretatie van de  $I^2$  worden meestal de volgende afkapwaarden aangehouden: < 25% (laag), 25% tot 75% (gemiddeld), > 75% (hoog). Als de statistische heterogeniteit hoog-gemiddeld tot hoog is, dan kan onderzocht worden of dit berust op werkelijke klinische heterogeniteit tussen de studies. Hier zou dan in de interpretatie van de resultaten rekening mee gehouden kunnen worden. Daarnaast kan dus een 'random effect'-model gebruikt worden om statistisch rekening te houden met de gevonden heterogeniteit. In de studies van Xia et al en Galli et al was dus sprake van lage tot laag-gemiddelde heterogeniteit. De keuze van Galli et al, voor een 'fixed effect'-model, lijkt hiermee dus goed te rechtvaardigen.

### Details beschreven onderzoek

#### Xia et al<sup>4</sup>

**Soort onderzoek:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Financiering:** Southwest Medical University, Grant No. 19071, Luzhou, China

**Belangenverstremming:** door geen van de 3 auteurs gemeld

**Uitkomstmaat:** major adverse cardiovascular events (MACE)

**Insluiscriteria:** gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met colchicine vs. placebo of geen behandeling bij patiënten met coronaire hartziekten, met minimaal 6 maanden follow-up

**Aantal geanalyseerde onderzoeken:** 5, met een studieduur van 6 tot 36 maanden, van 2013 tot 2020

**Aantal patiënten:** 11.790, gemiddelde leeftijden van 60 tot 66 jaar, 83% man

#### Xiang et al<sup>5</sup>

**Soort onderzoek:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Financiering:** National Natural Science Foundation of China (81770360), Hubei Province Health and Family Planning Scientific Research Project (WJ2019Z004), Hubei Provincial Natural Science Foundation of China (2018CFA044), and Hubei Province's Outstanding Medical Academic Leader program

**Belangenverstremming:** door geen van de 10 auteurs gemeld

**Uitkomstmaat:** major adverse cardiovascular events (MACE)

**Insluiscriteria:** gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met colchicine vs. placebo of geen behandeling voor secundaire preventie bij patiënten met coronaire hartziekten

**Aantal geanalyseerde onderzoeken:** 8

**Aantal patiënten:** 11.463

#### Galli et al<sup>10</sup>

**Soort onderzoek:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Financiering:** niet vermeld

**Belangenverstremming:** één auteur heeft vergoedingen ontvangen van Biotronic, Amgen, AstraZeneca, Servier, Menarini en BMS. De overige drie auteurs melden geen belangenverstremming

**Uitkomstmaat:** niet-cardiovasculaire mortaliteit

**Insluiscriteria:** gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met colchicine vs. placebo bij patiënten met coronaire hartziekten, onderzoek met minimaal 100 patiënten.

**Aantal geanalyseerde onderzoeken:** 4, van 2012 tot 2020

**Aantal patiënten:** 11.555

#### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# CORTICOSTEROÏDEN BIJ COVID-19

## Dexamethason verlaagt de mortaliteit bij beademde patiënten

6 augustus 2021

Erik P. Schwarz, Feikje van Stiphout

### Samenvatting

Dit artikel bespreekt de resultaten van de gepubliceerde, gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van corticosteroiden bij opgenomen patiënten met COVID-19. In het RECOVERY-onderzoek is bij gebruik van dexamethason een mortaliteitsreductie aangetoond, met name bij covidpatiënten die zuurstof krijgen. Naar aanleiding van dit resultaat zijn andere studies met corticosteroiden voortijdig gestaakt. Het gebruik van dexamethason of een vergelijkbaar corticosteroid, wordt nu wereldwijd aanbevolen. Daarnaast zijn er uit een eerste onderzoek aanwijzingen dat inhalatiecorticosteroiden bij niet-opgenomen patiënten het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp en het aantal opnames verminderen, en de tijd tot klinisch herstel verkorten.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Behandeling met 6 mg dexamethason per dag gedurende maximaal 10 dagen verlaagt de mortaliteit tot dag 28 bij patiënten met COVID-19 die zuurstof krijgen toegediend, het 'number needed to treat' is 21.**
- **Alhoewel dexamethasonbehandeling bij bovengenoemde patiënten een goede keuze lijkt, blijven enkele vragen over de toepassing van dexamethason onbeantwoord, zoals het potentieel negatieve effect op de virale klaring, het optimale moment van starten en stoppen, en het optreden van bijwerkingen en interacties.**
- **Het effect van inhalatiecorticosteroiden in de beginfase van infectie met SARS-CoV-2 bij extramurale patiënten is nog niet voldoende onderzocht, maar de eerste resultaten zijn hoopvol.**

### COVID-19 en corticosteroiden

In het begin van de covidpandemie werd een behandeling met corticosteroiden door veel richtlijnen afgeraden.<sup>1</sup> Deze adviezen waren echter grotendeels gebaseerd op onderzoek naar het effect van corticosteroiden bij eerdere uitbraken van SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), MERS (Middle East Respiratory Syndrome) en influenza.<sup>2</sup> Uit deze onderzoeken bleken corticosteroiden niet overtuigend effectief bij de behandeling van ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), een ernstige complicatie van deze virale infecties. In sommige onderzoeken waren de resultaten zelfs ongunstiger voor patiënten die werden behandeld met corticosteroiden. Het virus werd later geklaard, er ontstond vaker diabetes, avasculaire necrose of osteoporose, en bij hoge doseringen vaker psychoses.<sup>3,4</sup>

In China werden corticosteroiden al vroeg in de covidpandemie aangeraden bij patiënten met pneumonie.<sup>5,6</sup> Om het effect van corticosteroiden bij COVID-19

(Coronavirus disease 2019) te onderzoeken, zijn enkele gerandomiseerde, gecontroleerde studies opgezet, die in dit artikel worden besproken.

### Hoe werken corticosteroiden bij COVID-19?

#### Ziekte verloopt in fasen

In een eerder artikel van het Ge-Bu zijn de fasering van COVID-19 en de verschillende aangrijpingspunten van geneesmiddelen uitgebreid besproken.<sup>7</sup> In de eerste fase treedt een infectie met SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) op. De meeste patiënten maken alleen deze eerste fase door, met geen tot alleen milde klachten. In deze eerste fase komt het immuunsysteem in actie door onder andere macrofagen, monocyten en T-cellen te activeren en pro-inflammatoire cytokines uit te scheiden. Een deel van de patiënten komt in de tweede fase van de infectie, waarbij na 7 tot 10 dagen ernstiger klachten ontstaan. In deze fase wordt vaak een daling van de hoeveelheid virus waargenomen. Dit wijst erop dat de klinische achteruitgang wordt veroorzaakt door de immunrespons en niet door directe schade van het virus. Tenslotte bereikt 15 tot 30% van de patiënten de derde fase van de infectie, waarin systemische hyperinflammatie ontstaat en het ziektebeeld overgaat in multiorgaanfalen en een beeld dat lijkt op ARDS. Patiënten met hyperinflammatie hebben vaak verhoogde CRP- (C-reactive protein), ferritine- en interleukine-1- en -6-spiegels, en hypercoagulabiliteit.<sup>8,9,10</sup>

#### Behandeling per fase

In de eerste fase is het behandeldoel het remmen van de virusreproductie en het klaren van het virus. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van corticosteroiden in de eerste fase van de ziekte, omdat de reactie van het immuunsysteem dan juist essentieel is om het virus te klaren. Onderdrukking van de immunoreactie door corticosteroiden kan dan juist negatief werken.<sup>8,10</sup>

In de latere fasen kunnen anti-inflammatoire behandelingen zoals corticosteroiden effectief zijn. Corticosteroiden remmen een breed palet van immunoreacties, en behoren daarmee tot de niet-specifieke immunomodulantia. Hoe corticosteroiden exact de immunoreacties remmen, is nog grotendeels onbekend, maar ze verlagen onder meer de productie van pro-inflammatoire cytokines, zoals interleukine-6 en tumornecrosefactor (TNF)- $\alpha$ . Daarnaast onderdrukken ze de activering van T-cellen, monocyten en macrofagen.

