

Positief advies (evidence-based voordeel en aanvaardbaar veiligheidsprofiel)

Symptomatische behandeling met paracetamol (normale dosering); NSAID alleen indien echt nodig
Preventief gebruik van heparine met laag moleculair gewicht voor bedlegerige patiënten (aanbevolen indien tromboserisicofactoren, te overwegen indien dit niet het geval is)

Zwak positief advies voor geselecteerde patiënten, in een gecontroleerde ambulante omgeving

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) → ENKEL voor **ernstig immuungecompromiteerde** patiënten* *Definitie: pag. 2
→ ZONDER contra-indicatie (geneesmiddeleninteracties)
→ Start zo snel mogelijk en binnen de 5 dagen na de eerste symptomen

Molnupiravir (Lagevrio®) → GEBRUIK BEPERKT **tot bewoners met een verhoogd risico op ernstige COVID-19* bij uitbraken in woonzorgcentra**
→ **UITZONDERLIJK GEBRUIK bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten*** in geval **behandeling met Paxlovid® of Veklury® niet kan, bv. bij ernstig nierfalen**
→ Start zo snel mogelijk en binnen de 5 dagen na de eerste symptomen

Zwak positief advies voor geselecteerde patiënten, vereist toediening in het ziekenhuis

Remdesivir (Veklury®) → ENKEL voor patiënten met een **zeer hoog risico** op ernstige COVID-19* *Definitie: pag. 2
→ Start zo snel mogelijk en binnen de 7 dagen na de eerste symptomen
→ IV toediening één keer per dag op 3 opeenvolgende dagen

Sotrovimab (Xevudy®) → ENKEL voor patiënten met een **zeer hoog risico** op ernstige COVID-19*
→ Start zo snel mogelijk en binnen de 5 dagen na de eerste symptomen
→ IV toediening éénmalig
→ De BA.2 Omicron variant is resistent

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) → ALLEEN VOOR PRE-BLOOTSTELLING PROFYLAXIS
→ ALLEEN voor **ernstig immuungecompromiteerde*** patiënten met een laag of afwezig immuun-antwoord na het aanbevolen vaccinatieschema
→ Eenmalige toediening van 2 IM-injecties, één in elke bil

Onvoldoende bewijs om een advies te formuleren voor het gebruik als COVID-19 behandeling

Inhalatiecorticosteroïden → Geval per geval te overwegen als symptomatische behandeling bij de goed geïnformeerde patiënt
→ Een lopende behandeling kan veilig worden voortgezet (bv. astma)

Vitamine D
Zinc

Advies tegen (geen evidence-based voordeel en een mogelijk / aangetoond nadeel)

Colchicine Azithromycine Chloroquine & Hydroxychloroquine Lopinavir/Ritonavir

Buiten de scope omdat ENKEL voor gehospitaliseerde patiënten of patiënten die O₂ nodig hebben (ernstige COVID-19)

Orale corticosteroïden → ENKEL voor patiënten die supplementaire O₂ nodig hebben (ernstige COVID-19)
Inhibitoren van IL-1 zoals anakinra (Kineret®) of IL-6
Inhibitoren van Janus Kinase

Alleen te gebruiken in klinische studies

Fluvoxamine Ivermectin** Anti-androgenen: Dutasteride/Proxalutamide** Camostat** Favipiravir**

** Niet op de Belgische markt

Het beschikbare bewijs rond COVID-19 molecules groeit snel!

De geldigheid van deze leidraad (versie 01/08/2022) wordt regelmatig opnieuw geëvalueerd.

Voor de meest recente versie en het volledige rapport, zie [HIER](#). Hieronder volgt een samenvatting van het bewijs.

Deze leidraad is gebaseerd op een snelle pragmatische beoordeling van het bewijs voor elke molecule, gevolgd door een raadpleging van experts (de Task Force COVID Therapeutics en een groep van huisartsen) voor de aanvulling, aanpassing en definitieve goedkeuring.

De molecules worden aangeraden of ontraden op basis van het beste huidige bewijs (d.w.z. gerandomiseerde klinische studies) en klinisch relevante uitkomsten voor patiënten (bijv. duur van de symptomen, ziekenhuisopname, opname intensieve zorgen, mortaliteit). Het advies zal per molecule worden aangepast in functie van de evolutie van de epidemie en het type van de circulerende varianten.

