NIET OVER ÉÉN NACHT IJS: WERKING VAN MIDDEL MOET OVERTUIGEND ZIJN AANGETOOND

SWAB-VOORZITTER MARK DE BOER BLIKT TERUG OP WERK TIJDENS CORONAPANDEMIE

Dexamethason en tocilizumab wel, hydroxychloroquine en remdesivir niet. Sinds het uitbreken van de coronapandemie velt de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) een oordeel over medicamenteuze behandelingen van COVID-19. Dat vraagt om grote flexibiliteit: voortdurend komen er nieuwe studies met nieuwe bewijzen, duiken nieuwe virusvarianten op en verandert de patiëntenpopulatie. "Op dit moment is niets met zekerheid te zeggen."

Auteur **Frans van den Houdt**
Foto **LUMC**

Er staan nog veel nieuwe uitdagingen voor de deur, dat beseffen wij heel goed, verzekert Mark de Boer, voorzitter van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). "Aan de andere kant weten we gelukkig ook veel al wel. Welke middelen effectief zijn bij de behandeling van COVID-patiënten, zoals dexamethason en tocilizumab en welke middelen helemaal niet werkzaam zijn, zoals hydroxychloroquine, remdesivir en hiv- en hepatitis C-medicatie."

In de loop van 2022 hoopt de SWAB een richtlijn te kunnen presenteren voor alle middelen waarvan met voldoende *trial*-data is bewezen dat ze effectief zijn bij de behandeling van COVID-19. "Het wordt een flexibele richtlijn, een deel blijft open om snel te kunnen anticiperen op nieuwe ontwikkelingen rond het virus en de beschikbare geneesmiddelen. Op dit moment worden meerdere middelen onderzocht en die willen we bij bewezen effectiviteit meteen kunnen toevoegen aan de richtlijn. Maar het kan ook zo zijn dat we op een gegeven moment vaststellen dat door de komst van nieuwe virusvarianten de nu nog goed werkende monoklonale antilichamen onvoldoende effectief zijn en geschrapt moeten worden. Op dit moment is niets met zekerheid te zeggen."

Dat de SWAB werd belast met de beoordeling van medicamenteuze COVID-behandelingen was niet meer dan logisch, vindt De Boer, die als internist-infectioloog en klinisch epidemioloog werkt in het LUMC. "De SWAB maakt al heel lang de richtlijnen voor de behandeling van belangrijke infectieziekten in Nederland, en heeft als groot voordeel dat je daar meteen alle essentiële beroepsgroepen met de benodigde kennis bij elkaar hebt. Een netwerk dat ook snel kan worden opgeschaald als dat nodig is. Dat is ook gebeurd. In de beginfase is de groep al vrij snel uitgegroeid tot een multidisciplinaire machine waar tientallen specialisten bij betrokken zijn."

Hoe moeilijk was die beginperiode?

"Voor niemand was duidelijk wat er precies op ons afkwam. Een nieuwe ziekte die wetenschappers en dokters niet kenden. Er was dus ook niets bekend over eventueel geschikte behandelingen. Het enige waarop we konden bogen waren de ervaringen met eerdere coronavirussen, met name de pathogene varianten zoals SARS-CoV-1 en MERS. Wij willen ons heel graag baseren op goede wetenschappelijke data, maar je moet in zo'n begin-

Download van SWAB.nl | 2026-11-03 18:37



"We hebben te maken met een pandemie die in volle omvang doordendert", zegt Mark de Boer, "en gepaard gaat met een storm aan nieuwe evidence, die steeds weer tot nieuwe inzichten leidt."

fase ook reëel zijn en accepteren dat de *randomised controlled trials* (rct's) afwezig zijn. Tegelijkertijd heb je met grote aantallen patiënten te maken die ernstig ziek zijn. Dan moet je keuzes maken op basis van wat je weet uit observationele studies en wat logisch is op basis van data die je hebt uit eerdere studies over het SARS-CoV-1 virus."