### Effectiviteit van corticosteroiden bij opgenomen covidpatiënten

In het eerste halfjaar van 2020 werden acht gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar de behandeling van opgenomen covidpatiënten met corticos-

teroiden. Toen echter op 16 juni 2020 de resultaten van de RECOVERY-studie bekend werden gemaakt, zijn deze onderzoeken gestaakt. In deze grote gerandomiseerde studie met verschillende onderzoekarmen die elk een specifieke covidbehandeling onderzochten, waren de resultaten voor dexamethason dermate positief, dat het onethisch werd geacht om patiënten deze behandeling te onthouden.

Tot mei 2021 zijn er negen gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd naar de toepassing van oraal of intraveneus toegediende corticosteroiden bij COVID-19.

De grootste daarvan, de RECOVERY-studie, wordt apart besproken, evenals de later gepubliceerde METCOVID-studie. Zeven van de onderzoeken werden geïncludeerd in een te bespreken meta-analyse (WHO-REACT).

In april 2021 is het STOIC-onderzoek online gepubliceerd. In deze studie werd het effect onderzocht van het inhalatiecorticosteroid budesonide bij extramurale patiënten met vroege symptomen van COVID-19. De belangstelling voor het gebruik van inhalatiecorticosteroiden ontstond door de waarneming dat astma- en COPD-patiënten duidelijk ondervertegenwoordigd waren bij de in het ziekenhuis opgenomen covidpatiënten.<sup>11,12</sup> Op dit moment worden drie nieuwe gerandomiseerde onderzoeken naar de behandeling met budesonide per inhalatie en vier naar ciclesonide per inhalatie uitgevoerd. Deze zijn nog niet gepubliceerd en worden niet besproken.

### De RECOVERY-studie (dexamethason)

De RECOVERY-studie is het grootste onderzoek naar het effect van oraal of intraveneus toegediend dexamethason bij 6.425 in het ziekenhuis opgenomen covidpatiënten. Dit onderzoek laat een duidelijk positief effect van dexamethason op de mortaliteit zien bij patiënten met invasieve mechanische ventilatie (IMV) of extracorporele membraanoxygenatie (ECMO of ook wel hartlongmachine genoemd). De voorlopige resultaten van dit onderzoek zijn op 16 juni 2020 online gepubliceerd en eindresultaten na peer review op 25 februari 2021.<sup>5</sup> RECOVERY is een studie met verschillende onderzoekarmen waarin de behandeling van COVID-19, waaronder de behandeling met dexamethason, wordt vergeleken met standaardzorg. De voorwaarden voor inclusie zijn ruim gesteld: ziekenhuisverblijf, vermoedelijke of laboratorium bevestigde SARS-CoV-2-infectie of het ontbreken van een contra-indicatie die, naar de mening van de behandelend arts, de risico's voor de patiënt verhoogt.

### Opzet studie

De patiënten werden gerandomiseerd naar twee groepen. De eerste groep kreeg 6 mg oraal of intraveneus dexamethason per dag gedurende maximaal tien dagen. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding gaven kregen 40 mg prednison oraal of 160 mg hydrocortison intraveneus. De tweede groep kreeg standaardzorg zonder placebo. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit binnen 28 dagen na randomisatie. Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren ontslag uit het ziekenhuis binnen 28 dagen, tijd tot IMV, tijd tot het staken van IMV of overlijden.

### Resultaten

In dit onderzoek werden 6.425 patiënten geïncludeerd, 2.104 in de dexamethasongroep en 4.321 in de standaardzorggroep. Van alle patiënten had 89% een positief testresultaat voor SARS-CoV-2, en 10% een negatief resultaat. Bij de randomisatie kreeg 24% geen zuurstofsuppletie, 60% kreeg zuurstofsuppletie middels een neusbril of kap en 16% kreeg IMV of ECMO. In de dexamethasongroep kreeg 95% een corticosteroid, 76% kreeg bijna (mogelijk 1 dosis minder) de gehele kuur van 10 dagen en 89% tenminste de helft van de kuur. In de standaardzorggroep kreeg 8% toch ook een corticosteroid, als onderdeel van hun klinische zorg. Daarnaast kreeg 25% van de patiënten azitromycine of een ander macrolide en 0 tot 3% van de patiënten kreeg tocilizumab, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir of remdesivir.

In de dexamethasongroep was de mortaliteit na 28 dagen significant lager dan die in de standaardzorggroep, 22,9% versus 25,7% (relatief risico (RR) 0,83 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,75 tot 0,93], NNT 36). De mortaliteit na 28 dagen bleek afhankelijk te zijn van de zuurstofbehoefte van de patiënt bij randomisatie. Bij patiënten met extra zuurstofbehoefte met IMV of ECMO werd een duidelijk verschil gezien ten opzichte van standaardzorg (RR 0,64 [0,51 tot 0,81], NNT 8). In tabel 1 zijn de resultaten van deze subgroepen weergegeven.

In deze studie werd ook het effect van het tijdstip van toediening van dexamethason geanalyseerd. Wanneer dexamethason binnen zeven dagen na aanvang van de covidsymptomen werd toegediend, was er geen significant verschil tussen de patiënten in de dexamethasongroep en de standaardzorggroep, 29,4% versus 27,8% (RR 1,01

Tabel 1. Primaire uitkomstmaat RECOVERY uitgesplitst naar zuurstofbehoefte

Zuurstofbehoefte bij randomisatie	Gemiddelde leeftijd (jaar)	Dexamethason, aantal patiënten/ totaal	Standaardzorg, aantal patiënten/ totaal	Mortaliteit na 28 dagen, dexamethason vs. standaardzorg (%)	Relatief risico (95%BI)	NNT
Zuurstof via IMV/ECMO	59	95/324	283/683	29,3 vs. 41,4	0,64 (0,51-0,81)	8
Extra zuurstof, geen IMV	67	298/1279	682/2604	23,3 vs. 26,2	0,82 (0,72-0,94)	35
Elke toediening extra zuurstof	65	393/1603	965/3287	24,5 vs. 29,3	–	21
Geen zuurstof	69	89/501	145/1034	17,8 vs. 14,0	1,19 (0,92-1,55)	–
Wel of geen zuurstof	66	482/2104	1110/4321	22,9 vs. 25,7	0,83 (0,75-0,93)	36

IMV: Invasieve mechanische ventilatie, ECMO: extracorporele membraanoxygenatie

[0,87 tot 1,17]). Het verschil tussen beide groepen was wel significant in het voordeel van dexamethason indien het zeven dagen of meer na aanvang van de covidsymptomen werd gegeven, 17,9% versus 24,1% (RR 0,69 [0,59 tot 0,80]).

De secundaire uitkomstmaten zijn in tabel 2 weergegeven.

Gedurende het onderzoek werden vier ernstige bijwerkingen gemeld die volgens de onderzoekers verband hielden met het gebruik van dexamethason. Tweemaal werd hyperglykemie geconstateerd en gastro-intestinale bloeding en psychose beide één maal. Dit zijn bekende bijwerkingen van dexamethason.<sup>13</sup>

**Discussie**

Deze grote studie toont aan dat behandeling met 6 mg dexamethason gedurende 10 dagen de mortaliteit vermindert na 28 dagen bij patiënten met COVID-19 die zuurstof krijgen toegediend (NNT 21). De mortaliteitsvermindering is het grootst bij patiënten die zuurstof krijgen toegediend via IMV of ECMO (NNT 8) en het kleinst bij patiënten die geen zuurstof krijgen toegediend. In deze laatste groep lijkt behandeling met dexamethason zelfs schadelijker.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de zuurstof-IMV-/ECMO-groep ligt 8 tot 10 jaar lager dan in de andere groepen. Dit is mogelijk het gevolg van terughoudend beleid bij oudere patiënten. Dit roept wel de vraag op of dit resultaat ook behaald zou zijn bij een cohort met patiënten met een hogere leeftijd. Het effect van dexamethason ten opzichte van standaardzorg is het grootst in de leeftijdsgroep onder de 70 jaar, vergeleken met de groep tussen de 70 en 80 jaar en de groep boven de 80 jaar (< 70 jaar: RR 0,64 [95%BI 0,53 tot 0,78], 70 tot 80 jaar: RR 1,03 [0,84 tot 1,25], > 80 jaar RR 0,89 [0,75 tot 1,05]).