Vaccinaties worden niet besproken in dit document.

Definities

Niet-ernstige infecties = asymptomatisch, mild of matig ziekteverloop inclusief met klinische milde symptomen van longontsteking, maar zonder tekenen van een ernstige longontsteking. Volgens de [WGO-definitie](#) is een **ernstige infectie gedefinieerd door klinische tekenen van longontsteking (koorts, hoest, dyspneu) plus een van de volgende: ademhalingsfrequentie >30 keer/minuut; ernstige ademnood; of SpO2 <90% zonder toegediende zuurstof**. Er bestaat bovendien een [beslischulp](#) voor intensieve thuiszorg voor patiënten met zorgwekkende COVID-19 in geval van verzadiging van de ziekenhuizen.

Symptomen van COVID-19, volgens de [Sciensano-definitie](#) van "mogelijk geval" =

- ten minste één van de volgende acute symptomen zonder andere duidelijke oorzaak: hoest; dyspneu; pijn op de borst; acute anosmie of dysgeusie;
- OF minstens twee van de volgende symptomen zonder andere duidelijke oorzaak: koorts; spierpijn; vermoeidheid; rhinitis; keelpijn; hoofdpijn; anorexia; waterige diarree; acute verwardheid; plotselinge val;
- OF een verergering van chronische respiratoire symptomen (COPD, astma, chronische hoest...), zonder andere duidelijke oorzaak.

Ernstig immuungecompromitteerde patiënten = patiënten met minstens één kenmerk of onderliggende aandoening:

- Hematologische maligniteit;
- Soliede tumor die behandeld wordt met een cytotoxische behandeling;
- Orgaantransplantatie of stamceltransplantatie;
- B-cel reducerende behandeling gedurende het voorafgaande jaar (bv. rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab);
- Primaire immuundeficiëntie;
- HIV-infectie met CD4 <200/mm3 en/of een detecteerbare virale lading;
- CAR-T cel behandeling (Chimeric antigen receptor T cells);
- Behandeling met immunosuppressiva zoals antiproliferatieve middelen (azathioprine, cyclofosfamide, mycophenolate mofetil), calcineurine inhibitoren (tacrolimus, cyclosporine, enz.), CTLA-4 agonisten (abatacept), JAK inhibitoren (baricitinib, ruxitinib, tofacitinib, enz.);
- **Langdurige behandeling met hoge dosis corticosteroïden (meer dan 20mg prednisolone of equivalent per dag) of methotrexaat (meer dan 20mg per week).**
- Hemodialyse en peritoneale dialyse.

Patiënten met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 = patiënten met minstens één kenmerk of onderliggende aandoening:

- Leeftijd > 60 jaar;
- Actieve kanker;
- Chronische nieraandoening;
- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) met afwijkende spirometrie waarden;
- Obesitas (body-mass index ≥30);
- Ernstige hartaandoening (hartfalen, symptomatische coronaire arteriële aandoening, of cardiomyopathie);
- Type 1 and 2 diabetes mellitus;
- Personen die immunosuppressieve medicatie nemen;
- Chronisch leverfalen, cirrose.

Patiënten met een zeer hoog risico op ernstige COVID-19 = ernstig immuungecompromitteerde patiënten of met accumulatie van risicofactoren.

Positief advies (evidence-based voordeel en aanvaardbaar veiligheidsprofiel)

Symptomatische behandeling: Het gebruik van "symptomatische therapieën" (d.w.z. tegen koorts, pijn, hoest) moet worden overwogen naar gelang van de klachten van de individuele patiënt.

