

Horizonscan COVID-19 # 4 update september 2020

De COVID-19-pandemie, veroorzaakt door SARS-CoV-2, heeft door snelle wereldwijde verspreiding ingrijpende gevolgen voor de samenleving. Dit brengt een grote urgentie met zich mee voor ontwikkeling van geneesmiddelen en vaccins. Deze scan geeft maandelijks een overzicht van het belangrijkste nieuws en de geneesmiddelen die het verst in ontwikkeling zijn.¹

Nieuws over geneesmiddelen en vaccins vanuit EMA:

- EMA is begonnen met de beoordeling van dexamethason voor de behandeling van volwassenen met COVID-19 die ademhalingsondersteuning nodig hebben op basis van de [RECOVERY](#) studie. Het volledige bericht is [hier](#) terug te lezen.
- EMA zet infrastructuur op voor real-world monitoring van behandelingen en vaccins om meer zicht te krijgen op de effectiviteit en veiligheid van behandelingen tegen COVID-19 en vaccins zodra deze worden geregistreerd. Het volledige bericht is [hier](#) terug te lezen. Het Lareb houdt ook [op hun website](#) gegevens bij over de bijwerkingen van medicatie tegen COVID-19.
- [EMA](#) is in gesprek met fabrikanten over 154 potentiële geneesmiddelen en 38 potentiële vaccins tegen COVID-19 (stand van zaken 30 juli 2020). De EMA specificeert daarnaast op haar website de tijdslijnen voor de goedkeuring van een eerste vaccin tegen Covid-19. Goedkeuring en voldoende productie worden op z'n vroegst begin 2021 verwacht.
- De deal die de vaccinalliantie van Nederland, Duitsland, Frankrijk en Italië maakte met AstraZeneca, voor de levering van 300 tot 400 miljoen potentiële vaccins, is overgenomen door de Europese Commissie (EC). Dat betekent minder financiële lasten voor het kabinet. Of ook een kleiner deel van de vaccins uiteindelijk naar Nederland gaat, is nog de vraag. Het volledige bericht is [hier](#) terug te lezen.

Meer nieuws over de ontwikkeling van behandelingen en vaccins is terug te vinden middels de volgende bronnen:

[Adis Insight](#) | [CBG](#) | [Europese Commissie](#) | [RIVM](#) | [FDA](#) | [AIHTA](#) | [WHO](#)

¹ Vanuit de Horizonscan Geneesmiddelen willen wij vroegtijdig inzicht geven in welke geneesmiddelen op de markt komen en wat de mogelijke effecten hiervan zijn. De scan COVID-19 is gebaseerd op informatie van AIHTA, AdisInsight en de EMA. Zodra producten zich bevinden in een vergevorderd stadium van klinisch onderzoek en vallen binnen de scope van de brede Horizonscan Geneesmiddelen worden deze ook zo snel mogelijk in de brede scan opgenomen en voorzien van extra informatie.

Vaccins vallen in principe buiten de scope van de Horizonscan Geneesmiddelen, omdat vaccins normaal gesproken gefinancierd worden vanuit het rijksvaccinatieprogramma en de Horizonscan tot doel heeft een hulpmiddel te zijn bij de betaalbaarheid en toegankelijkheid van nieuwe geneesmiddelen. Om die reden spitst de scan voor COVID-19 zich toe op geneesmiddelen en dan in het specifiek geneesmiddelen die het verst zijn in hun ontwikkeling. Vaccins zijn, zeker met betrekking tot COVID-19, wel van groot publiek belang. Daarom is in dit overzicht wel achtergrondinformatie opgenomen en is zoveel mogelijk verwezen naar meer informatiebronnen.

Overzicht van nieuwe geneesmiddelen en indicatie-uitbreidingen

Onderstaand overzicht geeft de nieuwe geneesmiddelen en indicatie-uitbreidingen voor COVID-19 weer die het meest gevorderd zijn in hun ontwikkeling / klinisch onderzoek (studieresultaten verwerkt tot en met 18 augustus). De selectie van middelen heeft plaatsgevonden op basis van informatie van de [EMA](#), [AIHTA](#) en [AdisInsight](#). De klinische studies worden door het Zorginstituut gemonitord middels <https://clinicaltrials.gov/>. Zodra middelen in behandeling zijn genomen door EMA zal over deze middelen uitgebreid gerapporteerd worden op <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/>.