Daarnaast toont deze studie een groter effect aan van dexamethason bij covidpatiënten die al langer dan 7 dagen covidsymptomen vertonen. Deze bevinding duidt er op dat dexamethason pas later in het ziekteproces, tijdens de immunopathologische fase, het meeste effect heeft.<sup>5,10</sup>

Door het gebruik van dexamethason is de kans om binnen 28 dagen uit het ziekenhuis te worden ontslagen en op het staken van IMV groter.

Over de uitvoering van deze studie valt verder nog een aantal zaken op:

- Slechts 89% van de patiënten heeft een door een laboratoriumtest bevestigde SARS-CoV-2-infectie. Uit een extra analyse blijkt dat als alléén deze patiënten worden meegenomen de resultaten hetzelfde blijven.
- De invloed van afwijkende behandelingschema's is niet nader onderzocht, zoals de 5% van de patiënten in de

dexamethasongroep die geen corticosteroid kreeg, de 24% die minder dan 9 of 10 doses dexamethason kreeg, en de 8% in de standaardzorggroep die toch een corticosteroid kreeg als onderdeel van de klinische zorg.

- Artsen hebben patiënten uitgesloten zonder de reden daarvoor vast te leggen. Het is daardoor onduidelijk in hoeverre de gevonden resultaten beïnvloed zijn door een aanwezige contra-indicatie voor het gebruik van corticosteroiden.<sup>14</sup>
- De virale klaring is niet gemeten. Dit geeft belangrijke informatie over het moment dat dexamethason het beste kan worden toegediend. Indien het virus nog niet is geklaard, kan dexamethason deze klaring vertragen door onderdrukking van het immuunsysteem.<sup>14</sup>

**De METCOVID-studie (methylprednisolon)**

Deze gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde studie met intraveneus toegediend methylprednisolon is recent gepubliceerd.<sup>15</sup> Covidpatiënten, die ongeacht noodzaak tot zuurstofsuppletie een zuurstofsaturatie van 94% of minder hadden, werden gerandomiseerd naar twee groepen. De eerste groep met 194 patiënten kreeg gedurende 5 dagen 2-maal per dag intraveneus methylprednisolon in een hoge dosering van 0,5 mg/kg en de tweede groep met 199 patiënten kreeg natriumchloride als placebo naast de standaardzorg. De primaire uitkomst, mortaliteit na 28 dagen, verschilde niet significant tussen beide groepen, 37,1% versus 38,2% (HR 0,92 [95%BI 0,67 tot 1,28]). In een nadere analyse van 137 patiënten, ouder dan 60 jaar, werd wel een significante reductie van de mortaliteit na 28 dagen gevonden, namelijk 46,6% versus 61,9% (HR 0,63 [0,41 tot 0,98]).

**De WHO-REACT-meta-analyse**

Deze meta-analyse integreerde de resultaten van zeven gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken naar dexamethason, hydrocortison en methylprednisolon (zie Achtergrondinformatie).<sup>16</sup> Al voordat de resultaten van de verschillende onderzoeken werden gepubliceerd, deelden de onderzoekers hun gegevens met de WHO-REACT-groep, zodat deze in de meta-analyse verwerkt konden worden.<sup>17</sup>

De waarde van deze meta-analyse is echter beperkt ten opzichte van de resultaten van de RECOVERY-studie, die 57% van het resultaat bepaalt van de meta-analyse, vanwege tekortkomingen van de overige geïncludeerde studies. De resultaten van drie van de zeven studies (DEXA-COVID19, COVID STEROID en Steroids-SARI) zijn tot op heden niet gepubliceerd en deze studies zijn voortijdig gestaakt, waardoor de power van deze onderzoeken

**Tabel 2. Secundaire uitkomstmaten RECOVERY**

Secundaire uitkomstmaat < 28 dagen	Dexamethason, aantal patiënten/ totaal	Standaardzorg, aantal patiënten/ totaal	dexamethason vs. standaardzorg (%)	Relatief risico (95%BI)	NNT
Ontslag uit ziekenhuis	1.416/2.104	2.748/4.321	67,3 vs. 63,6	1,10 (1,03-1,17)	27
Van niet-IMV naar IMV/ECMO/ dood	462/1780	1.003/3.638	26,0 vs. 27,6	0,93 (0,85-1,01)	-
Van IMV naar niet-IMV	160/324	268/683	49,4 vs. 39,2	1,47 (1,20-1,78)	10

IMV: Invasieve mechanische ventilatie, ECMO: extracorporele membraanoxygenatie

laag is. Ook is niet uit te sluiten dat onderzoekers die een uitnodiging tot deelname aan deze meta-analyse hebben gekregen, deze hebben afgewezen vanwege tegenvallende resultaten van hun studie.<sup>18,16</sup>

### Onderzoeksopzet

In totaal werden 1.703 ernstig zieke patiënten (met IMV of op de intensive care) uit zeven studies geïncludeerd, met een mediane leeftijd van 60 jaar, waarvan 29% vrouwen. Vijf studies analyseerden de mortaliteit na 28 dagen, één studie na 21 dagen en één studie na 30 dagen. Een lage dosis corticosteroiden werd gegeven in vier studies, waaronder de grootste RECOVERY-studie met 6 mg dexamethason per dag. Een hoge dosis corticosteroiden werd gegeven in drie kleinere studies (20 mg dexamethason per dag of 2-maal per dag 40 mg methylprednisolon).

### Resultaten

In de corticosteroidengroep overleden 222 van de 678 patiënten. In de standaardzorg- of placebogroep waren dat 425 van de 1.025 patiënten (gepoolde OR 0,66 [95%BI 0,53 tot 0,82]), een absolute mortaliteitsreductie van 8% (NNT 12). Andere vergelijkingen in deze meta-analyse, zoals de vergelijking van dexamethason met hydrocortison of methylprednisolon, laag en hoog gedoseerde corticosteroiden, jongere en oudere patiënten en langere en kortere duur van symptomen, leverde vergelijkbare 'odds ratios' op voor de mortaliteit na 28 dagen. In de geïncludeerde studies leek corticosteroidgebruik niet geassocieerd met ernstige bijwerkingen.

### Effectiviteit van inhalaticorticosteroiden bij niet-opgenomen patiënten

#### De STOIC-studie (budesonide)

Dit is de eerste gerandomiseerde open-labelstudie naar het effect van een inhalaticorticosteroid, budesonide ten opzichte van standaardzorg.<sup>12</sup> Bij 146 extramurale patiënten met een gemiddelde leeftijd van 45 jaar met symptomen van COVID-19, zoals hoesten, koorts en geurverlies, werd budesonide binnen zeven dagen na het begin van de symptomen gegeven. Toediening gebeurde via een poederinhalator (Pulmicort® Turbuhaler) in een dosering van tweemaal per dag 800 µg. De primaire uitkomst was een bezoek aan de spoedeisende hulp of ziekenhuisopname. In de budesonidegroep kwam de primaire uitkomst bij 3% van de patiënten voor en in de standaardzorggroep bij 15%. De absolute risicoreductie was 12,3% (95%BI 3,3 tot 21,3, NNT 8). Ook de mediane tijd tot klinisch herstel was significant korter in de budesonidegroep namelijk 7 dagen (6 tot 9) versus 8 dagen (7 tot 11). De auteurs van het onderzoek concluderen dat vroege toediening van budesonide per inhalatie aan patiënten met covidsymptomen de noodzaak tot spoedeisende hulp vermindert en het klinisch herstel versnelt.

Dit onderzoek is gestaakt voordat het aantal beoogde patiënten van 398 was bereikt vanwege een tweede lockdown in het Verenigd Koninkrijk, een toenemend aantal gevaccineerden en uit ethische overwegingen.