Tromboprofylaxe: Voor bedlegerige patiënten, worden heparines met laag moleculair gewicht bv. enoxaparine in een dosis van 50 IE anti-Xa/kg eenmaal daags gedurende 2 weken, aanbevolen voor degenen met een tromboserisico en te overwegen voor degenen zonder tromboserisicofactoren. Bij zwangere vrouwen met COVID-19, hoge koorts en immobilisatie wordt preventieve antistolling geadviseerd. Patiënten op antistolling moeten hun behandeling voortzetten; de nierfunctie moet tijdens de ziekte worden gecontroleerd. Het algoritme ontwikkeld door de Belgische Vereniging voor Trombose en Hemostase staat [online](#).¹

Zwak positief advies voor geselecteerde patiënten, in een gecontroleerde ambulante omgeving

Orale antivirale middelen worden door de overheid aangekocht op basis van het advies van de Task Force COVID Therapeutics. Voor nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™) en molnupiravir (Lagevrio®) was het advies om deze moleculen op een gecontroleerde manier te introduceren (meer details beschikbaar [hier](#)). Dit omdat de klinische gegevens tot nu toe gebaseerd waren op een niet-gevaccineerde populatie met zeer weinig oudere patiënten en de infecties met een andere variant dan de huidige Omicron-variant.

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™): Antivirale therapie. Goedgekeurd door EMA.² Gebaseerd op de EPIC-HR fase 3 studie waarin vroege therapie (≤5 dagen na het begin van de symptomen) met 300 mg nirmatrelvir (twee tabletten van 150 mg) en 100 mg ritonavir (een tablet van 100 mg), allemaal samen oraal ingenomen om de 12 uur gedurende 5 dagen versus placebo werd onderzocht.³ Populatie: 2246 patiënten met risico op ernstige ziekteprogressie (belangrijkste factor = obesitas, gemiddelde leeftijd ca. 45 jaar); geen vaccinatie, geen Omicron. Resultaten: vermindering van ziekenhuisopnames of overlijden (tot dag 28) van 6.3% tot 0.8%, dus -5.6% (95%CI: -7.2%, -4.0%); Number Needed to Treat (NNT): 18 risicopatiënten moeten worden behandeld om EEN ziekenhuisopname of overlijden te voorkomen (95%CI: 14 tot 25). Er blijven echter onzekerheden bestaan over de reële doeltreffendheid (bijv. bij gevaccineerde patiënten). De medicatie-interacties zijn talrijk en moeten per patiënt geïdentificeerd worden voor de start van de behandeling (zie bijv. de Liverpool Universiteit website [covid19-druginteractions.org](#)⁴). Er lopen momenteel nog twee andere studies: de EPIC-SR (vergelijkbare methoden als EPIC-HR) bij ambulante patiënten zonder verhoogd risico op ernstige COVID-19 en de EPIC-PEP bij postexpositieprofylaxe voor volwassen gezinscontacten. Paxlovid mag niet toegediend worden bij jongeren onder de 18 jaar. Er is onvoldoende informatie beschikbaar om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

! In België, beschrijft de **Nirmatrelvir+Ritonavir (Paxlovid™)** [standard operating procedure](#) het gebruik in ambulante patiënten. De huisarts van de patiënt is verantwoordelijk voor: het controleren of de patiënt contact heeft opgenomen met de behandelend specialist om de voorschrijven en de behandeling te starten; het controleren of er geen contra-indicaties zijn (bijv. interacties tussen geneesmiddelen); het communiceren met de behandelend specialist en het regelen van de follow-up en het monitoren van de bijwerkingen zodra Paxlovid is gestart.

Paxlovid™ is momenteel voorbehouden voor de behandeling van patiënten die voldoen aan alle volgende voorwaarden:

- Ernstig immuungecompromitteerde (zie kader Definities);
- Symptomen van COVID-19 (zie kader Definities) sinds minder dan **5 dagen**;
- Gediagnosticeerd met COVID-19 door moleculaire (RT-PCR) of antigene test (snelle ag-test of laboratoriumantigeentest).