Dat verklaart waarom in die beginperiode hydroxychloroquine wereldwijd als wondermiddel werd gezien?

"In Nederland is de hype vrij beperkt gebleven."

Het was vooral de voormalige Amerikaanse president Donald Trump die het maar bleef aanprijzen.

"Maar ook in Europa werd de hype enorm aangewakkerd. Franse collega's in Marseille waren heel enthousiast. Wij waren het eerste Europese land dat het middel uit de richtlijn schrapte."

Heeft dat met een nuchtere, professionelere houding in Nederland te maken?

"Wij waren eigenlijk vanaf het begin al heel kritisch. Er was niks anders, ook al hebben we altijd gezegd dat dat natuurlijk geen reden mag zijn om het dan maar te geven. We hebben gehandeld op basis van de data die we op korte termijn tot onze beschikking hadden. Er was toen ook nog geen sprake van een leidraad of behandelrichtlijn, maar van behandelopties. We hebben tegen ziekenhuizen gezegd: 'je mag het middel overwegen, het is een optie. Maar alleen bij mensen in het ziekenhuis, want dan kun je bijwerkingen monitoren'. We hebben nooit gezegd: 'dit is een dringend advies'. Dat was in andere landen wel anders. En we hebben gewaarschuwd dat als er sprake is van cardiale problematiek je het niet moet geven. Ons advies was dus omringd met vele mitsen en maren."

Is hydroxychloroquine wel op grote schaal toegepast destijds?

"Jazeker. Van alle middelen die getest werden was dit het meest veelbelovende, ook al waren er zorgen over het veiligheidsprofiel. Je moet niet vergeten dat het lang in gebruik is geweest als malariaprofylaxe en meestal goed werd verdragen."

Uiteindelijk is toch geconcludeerd dat het voor COVID-patiënten niks doet.

"Baat het niet dan schaadt het niet, geldt niet in de geneeskunde. Je maakt altijd een zo optimaal mogelijke afweging tussen voor- en nadelen. In de beginfase is er een kort moment geweest dat we vermoedden dat de voordelen de nadelen zouden overtreffen. Maar nog voor de resultaten van de eerste *randomised trial* verschenen hebben we dit middel op basis van observationele studies uit de adviezen gehaald. Ziekenhuizen hebben daarnaar gehandeld. Sommigen waren er zelfs al iets eerder mee gestopt omdat ze te veel bijwerkingen zagen bij hun patiënten."

IN NEDERLAND IS DE HYPE ROND HYDROXYCHLOROQUINE VRIJ BEPERKT GEBLEVEN

Remdesvir is een ander middel dat van veelbelovend in zinloos veranderde.

"Ook daar zie je hoe de *state of medical evidence* continu aan verandering onderhevig is. En de situatie verandert steeds, door nieuwe varianten van het virus en veranderende patiëntkenmerken. Op een bepaald moment was er een positieve studie van Beigel over remdesivir waaruit

Download van SWAB.nl | 2026-11-03 18:37

bleek dat bij mild-zieke patiënten die behoefte aan zuurstof hadden winst te behalen was. Die mensen herstelden sneller. Uit een aantal analyses bleek ook dat de mortaliteit in die groep zou afnemen. Het was in die tijd een van de weinige *randomised controlled trials*, het middel was beschikbaar en er waren vrij weinig bijwerkingen. Bovendien ging het ook nog eens om het enige geregistreerde antivirale middel. In het licht van dit alles leek dit voor die specifieke groep patiënten een nuttige behandeling."

"Later komen er meerdere gerandomiseerde studies. Remdesivir is echt het verhaal van één versus meerdere *trials*. Een van die grote open studies is Solidarity die net iets anders is opgezet, met een net iets andere mix van zieke en minder zieke patiënten. Daaruit bleek dat het nut van remdesivir minder groot was dan tot dan toe gedacht."