### Openstaande vragen

De resultaten van de RECOVERY-studie zijn de basis van de uitgegeven richtlijnen voor het gebruik van dexamethason bij covidpatiënten, maar er zijn nog veel vragen onbeantwoord:<sup>19,14,17</sup>

- Kan de corticosteroïddosering geïndividualiseerd worden, bijvoorbeeld op grond van klinische respons of biomarkers zoals c-reactief proteïne (CRP)? Wat is de optimale dosering?
- Kunnen minder ernstig zieken of extramurale patiënten behandeld worden met corticosteroiden? Zijn inhalaticorticosteroiden zo effectief als wordt gezien in de STOIC-studie?
- Moet de behandeling met dexamethason op de intensive care worden gestaakt, omdat er aanwijzingen zijn dat hier meer superinfecties voorkomen met bijvoorbeeld *Aspergillus*, mogelijk in de hand gewerkt door dexamethason?
- Treedt er een rebound van inflammatie op na het staken van het corticosteroid?
- Weegt een negatief effect van dexamethason op de virale klaring op tegen mogelijk positieve anti-inflammatoire en immunosuppressieve effecten?
- Wat zijn de bijwerkingen? In de huidige studies zijn deze onvoldoende geregistreerd. Er zijn aanwijzingen dat dexamethason een protrombotisch effect heeft, hoe verhoudt zich dat tot de hypercoagulabiliteit bij COVID-19?
- Wat is de klinische relevantie van de mogelijke interactie tussen direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) en dexamethason?<sup>20</sup>
- Wat is de ratio van de effectiviteit versus de bijwerkingen van corticosteroiden bij (kwetsbare) ouderen?
- Kunnen remdesivir of andere geneesmiddelen worden toegevoegd aan de behandeling?

### Achtergrondinformatie

#### Corticosteroiden

Corticosteroiden behoren tot de niet-specifieke immunomodulantia en bezitten anti-inflammatoire en immunosuppressieve eigenschappen. Zij worden toegepast bij vele ziektebeelden, dexamethason heeft 42 therapeutische indicaties.<sup>13</sup>

In het grootste onderzoek (RECOVERY) is gekozen voor het corticosteroid dexamethason omdat het geen mineralocorticoïde werking heeft, zodat er geen zout- en waterretentie optreedt. In de verschillende richtlijnen wordt aangegeven dat dexamethason ook kan worden vervangen door andere corticosteroiden. De volgende doseringen zijn equipotent: 6 mg dexamethason, 32 mg methylprednisolon, 40 mg predniso(lo)n en 150 tot 160 mg hydrocortison.

In de hier besproken studies is weinig melding gedaan van bijwerkingen, maar dat komt voornamelijk omdat de onderzoeken gedurende deze pandemie daar niet op gericht zijn. Corticosteroiden geven bij chronische toediening in hoge dosering veel bijwerkingen, zoals osteoporose, verminderde glucosetolerantie, verhoogde gevoeligheid voor een opportunistische bacteriële of schimmelinfectie, trombose, psychose en delier, maar

tijdens een korte behandeling met lage tot normale doseringen is het risico op bijwerkingen niet tot nauwelijks verhoogd. In de richtlijnen wordt een maximale behandelduur van 10 dagen aanbevolen. Een langere behandeling met corticosteroiden, bijvoorbeeld ter voorkoming of behandeling van longfibrose, vergroot de kans op trombose, reactivatie van latente infecties (Hepatitis B, Herpes, TBC, strongyloidiase) en longcovid of restletsel na COVID-19 (PASC, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection).<sup>21,22,23</sup>

### Behandeladviezen voor corticosteroiden

Al zeer snel na de bekendmaking van de resultaten van RECOVERY op 16 juni 2020 en ruim voor de gepeerreviewde publicatie op 25 februari 2021 hebben gezondheidsinstellingen in de gehele wereld hun behandeladviezen voor corticosteroiden bij COVID-19 aangepast.

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) adviseert het gebruik van 6 mg dexamethason gedurende maximaal 10 dagen bij covidpatiënten die zuurstof krijgen toegediend, met name als zij dit via niet-invasieve of mechanische ventilatie (Optiflow®) krijgen toegediend. Dexamethason kan ook vervangen worden door 160 mg hydrocortison of 40 mg prednison per dag.<sup>24</sup>

De Federatie Medisch Specialisten (FMS) adviseert het corticosteroidgebruik in de eerste fase van COVID-19 te vermijden. In de tweede fase wordt gestart met dexamethason of prednison, evenals in de derde fase. Wanneer het corticosteroid al in de tweede fase is toegediend, kan in de derde fase worden overwogen een hoge dosis van een corticosteroid te geven voor een aantal dagen of weken. Zwangere vrouwen worden in principe met hydrocortison behandeld (2-maal per dag intraveneus).<sup>25</sup>

Het National Institutes of Health (NIH), het nationaal medisch onderzoeksinstituut van de Verenigde Staten, de Infectious Diseases Society of America (IDSA) en het National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Verenigd Koninkrijk) hebben vergelijkbare adviezen afgegeven.<sup>23,22,26</sup>

### In WHO-REACT opgenomen gerandomiseerde onderzoeken

#### DEXA-COVID19

De resultaten van deze Spaanse studie met dexamethason zijn nog niet gepubliceerd. Het studieprotocol is wel gepubliceerd.<sup>27</sup>

#### CoDEX

Deze Braziliaanse studie met dexamethason is voortijdig gestaakt na het bekend worden van de resultaten van RECOVERY. Daardoor was de power te laag om een mortaliteitsverschil tussen de patiënten in de dexamethasongroep en de standaardzorggroep aan te tonen.<sup>28</sup>

#### RECOVERY

Dit Britse onderzoek met dexamethason telt voor 57% mee in de meta-analyse en wordt elders in dit artikel besproken.<sup>5</sup>

#### CAPE COVID

Ook dit Franse onderzoek met hydrocortison is eerder gestopt na de bekendmaking van de resultaten van RECOVERY. De power van dit onderzoek is te laag om een verbetering van de behandeling met hydrocortison aan te tonen.<sup>29</sup>

#### COVID STEROID

Deze Deense studie met hydrocortison is niet gepubliceerd en in de WHO-meta-analyse zijn slechts 29 patiënten meegenomen.

#### REMAP-CAP

In deze internationale studie met hydrocortison, die voortijdig gestaakt is, zijn geen statistisch significante voordelen van een behandeling met hydrocortison aangetoond.<sup>30</sup>

#### Steroids-SARI

Deze zeer kleine Chinese studie met methylprednisolon van begin 2020 is niet gepubliceerd, maar de resultaten zijn wel gedeeld met de WHO-REACT-groep.

### Onderzoeksdetails

#### RECOVERY<sup>5</sup>

**Onderzoeksnaam:** Randomized evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY)

**Opzet:** onderzoek met meerdere onderzoekarmen, hier: dexamethason vergeleken met standaardzorg in een gerandomiseerd open-label niet-placebogecontroleerd onderzoek

**Insluitingscriteria:** verblijf in ziekenhuis, laboratorium bevestigde of klinisch verdachte SARS-CoV-2-infectie  
**Belangrijkste uitsluitingscriterium:** naar de mening van de arts risico op schade door medische achtergrond

**Interventie:** 6 mg dexamethason gedurende 10 dagen versus standaardzorg bij opgenomen covidpatiënten

**Primaire uitkomstmaat:** mortaliteit na 28 dagen

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 6.000 patiënten geven tenminste 90% power om een klinisch relevante relatieve reductie van 20% (absoluut 4%) met een tweezijdige p-waarde van 0,01 aan te tonen

**Randomisatie:** via een web-based systeem, 1:2 ratio dexamethason:standaardzorg

**Blinding:** open-label

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntken-**

**merken:** 2.104 in de dexamethasongroep, 4.321 in de standaardzorggroep, gemiddeld 66 jaar, 64% man

**Trialregistratie:** NCT04381936, ISRCTN50189673

**Financiering:** Medical Research Council of United Kingdom Research and Innovation, National Institute for Health Research, Oxford Universiteit en anderen