Molnupiravir (Lagevrio®): Antivirale therapie. Geen goedkeuring EMA, wel een advies over vroegtijdige toegang voor de patiënt.⁵ Gebaseerd op de MOVE-OUT fase 3-trial waarin vroege therapie (≤5 dagen na het begin van de symptomen) met 4 orale capsules van 200 mg (om de 12 uur gedurende 5 dagen) molnupiravir versus placebo werd onderzocht.⁶ Populatie: 1433 patiënten met risico op ernstige ziekteprogressie (belangrijkste factor = obesitas, gemiddelde leeftijd ca. 40 jaar); geen vaccinatie; geen Omicron. Resultaten: reductie van ziekenhuisopname en overlijden binnen de 29 dagen van 9.7% naar 6.8%, dus -3.0% (95%CI: -5.9%, -0.1%); NNT: 34 risicopatiënten moeten worden behandeld om EEN ziekenhuisopname of overlijden te voorkomen (95%CI: 17 tot 1000). Molnupiravir mag niet gebruikt worden bij min 18-jarigen en tijdens zwangerschap (bezorgdheid over mutageniteit op lange termijn).

! In België is het gebruik van **molnupiravir (Lagevrio®)** beperkt tot ~~één RCT bij niet-gehospitaliseerde patiënten (DAWN-Antivirals studie)~~ en tot bewoners met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 bij uitbraken in woonzorgcentra als aan een aantal criteria wordt voldaan zoals beschreven in de [standard operating procedure](#):

- Minstens één kenmerk of onderliggende aandoening geassocieerd met een verhoogd risico op een ernstige vorm van COVID-19 (zie kader Definities);
- Symptomen van COVID-19 (zie kader Definities) sinds minder dan 5 dagen;
- Gediagnosticeerd met COVID-19 door moleculaire (RT-PCR) of antigene test (snelle ag-test of laboratoriumantigeentest).
- In het kader van een COVID-19 uitbraak in een woonzorgcentrum. Een uitbraak wordt gedefinieerd als 2 of meer besmettingen bij residenten, waarbij er een verband bestaat tussen de gevallen in tijd en/of ruimte.

Er zijn speciale voorzorgen bij gebruik: slikstoornissen en nier- en leverfunctiestoornis.

De distributie van het geneesmiddel kan 24 - 48 uur in beslag nemen.

Molnupiravir mag uitzonderlijk gebruikt worden voor de **ernstig immuungecompromitteerde patiënt die niet in aanmerking komt voor Paxlovid® of Veklury®, bv. bij ernstig nierfalen** (conditionele aanbeveling, bewijs van lage kwaliteit).

Zwak positief advies voor geselecteerde patiënten, vereist **toediening in het ziekenhuis**

Remdesivir (Veklury®): Antivirale therapie. Gebaseerd op de voortijdig afgesloten (voor administratieve redenen) PINETREE trial die vroege therapie (≤ 7 dagen met ten minste één aanhoudend symptoom) met IV (200 mg dag 1 & 100 mg dagen 2&3) remdesivir versus placebo onderzocht.⁷ Populatie: 562 patiënten met ten minste één reeds bestaande risicofactor voor progressie naar ernstige COVID-19; geen vaccinatie; geen zuurstofbehoefte bij randomisatie. Resultaten: absolute risicoreductie van COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of "all-cause mortaliteit" van 5.3% tot 0.7%, dus -4.6% (95%CI: -1.8% tot -7.5%); NNT: 22 risicopatiënten moeten worden behandeld om EEN ziekenhuisopname of overlijden te voorkomen (95%CI: 14 tot 56). Deze resultaten (bewijs van matige kwaliteit) ondersteunen het gebruik van antivirale behandelingen zeer vroeg in het verloop van de ziekte. Er is onvoldoende informatie beschikbaar om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

! In België wordt **remdesivir (Veklury®)** alleen in uitzonderlijke omstandigheden overwogen. De indicatie is voor niet-gehospitaliseerde patiënten met een zeer hoog risico op progressie naar een ernstige vorm van COVID-19, zoals ernstige immuungecompromitteerde patiënten, of patiënten met een combinatie van verschillende risicofactoren (zie kader Definities). Het wordt toegediend via een infuus IV, eenmaal daags, gedurende 3 opeenvolgende dagen.