Tabel 1. Nieuwe medicijnen

Stofnaam	Werkingsmechanisme	Belangrijke studie identifiers van m.n. fase (II)/III studies die worden gevolgd	Verst gevorderde fase van de studies	Eerste bevindingen m.b.t. effectiviteit	Primaire einddatum studie	Opmerkingen t.a.v. studie of vergelijkende behandeling
Remdesivir	RNA-replicaseremmer	<ol style="list-style-type: none"> 1. NCT04280705 / ACTT^a 2. NCT04292899 3. NCT04292730 4. NCT04321616^{aa} 5. NCT04315948^{aaa} 6. NCT04252664 (studie beëindigd) 7. NCT04257656 (studie beëindigd) 8. NCT04409262^{aaaa} 9. NCT04401579^{aaaaa} 10. NCT04431453 11. NCT04501952 12. NCT04501978 13. NCT04492475^{aaaaaa} 	geregistreerd	<p>In de NIAID-ACTT-1 studie is de effectiviteit van een 10-daagse kuur met remdesivir bij meer dan 1.000 gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 onderzocht. Remdesivir werd vergeleken met placebo en de belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was de tijd tot herstel van de patiënt. Over het geheel genomen toonde de studie aan dat patiënten behandeld met remdesivir herstelden na ongeveer 11 dagen, vergeleken met 15 dagen voor patiënten die placebo kregen. Dit effect werd niet waargenomen bij patiënten met milde tot matige ziekte: de tijd tot herstel was 5 dagen voor zowel de remdesivir-groep als de placebogroep. Voor patiënten met een ernstige ziekte, die ongeveer 90% van de studiepopulatie vormden, was de hersteltijd 12 dagen in de remdesivir-groep en 18 dagen in de placebogroep. Er werd geen verschil in tijd tot herstel gezien bij patiënten die met remdesivir begonnen terwijl ze al mechanische beademing gebruikten. Gegevens over het percentage patiënten dat stierf tot 28 dagen na aanvang van de behandeling worden momenteel verzameld voor analyse.</p> <p>Op 6 mei 2020 hebben Wang Y et al. resultaten van de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie gepubliceerd (NCT04257656). Hierbij is het effect onderzocht van IV remdesivir bij volwassenen opgenomen in het ziekenhuis met ernstige COVID-19. De studie was beëindigd voordat de vooraf gespecificeerde steekproefomvang was bereikt omdat de uitbraak van COVID-19 in China onder controle werd gebracht. Patiënten werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 2: 1 tot intraveneuze remdesivir (200 mg op dag 1 gevolgd door 100 mg op dag 2-10 in een enkele dag infusies) of hetzelfde volume placebo-infusies gedurende 10 dagen. Remdesivir was niet geassocieerd met een statistisch significant verschil in tijd tot klinische verbetering (primaire uitkomst). Bijwerkingen werden gemeld bij 66% remdesivir-ontvangers versus 64% van de placebo-ontvangers. Op 1 juni heeft Gilead in een persbericht de eerste resultaten van de fase 3 SIMPLE trial gedeeld waarin het effect van remdesivir is onderzocht bij ziekenhuispatiënten met een matige COVID-19-longontsteking. De studie toonde aan dat patiënten in de 5-daagse remdesivir-behandelingsgroep 65 procent meer kans hadden op klinische verbetering op dag 11 vergeleken met die in de standaardzorggroep. De kans op verbetering in klinische status met de 10-daagse behandelingskuur van remdesivir versus standaardzorg was ook gunstig maar bereikte geen statistische significantie. Bij remdesivir werden geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd in beide behandelingsgroepen. Gilead is van plan de volledige gegevens de komende weken in te dienen voor publicatie.</p> <p>Beigel et al. (2020) publiceerde voorlopige resultaten van een lopend dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met intraveneuze remdesivir bij volwassenen die met Covid-19 in het ziekenhuis zijn opgenomen, met aanwijzingen voor een lagere betrokkenheid van de luchtwegen (NCT04280705). De patiënten die remdesivir kregen, hadden een mediane hersteltijd van 11 dagen (95% betrouwbaarheidsinterval, vergeleken met 15 dagen bij degenen die</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. april 2023 – maar al eerder meegenomen in het registratieproces ("rolling review") 2. mei 2020 3. mei 2020 4. augustus 2020 5. maart 2023 6. april 2020 7. maart 2020 8. juli 2020 9. augustus 2023 10. december 2020 11. december 2020 12. juli 2021 13. november 2023 	<p>^aop basis van deze studie ingediend bij EMA</p> <p>^{aa}hydroxychloroquine vergeleken met remdesivir</p> <p>^{aaa}in verschillende studiearmen remdesivir, interferon-β 1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken</p> <p>^{aaaa}combinatie remdesivir plus tocilizumab onderzocht</p> <p>^{aaaaa}combinatie baricitinib plus remdesivir onderzocht</p> <p>^{aaaaaa}combinatie van interferon beta-1a en remdesivir onderzocht</p> <p>Fase III studie gepland waarbij remdesivir en Leronlimab worden vergeleken en in combinatie worden gegeven</p>

placebo kregen. Het verschil tussen de groepen met betrekking tot sterfte was niet statistisch significant. Ernstige bijwerkingen (SAE) werden gemeld voor 114 van de 541 patiënten in de remdesivir-groep die randomisatie ondergingen (21,1%) en 141 van de 522 patiënten in de placebogroep die randomisatie ondergingen (27,0%). Meer resultaten zijn terug te vinden in het volledige artikel.

Goldman et al. (2020) (NCT04292899) heeft recent een artikel gepubliceerd waarin wordt geconcludeerd dat er geen significant verschil is gevonden tussen een 5-daagse kuur en een 10-daagse kuur met remdesivir bij patiënten met ernstige Covid-19 die geen mechanische beademing nodig hadden. Zonder placebo-controle kan de omvang van het voordeel echter niet worden bepaald. Voor meer informatie zie het volledige artikel via DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.

Vazegepant	CGRP receptor antagonist	1. NCT04346615	Fase II / III	-	1. december 2020	
Leronlimab	CCR5 receptor antagonist	1. NCT04343651 2. NCT04347239	Fase IIb/III	-	1. december 2020 2. december 2020	Fase III studie gepland waarbij remdesivir en Leronlimab worden vergeleken en in combinatie worden gegeven
CD24Fc	Interleukin 1 β inhibitor Interleukin 6 inhibitor	1. NCT04317040	Fase III	-	1. mei 2021	
APN01	ACE stimulant. Het is een recombinante versie van de receptor ACE2, die essentieel is voor het binnendringen van cellen door SARS-CoV2. APN01 kan zo mogelijk virusdeeltjes wegvangen en daarmee infectie remmen.	1. NCT04335136	Fase II	-	1. september 2020	
Convalescent plasma	Convalescent of herstellend plasma is plasma dat is verzameld van patiënten die zijn hersteld van een infectieziekte en dat kan worden gegeven aan patiënten om een infectie te bestrijden of voor het vervaardigen van immunoglobulineconcentraten (plasma-afgeleide geneesmiddelen). Mogelijke verklaringen voor de werkzaamheid zijn dat de antilichamen uit herstellend plasma het virus kunnen onderdrukken en het complementsysteem kunnen activeren, waardoor de virale eliminatie wordt bevordert.	1. NCT04372979 2. NCT04348656 3. NCT04391101 4. NCT04381858 5. NCT04362176 6. NCT04388410 7. NCT04342182 8. NCT04374526 9. NCT04395170 10. NCT04384588 11. NCT04332835 12. NCT04376034 13. NCT04385043 14. NCT04380935 15. NCT04361253 16. NCT04345289 ^b 17. NCT04381936 ^{bb} 18. NCT04418518 19. NCT04425915 20. NCT04425837	Fase III en observationeel onderzoek	Antilichamen zijn het meest effectief wanneer kort na de start van symptomen toegediend en er moet voldoende worden toegediend. Plasmatransfusies kunnen geassocieerd zijn met transfusiereacties zoals allergische reacties, transfusiegerelateerde acute longbeschadiging en circulatie-overbelasting. Zowel klinische studies als observationele studies worden momenteel uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van passieve antilichaamtherapieën voor COVID-19-infectie te onderzoeken. Herstellend plasma werd eerder gebruikt voor de behandeling van ernstig acuut respiratoir syndroom (SARS), pandemie 2009 influenza A (H1N1), aviaire influenza A (H5N1), verschillende hemorrhagische koorts zoals ebola en andere virale infecties. Het is niet bekend welke doses therapeutisch effectief zouden zijn voor COVID-19. Zoals Casadevall en Pirofski in maart 2020 publiceerden, moet aan zes voorwaarden worden voldaan om een herstellende plasmabehandeling voor COVID-19 in te zetten: beschikbaarheid van een populatie van donoren die zijn hersteld van de ziekte en herstellend serum kunnen doneren; bloedbankfaciliteiten om de serumdonaties te verwerken; beschikbaarheid van assays, waaronder serologische assays, om SARS-CoV-2 in serum te detecteren en virologische assays om virale neutralisatie te meten; virologische	1. oktober 2020 2. oktober 2020 3. juni 2021 4. augustus 2020 5. april 2021 6. oktober 2020 7. juli 2020 8. september 2020 9. december 2020 10. april 2021 11. augustus 2020 12. maart 2021 13. oktober 2020 14. augustus 2020 15. juni 2021 16. juni 2021 17. december 2020 18. juni 2021 19. mei 2021 20 februari 2021	^b vergelijking met sarilumab, baricitinib, hydroxychloroquine ^{bb} lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticosteroiden, azithromycine, convalescent plasma en tocilizumab met elkaar vergeleken ^{bbb} lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine en convalescent plasma met elkaar vergeleken