**Belangenverstrengeling:** gemeld door 7 van de 26 auteurs

#### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# ANTIDOTA VOOR DIRECT WERKENDE ORALE ANTICOAGULANTIA

5 augustus 2021

Nienke van Rein, Mettine H.A. Bos

## Samenvatting

Jaren na de introductie van de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) werd ook een tweetal specifieke antidota geregistreerd. Idarucizumab coupeert de werking van de directe trombineremmer dabigatran, en andexanet alfa vermindert de werking van de factor Xa-remmers rivaroxaban en apixaban. Er is slechts beperkt onderzoek naar de effectiviteit en bijwerkingen van deze middelen beschikbaar. Daaruit blijkt dat de antidota de werking van de DOAC's snel en vrijwel volledig couperen. Protrombine-complexconcentraat (PCC), het eerstekeuzemiddel toen de specifieke antidota nog niet waren geregistreerd en nu nog het voorkeursmiddel bij bepaalde indicaties, is eveneens beperkt onderzocht. Vergelijkende onderzoeken tussen PCC en de antidota ontbreken.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **De effectiviteit van idarucizumab en andexanet alfa is niet in gerandomiseerd onderzoek onderzocht.**
- **Uit registratieonderzoek blijkt dat beide antidota de werking van DOAC's op de stollingsparameters snel en vrijwel volledig couperen.**
- **Alleen idarucizumab is onderzocht en geregistreerd voor toepassing voor spoedeisende ingrepen.**
- **Door het ontbreken van direct vergelijkende studies van beide antidota met PCC, valt geen goed onderbouwde keuze te maken voor de behandeling van levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen of het couperen van de werking van de DOAC's bij spoedingrepen.**
- **De hoge kosten van andexanet alfa spelen een rol in de afweging om deze behandeling al dan niet in te zetten.**

### Specifieke antidota op de markt

In 2008 werd het eerste direct werkende orale anticoagulans (DOAC's ofwel NOAC's, nieuwe orale anticoagulantia) geregistreerd in Nederland.<sup>1</sup> Het voordeel van behandeling met een DOAC ten opzichte van de vitamine K-antagonisten acenocoumarol en fenprocoumon is dat geen controle door de trombosedienst noodzakelijk is. In de eerste periode was er echter voor de DOAC's nog geen gerichte mogelijkheid om de werking te couperen bij bijvoorbeeld spoedingrepen. Een tweede indicatie is een ernstige bloeding, welke plaats vindt bij 2 tot 4% van de behandelde patiënten per jaar.<sup>2</sup> Ernstige bloedingen worden gedefinieerd als fatale bloedingen, symptomatische bloedingen in een kritisch orgaan of bloedingen met een hemoglobine-afname van 1,24 mmol/L of meer of waarvoor 2 eenheden bloed of rode bloedcellen moeten worden gegeven.<sup>3</sup> Bij ernstige bloedingen werd in eerste instantie (en onder specifieke omstandigheden nog steeds) protrombinecomplexconcentraat (PCC) ingezet als behandeling.

In 2015 is idarucizumab op de markt gekomen. Dit antidotum werd geregistreerd voor het couperen van het antistollingseffect van dabigatran bij levensbedreigende en ongecontroleerde bloedingen of een spoedingreep. Inmiddels is er ook een antidotum geregistreerd met gerichte werking tegen de DOAC's rivaroxaban en apixaban, namelijk andexanet alfa. Andexanet alfa is onvoldoende onderzocht bij edoxaban, en is daarom niet geregistreerd voor het couperen van het effect van dit middel. In dit artikel wordt besproken of inmiddels is aangetoond dat deze antidota effectief zijn bij de behandeling van ernstige bloedingen of bij spoedingrepen. Omdat andexanet alfa niet is geregistreerd bij edoxaban, wordt dit laatste middel in dit artikel buiten beschouwing gelaten.

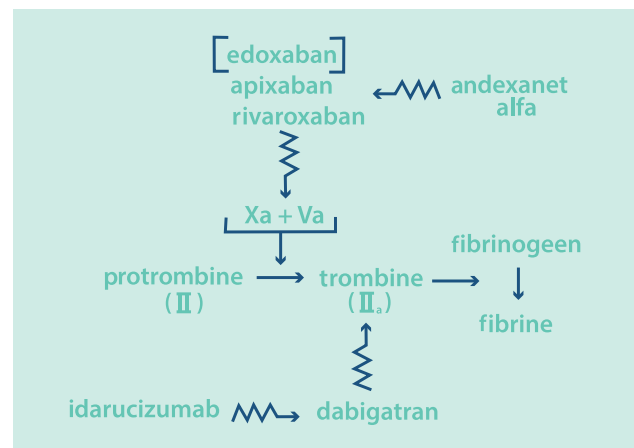
### Hoe werken de antidota?

Voor de DOAC's zijn twee verschillende specifieke antidota geregistreerd. Idarucizumab (Praxbind®) bindt direct aan de trombineremmer dabigatran.<sup>4</sup> Andexanet alfa (Ondexxa®) is het antidotum dat specifiek is ontwikkeld voor rivaroxaban en apixaban. PCC vult stollingsfactoren aan en vermindert zo de werking van vitamine K-antagonisten bij acute bloedingen of perioperatief, maar wordt ook ingezet bij het couperen van het antistollingseffect van factor Xa-remmers.

### Twee soorten antidota

Er zijn twee verschillende antidota nodig vanwege de twee verschillende werkingsmechanismen van de DOAC's. De twee 'soorten' DOAC's die we kennen zijn factor Xa-remmers (herkenbaar aan de 'xa' in de stofnaam, apiXAban, rivaroXAban en edoXAban) en een trombine (FIIa) remmer (herkenbaar aan de 'tr', trombine, in de stofnaam, dabiGaTRan). Waar de vitamine K-antagonisten de productie van de activeerbare vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (o.a. factor II, VII, IX en X) verminderen, remmen de DOAC's reeds geactiveerde stollingsfactoren (factor Xa

**Figuur 1. Sterk vereenvoudigde stollingscascade incl. werking DOAC's en antidota**



en IIa) door specifiek een interactie aan te gaan met het actieve (katalytische) deel van het stollingseiwit. Twee eerdere artikelen van het Ge-Bu gaan uitgebreid in op het werkingsmechanisme van de DOAC's.<sup>5,6</sup>

**Idarucizumab**

Idarucizumab is een monoklonaal antilichaam dat direct aan dabigatran bindt.<sup>4</sup> De binding van idarucizumab en dabigatran is reversibel, maar de affiniteit van de binding tussen idarucizumab en dabigatran is 300 maal sterker dan tussen trombine en dabigatran. Hierdoor bindt dabigatran bij voorkeur aan idarucizumab en is het niet meer beschikbaar voor remming van trombine, waardoor de antistollende werking wordt geneutraliseerd.

**Andexanet alfa**

Andexanet alfa is in april 2019 geregistreerd door het European Medicines Agency (EMA) voor couperen van het antistollende effect van de factor Xa-remmers apixaban en rivaroxaban bij levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen. In onderzoek naar de werkzaamheid van andexanet alfa werden te weinig patiënten geïncludeerd die edoxaban gebruikten, en er zijn geen studies uitgevoerd naar de werkzaamheid bij spoedingrepen. Daarom is andexanet alfa niet geregistreerd voor het couperen van de werking van edoxaban.

Andexanet alfa is een via een DNA-recombinant techniek bereide inactieve vorm van humane stollingsfactor Xa. In het actieve deel van factor Xa is het aminozuur serine vervangen door alanine. Bovendien ontbreekt in andexanet alfa het gammacarboxylglutaminezuur (Gla-) domein, wat essentieel is voor de interactie van factor Xa met andere stollingsfactoren. Door reversibele binding van apixaban of rivaroxaban aan andexanet alfa in plaats van aan de actieve factor Xa wordt het belangrijkste effect van factor Xa tegengegaan, de omzetting van protrombine in het actieve trombine. Andexanet alfa bindt nog wel aan de natuurlijk voorkomende remmers van factor Xa, waaronder 'tissue factor pathway inhibitor' (TFPI), waarvan het effect niet helemaal zeker is.<sup>7</sup> Omdat andexanet alfa in het plasma snel wordt afgebroken door endogene proteasen wordt het middel na een initiële bolus continu toegediend.<sup>8</sup>

**Protrombinecomplexconcentraat**

Protrombinecomplexconcentraat (PCC) is onder meer geregistreerd voor toepassing bij ingrepen bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken, en bij ernstige bloedingen bij het gebruik van vitamine K-antagonisten. PCC bestaat uit de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren (factor II, VII, IX, X). De meeste PCC-producten zijn aangevuld met heparine om activering van de stollingsfactoren te voorkomen. Ook kunnen ze de stollingsremmende vitamine K-afhankelijke eiwitten proteïne C en proteïne S bevatten. Hoewel PCC (gecombineerd met vitamine K) gericht is op het couperen van de werking van vitamine K-antagonisten, wordt PCC (zonder vitamine K) ook ingezet bij het couperen van het antistollingseffect van factor Xa-remmers door stollingsfactoren, waaronder factor X, toe te dienen.

