

**LEVERENZYM- EN
NIERFUNCTIESTOORNISSEN
HET VAAKST GEMELD**

BIJWERKINGEN REMDESIVIR BIJ COVID-19: ALERTHEID IS GEBODEN



De eerste studieresultaten van het gebruik van het breedspectrum antiviraal middel remdesivir bij COVID-19 zijn voorzichtig positief. In de periode waarin het beloop en de complicaties van de ziekte steeds duidelijker werden, is ook kennis opgedaan over bijwerkingen. Begin juni waren in Europa 93 meldingen bekend over het gebruik van remdesivir bij COVID-19, waarvan negen afkomstig uit Nederland.

Auteurs **Rike van Eekeren, Jessica D. Workum, Michelle Haaksman, Linda V.D. Härmark, Wil J.A. Hilgersom** en **Agnes C. Kant**

Uit preklinische farmacologische onderzoeken is gebleken dat remdesivir schade aan levercellen kan geven. In toxiciteitsonderzoeken bij ratten en apen bleek sprake van nefrotoxiciteit door directe tubulaire schade [2,7]. In fase I-studies bij gezonde vrijwilligers traden flebitis, obstipatie, hoofdpijn, huidbloedingen, misselijkheid en pijn in armen en benen op. Ook werden tijdelijke stijgingen van leverenzymen, prothrombinetijd en bloedglucose gezien [2,8].

Het aantal afgeronde klinische studies met remdesivir is nog klein en deels gebaseerd op gebruik bij ebola [3]. De resultaten van twee *randomised controlled trials* (RCT's), een *open label*-trial en een cohortstudie bij COVID-19 zijn inmiddels gepubliceerd [5, 9-11]. Een recent gepubliceerde risicobatenanalyse op basis van een literatuurreview wijst negen potentiële bijwerkingscategorieën aan

[12]. De bijwerkingen uit de studies zijn samengevat in tabel 1. Opvallend is het grote aantal bijwerkingen dat ook in controlegroepen optrad.

Meldingen bijwerkingen

In *compassionate use*-programma's zijn ook bijwerkingen gemeld bij farmacovigilantiecentra. Het WHO Collaborating Centre UMC (Uppsala Monitoring Centre) verzamelt wereldwijd de meldingen van (vermoedens van) bijwerkingen in zijn databank VigiBase [13]. Tot 1 juni 2020 waren in Europa 93 meldingen bij remdesivir bekend, waarvan negen uit Nederland. Wij analyseerden deze meldingen en vergeleken deze met de hierboven aangehaalde literatuur.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de meldingen was 50,1 jaar (0,5-80 jaar). Op basis van gerapporteerde comedicatie leidden we af dat 39%

categorieën	bijwerkingen
cardiovasculair	atriumfibrilleren, hartstilstand, hypotensie
respiratoir	respiratoir falen, acute respiratory distress syndrome (ARDS)
nierfunctiestoornissen	verlaagde GFR, acuut nierfalen, nierinsufficiëntie, hematurie
leverenzymstoornissen	verhoogd ASAT, ALAT >5-10x ULN, verhoogd totaal-bilirubine
gastro-intestinaal	obstipatie, misselijkheid, diarree
multi-orgaanfalen	(septische) shock
trombo-embolisch	longembolie, trombose (DVT)
trombocytopenie	trombocytopenie
overgevoeligheidsreacties	huiduitslag
overig	hypoalbuminemie, hypokaliëmie, anemie, verhoogde bloedlipiden, slapeloosheid, hypernatriëmie, koorts

Tabel 1. *Cursief*: de bijwerking trad ook op in de controlegroep [2,3,10-12,19-22]

Samenvatting van de genoemde bijwerkingen van remdesivir in gepubliceerde studies.