		21. NCT04432103 22. NCT04483960 ^{bbb} 23. NCT04516811		laboratoriumondersteuning om deze assays uit te voeren; profylaxe en therapeutische protocollen, die idealiter gerandomiseerde klinische onderzoeken moeten omvatten om de werkzaamheid van elke interventie te beoordelen en de immunoreacties te meten; en naleving van wet- en regelgeving, inclusief goedkeuring door de institutionele beoordelingsraad, die kan variëren afhankelijk van de locatie. Er zijn nog geen voltooide klinische onderzoeken gepubliceerd naar de veiligheid en werkzaamheid van herstellend plasma bij COVID-19-patiënten. Een RCT (NCT04342182) uitgevoerd bij 86 patiënten in verschillende ziekenhuizen in Nederland is vroegtijdig stop gezet. De auteurs van de studie concludeerden dat de er bij de patiënten zelf al een hoog gehalte antistoffen in het bloed aanwezig was. Toediening van extra convalescent plasma zou hierdoor geen meerwaarde geven.	21. juli 2020 22. juni 2021 23. december 2021	
Favipiravir (niet geregistreerd in Europa, wel in Japan en China tegen influenza)	RNA-replicaseremmer	1. NCT04336904 2. NCT04402203 3. NCT04358549 4. NCT04387760 5. NCT04349241 6. NCT04303299 ^c 7. NCT04351295 8. NCT04373733 ^{cc} 9. NCT04346628 10. NCT04345419 ^{ccc} 11. NCT04356495 ^{cccc} 12. NCT04411433 ^{ccccc} 13. NCT04434248 14. NCT04425460 15. NCT04464408 16. NCT04468087 ^{ccccc} 17. NCT04501783	Fase III en observationeel onderzoek	De resultaten van de fase 2/3 trial (NCT04434248), waarin AVIFAVIR ten opzichte van standard of care (SOC) vergeleken werd in gehospitaliseerde patiënten met een matig ernstige COVID-19 pneumonie zijn gepubliceerd. AVIFAVIR leidde in 62.5% van de gevallen tot genezing binnen 4 dagen. Hiernaast werd het ook veilig geacht en werden er geen bijwerkingen aangetroffen. Het Russische ministerie van gezondheid heeft besloten een voorwaardelijke markttoelating van AVIFAVIR af te geven. Hiermee is het geneesmiddel het eerste orale middel dat gebruikt kan worden bij een matig ernstige COVID-19 infectie.	1. juli 2020 2. juli 2020 3. augustus 2020 4. juli 2020 5. oktober 2020 6. oktober 2020 7. december 2020 8. maart 2021 9. april 2021 10. december 2020 11. juli 2020 12. juli 2020 13. juli 2020 14. augustus 2020 15. december 2020 16. oktober 2020 17. juli 2020	^c in verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en Favipiravir onderzocht ^{cc} favipiravir, hydroxychloroquine, azithromycin en zinc sulfate met elkaar vergeleken ^{ccc} chloroquine, favipiravir, nitazoxanide, ivermectin, niclosamide en overige medicatie met elkaar vergeleken ^{cccc} vitamine, hydroxychloroquine, imatinib, favipiravir en telmisartan met elkaar vergeleken ^{ccccc} in vergelijking en combinatie met hydroxychloroquine en azithromycin ^{ccccc} in verschillende studiearmen worden atazanavir, daclatasvir, sofosbuvir en favipiravir met elkaar en met placebo vergeleken.
Camostat Mesilate (niet geregistreerd in Europa, wel in Japan tegen o.a. alveesklierontsteking)	serine proteaseremmer	1. NCT04355052 ^d 2. NCT04374019 ^{dd} 3. NCT04353284 4. NCT04321096 5. NCT04455815	Fase III en observationeel onderzoek	-	1. oktober 2020 2. mei 2021 3. mei 2021 4. december 2020 5. augustus 2021	^d hydroxychloroquine in combinatie met camostat mesylate vergeleken met hydroxychloroquine in combinatie met azithromycin ^{dd} hydroxychloroquine, hydroxychloroquine en azithromycin, hydroxychloroquine en ivermectin en camostat mesilate met elkaar vergeleken

Bron t.a.v. studie:

Wang, Y.; Zhang, D.; Du, G.; Du, R.; Zhao, J.; Jin, Y.; Fu, S.; Gao, L.; Cheng, Z.; Lu, Q.; et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020, in press.

Beigel J., Tomashek K., Dodd L., Mehta A., Zingman B., Kalil A., et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

Goldman et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. May 27, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