**Toepassing antidota**

In levensbedreigende of spoedeisende situaties kan het nodig zijn de werking van een DOAC te couperen. De enige in de richtlijnen opgenomen indicaties om de werking van de DOAC's te couperen zijn:

- Levensbedreigende bloedingen, gedefinieerd als een intracraniele bloeding of een bloeding in een ander kritiek orgaan, dan wel bloedingen die leiden tot refractaire (niet verbeterende) hemodynamische instabiliteit en/of shock
- Het neutraliseren van antistollingsactiviteit bij een spoedingreep.

Belangrijk is wanneer de patiënt een DOAC heeft ingenomen. Als de tijd dit toelaat, moet voordat een antidotum wordt toegediend aan een patiënt met een bloeding eerst worden beoordeeld of het nog aanwezige antistollingseffect wel relevant is. Voor DOAC's geldt dat de antistollende werking stopt wanneer het middel grotendeels uit het lichaam is verdwenen aangezien het DOAC dan niet meer kan binden aan trombine of factor Xa. De snelheid waarmee een geneesmiddel uit het lichaam verdwijnt (klaring), onder meer af te lezen aan de halfwaardetijd, hangt af van de verdeling over het lichaam en de nier- en/of de leverfunctie. Voor de klaring van sommige DOAC's is de nierfunctie van de patiënt een belangrijke parameter. De halfwaardetijd van de DOAC's bij een goede nierfunctie is te zien in tabel 1.

Belangrijk is dat voor vitamine K-antagonisten, in tegenstelling tot de DOAC's, geldt dat de antistollende werking nog aanwezig kan zijn terwijl het middel niet meer aanwezig is in het lichaam. Dit komt doordat de productie van de stollingsfactoren moet worden hersteld nadat de vitamine K-antagonist uit het lichaam is verdwenen.

Indien de situatie dit toelaat wordt nagegaan wanneer de patiënt het DOAC voor het laatst heeft ingenomen en wat de nierfunctie van de patiënt is. Indien lokaal beschikbaar en de tijd dit toelaat, wordt het aanwezige effect van het DOAC gemeten met een specifieke test. De gevoeligheid van verscheidene aanwezige testen is afhankelijk van het gebruikte reagens. Het reagens kan voor dezelfde test verschillen tussen ziekenhuizen, waardoor per ziekenhuis de aan te vragen specifieke laboratoriumbepaling kan verschillen. Zo kan in ziekenhuis A de 'activated partial thromboplastin time' (aPTT) een indicatie geven voor de aanwezigheid van dabigatran, terwijl dit in ziekenhuis B niet het geval hoeft te zijn.<sup>10</sup> Zie voor een overzicht van de testen en gevoeligheid hiervan ook de richtlijn antitrombotisch beleid.<sup>11</sup>

**Tabel 1. Halfwaardetijden bij goede nierfunctie**

	Gemiddelde halfwaardetijd	Range halfwaardetijd
Apixaban	12 uur	10-20 uur
Dabigatran	12-14 uur	11-22 uur
Edoxaban	10-14 uur	
Rivaroxaban	5-13 uur	



## Effectiviteit van idarucizumab

Uit een niet-gerandomiseerde cohortstudie van idarucizumab (RE-VERSE AD-studie) bleek dat het effect van dabigatran snel wordt gecoupeerd.<sup>12</sup> Om deze reden wordt idarucizumab aangeraden als eerste keuze voor het couperen van de werking van dabigatran. Er is geen gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de effectiviteit van het alternatief PCC en uitkomsten uit onderzoek bij gezonde proefpersonen<sup>13</sup> zijn niet eenduidig en niet zonder meer te extrapoleren naar patiënten met bloedingen.

### Resultaten RE-VERSE AD-studie

In de RE-VERSE AD-studie werden 503 patiënten die dabigatran gebruikten, behandeld met idarucizumab. Hiervan hadden 301 een ernstige bloeding, gedefinieerd als een ongecontroleerde of levensbedreigende bloeding die medische of chirurgische interventie nodig maakte (33% intracraniale bloeding, 46% gastro-intestinale bloeding). De overige 202 patiënten moesten een acute ingreep met hoog bloedingsrisico ondergaan, behandeld met idarucizumab.<sup>12</sup> Het surrogaateindpunt, namelijk de mediane maximum percentage remming van dabigatran binnen vier uur na toediening was 100% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 100-100), en trad op bij alle patiënten met een verlengde stollingstijd (TT en ESC). Het effect begint binnen één tot 30 minuten na infusie. In de studie werden niet de standaardcriteria voor het vaststellen van het bereiken van hemostase van de 'International Society on Thrombosis and Haemostasis' (ISTH) toegepast. Verder voorzag het studieprotocol niet in herhaalde beeldvorming van intracraniale bloedingen om hematoomexpansie vast te kunnen leggen. Wel werd gerapporteerd dat de mediane duur tot het bereiken van hemostase bij patiënten met een bloeding 2,5 uur was (in de groep waarin dat kon worden geëvalueerd), en dat perioperatieve hemostase (beoordeeld door de arts zonder duidelijk gestandaardiseerde definitie) als normaal werd beoordeeld bij 93% van de patiënten (184 van de 197) die een ingreep moesten ondergaan. Arteriële of veneuze trombose (bijwerking van de antidota) in de eerste maand na toediening van idarucizumab werd bij 4,8% van de patiënten vastgesteld, en de dertigdagensterfte was circa 14%. Hoewel de studie laat zien wat de werking is van idarucizumab is dit niet te vergelijken met een andere behandeling (omdat dit niet is bestudeerd). Een discussiepunt is of een andere behandeling ethisch is, omdat bij gezonde vrijwilligers is waargenomen dat PCC weinig effect had op het antistollende effect van dabigatran.<sup>13</sup>

De geregistreerde kosten van een eenmalige toediening zijn onafhankelijk van het gewicht van de patiënt € 2520 (excl. BTW). Indien nog een gift nodig is, zijn de geregistreerde kosten van de tweede gift wederom € 2520 (excl. BTW).

## Couperen werking factor Xa-remmers

### Andexanet alfa bij bloedingen factor Xa-remmers

In de niet-gerandomiseerde ANNEXA-4-cohortstudie werden 352 patiënten met een acute ernstige bloeding die apixaban, edoxaban of rivaroxaban gebruikten, geïn-

cludeerd.<sup>14</sup> De resultaten van edoxaban konden niet worden beoordeeld, omdat er te weinig patiënten die edoxaban gebruikten in het onderzoek werden geïncludeerd (10 patiënten, 3%). Na toediening van andexanet alfa werd het effect van de antistolling snel gecoupeerd. De anti-factor Xa-activiteit (primaire uitkomstmaat en surrogaatparameter voor klinische effect) was aan het einde van de toediening gedaald met 92% (95%BI 88 tot 94%). Twaalf uur na inclusie van patiënten in de studie had 82% (77 tot 87%) van de patiënten een goede hemostase volgens de studiecriteriën (primaire uitkomstmaat). Na 30 dagen follow-up was 14% overleden en had 10% een arteriële of veneuze trombose doorgemaakt. In tegenstelling tot andere studies (met PCC) werden in de ANNEXA-4-studie patiënten met de ernstigste categorieën intracraniale bloedingen expliciet uitgesloten van deelname. Dit kan als gevolg hebben dat de PCC-studies negatievere resultaten laten zien dan de ANNEXA-4-studie omdat bij ernstige intracraniale bloedingen de verwachte effectiviteit van antidota relatief laag is. Hierbij moet worden vermeld dat niet bekend is hoeveel mensen met een ernstige hersenbloeding zijn geïncludeerd in de PCC-studies.

In de ANNEXA-4-studie was het aantal patiënten dat edoxaban gebruikte laag, met als gevolg dat andexanet alfa niet is geregistreerd voor het couperen van de werking van edoxaban. Andexanet alfa is eveneens niet onderzocht bij spoedingrepen en is daarom ook niet geregistreerd voor deze indicatie.

