

## Best Evidence Topic Report

Title	<b>Moet het gebruik van NSAID's bij een Covid-19 positieve patiënt vermeden worden?</b>
Report by	Aerts Lenne, Anthonissen Jasmien, studenten geneeskunde Verantwoordelijke: professor doctor Verbakel Jan
Search checked by	professor doctor Verbakel Jan
Clinical scenario	De onderzoekspopulatie bestaat uit personen met een bewezen infectie met het nieuwe coronavirus. Binnen deze populatie wordt het verloop en de outcome van de Covid-19 infectie vergeleken tussen personen die tijdens de infectie wel NSAID's toegediend kregen en personen die deze niet hebben ingenomen.
Answerable question (PICO/PIRT/PEO/...)	<p>"Moet het gebruik van NSAID's bij een actieve Covid-19 infectie vermeden worden?"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- P: patiënt met een actieve Covid-19 infectie</li> <li>- I: behandeling van koorts en pijn met een NSAID</li> <li>- C: geen gebruik van NSAID's tijdens een infectie met Covid-19</li> <li>- O: verloop van de Covid-19 infectie en de uiteindelijke outcome na genezing</li> </ul>
Search terms	<p>Om een antwoord te kunnen formuleren op deze onderzoeksvraag, werd er gezocht naar systematische reviews en studies op vele databases, namelijk Pubmed, Embase, Trip Database, Medline, Uptodate, Cochrane, NEJM, Annals of Internal Medicine, BMJ en Lancet.</p> <p>Er werd steeds gezocht op basis van een combinatie van een Mesh-term verwijzend naar Covid-19 en een Mesh-term verwijzend naar het gebruik van NSAID's. Deze werden dan gekoppeld met het tussenzetsel 'AND'. De Mesh-termen verwijzend naar Covid-19 waren [Covid-19], [Novel coronavirus], [Coronavirus], [Coronavirus treatment], [SARS-related coronavirus], [Coronavirus infection], [Coronavirus disease 2019], [2019 novel coronavirus] en [SARS 2]. De Mesh-termen verwijzend naar het gebruik van NSAID's waren [NSAID], [Antiinflammatory agent], [Ibuprofen], [Diclofenac], [Non-steroidal anti-inflammatory drugs] en [Anti-inflammatory agents, non-steroidal].</p>
Search date	17/03/2020, met herhaling van alle gebruikte combinaties van zoektermen in de verschillende databases op 19/03/2020.
Search outcome (number of hits)	Na het toepassen van deze zoekcriteria werden bovengenoemde databanken onderzocht, doch bleken er geen artikels te vinden die hieraan voldeden. De informatie die wel gevonden werd was niet wetenschappelijk onderbouwd, dit door het zeer recente ontstaan van Covid-19 en het ontbreken van klinisch correct uitgevoerde studies. De extra informatie die hierin te vinden was, al dan niet sterk wetenschappelijk onderbouwd, kon en mocht mee gebruikt worden gezien het acute aspect van het topic. Twee dagen later werden de databanken opnieuw doorzocht, met dezelfde zoekcriteria, en werden er een zeer beperkt aantal extra artikels bekomen. Enkel van hen bleken na het lezen ervan niet gerelateerd te zijn met de

	onderzoeksvraag en werden aldus als niet relevant beschouwd. Ze werden verder niet gebruikt.
Relevant papers (number of final inclusions)	7
Flow chart	Niet van toepassing, alle gevonden artikels werden gebruikt wegens het beperkte aanbod van informatie omtrent dit onderwerp.
Inclusion and exclusion criteria	Er waren geen studies die een groep patiënten met COVID die NSAIDs kregen vergeleken met een groep met patiënten die geen NSAID kregen. Daarom werd er breder geïnccludeerd, namelijk alle publicaties over het gebruik van NSAIDs bij COVID.

Add evidence tables here.