Sotrovimab (Xevudy®): Monoklonale antistof. Gebaseerd op de COMET-ICE fase 3-studie waarin een eenmalige 500 mg infusie van sotrovimab versus placebo werd onderzocht.⁸ Populatie: 1057 risicopatiënten (belangrijkste factoren = 63% obesitas, 20% >65 jaar, 22% diabetes), geen vaccinatie, geen Omicron. Resultaten: vermindering van ziekenhuisopnames of overlijden tot dag 29 van 5.6% tot 1%, dus -4.5% (95%CI: -6.7%, -2.4%); NNT: 22 risicopatiënten moeten worden behandeld om EEN ziekenhuisopname te voorkomen (95%CI: 15 tot 42). In-vitro gegevens wijzen op een residuele maar verminderde neutralisatie van de Omicron variant BA.1 maar geen activiteit tegen BA.2. Zwangerschap is geen contra-indicatie voor het toedienen van sotrovimab maar moet voor elke patiënt apart bekeken worden.

! In België kan sotrovimab (Xevudy®) alleen worden toegediend in de ziekenhuisomgeving (enkelvoudige intraveneuze infusie) voor patiënten met een zeer hoog risico op progressie naar een ernstige vorm van COVID-19, zoals ernstige immuungecompromitteerde patiënten (zie kader Definities), of patiënten met een combinatie van verschillende risicofactoren (zie p.54 in versie 28 van de « Interim clinical guidance»). Momenteel is de indicatie beperkt wegens vanwege het gebrek aan werkzaamheid (in-vitro neutralisatie) tegen de predominante Omicron variant BA.2.

Tixagevimab /cilgavimab (Evusheld®): Twee monoklonale antilichamen. Goedgekeurd door EMA voor **pre-exposure profylaxe en niet voor behandeling**. Advies gebaseerd op de PROVENT fase 3-studie.⁹ Eenmalige dosis van 300mg AZD7442 (een IM-injectie van tixagevimab 150mg/1.5ml in de ene bilspier en een IM-injectie van cilgavimab 150mg/1.5ml in de andere) vergeleken met placebo. Populatie: 5172 patiënten van wie werd verwacht dat ze een inadequate respons zouden hebben op SARS-CoV2 vaccinatie. Geen vaccinatie, geen Omicron. Resultaten: 77% relatieve risicoreductie voor het ontwikkelen van symptomatische COVID-19 vergeleken met placebo (0.23% vs.0.98%). NNT: 133 (95%CI: 81 - 388) gebaseerd op een absolute risicoreductie van 0.75% (95% CI: 0.26% - 1.24%). **Een lagere in vitro neutralisatie door Evusheld wordt gezien voor B2 en BA4/5.**

! In België wordt **Evusheld®** gegeven bij profylaxe in het ziekenhuis (eenmalige toediening van 2 intramusculaire injecties) ten minste 15 dagen na een SARS-CoV2 boostervaccinatie. Het is **UITSLUITEND** geïndiceerd voor ernstig immuungecompromitteerde patiënten (zie kader Definities) en laag of niet-reagerend na een volledig vaccinatieschema (anti-S antilichamen <260 BAU/mL).

Indien de patiënt immunosuppressief blijft, zal later een nieuwe dosis Evusheld® overwogen worden (interval te bepalen door Task Force). Als de patiënt onder behandeling met Evusheld een COVID-19 infectie ontwikkelt, wordt aanbevolen de infectie te documenteren in samenwerking met het Nationaal Referentiecentrum van UZ Leuven.

Onvoldoende bewijs om een advies te formuleren voor het gebruik als COVID-19 behandeling

Inhalatiecorticosteroiden: Gebaseerd op de UK PRINCIPLE studie waarin vroege therapie (≤ 14 dagen na het begin van de symptomen) met 2x800 µg geïnhaleerde **budesonide turbobaler gedurende 14 dagen + gebruikelijke zorg** versus gebruikelijke zorg werd onderzocht.¹⁰ Populatie: 787 met budesonide en 1069 met gebruikelijke zorg, verdachte of PCR-bevestigde COVID-19 ambulante patiënten van 65+ of 50+ jaar met comorbiditeiten (hoge bloeddruk 44%, diabetes 20%, ACE-remmers 22%, astma of COPD 11%, hartproblemen 15%). Resultaten: vermindering van de hersteltijd met 3 dagen; geen duidelijke vermindering van het gebruik van dringende medische zorg, ziekenhuisopname, of overlijden. De behandeling werd veilig geacht. Volgens het [BCFI](#) is er geen voldoende bewijs om systematisch gebruik bij ambulante patiënten, inclusief 65+ of patiënten met een hoger risico, te ondersteunen. Individueel gebruik voor symptomatische verlichting kan met de patiënt worden besproken.¹¹