Uiteindelijk heeft dat ertoe geleid dat het middel helemaal uit de behandeladviezen is geschrapt?

"Enkele maanden geleden zijn de resultaten van de Discovery-studie gepubliceerd en ook daaruit bleek dat bij de groep van mild-zieke patiënten met zuurstofgebrek nauwelijks effect waar te nemen is. Dan is het belangrijk om alles in z'n totaliteit te beschouwen en aan ziekenhuizen aan te bevelen remdesivir niet langer te gebruiken."

Is er dan sprake van teleurstelling als ook een middel waar het nodige vertrouwen in was gesteld moet worden geschrapt?

"Ik herinner me dat we in het begin wel eens een dergelijk gevoel hadden, zeker als je dacht dat het met een middel juist de goede kant opging. Maar inmiddels hebben specialisten in de Leidraad-commissie van de SWAB en het expertiseteam van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) veel ervaring opgebouwd en weten we dat dit de realiteit is. Emoties spelen geen belangrijke rol. In zo'n voortdurende pandemie heb je nu eenmaal te doen met wetenschappelijk bewijs dat zich steeds uitbreidt. Het is geen kwestie van goed of fout, dit is hoe de wetenschap werkt. Je moet je ervan bewust zijn dat er steeds andere data beschikbaar komen die je inzicht veranderen. Daar moet je snel op anticiperen. Met de gegevens die je hebt moet je telkens opnieuw bepalen wat het meest verstandige is om te doen."

Welke medicamenteuze behandelingen zijn op dit moment veelbelovend?

"Een van de interessante behandelingen is dexamethason met aanvullende immuunmodulantia, met specifieke interleukineremmer als tocilizumab (IL-6) en anakinra (IL-1). In twee grote studies met interleukine-6-blokkade zie je dat bij de heel zieke COVID-patiënten een overlevingswinst is te behalen van tussen de 4 en 6%. De mortaliteit in deze studies lag rond de 30%. Vraag is natuurlijk of die winst in de huidige situatie in Nederland even groot is. Het virus verandert en de ziekenhuispopulatie verandert; een deel is inmiddels gevaccineerd."

Zijn tekorten, zoals onlangs met tocilizumab, ook van invloed op uw werk?

"Die hebben op een bepaalde manier zeker invloed. Want wij proberen bij onze adviezen ook steeds te letten op uitvoerbaarheid en toepasbaarheid. Bij tekorten heb je meteen een probleem en moet je gaan selecteren: welke patiënt wel en welke niet. Mogelijk kun je nog iets met een dosisaanpassing. Zo'n probleem hadden we eerder ook met remdesivir. Namens de SWAB zit ik ook in de landelijke Commissie Acute Tekorten Geneesmiddelen, waar we steeds vooruit proberen te kijken om middelen voldoende beschikbaar te hebben. Voor interleukine-6-remmers lijkt het met medewerking van de fabrikanten net allemaal goed te gaan. Maar dat is een momentopname. Elke dag moet je voorbereid zijn op tegenslag en nieuwe uitdagingen."

Hoe positief moeten we zijn over de eerste monoklonale antilichamen (regdanvimab en casirivimab/-imdevimab) die het Europees Medicijn Agentschap (EMA) heeft goedgekeurd voor de behandeling van COVID-19?

"Patiënten die nog geen antistoffen hebben en ze vroeg in de behandeling krijgen, hebben er veel baat bij. Maar bij omikron en elke andere nieuwe variant moet je maar hopen dat de antistoffen goed op dat virus passen en hun neutraliserende werking in de mens goed uitvoeren. Er is heel veel twijfel of dat wel zo blijft. Als het virus niet gevoelig is voor antistoffen, dan krijg je het met deze behandeling niet onder de knie en kun je van dit middel afscheid nemen. We hopen daarom dat er steeds geschikte monoklonale antilichamen op de markt blijven komen."