### Protrombinecomplexconcentraat bij factor Xa-remmers

Er zijn enkele niet-gerandomiseerde cohortstudies uitgevoerd naar het gebruik van PCC om de werking van een directe factor Xa-remmer te couperen. De gebruikte doses en samenstelling van de populatie verschilden waardoor het moeilijk is om de studies onderling goed te vergelijken. Breed samengevat werd PCC gedoseerd als 25 tot > 50 IE/kg<sup>15</sup>, 50 IE/kg<sup>16,17</sup>, 2000 IE<sup>18</sup> of een mediane dosis van 2000 IE.<sup>19</sup> De behandeling werd als effectief beoordeeld in 65 tot 72% van de behandelde patiënten. Daarnaast kreeg 1,2 tot 3,8% een arteriële of veneuze trombose na behandeling, één studie rapporteerde zelfs een percentage van 8%.<sup>18</sup> Percentages van overlijden lagen tussen de 0 en 23%, meestal in de periode tot 30 dagen na het optreden van de bloeding.

### Andexanet alfa versus PCC bij factor Xa-remmers

Door het ontbreken van goede vergelijkende studies kan geen voorkeur worden uitgesproken voor PCC of andexanet alfa bij een door factor Xa-remmer veroorzaakte ernstige bloeding. Om hier meer inzicht in te verkrijgen is in januari 2019 een gerandomiseerde studie gestart waarin behandeling met andexanet alfa wordt vergeleken met standaardzorg bij patiënten met een primaire hersenbloeding. De verwachte voltooiing van de studie is november 2023 (ClinicalTrials.gov: NCT03661528).

De geregistreerde kosten van een behandeling met andexanet alfa voor een patiënt van 70 kg zijn voor het

couperen van een hoge dosis DOAC € 28.800 (excl. BTW) en bij een lage dosis DOAC € 16.000 (excl. BTW). De geregistreerde kosten van PCC bij een patiënt van 70 kg met een dosering van 50 IE/kg zijn € 2.160 - € 2.954 (excl. BTW).

### Richtlijn antitrombotisch beleid

In de richtlijn 'Antitrombotisch beleid' van de Nederlandse Internisten Vereniging is begin 2021 een onderdeel toegevoegd 'Bloeding of ingreep bij DOAC's'.<sup>11</sup> Deze richtlijn vermeldt adviezen bij al dan niet levensbedreigende bloedingen en bij couperen van de werking van DOAC's bij spoedingrepen.

### Levensbedreigende bloeding

Bij levensbedreigende bloedingen bij gebruik van dabigatran kan het specifieke antidotum idarucizumab worden ingezet. Bij rivaroxaban en apixaban is er op grond van het beschikbare onderzoek geen duidelijke voorkeur uit te spreken voor andexanet alfa of PCC. Bij de behandeling van levensbedreigende bloedingen bij apixaban of rivaroxaban kan daarom zowel gekozen worden voor PCC (50 IE/kg) als het specifieke antidotum andexanet alfa. Andexanet alfa is zo goed als niet onderzocht bij edoxaban, daarom heeft hier PCC (50 IE/kg) de voorkeur.<sup>11</sup>

### Niet-levensbedreigende bloeding

Geen van de antidota is geregistreerd voor de toepassing bij niet-levensbedreigende bloedingen. Bij niet-levensbedreigende maar wel ernstige bloedingen bij gebruik van factor Xa-remmers kan worden overwogen PCC (25 IE/kg of PCC 50 IE/kg) te geven. Bij niet-levensbedreigende maar ongecontroleerde bloedingen bij gebruik van dabigatran kan worden overwogen om idarucizumab toe te passen.<sup>11</sup>

### Spoedingreep

Bij spoedingrepen is aan te raden de ingreep zo mogelijk uit te stellen gedurende tenminste één keer de duur van de halfwaardetijd van de specifieke DOAC. Indien uitstel van de spoedingreep tot een levensbedreigende situatie leidt, kan worden overwogen om bij gebruik van factor Xa-remmende DOAC's PCC (50 IE/kg) te geven. In dat geval moet tijdens de ingreep rekening worden gehouden met een aanhoudend verhoogde bloedingsneiging. Bij dabigatran kan in deze situatie worden overwogen om idarucizumab toe te passen.<sup>11</sup>

### Evaluatie juist gebruik antidota

Recent onderzoek liet zien dat de praktijk weerbarstig is. Alle idarucizumabtoedieningen in 12 Nederlandse ziekenhuizen (academisch en perifeer) werden beoordeeld op de juistheid van de indicatie. 88 patiënten werden beoordeeld, waarvan 53 met een ernstige bloeding en 35 met een spoedingreep. Bij 25 patiënten (28%) bleek bij beoordeling achteraf dat de toediening als onterecht kon worden beschouwd. Dit ging om 14 patiënten met een ingreep, welke konden worden uitgesteld gedurende 8 uur. De 11 patiënten met een bloeding hadden geen levensbedreigende of oncontroleerbare bloeding. Het grootste deel van deze bloedingen was gelokaliseerd in het maag-darmkanaal.<sup>20</sup>

## Achtergrondinformatie

### Details idarucizumab

De geregistreerde toepassing van idarucizumab luidt: "Praxbind is een specifiek antidotum voor dabigatran en is geïndiceerd bij volwassen patiënten die worden behandeld met Pradaxa (dabigatran etexilaat) wanneer het antistollingseffect van dit middel snel moet worden geneutraliseerd:

- voor spoedoperaties/dringende ingrepen
- bij een levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding."<sup>21</sup>

32 tot 33% wordt uitgescheiden met de urine, het overige deel wordt waarschijnlijk geëlimineerd via eiwitafbraak, hoofdzakelijk in de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 10,3 uur.<sup>22</sup>

Idarucizumab wordt in de koelkast bewaard en is na productie 3 jaar houdbaar. De dosis van idarucizumab is tweemaal 2,5 gram met een tussentijd van 15 minuten. De dosis kan zo nodig eenmalig worden herhaald.<sup>21</sup> De officiële prijs in Nederland is 2.520 euro (excl. BTW) voor twee flacons van 2,5 gram idarucizumab.

### Details andexanet alfa

Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) is geregistreerd "Voor volwassen patiënten die worden behandeld met een directe factor Xa-remmer (fXa-remmer) (apixaban of rivaroxaban) wanneer omkering van antistolling nodig is als gevolg van levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen."<sup>8</sup>

Andexanet alfa wordt in de koelkast bewaard en is na productie 3 jaar houdbaar.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 4 tot 7 uur en de effectieve halfwaardetijd ongeveer 1 uur.<sup>22</sup>

De toe te dienen dosis andexanet alfa is afhankelijk van de dosering apixaban of rivaroxaban en wanneer de laatste inname was. Bij een lage dosering DOAC (5 mg apixaban, 10 mg rivaroxaban of als de laatste dosis 8 uur of langer geleden is) wordt 400 mg andexanet alfa toegediend, waarna vervolgens 480 mg andexanet alfa gedurende 2 uur wordt gegeven. Bij een hoge dosering DOAC wordt aanvankelijk 800 mg toegediend, gevolgd door 960 mg andexanet alfa gedurende 2 uur.<sup>8</sup>

De officiële prijs in Nederland is 12.800 euro (excl. BTW) voor 4 flacons van 200 mg andexanet alfa per flacon.

### Details protrombinecomplexconcentraat

De registratietekst van protrombinecomplexconcentraat (Beriplex<sup>®</sup>, Cofact<sup>®</sup>, Octaplex<sup>®</sup>, Prothromplex<sup>®</sup>) vermeldt de volgende toepassing: "Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen bij verworven deficiëntie van de stollingsfactoren van het protrombinecomplex, zoals bij deficiëntie ten gevolge van een behandeling met vitamine-K-antagonisten, of in het geval van een overdosis van vitamine-K-antagonisten waarbij snelle correctie van de deficiëntie vereist is. Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen in geval van een aangeboren deficiëntie van één der vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren als er geen gezuiverde, specifieke producten met stollingsfactoren beschikbaar zijn."<sup>9</sup>

PCC wordt bewaard in de koelkast en is na productie 3 jaar houdbaar.

