

Folia Pharmacotherapeutica januari 2021

Goed om te weten

COVID-19: over ivermectine, vitamine D en remdesivir: bewezen nut? (update 22/12: NICE-guideline over vitamine D en COVID-19)

Ivermectine: onbewezen claims van werkzaamheid

Het BCFI ontving berichten over gebruik in de ambulante praktijk van **ivermectine per os** bij patiënten met COVID-19. Ivermectine is een antiparasitair middel dat per os gebruikt wordt bij onder andere schurft [ivermectine is in België niet beschikbaar voor orale toediening, enkel als crème]. De claim dat ivermectine per os werkzaam zou zijn bij COVID-19 berust op **geen enkele klinische evidentie**. Er werd *in vitro* een antiviraal effect gezien bij concentraties die veel hoger zijn dan de plasmaconcentraties die men vindt na gebruik per os van ivermectine voor behandeling van bepaalde parasitaire aandoeningen. Daarenboven is een *in vitro* effect hoogstens hypothese-genererend, en laat het geen uitspraak toe over een klinisch effect. Gebruik van ivermectine kan gepaard gaan met **ernstige ongewenste effecten** (bv. ernstige huidreacties, levertoxiciteit).¹

Vitamine D: onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen (update 22/12: NICE guideline over vitamine D en COVID-19)

Er leeft veel interesse voor het toedienen van vitamine D, preventief tegen COVID-19 of curatief bij patiënten met COVID-19. Er zijn op dit ogenblik evenwel geen degelijke studies die dergelijke toepassingen onderbouwen.

De rationale voor het gebruik van vitamine D is vooral gebaseerd op mogelijke immunomodulatorische effecten van vitamine D, op suggesties (doch onvoldoende bewijzen) dat vitamine D-suppletie beschermt tegen acute luchtweginfecties, en op onderzoeken die een verband suggereren tussen vitamine D-deficiëntie en COVID-19; of dit verband "causaal" is, is echter niet aangetoond. Observationale en interventionele studies zijn lopende om dit te bestuderen.

De kleinschalige pilootstudie die suggereert dat vitamine D-suppletie bij gehospitaliseerde COVID-19-patiënten het risico van opname in een intensieve zorgafdeling vermindert, heeft een te zwakke bewijskracht, en laat geen conclusies toe.² Op dit ogenblik zijn er **onvoldoende gegevens om het gebruik van vitamine D aan of af te raden in de behandeling of preventie van patiënten met COVID-19**.

In een NICE guideline (17/12/20)³ over vitamine D en COVID-19 is het besluit dat vitamine D suppletie niet moet aangeboden worden met als enig doel de preventie of behandeling van COVID-19 (tenzij in klinische-studieverband). Wel wordt vitamine D-suppletie sterk aanbevolen bij personen met (risico van) vitamine D-tekort. De auteurs van de NICE guideline erkennen dat een lage vitamine D-concentratie geassocieerd is met ernstiger verloop van COVID 19. Ze stellen evenwel duidelijk dat het onmogelijk is om te bevestigen dat dit een causale associatie is, aangezien veel risicofactoren voor ernstige COVID-19 ook risicofactoren zijn voor een lage vitamine D-concentratie.

Vooralsnog blijven de klassieke aanbevelingen voor vitamine D-suppletie gelden. **Suppletie wordt aangeraden bij patiënten met (risico van) vitamine D-tekort:** vooral ouderen (zeker wanneer ze in een instelling verblijven), maar ook zwangere vrouwen (vooral vrouwen met een donkere huidskleur) en sommige kinderen (zie Repertorium 14.2.1.2.). Vitamine D-suppletie bij geïnstitutionaliseerde ouderen is steeds verantwoord. **In deze COVID-19 pandemie kan de drempel naar voorschrijven van vitamine D bij ouderen met vermoeden van chronisch tekort aan vitamine D laag gehouden worden, mits toediening van beperkte doses (calcifediol of colecalciferol 800 IE per dag).**

Remdesivir: waarom beveelt de WGO aan om het niet te gebruiken?

De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) beveelt aan om het antivirale middel remdesivir* **niet te gebruiken bij patiënten met COVID-19, ongeacht de ernst van hun ziekte**.³ De WGO labelt deze aanbeveling als "*conditional*", gebaseerd op *low certainty evidence*. De aanbeveling is gebaseerd op een systematische review en netwerk meta-analyse van 4 gerandomiseerde studies bij in totaal 7.333 gehospitaliseerde patiënten met uiteenlopende ernst van COVID-19 (met als grootste studies de WHO

SOLIDARITY-studie en de ACTT-1-studie). De auteurs van het WGO-rapport besluiten dat er **teveel onzekerheden zijn en een gebrek aan evidentie dat remdesivir klinische belangrijke uitkomsten zoals mortaliteit of nood voor kunstmatige beademing, gunstig beïnvloedt**. De vraag of remdesivir in bepaalde subgroepen COVID-19 patiënten wel een gunstig heeft of juist gevaarlijk is, blijft onbeantwoord. De gerandomiseerde studies tonen geen ernstige ongewenste effecten, maar de studies zijn te kleinschalig om zeldzame ongewenste effecten te detecteren. De auteurs van het WGO-rapport zijn daarenboven bezorgd dat remdesivir, dat een hoge kostprijs geeft, de aandacht en de financiële middelen kan afleiden van de best mogelijke ondersteunende zorg en van behandeling met corticosteroiden bij ernstige COVID-19.

* Aan remdesivir (Veklury®) werd in juni 2020 een “*conditional marketing authorization*” toegekend door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA, met als indicatie de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten met pneumonie en nood voor zuurstof. De vergunning is gebaseerd op een gunstig effect van remdesivir op de tijd tot herstel ten opzichte van placebo bij ernstige zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten in de ACTT-1-studie.⁴ In de Belgische aanbevelingen (Sciensano, versie 01/12/20)⁵ wordt aan remdesivir een beperkte plaats toegekend bij kritisch zieke COVID-19-patiënten.

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. <https://swab.nl/nl/covid-19> (zoekterm: ivermectine); <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions> (zoekterm: ivermectin); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>
2. <https://swab.nl/nl/covid-19> (zoekterm: vitamine D); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-d/>; <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2629>; <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages> (29/06/20, met “*medicines evidence commentary on vitamin D supplementation for preventing intensive care admission in people with COVID-19 associated pneumonia*” van 28/09/20); pilootstudie via [deze link](#); NICE: COVID-19 rapid guideline: vitamin D, NICE guideline [NG197], 17/12/20, via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>
3. Therapeutics and COVID-19: living guideline. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1. Via <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>. Zie ook BMJ 2020; 370:m3379 (doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>)
4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> en <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>
5. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 15, 1 december 2020. Via https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.