*Evidence tables*

Author, date, country	Study type (level of evidence)	Patient characteristics	Intervention/ Index test/ Exposure	Comparator	Outcome	Key Results: RR, AR, NNT  Sens/Spec LR+/LR-  HR/OR  Other	Main risk of bias
The federal council of Swiss 15/03/2020 Zwitserland	Overheidsrichtlijn (laag)	Patiënten met Covid-19 infectie (of grote waarschijnlijkheid)	Gebruik van NSAID tijdens de duur van de infectie	Geen gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Geen bewijs van negatief effect van Ibuprofen.	Niet van toepassing (niet vermeld in het artikel)	Geen klinische studie. Niet gerandomiseerd. Enkel gebaseerd op 3 Franse casussen.
Frans ministerie van volksgezondheid 14/03/2020 Frankrijk	Overheidsrichtlijn (laag)	Patiënten met Covid-19 infectie (of grote waarschijnlijkheid)	Gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Geen gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Advies om geen Ibuprofen te gebruiken	Niet van toepassing (niet vermeld in het artikel)	Geen klinische studie. Niet gerandomiseerd. Enkel gebaseerd op 3 Franse casussen.

BCFI 16/03/20 20 België	Overheidsrichtlijn (laag)	Patiënten met Covid-19 infectie (of grote waarschijnlijkheid)	Gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Geen gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Overgenomen vanuit Franse richtlijn: advies om geen Ibuprofen te gebruiken	Niet van toepassing (niet vermeld in het artikel)	Geen klinische studie. Niet gerandomiseerd. Enkel gebaseerd op 3 Franse casussen.
CNN 17/03/20 20 UK	Online nieuwsartikel (laag)	Patiënten met Covid-19 infectie (of grote waarschijnlijkheid)	Gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Geen gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Onvoldoende bewijs om verband aan te tonen tussen Ibuprofen en slechte outcome van de infectie	Niet van toepassing (niet vermeld in het artikel)	Geen klinische studie. Niet gerandomiseerd. Enkel gebaseerd op 3 Franse casussen en meningen van enkele experts.
Michael Day 17/03/20 20 UK	Enkele case reports + enkele meningen van wetenschappers/dokters (laag)	Patiënten met Covid-19 infectie (of grote waarschijnlijkheid)	Gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Geen gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Gebruik van Ibuprofen wordt afgeraden maar negatief effect is niet bewezen	Niet van toepassing (niet vermeld in het artikel)	Geen klinische studie. Niet gerandomiseerd. Enkel gebaseerd op 3 Franse casussen en meningen van enkele experts.
Janice Hopkins et al. 18/03/20 20 UK	Enkele Franse case reports (laag)	Patiënten met Covid-19 infectie (of grote waarschijnlijkheid)	Gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Geen gebruik van een NSAID tijdens de duur van de infectie	Ibuprofen moet veiligheidshalve vermeden worden	Niet van toepassing (niet vermeld in het artikel)	Geen klinische studie. Niet gerandomiseerd. Geen peer review voor publicatie. Enkel gebaseerd op enkele casussen.

Fang, L et al. 11/03/20 20 China	Hypothese-verklarend artikel gebaseerd op case reports (laag)	Patiënten met diabetes mellitus en hypertensie die behandeld worden met ACE-inhibitoren en ARB's	Hypothetische extrapolatie naar het gebruik van NSAID's	Geen gebruik van NSAID's	Geen bewijs van negatief effect van ACE-inhibitoren en ARB's (en Ibuprofen), enkel hypothetisch	Niet van toepassing (niet vermeld in het artikel)	Geen klinische studie. Niet gerandomiseerd. Gebaseerd op case reports. Enkel hypothetische verklaring, geen klinisch bewezen evidentie
---	---	--	---	--------------------------	---	---	--