De dosering van PCC bij levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen is 50 IE/kg en bij niet-levensbedreigende bloedingen 25 of 50 IE/kg

De officiële prijs van PCC in Nederland varieert van 360 euro (excl. BTW) voor 600 IE tot 211 euro (excl. BTW) voor 250 IE.

## Aantal gebruikers van antidota en protrombinecomplex in 2020

**Tabel 2. Aantal gebruikers van antidota en protrombinecomplex in Nederland in 2020**

	Aantal gebruikers in 2020	Kosten per gebruiker (€)
Idarucizumab (Praxbind®)	186	2.471
Andexanet alfa (Ondexxya®)	36	18.519
Protrombinecomplex	5.266	764

Bron: GIP-databank ZIN, dure intramurale geneesmiddelen, geraadpleegd 16-7-2021 (voorlopige cijfers Zvw)

## Nieuwe ontwikkelingen

Naast de reeds geregistreerde specifieke antidota voor de direct werkende trombine en factor Xa-remmers zijn er ook andere middelen in (pre)klinische ontwikkeling.

### Ciraparantag

Ciraparantag (aripazine, PER 977) is een synthetisch molecuul dat aan ongefractioneerd heparine, laag-molecuulgewicht heparine, dabigatran en de factor Xa-remmen- de DOAC's bindt. Hierdoor wordt de interactie van deze anticoagulantia met stollingsfactoren verhinderd en kan de normale stollingsactiviteit hersteld worden<sup>23</sup>. Dit middel is in klinische ontwikkeling en in 2019 zijn een serie fase 2-studies afgerond waarin het effect van ciraparantag op antistolling door middel van apixaban of rivaroxaban bij gezonde vrijwilligers is getest (ClinicalTrials.gov: NCT03172910, NCT03288454).

### Factor Xa zonder Gla-domein in complex met $\alpha$ 2-macroglobuline

In deze recombinante variant van humaan factor Xa is, net als in andexanet alfa, het Gla-domein afwezig. Ook bevindt deze variant zich in complex met  $\alpha$ 2-macroglobuline, een natuurlijke remmer van humaan factor Xa dat fungeert als een moleculaire val. Hierdoor kan dit 'ingeklemd' humaan factor Xa geen interacties aangaan met zijn natuurlijke bindingspartners, maar wel met rivaroxaban en apixaban. Deze middelen worden op deze manier weggevangen uit de circulatie.<sup>24</sup> Recombinant factor Xa is in een preklinisch stadium van ontwikkeling.

### Factor Xa-Ile16Leu

In deze recombinante humane factor Xa-variant is het katalytische, actieve deel van factor Xa niet optimaal gevormd door vervanging van een aminozuur isoleucine door een leucine. Hierdoor binden de directe factor Xa-remmers minder goed aan deze factor Xa-variant. Wanneer geactiveerd stollingsfactor V, de cofactor van

factor Xa, aanwezig is door het initiëren van de stolling kan FXa-Ile16Leu de vorming van trombine bevorderen en zo het antistollende effect van de DOAC's antagoneren.<sup>25</sup> Klinische studies hebben aangetoond dat FXa-Ile16Leu veilig toegediend kan worden aan gezonde vrijwilligers.<sup>26</sup>

### De 99-loop factor X-variant

In deze recombinante humane factor X-variant is een deel van de aminozuren in de zogenaamde '99-loop' van humaan factor X uitgewisseld voor een reeks aminozuren uit factor X afkomstig van het gif van de Australische bruine slang *Pseudonaja textilis*.<sup>27</sup> Deze variant bindt minder goed aan de factor Xa-remmers dan de in het lichaam aanwezige factor Xa. De recombinant versie kan daardoor de stolling zelfs in aanwezigheid van de factor Xa-remmers op gang brengen. Dit middel is in preklinische ontwikkeling.

### Phe174-FX-varianten

In deze recombinante humane factor X-variant is een fenylalanine vervangen door een ander aminozuur. Ook deze variant bindt minder goed aan de factor Xa-remmers dan de in het lichaam aanwezige factor X en kan daardoor de stolling op gang brengen.<sup>28</sup> Dit middel is in preklinische ontwikkeling.

## Onderzoeksdetails

### RE-VERSE AD<sup>12</sup>

**Onderzoeksnaam:** Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD) studie

**Opzet:** multicenter, open label, single arm cohort-onderzoek. 173 deelnemende centra in 39 landen, waarvan de meeste inclusies in Europa, Noord Amerika en Oceanië hebben plaatsgevonden

**Inclusiecriteria:** patiënten van 18 jaar of ouder die werden behandeld met dabigatran. Daarnaast had de patiënt een oncontroleerbare, levensbedreigende bloeding (deel A) of moest de patiënt een spoedingreep ondergaan die niet gedurende 8 uur kon worden uitgesteld (deel B)

**Interventie:** 5 gram idarucizumab (toegediend als 2x2,5 gram toegediend maximaal 15 minuten uit elkaar). Een tweede dosis van 5 gram kon worden toegediend bij continueren van de bloeding of aanwijzingen van een blijvend antistollend effect

**Eindpunten en looptijd:** primaire eindpunt was het maximale percentage couperen van het antistollingseffect van dabigatran binnen 4 uur na toediening uitgedrukt als de 'diluted thrombin time' of de 'ecarin clotting time'. Secundaire uitkomsten waren voor deel A (bloedingen) de omvang van de bloeding, en hemodynamische stabiliteit (tot 24 uur na toediening). Voor deel B (ingrepen): periprocedurele hemostase, tromboses en overlijden tot 90 dagen na toediening

**Beoogd patiëntenaantal en power:** initieel gepland om 200-300 patiënten te includeren gebaseerd op praktische redenen. Later is dit bijge-

steld naar aanleiding van 'regulatory feedback' en praktische redenen

**Aantal geïncludeerde patiënten:** 503 patiënten, waarvan 301 in deel A en 202 in deel B

**Trialregistratie:** [clinicaltrials.gov: NCT02104947](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02104947)

**Financiering:** door registratiehouder

**Belangenverstrengeling:** 20 van de 21 auteurs

#### ANNEXA-4<sup>14</sup>

**Onderzoeksnaam:** The Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors (ANNEXA-4) studie

**Opzet:** multicenter, open label, single arm cohortonderzoek. 63 deelnemende centra allen in Noord Amerika en Europa

**Inclusiecriteria:** 18 jaar of ouder met een acute majeure bloeding waarnaast de afgelopen 18 uur rivaroxaban, apixaban, edoxaban of enoxaparine was toegediend

**Belangrijke exclusiecriteria:** geplande ingreep binnen 12 uur na toedienen andexanet alfa, intracraniale bloeding met een 'Glasgow Coma Scale' van 7 of minder, geschat hematoom volume van 60 ml of meer, trombose in de afgelopen 2 weken of een verwachte overleving van minder dan een maand

**Interventie:** andexanet alfa (bolus 15-30 minuten gevolgd door infuus van 2 uur). Doses hingen af van de factor Xa-remmer en de tijd van de laatste

toediening. Een kleine aanpassing is gedaan in amendement 4 van het protocol

**Eindpunten en looptijd:** primaire eindpunt is percentage verandering van de anti-Xa-activiteit na toediening van andexanet alfa en hemostatische effectiviteit vastgesteld door een onafhankelijke commissie. Tijdens de studie zijn primaire uitkomsten nog licht aangepast. Veiligheidsuitkomsten waren overlijden, trombose, antilichamen tegen andexanet alfa of factor X of Xa. Uitkomsten werden gemeten gedurende 30 dagen

**Beoogd patiëntenaantal en power:** initieel 250 patiënten gepland (power 80%, goede hemostatische effectiviteit van 50% of meer). Het patiëntenaantal is middels een amendement aangepast naar 350 patiënten om genoeg patiënten te includeren van iedere factor Xa-remmer en om minstens 120 patiënten met een intracraniale bloeding te includeren

**Aantal geïncludeerde patiënten:** 352 patiënten

**Trialregistratie:** [clinicaltrials.gov: NCT03661528](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03661528)

**Financiering:** door registratiehouder

**Belangenverstrengeling:** 21 van de 29 auteurs

#### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

#### Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

#### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

#### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 - 727 17 17  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

#### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629