Drie studies over geïnhaleerde **ciclesonide** (niet op de Belgische markt) toonden onvoldoende bewijs om gebruik aan te bevelen.^{12, 13}

Vitamine D: Er is momenteel een gebrek aan bewijs voor vitamine D-suppletie rond het voorkomen of behandelen van COVID-19 in de ambulante patiënten. Slechts één RCT van lage kwaliteit en geringe omvang werd uitgevoerd bij ambulante patiënten en deze rapporteerde alleen over virale lading en ontstekingsfactoren.¹⁵ In de komende maanden zal waarschijnlijk nieuw bewijs naar voren komen, aangezien er 15 lopende onderzoeken zijn naar de werkzaamheid van vitamine D-supplementen bij COVID-19 patiënten en 13 voltooide onderzoeken zonder gepubliceerde resultaten werden geïdentificeerd in het Clinicaltrials.gov register (op 07/04/2022). Voorlopig wordt geadviseerd de gebruikelijke algemene aanbevelingen over vitamine D-supplementen te volgen (bijv. de [Folia Pharmacotherapeutica](#) en het advies 9620 van de [Hoge Gezondheidsraad](#)).

Zink: Er is momenteel een gebrek aan bewijs voor zink-suppletie rond het voorkomen of behandelen van COVID-19 in de ambulante patiënten. Onlangs werd een meta-analyse gepubliceerd over het effect van zinksupplementen op de mortaliteit bij met SARS-CoV-2 besmette patiënten.¹⁶ De auteur concludeert dat zinksupplementatie kan leiden tot een significante vermindering van het sterftecijfer (OR=0.57; 95%CI: 0.43 - 0.77). Dit resultaat moet echter met uiterste voorzichtigheid worden bekeken vanwege de vele tekortkomingen van dat literatuuroverzicht (bv. alleen zoeken in MEDLINE en Google Scholar; publicatieselectie en gegevensextractie gedaan door slechts één auteur; zoekstrategie en tabel van uitgesloten studies niet verstrekt...). De resultaten zijn voornamelijk gebaseerd op twee observationele studies (>90% gewicht in de meta-analyse). Er werd geen effect gezien in de enige kleine open-label RCT die de voordelen van alleen zinksupplementen op de duur van symptomen bij ambulante COVID-19-patiënten onderzocht.¹⁷ Over het geheel genomen kan de kwaliteit van het bewijs als zeer laag worden beoordeeld.

In de komende maanden zal waarschijnlijk nieuw bewijsmateriaal naar voren komen; op het [ICTRP Search Portal \(who.int\)](#) werden meerdere lopende studies geïdentificeerd. Voorlopig wordt geadviseerd de gebruikelijke algemene aanbevelingen over zink-supplementen te volgen (bijv. het advies 9620 van de [Hoge Gezondheidsraad](#)).

Advies tegen (geen evidence-based voordeel en een mogelijk / aangetoond nadeel)

Colchicine: Gebaseerd op twee vroegtijdig gestopte studies (COLCORONA logistieke redenen en PRINCIPLE wegens gebrek aan werkzaamheid): COLCORONA trial¹⁸ met vroege behandeling (binnen 24 uur na diagnose) colchicine (0,5 mg 2x/d (3 dagen); 1x/d (27 dagen) bij patiënten ≥ 40 jaar met risicofactoren) en PRINCIPLE trial¹⁹ met colchicine (0,5 mg 1x/d (14 dagen) bij patiënten ≥ 65 jaar, of ≥ 18 jaar met comorbiditeiten OF kortademigheid (symptomen ≤ 14 dagen). Resultaten: geen effect gevonden op het tijdsinterval tot eerste zelf-gerapporteerde herstel, ziekenhuisopname of overlijden; bewijs van bijwerkingen (vooral gastro-intestinaal).