**Add conclusions of overall body of evidence here:**

*Main results*

Een Zwitserse bron verduidelijkt dat er op dit moment nog geen duidelijke aanwijzingen zijn dat het gebruik van NSAID's, bij patiënten die positief werden bevonden aan Covid-19, de ernst van de ziekte zal verergeren. Wel zijn er, onder andere in Frankrijk, enkele individuele gevallen geweest waarbij een verergering van de symptomen werd geobserveerd na het gebruik van NSAID's tijdens een Covid-19 infectie. Doch, hiermee kan een oorzakelijk verband niet worden aangetoond en meer evidentie is vereist. Heden zijn er verdere onderzoeken hieromtrent nog aan de gang. In tussentijd wordt aanbevolen voorzichtig te zijn met het gebruik van NSAID's en dit te beperken zoveel als mogelijk. Pijn en koorts dienen daarom behandeld te worden met paracetamol. Patiënten bij wie nog geen Covid-19 werd vastgesteld en die NSAID's als chronische thuismedicatie gebruiken, moeten deze gewoon verderzetten. Wanneer zij symptomen ontwikkelen van een acute luchtweginfectie, m.n. koorts en hoesten, moeten zij een arts raadplegen.

Bovengenoemde is deels gebaseerd op de adviezen van de Franse overheid. Zij verbieden het gebruik van NSAID's bij Covid-19 positieve patiënten. Evidentie hiervoor vinden zij in het feit dat er bij enkele van de Franse patiënten nadelige effecten werden ondervonden na gebruik van NSAID's, waarbij er een verergering van de symptomen werd waargenomen. Zoals hierboven reeds aangehaald is er op dit moment nog geen wetenschappelijke evidentie dat deze observaties kan staven. De website van het BCFI baseert zich hierop en verspreidt daarom dezelfde voorzorgsmaatregelen.

In een artikel van CNN dat verscheen op 17/03/2020 wordt het bovenstaande nogmaals bevestigd. Muge Cevik, een onderzoeker aan de universiteit van St Andrews, Infection and Global Health Division, verklaart dat er geen enkel wetenschappelijk bewijs bestaat om de link tussen het gebruik van NSAID's en een verergering van de symptomen te leggen. Dit wordt beaamd door Yvonne Maldonado, hoogleraar kindergeneeskunde en epidemioloog voor infectieziekten aan de Stanford University in Californië. Deze bevindingen werden ook aangehaald in het artikel van Hopkins et al. die zich hiervoor volledig baseerden op de aangehaalde gegevens in het artikel van CNN.

Verder verscheen er in BMJ zeer recent een artikel van Michael Day die de aanpak tegen Covid-19 in verschillende landen vergelijkt. Hij formuleert daarin ook een advies over het gebruik van Ibuprofen en baseert zich hiervoor volledig op de eerder beschreven casussen in Frankrijk. Day haalt hier nogmaals aan dat het gebruik van NSAID's bij enkele personen met Covid-19 in Frankrijk de symptomen leek te doen verergeren. Professor Little van de universiteit in Southampton bevestigt dat NSAID's kunnen zorgen voor een langere duur van de ziekte en een toename van de complicaties bij respiratoire infecties. Viroloog Ian Jones van de universiteit van Reading geeft aan dat door het gebruik van NSAID's het genezingsproces vertraagd kan worden. Toch blijft de algemene conclusie in het artikel van Day dat deze uitspraken niet gestaafd zijn door wetenschappelijk onderzoek en dat er naar de toekomst toe hieromtrent klinische studies dienen te gebeuren. Als advies geeft hij aan om veiligheidshalve toch Paracetamol te gebruiken voor de behandeling van koorts en pijn.

