

Folia Pharmacotherapeutica april 2023

## Ivermectine, metformine en fluvoxamine kunnen progressie naar ernstige COVID-19 niet tegenhouden

### Kernboodschap

Volgens een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie (NEJM) houdt vroegtijdige behandeling met ivermectine, metformine of fluvoxamine **progressie naar ernstige COVID-19** niet tegen: de incidentie van hypoxemie, spoedopname, hospitalisatie of sterfte door een COVID-19 infectie was niet lager dan met placebo.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Sedert het begin van de COVID-19 pandemie zijn er verschillende bestaande geneesmiddelen voorgesteld als behandeling bij een COVID-19 infectie. Veruit de meeste studies gebeurden bij gehospitaliseerde patiënten. Bij de ambulante patiënten toonden onder andere ivermectine, metformine en fluvoxamine tegenstrijdige resultaten in observationele of gerandomiseerde studies (zie Meer info)<sup>1</sup>.



Er is geen bewijs voor werkzaamheid (en veiligheid) van **ivermectine** bij een COVID-19 infectie (zie Folia april 2021 en Folia oktober 2021).

Observationele studies toonden een associatie tussen gebruik van **metformine** en minder ernstige COVID-19 symptomen of COVID-19 gerelateerde sterfte<sup>2-5</sup>.

Twee kleine gerandomiseerde studies vonden dat een behandeling met 100 mg **fluvoxamine** twee tot drie maal per dag gedurende 10 tot 15 dagen het aantal hospitalisaties of verlengde opnames op intensieve zorgen verminderde<sup>6-7</sup>.

De *New England Journal of Medicine* publiceerde in juli 2022 de resultaten van een gerandomiseerde studie naar de werkzaamheid van deze drie middelen bij een milde COVID-19 infectie bij ambulante patiënten<sup>1</sup>.

### Opzet van de studie

De studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in de Verenigde Staten (van december 2020 tot januari 2022). De studie includeerde uitsluitend niet-gehospitaliseerde volwassenen met obesitas of overgewicht, hoogstens 3 dagen na een PCR bevestigde diagnose van COVID-19 en minder dan 7 dagen na de eerste symptomen.

De verschillende producten: metformine (na dosisverhoging; 1500 mg per dag gedurende 14 dagen), ivermectine (390 tot 470 µg per kg per dag gedurende 3 dagen) en fluvoxamine (50 mg tweemaal per dag gedurende 14 dagen) worden vergeleken, al dan niet in combinatie.



De patiënten werden gerandomiseerd over de volgende zes studiegroepen:

1. Metformine + fluvoxamine
2. Metformine + ivermectine
3. Metformine + placebo
4. Placebo + fluvoxamine
5. Placebo + ivermectine
6. Placebo + placebo

In de analyses werden de volgende groepen vergeleken:

- Metformine: 1+2+3 vs. 4+5+6
- Fluvoxamine: 1+4 vs. 3+6
- Ivermectine: 2+5 vs. 3+6

Ruim de helft van de patiënten in de studie waren gevaccineerd. In de analyse werd gecorrigeerd voor deze variabele en bleek er geen verschil in effect te zijn naargelang de vaccinatiestatus.

Het primaire eindpunt was progressie naar ernstige COVID-19, gemeten met een samengestelde uitkomstmaat van hypoxemie ( $\leq 93\%$   $O_2$ -saturatie op een saturatiemeting in thuisomgeving), bezoek aan een spoedafdeling, hospitalisatie of sterfte.

Daarenboven werd een secundaire analyse verricht op het composiet eindpunt 'spoedopname, hospitalisatie of sterfte'.

## Resultaten in het kort

Er werden 1 323 deelnemers geïncubeerd, met een mediane leeftijd van 46 jaar en een mediaan BMI van 30; 56 % waren vrouwen en 52% was gevaccineerd tegen COVID-19. Omicron in 22% van de gevallen.