Tabel 2. Indicatie-uitbreidingen van bestaande medicijnen

Stofnaam	Huidig geregistreerde indicatiegebied	Werkingsmechanisme	Belangrijke studie identifiers van m.n. fase (II)/III studies die worden gevolgd	Verst gevorderde fase van de studies	Eerste bevindingen m.b.t. effectiviteit	Primaire einddatum studie	Opmerkingen t.a.v. studie of vergelijkende behandeling
Lopinavir/Ritonavir	HIV-infectie	proteaseremmers	<ol style="list-style-type: none"> 1. NCT04328285 2. NCT04403100 3. NCT04321174 4. NCT04364022 5. NCT04359095^a 6. NCT04365582^{aa} 7. NCT04328012^{aaa} 8. NCT04315948^{aaaa} 9. NCT04386070 10. NCT04351724^{aaaaa} 11. NCT04381936^{aaaaaa} 12. NCT04303299^{aaaaaaa} 13. NCT04409483 (studie beëindigd) 14. NCT04466241^{aaaaaaaa} 15. NCT04483960^{aaaaaaaaa} 	Fase III en observationeel onderzoek	<p>Eerste resultaten naar de effectiviteit laten het volgende zien. In de publicatie van Cao et al. 2020 ging de behandeling met lopinavir/ritonavir, t.o.v. standaardzorg, niet gepaard met een statistisch significant verschil in de tijd tot klinische verbetering en de 28-daagse mortaliteit. Wat betreft alle bijwerkingen die optraden tijdens de follow-up van 28 dagen, kwamen gastro-intestinale voorvallen vaker voor in de lopinavir/ritonavir-groep, maar ernstige bijwerkingen werden vaker gemeld in de standaardtherapiegroep.</p> <p>Hung et al. 2020 hebben onderzoek gedaan naar de triple combinatietherapie van interferon bèta-1b, lopinavir-ritonavir en ribavirine, in vergelijking met lopinavir-ritonavir. De triple combinatietherapie ging gepaard met een significante vermindering van de duur van virale uitscheiding, symptoomverlichting en opnameduur. In geen van beide groepen was er sterfte. De triple combinatietherapie onderdrukte ook IL-6-levels. Bijwerkingen waren over het algemeen misselijkheid en diarree zonder verschil tussen de twee groepen.</p> <p>Een andere gepubliceerde RCT van Yueping et al. 2020 was een verkennende gerandomiseerde studie met als doel de werkzaamheid en veiligheid van lopinavir / ritonavir of arbidol als monotherapie te beoordelen bij 86 patiënten met milde / matige COVID-19. Hierbij zijn geen statistisch significante verschillen waargenomen in primaire en secundaire eindpunten tussen de verschillende studiearmen. Op dag 7 vertoonden acht (23,5%) patiënten in de LPV / r-groep, 3 (8,6%) in de arbidol-groep en 2 (11,8%) in de controlegroep een verslechtering van de klinische status van matig tot ernstig / kritiek (P = 0,206). Zie volledige publicatie DOI: https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001.</p> <p>Op 29 juni zijn de eerste resultaten vanuit de RECOVERY trial bekend gemaakt. In totaal waren er 1596 patiënten gerandomiseerd in een studiearm die lopinavir-ritonavir ontvingen tegenover 3376 patiënten die een standaard behandeling ontvingen. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden op het primaire eindpunt 28-daagse mortaliteit. Deze resultaten waren consistent in verschillende subgroepen van patiënten.</p> <p>De Universiteit van Oxford, de Wereldgezondheidsorganisatie en INSERM hebben publiekelijk aangekondigd dat de RECOVERY-, SOLIDARITY- en DISCOVERY-onderzoeken naar Lopinavir/Ritonavir bij COVID-19 zullen worden stopgezet, aangezien de gegevens geen gunstig effect lieten zien.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. november 2020 2. augustus 2020 3. maart 2021 4. oktober 2020 5. oktober 2020 6. juli 2020 7. januari 2021 8. maart 2023 9. mei 2021 10. december 2020 11. december 2020 12. oktober 2020 13. december 2020 14. november 2020 15. juni 2021 	<p>^avergelijking met hydroxychloroquine en azithromycin</p> <p>^{aa}vergelijking met hydroxychloroquine en azithromycin</p> <p>^{aaa}vergelijking met hydroxychloroquine en losartan</p> <p>^{aaaa}vergelijking met Interferon β-1A, hydroxychloroquine en remdesivir</p> <p>^{aaaaa}verschillende sub-studies</p> <p>^{aaaaaa}vergelijking met hydroxychloroquine, corticosteroids, azithromycin en tocilizumab</p> <p>^{aaaaaaa}In verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en Favipiravir onderzocht</p> <p>^{aaaaaaaa}Vergelijking van enkel lopinavir/ritonavir met lopinavir/ritonavir i.c.m. telmisartan en lopinavir/ritonavir i.c.m. a torvastatin</p> <p>^{aaaaaaaaa}lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine en convalescent plasma met elkaar vergeleken</p>
Darunavir (in combinatie met ritonavir of cobicistat)	HIV-infectie	proteaseremmers	<ol style="list-style-type: none"> 1. NCT04252274 2. NCT04303299^b 	fase III	Chen J et al. 2020 hebben de resultaten gepubliceerd van een single-center, randomized, open-label trial (NCT04252274) bij patiënten met milde COVID-19. De conclusie van het onderzoek is dat 5-daagse behandeling met darunavir i.c.m. cobicistat geen gezondheidswinst gaf ten opzichte van ondanks dat er geen bijwerkingen gevonden werden.	<ol style="list-style-type: none"> 1. augustus 2020 2. oktober 2020 	^b In verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en favipiravir onderzocht
Chloroquine	malaria en ziektes zoals Reumatoïde artritis	Niet duidelijk, verandert de pH van endosomen en voorkomt virale intrede, transport en	<ol style="list-style-type: none"> 1. NCT04333732 2. NCT04333628 3. NCT04353336 4. NCT04351347^c 	Fase III en observationeel onderzoek	Huang et al. (2020) hebben het effect onderzocht van chloroquine (n=10) bij in het ziekenhuis opgenomen COVID-19-patiënten in vergelijking met lopinavir/ritonavir (n = 12). Het percentage patiënten dat SARS-CoV-2-negatief werd was iets	<ol style="list-style-type: none"> 1. februari 2021 2. april 2021 3. december 2030 4. december 2030 	<p>^cin vergelijking en combinatie met ivermectin and nitazoxanide</p> <p>^{cc}vergelijking met Ivermectin and doxycycline</p> <p>^{ccc}chloroquine, favipiravir, nitazoxanide,</p>

		post-intrede gebeurtenissen.	<p>5. NCT04403555^{cc}</p> <p>6. NCT04345419^{ccc}</p> <p>7. NCT04351724^{cccc}</p> <p>8. NCT04324463^{ccccc}</p> <p>9. NCT04447534^{ccccc}</p>		<p>hoger op dag 7, dag 10 en dag 14 bij de groep patiënten die chloroquine kreeg . Ook was het aandeel van CT-scan verbetering van de chloroquine-interventiegroep in vergelijking met de lopinavir/ritonavir-vergelijkingsgroep hoger op dag 10 en dag 14. Bovendien werden patiënten die met chloroquine werden behandeld eerder uit het ziekenhuis ontslagen. Ernstige bijwerkingen werden niet gemeld.</p> <p>Borba et al. 2020 (NCT04323527) presenteerde voorlopige veiligheidsresultaten van de fase IIb klinische studie met 81 volwassen patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met een ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectie. Patiënten werden toegewezen om chloroquine met hoge dosering of lage dosering chloroquine te ontvangen. Het primaire resultaat was een vermindering van de letaliteit met ten minste 50% in de groep met hoge dosering. De auteurs concluderen echter dat de voorlopige bevindingen van hun studie suggereren dat de hogere dosering niet wordt aanbevolen voor ernstig zieke patiënten met COVID-19 vanwege de mogelijke veiligheidsrisico's, vooral wanneer ze gelijktijdig worden ingenomen met azithromycine en oseltamivir. De auteurs wijzen erop dat deze bevindingen niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar patiënten met niet-ernstige COVID-19.</p> <p>Onlangs heeft EMA ook aandacht gevraagd voor het risico van ernstige bijwerkingen met chloroquine en hydroxychloroquine omdat recente studies ernstige, in sommige gevallen fatale, hartritme problemen met chloroquine of hydroxychloroquine hebben gemeld, vooral bij hoge doses of in combinatie met het antibioticum azithromycine. Zoals het EMA opmerkte, gebruiken sommige klinische onderzoeken die momenteel de effectiviteit van chloroquine of hydroxychloroquine onderzoeken bij de behandeling van COVID-19 hogere doses dan die worden aanbevolen voor de geautoriseerde indicaties. Hoewel bij de aanbevolen doses ernstige bijwerkingen kunnen optreden, kunnen hogere doses het risico op deze bijwerkingen verhogen.</p>	<p>5. december 2020</p> <p>6. december 2029</p> <p>7. december 2020</p> <p>8. september 2020</p> <p>9. augustus 2020</p>	<p>ivermectin, niclosamide en overige medicatie met elkaar vergeleken</p> <p>^{cccc}verschillende sub-studies</p> <p>^{ccccc}vergelijking azithromycine, hydroxychloroquine of chloroquine, interferon-β</p> <p>^{ccccc}chloroquine mono vergeleken met chloroquine i.c.m. zink</p>
Hydroxychloroquine	malaria en autoimmuunziektes zoals Reumatoïde artritis	Niet duidelijk, verandert de pH van endosomen en voorkomt virale intrede, transport en post-intrede gebeurtenissen.	<p>1. NCT04364815</p> <p>2. NCT04345692</p> <p>3. NCT04340544</p> <p>4. NCT04329611</p> <p>5. NCT04334382</p> <p>6. NCT04342221</p> <p>7. NCT04261517</p> <p>8. NCT04331834</p> <p>9. NCT04365231</p> <p>10. NCT04315896</p> <p>11. NCT04405921</p> <p>12. NCT04372017</p> <p>13. NCT04421664</p> <p>14. NCT04371406</p> <p>15. NCT04318015</p> <p>16. NCT04391127^d</p> <p>17. NCT04397328</p> <p>18. NCT04328272</p> <p>19. NCT04359953^{dd}</p> <p>20. NCT04330144</p> <p>21. NCT04347980^{ddd}</p> <p>22. NCT04377646</p> <p>23. NCT04334148</p> <p>24. NCT04363450</p> <p>25. NCT04390594</p> <p>26. NCT04361461</p>	Fase III en observationeel onderzoek	<p>In een niet-gerandomiseerde studie gepubliceerd door Gautret et al. 2020 werden 36 gehospitaliseerde COVID-19-patiënten toegewezen aan hydroxychloroquine of standaardtherapieën. Het vergelijken van het aantal patiënten met negatieve PCR-resultaten in nasofaryngeale monsters toonde een significant verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep op de dagen 3-4-5 en 6 na opname. Het aantal patiënten met negatieve PCR-resultaten in nasofarynxmonsters die werden behandeld met hydroxychloroquine in combinatie met azithromycine in vergelijking met de patiënt die werd behandeld met hydroxychloroquine of de controlegroep, was significant verschillend op dag 3-4-5 en 6 na opname.</p> <p>Chen J et al. 2020 presenteerde resultaten van een kleine RCT met 30 patiënten. Het primaire eindpunt was een negatief conversiepercentage van COVID-19-nucleïnezuur in respiratoir faryngeaal uitstrijkje. Op dag 7 was COVID-19-nucleïnezuur van keeluitstrijkjes negatief in 13 (86,7%) gevallen in de hydroxychloroquinegroep en 14 (93,3%) gevallen in de controlegroep (P> 0,05). Vier gevallen (26,7%) van de hydroxychloroquinegroep en 3 gevallen (20%) van de controlegroep hadden voorbijgaande diarree en abnormale leverfunctie (P> 0,05).</p>	<p>1. mei 2021</p> <p>2. december 2021</p> <p>3. november 2021</p> <p>4. augustus 2020</p> <p>5. december 2020</p> <p>6. maart 2021</p> <p>7. februari 2020</p> <p>8. oktober 2020</p> <p>9. juni 2020</p> <p>10. oktober 2020</p> <p>11. december 20</p> <p>12. april 2022</p> <p>13. juli 2020</p> <p>14. augustus 2020</p> <p>15. december 2020</p> <p>16. augustus 2020</p> <p>17. april 2021</p> <p>18. mei 2020</p> <p>19. juni 2021</p> <p>20. maart 2021</p> <p>21. juni 2020</p> <p>22. mei 2020</p> <p>23. juli 2020</p> <p>24. juli 2020</p> <p>25. december 2020</p> <p>26. november 2020</p>	<p>^dvergelijking met ivermectin</p> <p>^{dd}vergelijking met azithromycine en telmisartan</p> <p>^{ddd}in combinatie met dexamethasone</p> <p>^{dddd}vergelijking met lopinavir/ritonavir</p> <p>^{ddddd}vergelijking en in combinatie met lopinavir/ritonavir</p> <p>^{ddddd}vergelijking met oseltamivir en azithromycine</p> <p>^{dddddd}verlijking emtricitabine/tenofovir disoproxil, hydroxychloroquine, emtricitabine/tenofovir disoproxil</p> <p>^{ddddddd}in verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en Favipiravir onderzocht</p> <p>^{ddddddd}vergelijking met lopinavir/ritonavir</p> <p>^{ddddddd}vergelijking hydroxychloroquine in combinatie met camostat mesylate, hydroxychloroquine in combinatie met azithromycine</p> <p>^{ddddddd}vergelijking met lopinavir/ritonavir</p> <p>^{ddddddd}vergelijking favipiravir, hydroxychloroquine, azithromycine, zink sulfate</p>

(studie beëindigd)

27. NCT04332991

28. NCT04360759

29. NCT04372082

30. NCT04341441

31. NCT04342156

32. NCT04328285^{ddd}

33. NCT04352933

34. NCT04349228

35. NCT04352946

36. NCT04321278

37. NCT04403100^{ddd}

38. NCT04322123

39. NCT04371523

40. NCT04344379

41. NCT04325893

42. NCT04363203 (studie beëindigd)

43. NCT04374942

44. NCT04358081

45. NCT04338698^{ddd}

46. NCT04336748

47. NCT04344444

48. NCT04334928^{ddd}

49. NCT04346329

50. NCT04303299^{ddd}

51. NCT04386070^{ddd}

52. NCT04355052^{ddd}

53. NCT04364022^{ddd}

54. NCT04414241

55. NCT04373733^{ddd}

56. NCT04370262

57. NCT04339816

58. NCT04383717^{ddd}

59. NCT04328467

60. NCT04345289^{ddd}

61. NCT04356495^{ddd}

62. NCT04324463^{ddd}

63. NCT04315948^{ddd}

64. NCT04365582^{ddd}

65. NCT04308668

66. NCT04411433^{ddd}

67. NCT04408456

68. NCT04437693

69. NCT04443725^{ddd}

70. NCT04446104^{ddd}

71. NCT04483960^{ddd}

Mahevas M et al.2020 hebben aangetoond dat 20,2% van de patiënten in de hydroxychloroquine-groep overgebracht zijn naar de intensive care of stierven binnen 7 dagen versus 22,1% in de niet-hydroxychloroquine-groep. In de hydroxychloroquine-groep stierf 2,8% van de patiënten binnen 7 dagen versus 4,6% in de niet-hydroxychloroquine-groep. 27,4% en 24,1% ontwikkelden respectievelijk acute respiratory distress syndrome binnen 7 dagen. Acht patiënten die hydroxychloroquine kregen, ondervonden veranderingen in het electrocardiogram die stopzetting van de hydroxychloroquine vereisten.

Een recent onderzoek van Lane et al. (2020) meldde ernstige hartritme problemen met hydroxychloroquine, in combinatie met het antibioticum azithromycine.

Tang et al. (2020) beoordeelde de werkzaamheid en veiligheid van hydroxychloroquine (HCQ) plus standaardzorg (SOC) vergeleken met SOC alleen bij volwassen patiënten met COVID-19. De negatieve conversiekans met 28 dagen in de SOC plus HCQ-groep was 85,4% vergelijkbaar met die in de SOC-groep 81,3%. In de veiligheidspopulatie werden bijwerkingen geregistreerd bij 7 (8,8%) niet HCQ-ontvangers (N = 80) en bij 21 (30%) HCQ-ontvangers (N = 70). De meest voorkomende bijwerking bij de HCQ-ontvangers was diarree, gemeld bij 7 (10%) patiënten en twee HCQ-patiënten meldden ernstige bijwerkingen.

Geleris et al. (2020) heeft onlangs resultaten gepresenteerd van een observationeel gecontroleerd onderzoek. Er was geen significante associatie tussen het gebruik van hydroxychloroquine en intubatie of overlijden. Meer informatie vind je in het artikel, DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

Recente nieuwsberichten geven aan dat de grootste studie die tot nu toe met hydroxychloroquine heeft plaatsgevonden, genaamd RECOVERY, heeft geconcludeerd dat er geen gunstig effect is gevonden wanneer het wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID-19. In deze studie werden 1542 patiënten behandeld met hydroxychloroquine en vergeleken met meer dan 3000 patiënten die standaardzorg kregen. Er was geen verschil tussen de groepen in sterfte na 28 dagen - dat kwam uit op 25,7% met het medicijn en 23,5% voor standaardzorg.

Onlangs heeft EMA ook aandacht gevraagd voor het risico van ernstige bijwerkingen met chloroquine en hydroxychloroquine omdat recente studies ernstige, in sommige gevallen fatale, hartritme problemen met chloroquine of hydroxychloroquine hebben gemeld, vooral bij hoge doses of in combinatie met het antibioticum azithromycine. Zoals het EMA opmerkte, gebruiken sommige klinische onderzoeken die momenteel de effectiviteit van chloroquine of hydroxychloroquine onderzoeken bij de behandeling van COVID-19 hogere doses dan die worden aanbevolen voor de geautoriseerde indicaties. Hoewel bij de aanbevolen doses ernstige bijwerkingen kunnen optreden, kunnen hogere doses het risico op deze bijwerkingen verhogen.

27. april 2021

28. mei 2021

29. mei 2023

30. juni 2020

31. augustus 2020

32. november 2020

33. oktober 2020

34. juli 2020

35. juni 2020

36. augustus 2020

37. augustus 2020

38. augustus 2020

39. juli 2020

40. juli 2020

41. september 2020

42. maart 2021

43. augustus 2020

44. juni 2020

45. september 2020

46. juli 2020

47. april 2021

48. juni 2020

49. juni 2020

50. oktober 2020

51. mei 2021

52. oktober 2020

53. oktober 2020

54. september 2020

55. maart 2021

56. september 2020

57. december 2021

58. augustus 2020

59. augustus 2020

60. juni 2021

61. juli 2020

62. september 2020

63. maart 2023

64. juli 2020

65. mei 2020

66. juli 2020

67. juni 2020

68. juni 2021

69. oktober 2020

70. juli 2020

71. juni 2021

levamisole en isoprinosine in vergelijking met azithromycin en hydroxychloroquine

vergelijking convalescent anti-SARS-CoV-2 plasma, sarilumab, baricitinib, hydroxychloroquine

vergelijking met imatinib, favipiravir, telmisartan

vergelijking azithromycin, hydroxychloroquine of chloroquine en interferon-β

vergelijking met remdesivir, lopinavir/ritonavir en interferon β-1a)

vergelijking met azithromycin, lopinavir/ritonavir

in vergelijking en combinatie met hydroxychloroquine en azithromycin

hydroxychloroquine mono

in vergelijking met hydroxychloroquine i.c.m. sofosbuvir en daclatasvir.

5 verschillende studie armen bestaande uit hydroxychloroquine, ivermectin, zinc, povidone-iodine, vitamin C.

lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine en convalescent plasma met elkaar vergeleken

Interferon β-1a	multiple sclerose	Immunostimulants; Interferon β stimulants	1. NCT04350671 ^e 2. NCT04350684 ^{ee} 3. NCT02735707 ^{eee} 4. NCT04315948 ^{eeee} 5. NCT04492475 ^{eeeee}	Fase III en observatieel onderzoek	Recent is er een onderzoek in de Lancet gepubliceerd van Huang et al. (2020) naar het effect van Interferon β-1b in combinatie met lopinavir/ritonavir en ribavirin. Deze studie laat zien dat deze combinatietherapie veilig is en effectiever is dan de behandeling lopinavir/ritonavir bij het verlichten van symptomen en het verkorten van de duur van virale uitscheiding en ziekenhuisopname. Dit onderzoek heeft plaatsgevonden bij patiënten met milde tot matige COVID-19. De studie onderstreept het belang van het doen van meer onderzoek naar deze combinatie.	1. april 2020 2. april 2020 3. december 2021 4. maart 2023 5. november 2023	^e in verschillende studiearmen interferon β-1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken ^{ee} in verschillende studiearmen umifenovir, interferon-β 1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken ^{eee} vele verschillende behandelingen vergeleken ^{eeee} in verschillende studiearmen remdesivir, interferon-β 1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken ^{eeeee} combinatie van interferon beta-1a en remdesivir onderzocht
Tocilizumab	reumatoïde artritis juvenile reumatoïde artritis	Immunosuppressant Interleukin 6 receptor antagonist	1. NCT04345445 2. NCT04372186 3. NCT04320615 4. NCT04356937 5. NCT04361032 6. NCT04403685 7. NCT04330638 ^f 8. NCT04381936 ^{ff} 9. NCT04409262 ^{fff} 10. NCT04412772 11. NCT04423042 12. NCT04424056 ^{ffff}	Fase III en observatieel onderzoek	<p>Een retrospectieve analyse van Xu et al. (2020) laat zien dat 15 patiënten (75%) hun zuurstofopname hadden verlaagd en dat één patiënt geen zuurstoftherapie nodig had. CT-scans lieten ondoorzichtigheid van de longlaesie zien bij 19 patiënten (90,5%). Het percentage lymfocyten in perifeer bloed, werd op de vijfde dag na behandeling weer normaal bij 52,6% (10/19). Abnormaal verhoogde CRP nam significant af bij 84,2% van de patiënten (16/19). Er werden geen bijwerkingen waargenomen.</p> <p>Luo et al. 2020 analyseerde retrospectief de effectiviteit van de behandeling met tocilizumab bij 15 COVID-19-patiënten (bij 8 patiënten in combinatie met methylprednisolon). De auteurs concludeerden dat tocilizumab een effectieve behandelingsoptie lijkt te zijn bij COVID-19-patiënten met een risico op cytokine-stormen.</p> <p>Toniati et al. 2020 publiceerden recent resultaten van hun studie naar de effectiviteit van tocilizumab. De auteurs concludeerden dat de respons op tocilizumab snel was, aanhield en geassocieerd was met significante klinische verbetering, de details staan in de volgende publicatie, DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568</p> <p>Op 11 juli 2020 publiceerden Somers et al. hun studie waarin positieve resultaten gevonden zijn. Patiënten in kritieke toestand in de tocilizumab studiearm hadden 45% minder kans om te overlijden. Daarnaast hadden zij gemiddeld korter kunstmatige beademing nodig in vergelijking met de controle groep. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954</p> <p>In de retrospectieve observatie studie van Guaraldi et al. 2020 werden in totaal 1351 patiënten met ernstige COVID-19 geïncludeerd. Alle patiënten ontvingen standard of care (supplemental oxygen, hydroxychloroquine, azithromycin, antiretrovirals, and low molecular weight heparin). Daarnaast ontving een aantal patiënten non-random tocilizumab. 73 (20%) patiënten in de standard care groep overleed, tegenover 13 in de tocilizumab groep (7%; p<0.0001) Na correctie voor verschillende variabelen bleek er een statistisch significant lager risico op kunstmatige beademing en mortaliteit (adjusted hazard ratio 0.61, 95% CI 0.40–0.92; p=0.020).</p> <p>De fase 3 studie RCT-COVACTA (NCT04320615) waarin de veiligheid en effectiviteit van tocilizumab in patiënten met ernstige COVID-19 pneumonie werd onderzocht heeft zijn eindpunten niet gehaald. Het verschil in mortaliteit in de vierde week liet geen significante verbetering zien daarentegen was er wel een positieve trend te zien in de tijd dat een patiënt gemiddeld in zorg was.</p>	1. oktober 2020 2. augustus 2020 3. augustus 2020 4. juni 2020 5. september 2020 6. juli 2020 7. september 2020 8. december 2020 9. juli 2020 10. december 2021 11. juni 2021 12. september 2022	^f vergelijking anakinra, siltuximab tocilizumab, anakinra + tocilizumab, anakinra + siltuximab ^{ff} vergelijking lopinavir/ritonavir, corticosteroid, hydroxychloroquine, azithromycin en tocilizumab ^{fff} combinatie remdesivir plus tocilizumab onderzocht ^{ffff} vergelijking anakinra en tocilizumab als monotherapie of ieder in combinatie met ruxolitinib.

Sarilumab	reumatoïde artritis	Interleukin 6 receptor antagonist	1. NCT04315298 2. NCT04327388 3. NCT04324073 4. NCT04345289 ^g	Fase III en observationeel onderzoek	Eerste resultaten m.b.t NCT04315298 op basis van het fase II onderdeel van de studie zijn te vinden via: https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive/ Sanofi en Regeneron Pharmaceuticals hebben op 2 juli bekendgemaakt dat de klinische eindpunten van de fase 3 studie NCT04327388 niet behaald zijn. Bijwerkingen werden gevonden bij 80% van de patiënten die behandeld zijn met sarilumab en 77% van de patiënten die behandeld zijn met placebo. Ernstige bijwerkingen werden gevonden in 3% van de gevallen (vaker in de sarilumab arm dan de controle arm) dit waren onder andere multi-orgaandysfunctie-syndroom en hypotensie. Op basis van deze resultaten is door de fabrikanten besloten de studie in de VS vroegtijdig stop te zetten. Voor het volledige bericht zie.	1. maart 2021 2. juli 2020 3. maart 2021 4. juni 2021	^g vergelijking convalescent anti-SARS-CoV-2 plasma, sarilumab, baricitinib en hydroxychloroquine
Anakinra	Reumatoïde artritis CAPS Ziekte van Still	Immunomodulator Interleukin 1 receptor antagonist	1. NCT04364009 2. NCT04362111 3. NCT04324021 ^h 4. NCT04330638 ^{hh} 5. NCT04424056 ^{hhh} 6. NCT04443881	Fase III en observationeel onderzoek	In een prospectieve cohort studie (Ana-COVID) met 52 ernstig zieke COVID-19 patiënten is geconcludeerd dat een 10-daagse behandeling met subcutane anakinra leidt tot zowel minder snel gebruik van kunstmatige ademhaling als mortaliteit bij de patiënten.	1. september 2020 2. juli 2020 3. juli 2020 4. september 2020 5. september 2022 6. december	^h vergelijking met e+I6mapalumab ^{hh} vergelijking anakinra, siltuximab tocilizumab, anakinra + tocilizumab, anakinra + siltuximab ^{hhh} vergelijking anakinra en tocilizumab als monotherapie of ieder in combinatie met ruxolitinib.
Dexamethasone	Ontstekingsaandoeningen en voor het verminderen van de immuunrespons van het lichaam bij de behandeling van allergieën en auto-immuunziekten. Het wordt ook gebruikt bij geneesmiddelen tegen kanker om bepaalde kankers te behandelen en braken te voorkomen.	Immunosuppressie	1. NCT04381936 ⁱ (RECOVERY – studie die door EMA wordt geëvalueerd) 2. NCT04509973 3. NCT04452565 ⁱⁱ	Fase III en in behandeling bij EMA	In de RECOVERY studie zijn 2.104 patiënten geïncludeerd die dagelijks 6mg orale of intraveneuze dexamethasone ontvangen voor de duur van 10 dagen. Daarnaast is er een controle groep van 4.321 patiënten die standard care ontvangen. Het verschil in mortaliteit tussen de groepen verschilt significant op basis van de mate van ademhalingsondersteuning die de patiënten ontvangen. Dexamethasone verminderde het aantal overlijdens met één derde in patiënten die kunstmatige ademhaling kregen, met één vijfde in patiënten die extra zuurstof toegediend kregen, maar had geen effect op de mortaliteit van patiënten die geen zuurstof of kunstmatige ademhaling toegediend kregen.	1. december 2021 2. september 2021 3. december 2020	ⁱ lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticosteroiden, azithromycine, convalescent plasma en tocilizumab met elkaar vergeleken ⁱⁱ NA-831, Atazanavir en Dexamethasone combinatietherapie

Bronnen t.a.v. studies:

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu D, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *NEJM*. 2020:13.