Azitromycine: Gebaseerd op een Cochrane systematische review bij ambulante patiënten (3 RCT's) en één aanvullende recentere RCT die wegens gebrek aan werkzaamheid werd stopgezet (lage kwaliteit van bewijs).^{20, 21} Resultaten: er werd geen verschil gevonden in "all-cause mortaliteit" op dag 28, ziekenhuisopname of overlijden binnen 28 dagen, of het aantal symptoomvrije patiënten op dag 14. Vergelijkbare uitkomsten werden waargenomen bij ziekenhuispatiënten. Bovendien bestaat er een risico van overmatig gebruik van antibiotica en antimicrobiële resistentie.

Hydroxychloroquine: Gebaseerd op slechts enkele RCT's (lage kwaliteit) bij ambulante patiënten als post-exposure profylaxe of als vroege behandeling voor milde COVID-19 ziekte. ([Interim clinical guidance](#)) Resultaten: er werd geen klinisch voordeel geregistreerd.

Lopinavir/Ritonavir: Gebaseerd op het gebrek aan klinisch voordeel in de SOLIDARITY, RECOVERY en DisCoVeRy studies bij gehospitaliseerde patiënten.²² In december 2020 heeft de WGO het gebruik van LPV/r ontraden, ongeacht de ernst van COVID-19.²³ Eén RCT in de ambulante setting in 2021 bevestigde het gebrek aan voordeel en product-gerelateerde bijwerkingen.²⁴

Buiten de scope omdat ENKEL voor gehospitaliseerde patiënten of patiënten die O₂ nodig hebben (ernstige COVID-19)

Orale corticosteroïden: Vallen buiten de scope van deze leidraad omdat het patiënten betreft die aanvullende zuurstof nodig hebben. In het algemeen moeten patiënten die zuurstof nodig hebben naar een ziekenhuis worden doorverwezen (tenzij de patiënt hospitalisatie weigert of palliatieve zorg nodig heeft, of bij verzadiging van de ziekenhuizen).

Inhibitoren van IL-1 zoals anakinra (Kineret®) of IL-6 alsook inhibitoren van Janus Kinase: Vallen buiten de scope van deze leidraad omdat ze betrekking hebben op gehospitaliseerde patiënten.

Alleen te gebruiken in klinische studies

Fluvoxamine: Gebaseerd op de TOGETHER-platformstudie waarin fluvoxamine 100 mg tweemaal daags gedurende 10 dagen werd onderzocht bij patiënten met een hoger risico op progressie naar ernstige ziekte in Brazilië.²⁵ Resultaten: geen effect op tijd tot symptoomvrij zijn of op COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname; geen consistent effect op mortaliteit; lage kwaliteit van bewijs; mogelijke medicatie-interactie. Verscheidene lopende studies bevinden zich in de rekruteringsfase, zoals ACTIV-6 en COVID-OUT, beide in de VS.

Ivermectine: Gebaseerd op verschillende literatuuroverzichten en een meta-analyse (veel kleine studies van lage kwaliteit met verschillende dosering, behandelingsduur, inclusiecriteria, comparatoren). Er kan geen conclusie worden getrokken over de werkzaamheid (en veiligheid) van ivermectine bij de behandeling van milde (of ernstige) COVID-19.^{26, 27} Er zijn twee lopende studies: de Oxford PRINCIPLE trial in het VK en ACTIV-6 in de VS.

! In België is de orale formulering niet beschikbaar.

Anti-androgenen: Dutasteride is onderzocht in Brazilië in een ambulante setting bij mannen, maar de publicatie is van zeer lage kwaliteit en maakt het onmogelijk om conclusies te trekken over de werkzaamheid van de interventie (EAT-DUTA AndroCoV Trial).²⁸

Proxalutamide (Kintor Pharmaceuticals) is nog niet op de Belgische markt. Een lopende internationale studie zou een beter inzicht kunnen geven in de werkzaamheid en eventueel gebruik van proxalutamide voor COVID-19 bij gehospitaliseerde patiënten.²⁹ Ook voor ambulante patiënten is het bewijsmateriaal zeer beperkt en uit dezelfde periode en van dezelfde studiesites (Brazilië). De enige beschikbare publicatie is van zeer lage kwaliteit.³⁰ Momenteel loopt er een internationale fase 3 studie bij ambulante patiënten.