Geen van de drie onderzochte geneesmiddelen verminderde het optreden van het primair eindpunt (hypoxemie, bezoek aan een spoedafdeling, hospitalisatie of sterfte door COVID-19). Enkel met metformine is enig effect op ziekenhuisopname of sterfte niet uit te sluiten.



De gecorrigeerde odds ratio voor het optreden van het primaire eindpunt was:

- 0,84 (95% BI 0,66 tot 1,09;  $p=0,19$ ) met metformine,
- 1,05 (95% BI 0,76 tot 1,45;  $p=0,78$ ) met ivermectine,
- 0,94 (95% BI 0,66 tot 1,36;  $p=0,75$ ) met fluvoxamine.

In de vooraf gespecificeerde secundaire analyses was de gecorrigeerde odds ratio voor spoedopname, hospitalisatie of sterfte 0,58 (95% BI 0,35 tot 0,94) met metformine, 1,39 (95% BI 0,72 tot 2,69) met ivermectine en 1,17 (95% BI 0,57 tot 2,40) met fluvoxamine. De aangepaste odds ratio voor hospitalisatie of sterfte was 0,47 (95% BI 0,20 tot 1,11) met metformine, 0,73 (95% BI 0,19 tot 2,77) met ivermectine en 1,11 (95% BI 0,33 tot 3,76) met fluvoxamine.

## Beperkingen van de studie

- Mensen met obesitas en overgewicht hebben een hoger risico op een ernstig verloop van een COVID-19 infectie. De resultaten uit deze studie kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar mensen zonder overgewicht of obesitas.
- De varianten die tijdens deze studie circuleerden (december 2020 tot januari 2022) verschillen van de varianten die in 2023 circuleren. Het aantal complicaties bij de Omicron varianten lijkt lager te liggen.
- Het primaire eindpunt was een samengestelde uitkomstmaat. Dit wordt vaak gekozen om de steekproefgrootte te beperken wanneer bepaalde uitkomsten weinig voorkomen, zoals in dit geval

sterfte en hospitalisatie. Dit maakt dat niets kan gezegd worden over de individuele uitkomstmaten en dat de resultaten moeilijker te interpreteren zijn. Hypoxemie was het meest voorkomende eindpunt en sterfte kwam heel zelden voor (2 gevallen in de hele cohorte).

- In de primaire uitkomstmaat werd thuisgemeten zuurstofsaturatie geïncorporeerd als eindpunt. Zuurstofsaturatie als eindpunt is zeer gevoelig voor bias doordat er soms problemen optreden tijdens de meting (bv. koude handen, recall bias, onbetrouwbaar apparaat etc.).

## Commentaar van het BCFI

De hier besproken goed opgezette gerandomiseerde studie toont geen effect van ivermectine, metformine en fluvoxamine op de complicaties van een niet-ernstige COVID-19 infectie in de ambulante setting.

Voor de huidige aanbevelingen rond behandeling van COVID-19 verwijzen we naar de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in de ambulante setting: website KCE > Gebruik in een ambulante setting en de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in een ziekenhuis: website KCE > Gebruik in een ziekenhuis. De leidraad wordt regelmatig geüpdatet. Volgens die leidraad is er momenteel **geen plaats voor ivermectine, metformine en fluvoxamine bij de behandeling van zowel ernstige als niet ernstige COVID-19.**

## Bronnen

- 1 Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(7):599-610. doi:10.1056/NEJMoa2201662
- 2 Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol.* 2021;93(7):4273-4279. doi:10.1002/jmv.26873
- 3 Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(1):69-72. doi:10.4269/ajtmh.20-0375
- 4 Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:600439. Published 2021 Jan 13. doi:10.3389/fendo.2020.600439
- 5 Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(1):e34-e41. doi:10.1016/S2666-7568(20)30033-7
- 6 Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, 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 [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2022 Apr;10(4):e481] [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2022 Sep;10(9):e1246]. *Lancet Glob Health.* 2022;10(1):e42-e51. doi:10.1016/S2214-109X(21)00448-4
- 7 Lenze EJ, Mattar C, Zorunski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(22):2292-2300. doi:10.1001/jama.2020.22760

### Colofon

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

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

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.