Tot slot verwijzen we graag naar de website van Gezondheid en Wetenschap die de huidige richtlijnen omtrent het gebruik van NSAID's bij Covid-19 positieve patiënten mooi uitlegt op niveau van de patiënt. Hierin wordt uitgeklaard dat het bericht dat door de Franse overheid de wereld werd ingestuurd, op basis was van onderzoeken bij Covid-19 patiënten met onderliggende hypertensie of diabetes. De evidentie hiervoor halen zij uit een artikel van Lei Fang et al. dat verscheen in The Lancet. Hierin wordt uitgelegd dat patiëntengroepen met diabetes en hypertensie beiden bijna standaard behandeld worden met angiotensine-converting-enzyme-inhibitoren (ACE-inhibitoren) en angiotensine 2 type 1 receptor-blokkers (ARB). Deze middelen hebben in normale omstandigheden een gunstig effect op het verloop van beide pathologieën. Als gevolg van hun werking resulteren beide middelen in een hogere expressie van angiotensine-converting enzyme 2 (ACE2), een effect dat in normale omstandigheden geen gevolgen heeft. Uit eerder onderzoek blijkt dat humane pathogene coronavirussen aan hun targetcellen binden door middel van ACE2. Theoretisch gezien is er hierdoor een vermoeden dat deze behandeling van diabetes en hypertensie het risico op een infectie met Covid-19 zou kunnen verhogen. Dit is echter enkel een hypothese en niet klinisch bewezen. Naar analogie hiervan zou men Ibuprofen ervan kunnen verdenken een hoger risico op een Covid-19 infectie te doen ontstaan, vermits Ibuprofen de expressie van ACE2 door de cellen ook doet verhogen. Dit is echter ook enkel een hypothese en is niet klinisch bewezen.

#### *Risks of bias*

De graad van evidentie van deze Best Bet is laag. De aangehaalde informatie is gebaseerd op enkele artikels, dewelke gebaseerd zijn op case reports, enkele overheidsrichtlijnen en nieuwssites die zich op hun beurt baseerden op enkele individuele Franse casussen. De argumenten pro het gebruik van NSAID's zijn ook enkel gebaseerd op de opinie van enkele artsen. Dit is echter alle beschikbare evidentie. Naar de toekomst toe wordt er gepland om zich verder in te zetten om omtrent dit onderwerp klinisch onderbouwde studies uit te voeren.

#### *Heterogeneity: statistical and/or clinical*

Niet van toepassing

### **Add clinical bottom line here:**

Heden is er geen wetenschappelijk onderbouwd bewijs dat het gebruik van NSAID's tijdens een actieve Covid-19 infectie een nadelig effect heeft op verloop en outcome van de infectie. Gezien dit gebrek aan evidentie kan het gebruik van NSAID's niet worden afgeraden. Het is echter niet de eerste keuze en vermits er voor de behandeling van koorts en pijn een goed alternatief is, namelijk Paracetamol, wordt er uit veiligheidsoverwegingen toch aangeraden preventief geen NSAID's te gebruiken bij deze patiëntenpopulatie. Patiënten die chronisch NSAID's gebruiken, moeten dit gebruik niet onderbreken. Indien ze een infectie krijgen met Covid-19 of hier symptomen van beginnen vertonen, moeten ze een arts contacteren die de voor- en nadelen van het verderzetten van het NSAID voor hen kan afwegen.

### **References**

- The Federal Council of Swiss. Is Ibuprofen dangerous in cases of infection with the coronavirus? Schweizerische Eidgenossenschaft, 15/03/2020.
- Ministère de la Santé du France. Actualisation recommandations Covid 19. Le site du Ministère de la Santé, 14/03/2020.
- BCFI. Gebruik voorlopig geen NSAID's bij patiënten met Covid-19 (coronavirus-infectie). bcfi.be, 16/03/2020.
- CNN. France says ibuprofen may aggravate coronavirus. Experts say more evidence is needed. edition.cnn.com, 17/03/2020.
- Day, M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. BMJ 2020;368:m1086.
- Hopkins, J. Hayasaki, E. et al. Covid-19: how doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide. BMJ 2020;368:m1090.
- Finoulst, M. Mag je geen Ibuprofen innemen als je besmet bent met het coronavirus? Gezondheidswetenschap.be, 18/03/2020.
- Fang, L. Karakiulakis, G. Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for Covid-19 infection? The Lancet Respiratory Medicine, 11/03/2020.