van de patiënten medicatie voor sedatie kreeg, als indicatie voor ic-opname. Remdesivir werd aanvankelijk alleen gegeven aan ernstig zieke volwassenen die invasieve mechanische beademing nodig hadden. De opgegeven dosering bedroeg eenmalig 200 mg (iv) met een onderhoudsdosering van 100 mg (iv). De totale gebruiksduur varieerde, waarbij zeven en tien dagen het vaakst voorkwamen. Ruim de helft (53%) stopte met remdesivir vanwege een bijwerking, als gevolg van overlijden of om een onbekende reden. In totaal overleden zestien patiënten (20%), mogelijk als gevolg van COVID-19 of door een bijwerking. In figuur 1 en tabel 2 (zie pw.nl) zijn de gemelde bijwerkingen uit VigiBase samengevat volgens dezelfde categorie-indeling als de literatuurreview. Het oorzakelijk verband in een bijwerkingmelding is niet altijd even zeker. Een melding geeft het vermoeden van de melder weer dat het geneesmiddel heeft bijgedragen aan de klachten. De rol van COVID-19 en de ernst van de ziekte, de gebruikte comedatie en een eventuele medische voorgeschiedenis kunnen niet in alle gevallen worden uitgesloten.

Categorieën

- **Cardiovasculair** - In de categorie cardiovasculair kwamen QT-tijdverlenging met *torsades de pointes*, atriumfibrilleren, hartfalen en cardiaal arrest bij multi-orgaanfalen eenmaal voor. Driemaal werd hypotensie gemeld, waarbij in twee gevallen sprake was van orgaanfalen. Hypotensie door shock en orgaanfalen passen bij een beeld van ernstig zieke COVID-19-patiënten [14].
- **Respiratoir** - De gemelde reacties duiden op respiratoir falen en betroffen met name op de ic opgenomen mannen. Respiratoir falen ging bij een deel gepaard met multi-orgaanfalen, nierfunctiestoornissen, leverenzymstoornissen

en hypotensie. Respiratoir falen past bij een beeld van ernstig zieke COVID-19-patiënten [14].

- **Nierfunctiestoornissen** - Nierfunctiestoornissen zijn gemeld bij 20% (n=19) van de patiënten, van wie ruim de helft was opgenomen op de ic. Twee hadden tevens leverenzymstoornissen. Het aantal mannen dat nierfunctieverlies ontwikkelde is relatief groot ten opzichte van het aantal vrouwen. Vanwege het kleine aantal meldingen is nog niet duidelijk of dit verschil statistisch significant is.
- **Leverenzymstoornissen** - Ruim 40% (n=39) van de meldingen noemde een stijging van leverenzymen, die in het merendeel niet als ernstig werd aangeduid. Van deze patiënten was 40% opgenomen op de ic.

AANVULLENDE DATA NODIG

Remdesivir is een breed spectrum antiviraal middel met aangetoonde *in vitro*-activiteit tegen Sars-CoV-2. Het remt de virusreproductie door in viraal RNA een actief nucleoside trifosfaat (NTP) in te bouwen in plaats van adenosine trifosfaat (ATP) [1,2]. Bij de oorspronkelijke toepassing voor ebola, een filovirus, is geen klinische effectiviteit aangetoond [3,4]. De eerste studieresultaten bij COVID-19 zijn voorzichtig positief over enige effectiviteit [5]. Vanaf april 2020 is remdesivir beschikbaar in studieverband of vanuit een *compassionate use*-programma. Op 3 juli 2020 heeft remdesivir via een versnelde procedure een voorwaardelijke handelsvergunning gekregen voor behandeling van COVID-19-patiënten ouder dan 12 jaar met longontsteking die worden beademd [8].

ADVERTENTIE

- **Gastro-intestinaal** - Diarree is gemeld bij zeven patiënten, en trad vaker op bij vrouwen. Bij twee zuigelingen is naast diarree zwarte ontlasting gemeld, wat zou kunnen passen bij een bloeding in het maagdarmkanaal. Pancreatitis en verhoogde amylase is driemaal gemeld. Deze patiënten hadden geen andere bijwerkingen, maar gebruikten wel medicatie waarbij pancreatitis beschreven is als zeldzame bijwerking [15].
- **Multi-orgaanfalen** - In drie meldingen was sprake van niet nader omschreven multi-orgaanfalen, en in drie aanvullende meldingen werd septische shock met orgaanfalen gemeld.
- **Trombo-embolisch** - Driemaal was sprake van longembolie. Op het moment van de meldingen was trombo-embolie nog niet bekend als complicatie bij COVID-19 [16].
- **Trombocytopenie** - Eenmaal trad trombocytopenie op als complicatie bij septische shock. In een andere melding herstelde trombocytopenie na afloop van vijfdaags gebruik van remdesivir. Een derde melding betrof heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) bij gelijktijdig gebruik van heparine op de ic.
- **Overgevoeligheid** - Overgevoeligheidsreacties bestaan vooral uit diverse vormen van huiduitslag en traden vooral op bij patiënten op de ic. De helft (n=10) gebruikte tevens één of meerdere antibiotica, die eventueel ook een oorzaak voor de huidreacties zijn geweest [15].
- **Overige reacties** - Buiten de negen bijwerkingscategorieën om werden ook anemie (n=4), hyperkaliëmie (n=3) en tromboflebitis (n=2) gemeld. In preklinische studies werd flebitis al genoemd als bijwerking bij gezonde vrijwilligers, maar werd in de literatuur niet gezien [2].

Voortschrijdend inzicht

Meest in het oog springend zijn de leverenzym- en nierfunctiestoornissen. Mogelijk is sprake geweest van verhoogde alertheid voor dit type reacties omdat deze bijwerkingen al bekend waren [2]. Acute nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie en huidreacties zijn vooral gemeld bij ic-patiënten. Deze problemen kunnen zelf ook aanleiding zijn voor ic-opname en het gebruik van diverse andere middelen op de ic kan mede een oorzaak zijn. Een groot deel van de klachten kan ook worden toegeschreven aan COVID-19 [14]. Met voortschrijdend inzicht wordt het klinisch beeld van COVID-19 steeds completer. Naast respiratoir falen ondervindt een deel van de COVID-19-patiënten hartschade, leverenzymstoornissen, maagdarmklachten zoals

diarree, nierfunctiestoornissen, neurologische klachten waaronder verwardheid, spierpijn, trombocytopenie en huiduitslag [14]. Ook weten we dat longembolieën optreden als complicatie van infectie met Sars-CoV-2 [16].

Nu het beeld steeds completer wordt, zal het makkelijker worden om ziekte en bijwerking te onderscheiden. De officiële productinformatie van remdesivir vermeldt in ieder geval stijging van leverenzymen, huiduitslag, misselijkheid, hoofdpijn, overgevoeligheid en infusie gerelateerde reacties [6].

Hoe nu verder

De lopende registratiestudies zullen meer inzicht geven in zowel de effectiviteit als de veiligheid van remdesivir. Het is mogelijk dat remdesivir in de komende tijd vaker wordt ingezet. Actieve monitoring van mogelijke bijwerkingen door artsen en (ziekenhuis)apothekers is van belang.

Het is gebleken dat in crisissituaties weinig tijd is voor het delen van bijwerkingen met Lareb via het reguliere meldformulier. Om dit te vergemakkelijken is speciaal voor COVID-19-gerelateerde behandelingen een verkort meldformulier beschikbaar op www.lareb.nl. Een andere methode om gezamenlijk kennis over bijwerkingen op te doen, is deze consequent vastleggen in elektronische patiëntendossiers (EPD's) om ze vervolgens te analyseren. In een aantal landen is inmiddels met deze vorm van actieve opsporing ervaring opgedaan [17,18]. Lareb verkent momenteel de mogelijkheden van deze actieve opsporingsmethode, met een aantal ziekenhuizen als peilstations.

Bij het vermoeden van een mogelijke bijwerking bij het gebruik van remdesivir is het raadzaam deze vast te leggen in het EPD en deze te delen met Lareb. Lareb beoordeelt alle meldingen van vermoede bijwerkingen en deelt inzichten met zorgverleners en met het wereldwijde netwerk van bijwerkingencentra. Zo wordt in korte tijd een veiligheidsprofiel opgebouwd van remdesivir en van eventuele nieuwe geneesmiddelen die nog worden ontwikkeld. ■

Rike van Eekeren is apotheker, Michelle Haaksman is farmakundige, dr. Linda V.D. Härmark is apotheker-epidemioloog, Wil J.A. Hilgersom is arts M&G, MPH en dr. Agnes C. Kant is epidemioloog. Zij zijn allen werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb. Jessica D. Workum is internist-intensivist/klinisch farmacoloog bij het Radboudumc.

Zie voor de literatuurreferenties, figuren 1 + 2 en kader 2: pw.nl.