Camostat mesylaat: Nog niet op de Belgische markt en geen gepubliceerd bewijs voor klinische werkzaamheid van deze molecule voor COVID-19. Een fase 2-studie bij ambulante patiënten is lopende in het UZ Gent. Verschillende studies met klinische eindpunten zijn lopend en de [DAWN-Antivirals studie](#) gecoördineerd door de KU Leuven rekruteert patiënten in de ambulante omgeving. ([Interim clinical guidance](#))

Favipiravir: Nog niet op de Belgische markt (alleen in klinische studies). Er is momenteel geen bewijs uit klinische studies over het potentiële nut van deze molecule voor in- of extramurale patiënten met COVID-19-infectie. Grote studies zijn nog lopende in verschillende landen. ([Interim clinical guidance](#))

Referenties

1. Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients - BSTH consensus guideline [Web page]. May 2020. Available from: https://bsth.be/application/files/5115/9111/2104/BSTH_Anticoagulation_Management_in_COVID19_patients_290520.pdf and https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf
2. European Medicines Agency. Medicine Overview and EU risk management plan for PAXLOVID (PF-07321332/RITONAVIR) [Web page]. 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> and https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf
3. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.
4. University of Liverpool. Interaction checker [Web page]. 2022. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
5. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19 [Web page]. 19/11/2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>
6. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2021.
7. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2021.
8. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2021:2021.11.03.21265533.
9. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.
10. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;398(10303):843-55.
11. BCFi / CBiP. COVID-19: PRINCIPLE-studie over budesonide via inhalatie bij ambulante COVID-19 patiënten: sneller herstel maar geen voordeel op ziekenhuisopname of sterfte / COVID-19: Étude PRINCIPLE sur le budésonide inhalé chez des patients COVID-19 en ambulatoire : guérison plus rapide mais pas d'effet sur les hospitalisations, ni sur la mortalité. 10-2021 Available from: <https://www.bcfi.be/nl/articles/3694?folia=3691> and <https://www.cbip.be/fr/articles/3694?folia=3691>
12. Ezer N, Belga S, Daneman N, Chan A, Smith BM, Daniels SA, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *Bmj*. 2021;375:e068060.
13. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, et al. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):42-9.
14. Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, Sitta R, Gelley A, Chastang J, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clinical Microbiology and Infection*.
15. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2022;98(1156):87-90.
16. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):70.
17. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369.
18. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):924-32.
19. Dorward J YL, Hayward G, Saville B, Gbinigie O, Van Hecke O, Ogburn E, Evan P, Thomas N, Patel M, Richards D, Berry N, Detry M, Saunders C, Fitzgerald M, Harris V, Shanyinde M, de Lusignan S, Andersson M, V Butler C, Richard Hobbs. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Colchicine for COVID-19 in adults in the community (PRINCIPLE): a randomised, controlled, adaptive platform trial. *MedRxiv*. 2021.
20. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Chen C, Ruder K, Zhong L, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(6):490-8.
21. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(10).
22. Osborne V, Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, Dhanda S, et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug safety*. 2020;43(8):809-21.
23. World Health Organisation. <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> 2020 [Web page]. 2020

24. Reis G, Moreira Silva E, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216468.
25. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *The Lancet. Global health*. 2022;10(1):e42-e51.
26. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):Cd015017.
27. World Health Organisation. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials> [Web page].2021.
28. Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, Goren A. Early Antiandrogen Therapy With Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses, and Time-to-Remission in Males With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Interventional Trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial - Biochemical). *Cureus*. 2021;13(2):e13047.
29. Cadegiani FA, Zimerman RA, Fonseca DN, Correia MN, Muller MP, Bet DL, et al. Final Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Two-Arm, Parallel Clinical Trial of Proxalutamide for Hospitalized COVID-19 Patients: A Multiregional, Joint Analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial. *Cureus*. 2021;13(12):e20691.
30. McCoy J, Goren A, Cadegiani FA, Vaño-Galván S, Kovacevic M, Situm M, et al. Proxalutamide Reduces the Rate of Hospitalization for COVID-19 Male Outpatients: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:668698.

Met de steun van:

