

SARS-CoV-2 (COVID-19) mogelijke farmacologische behandelingen

1. Inleiding

Vooropgesteld moet worden dat er voor de behandelingen van COVID-19 nog geen goed bewijs is. In laboratoria (in vitro) is er soms een effect gezien van sommige medicamenten in extreem hoge concentraties. Misschien werken deze medicamenten ook in kritiek zieke patiënten, maar dat is nog niet uitgezocht. Realiseer derhalve dat toepassing “off label” is en dat er informed consent van de patient (of vertegenwoordiger) noodzakelijk is.

Bij vragen neem vooral contact op met centra die ervaring hebben met lastige farmacokinetiek (zoals bijvoorbeeld Radboudumc R.Bruggemann@akf.umcn.nl, UMC Utrecht d.w.delange@umcutrecht.nl of het UMC Groningen d.j.touw@umcg.nl).

In de literatuur worden enkele medicijnen bij herhaling genoemd als mogelijke behandeling. Echter, deze doseringsadviezen zijn gebaseerd op relatief gezonde patiënten die geen AKI hebben en die geen Extracorporele Membraan Oxygenatie (ECMO) hebben. Hieronder wat informatie over absorptie (A), distributie (D), metabolisme (M) en eliminatie (E). Dit kan helpen om deze middelen te doseren bij intensive care patiënten in speciale omstandigheden, zoals dialyse en ECMO.

2. Lopinavir/ritonavir (Kaletra)

Dit medicament is al jarenlang op de markt als HIV-medicijn. Bijwerkingen en interacties zijn dus al beter bekend. Zie hiervoor het farmacotherapeutisch kompas of overleg met uw apotheker.

2.1 Gesuggereerde startdosering voor volwassenen lopinavir/ritonavir 2 dd 400/100 mg gedurende 10-14 dagen

2.2 Lopinavir

A: De biologische beschikbaarheid (F) is laag, boosten met ritonavir geeft verhoging van opname, voedsel verhoogd opname uit darm, T_{max} = ca 4 uur

D: Het is een sterk lipofiel middel (LogP octanol/water 5.94), De plasma-eiwitbinding is 98-99%. Lopinavir bindt zowel aan het alpha-1-acid glycoproteïne (AAG) als aan albumine, waarbij het echter een hogere affiniteit heeft voor AAG.

M: Lopinavir wordt vrijwel uitsluitend door CYP3A gemetaboliseerd tot ten minste 13 metabolieten, waarvan 2 actieve metabolieten die in geringe mate ontstaan

E: De eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2el}$) is 5-6 uur en de ogenschijnlijke orale klaring (CL/F) is 6 tot 7 l/u. Lopinavir wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met de faeces (ongeveer 82%, waarvan 20% in onveranderde vorm) en voor een deel met de urine (ongeveer 10%, waarvan 2% in onveranderde vorm).

2.2.1 ECMO

Er zijn geen gegevens over lopinavir bloedconcentraties bij ECMO, echter de hoge eiwitbinding en de sterke lipofiliteit kunnen voor een hoge mate van sequestratie in het ECMO systeem leiden met zeer lage bloedconcentraties tot gevolg. Spiegelbepalingen zijn dan ook geïndiceerd.

2.2.2 Dialyse

Aangezien de renale klaring van lopinavir te verwaarlozen is, worden niet verwacht bij patiënten met verminderde nierfunctie de plasmaconcentraties toenemen. Omdat lopinavir in hoge mate aan eiwit gebonden is, is het onwaarschijnlijk dat het significant wordt verwijderd door middel van hemodialyse of hemofiltratie.

2.2.3 Leverfunctiestoornissen

Lopinavir is gecontraïndiceerd in patiënten met ernstig verminderde leverfunctie.

2.2.4 Streefconcentraties

Het grote voordeel is dat we lopinavir kunnen spiegelen. De therapeutische referentiewaarden liggen tussen 1 – 13 mg/L. Zie bijvoorbeeld: <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/bepaling/lopinavir>:

Lopinavir	
Afnamevoorkeur	EDTA-buis 2 ml
Afname volume	1,0 ml
Verzendconditie	kamewrtemperatuur
bewaarconditie	plasma, -20 graden Celsius
Referentiewaarden	1,0- 13,0 mg/L

2.3 Ritonavir

A: F is goed, voedsel verlaagt opname

D: Het is een lipofiel middel (LogP octanol/water 3.9). Het schijnbare verdelingsvolume (Vd) is 0,29-0,57 L/kg, De plasma-eiwitbinding is ongeveer 99%, Tmax = ca 4 uur.

M: Ritonavir wordt in de lever gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2D6. Van de 4 geïdentificeerde metabolieten is de isopropylthiazoloxidatiemetabooliet ook actief; de hoeveelheid van deze verbinding bedraagt ongeveer 3% van opgenomen ritonavir. Ritonavir induceert waarschijnlijk zijn eigen metabolisme (auto-inductie)

E: T1/2el is 3-5 uur. Ritonavir wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met de faeces. Ritonavir is gecontraïndiceerd in patiënten met ernstig verminderde leverfunctie.

2.3.1 Dialyse

Aangezien de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, worden niet verwacht bij patiënten met verminderde nierfunctie de plasmaconcentraties toenemen. Omdat ritonavir in hoge mate aan eiwit gebonden is, is het onwaarschijnlijk dat het significant wordt verwijderd door middel van hemodialyse of hemofiltratie.

2.3.2 Interacties

Ritonavir remt CYP3A4, CYP2D6 en P-gp, en is substraat voor CYP3A4 en CYP2D6; het induceert CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en UGT.

2.3.3 Streefconcentraties:

Het grote voordeel is dat we ritonavir kunnen spiegelen. De therapeutische referentiewaarden liggen tussen 0,1-2,0 mg/L (bron: <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/bepaling/ritonavir>):

Ritonavir	
Afnamevoorkeur	EDTA-buis 2 ml
Afname volume	1,0 ml
Verzendconditie	kamewrtemperatuur
bewaarconditie	plasma, -20 graden Celsius
Referentiewaarden	0,1-2,0 mg/L

2.4 Chloroquine

Chloroquine is bekend van de behandeling van malaria. Van het middel is o.a. bekend dat het QT-tijd verlenging en cardiomyopathie kan geven. Indien zich tekenen en symptomen van cardiomyopathie voordoen tijdens de behandeling met chloroquine, dient de behandeling te worden gestopt. Zie ook het farmacotherapeutisch kompas of overleg met uw apotheker voor bijwerkingen en interacties.

A: F = 80-90%, maximale plasmaconcentraties worden 2-6 uur na toediening bereikt

D: Chloroquine is een lipofiele verbinding (log P octanol/water 4,3). Plasma eiwitbinding bedraagt ongeveer 50-65%. Chloroquine wordt bijna volledig over het lichaam verdeeld (Vd is 115 tot 800 L/kg). De concentraties in organen zijn 300-500 maal zo hoog als in het plasma. Ondanks de lipofiliteit, is het mogelijk dat door het zeer grote Vd geen effect zal zijn van ECMO op de bloed concentraties. Zie ook hieronder

M: Chloroquine wordt met name in de lever gemetaboliseerd. Hierbij worden o.a. de volgende metabolieten gevormd: desethylchloroquine (belangrijkste metaboliet, 25% tot 47%; iets minder actief dan chloroquine zelf).

E: $T_{1/2} = 286$ h, variërend van 6-60 dagen, Ongeveer 50-70% (50-60%; 65-70%) wordt met de urine uitgescheiden, waarvan ongeveer 70% onveranderd en 23% als actieve desethylmetabooliet. De renale klaring van chloroquine is 0,1 L/kg/uur. De totale lichaamsklaring van chloroquine is 0,35 L/kg/uur.

2.4.1 Gesuggereerde dosering voor volwassenen

chloroquine base: oplaaddosis 600 mg (6 tabletten A-CQ 100 mg),
2e dosis op dag 1 300 mg (tabletten A-CQ 100 mg),
gevolgd door 2dd 300 mg per os op dag 2-5

2.4.2 ECMO

Er zijn, helaas, geen goede data over hoe we chloroquine moeten aanpassen aan ECMO, maar misschien zijn de concentraties ten tijde van ECMO lager doordat het lipofiele chloroquine (log P 4,3) aan de ECMO circuit plakt (zie een case report: <http://parasitol.kr/journal/view.php?number=1706>). Omgekeerd is het verdelingsvolume zeer fors dus wellicht is deze daling tijdelijk en minimaal. Het is derhalve verstandig om regelmatig streefconcentraties te bepalen. Een van de centra die dat kan, is het UMC Groningen (zie: <https://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Laboratoriumgeneeskunde/Professionals/bepalingenwijzer/Paginas/bepalingenwijzer.aspx>). De therapeutische spiegels liggen tussen 20-300 ug/L.

2.4.3 Dialyse

Bij dialyse wordt er gepleit tegen gebruik van chloroquine (zowel CAPD, IHD als CVVH), omdat de chloroquine dan nauwelijks geklaard wordt en dus kan accumuleren. Bij hoge concentraties kunnen ernstige cardiovasculaire bijwerkingen optreden.

2.5 Remdesivir (GS5734)

Er is weinig bekend over de farmacokinetiek van remdesivir. Het is een experimenteel antiviraal middel. Remdesivir is in vitro actief (EC_{50} waarden van 0.06–0.14 μ M) tegen Ebola (EBOV-Kikwit, EBOV-Makona), Sudan virus, Bundibugyo virus, en Marburg virus. Omdat remdesivir ook andere RNA virussen remt, waaronder het Respiratory Syncytial Virus (RSV), Junin virus, Lassa virus, en Middle East respiratory syndrome virus (MERS), wordt gehoopt dat het ook actief is tegen SARS-CoV 2.

A: Remdesivir wordt slecht opgenomen vanuit de darm en wordt intraveneus toegediend

D: Remdesivir wordt snel opgenomen in mononucleaire cellen en omgezet in een actief trifosfaat metaboliet (binnen 2 uur). Er is uitgebreide distributie naar het hele lichaam en remdesivir werd binnen 4 uur o.a. terug gevonden in de ogen en het brein. Hoewel de concentraties in het brein laag waren t.o.v. de andere weefsels.

M: In PBMCs is nucleoside trifosfaat (NTP) het belangrijkste metaboliet

E: $T_{1/2}$ is 0.39 uur met een snelle systemische eliminatie en persisterende waarden van de actieve metaboliet NTP in de perifere mononucleaire cellen ($T_{1/2} = 14$ uur).

2.5.1. Gesuggereerde startdosering voor volwassenen

remdesivir (i.v. 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg per dag gedurende 9 dagen, of kinderdosering).

2.5.2 ECMO

Aangezien remdesivir waarschijnlijk snel distribueert in de mononucleaire cellen, is het niet waarschijnlijk dat het in het ECMO systeem sequestreert.

2.5.3. Dialyse

Aangezien remdesivir waarschijnlijk snel distribueert in de mononucleaire witte bloedcellen, is het niet waarschijnlijk dat het gedialyseerd zal worden via hemodialyse of hemofiltratie.

16 maart 2020

D. de Lange