Hung I, Lung K, Tso E, Liu R, Chung T, Chu M, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020.

Xu X, Han M, Li T, Sun W, Dongsheng W, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab 2020. www.chinaxiv.org/user/download.htm?id=30387&filetype=pdf.

Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*. 2020.

Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2020.

Borba M, Val F, Sampaio V, Alexandre M, Melo G, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e208857-e.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949. Epub 2020/03/25.

Chen J, Liu D. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. 2020;49(1):0-.

Mahevas M, Tran V, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*. 2020:2020.04.10.20060699.

Lane J, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao M, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv*. 2020:2020.04.08.20054551.

Hung, Ivan Fan-Ngai et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10238, 1695 – 1704.

Li Y., Xie Z., Lin W., Cai W., Wen C., Guan Y., et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>.

Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F., et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews*. 2020([Online ahead of print]):102568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>.

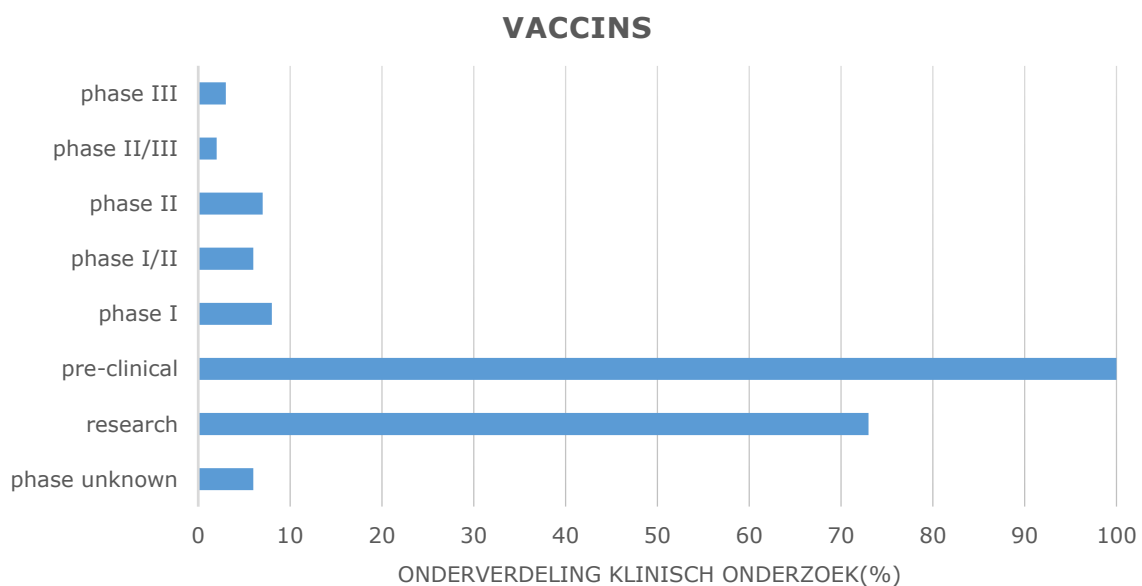
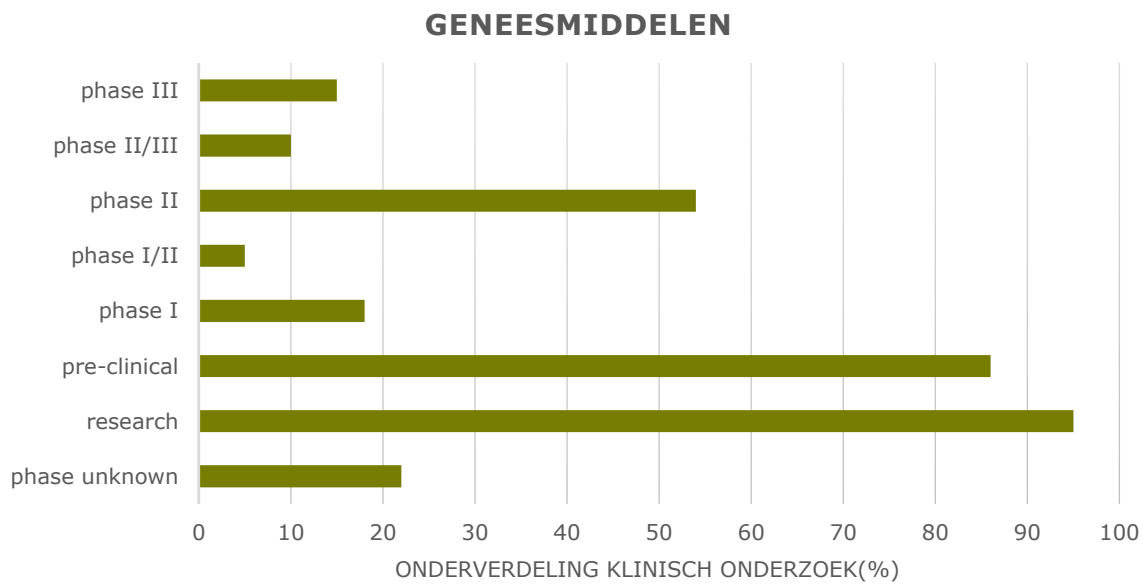
Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W., et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2010.20060558. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060558.

Geleris J., Sun Y., Platt J., Zucker J., Baldwin M., Hripcsak G., et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410.

Emily C Somers, PhD ScM, Gregory A Eschenauer, PharmD, Jonathan P Troost, PhD, Jonathan L Golob, MD PhD, Tejal N Gandhi, MD, Lu Wang, PhD, Nina Zhou, MS, Lindsay A Petty, MD, Ji Hoon Baang, MD, Nicholas O Dillman. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 11 July 2020 , <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>

Algemeen overzicht medicatie en vaccins

Onderstaand overzicht is samengesteld op basis van de studies die zijn opgenomen bij [AdisInsight](#) (stand van zaken 19 augustus 2020) de verschillende fases waarin deze onderzoeken zich bevinden.² AdisInsight geeft aan dat zij nu 305 geneesmiddelen en 205 vaccins monitoren die zich bevinden in (pre-)klinisch onderzoek.



² AdisInsight houdt (COVID-19) geneesmiddelen en klinische onderzoeken bij die door farmaceutische bedrijven worden gesponsord. De informatie is gebaseerd op openbare bronnen.