"Verder hebben we ook nog molnupiravir van Merck (de zogeheten coronapil), maar een voorgenomen publicatie in de *New England Journal of Medicine* is uitgesteld omdat de fabrikant erachter kwam dat de effectiviteit maar 30% was in plaats van de eerder gemelde 50%.

Download van SWAB.nl | 2026-11-03 18:37

Handicap van de pil van Pfizer is dat het een *booster* bevat, die veel interactie geeft met comedicatie. Een grote farmacologische uitdaging dus."

Van een *holy grail* is nog altijd geen sprake?

"Nee. Als het om het voorkomen van ernstige ziekte gaat, is tot dusver maar één interventie echt effectief gebleken en dat is vaccinatie. We moeten ons elke keer weer realiseren dat dit een nieuwe ziekte is, een pandemie die niemand nog in deze vorm heeft meegemaakt. Dat vraagt om een flexibele weerbaarheid. Eerder heb ik in een interview benadrukt dat vaccinatie en coronapil mooi op elkaar kunnen aansluiten, niet contrasteren. Vaccinatie is nooit 100% sluitend. Gevaccineerden worden ook opgenomen in het ziekenhuis omdat ze heel oud zijn of al lang geleden het vaccin hebben gehad, of met ernstige risicofactoren te maken hebben zoals immuunsuppressie. Mensen die erdoorheen glippen, die onvoldoende beschermd zijn. Voor hen is het fijn als er een aanvullende medicamenteuze behandeling is."

Critici vinden dat het veel te traag gaat met de inzet van medicatie bij COVID-19. Hoe reageert u daarop?

"Heel nuchter. Wij gaan niet over één nacht ijs. We kijken of de werking van een middel voldoende overtuigend is aangetoond. Meerdere rct's moeten bevestigen dat een middel effectief is, dat is inmiddels de standaard. Ten tweede gaat het om de plaatsbepaling, het moet voldoende duidelijk zijn voor wie het middel zinvol is. En natuurlijk wordt goed gekeken naar veiligheid versus effectiviteit. Dat moet je allemaal in ogenschouw nemen."

"Wij worden ondersteund door het kenniscentrum van de Federatie Medisch Specialisten, die elke twee weken een compleet nieuw literatuuroverzicht levert. Indien noodzakelijk, als er echt iets nieuws is, komt er wekelijks een overzicht. Dat wordt in onze commissievergadering besproken. Daarnaast heeft ook het FMS-expertiseteam een tweewekelijkse vergadering. Dit is een brede klankbordgroep die onze aangepaste adviezen controleert en aanvult en eventueel ook zelf suggesties doet. Die worden vervolgens in de leidraadcommissie van de SWAB besproken en kunnen tot een advies leiden. Dat werkt heel goed."

Het duurt dus nooit heel lang voordat een nieuw inzicht leidt tot een behandeling?

"Wij zijn daar heel snel in. Daarom hebben we in eerste instantie ook voor een leidraad gekozen en niet voor een richtlijn. Een richtlijn moet officieel aan allerlei voorwaarden voldoen, maar dat lukt niet tijdens een pandemie die in volle omvang doordendert en gepaard gaat met een storm aan nieuwe *evidence* die steeds weer tot nieuwe inzichten leidt."

Het argument dat je tijdens zo'n grote crisis zo snel mogelijk geneesmiddelen moet inzetten, ook al is er onvoldoende bewijs, gaat dus niet op?

"Nee. Wat dat betreft hebben we geleerd van de hydroxychloroquine-kwestie. Als je op elk nieuwsbericht of elke EMA-registratie zou reageren met 'o, maar dan zit het wel goed, pas maar toe', dan ben je niet goed bezig.

WE MOETEN ONS TELKENS REALISEREN DAT NIEMAND DEZE ZIEKTE EERDER HEEFT MEEGEMAAKT

Op vragen van krantenjournalisten moeten we ook steeds weer antwoorden dat een persbericht van een farmaceut iets heel anders is dan voldoende wetenschappelijk onderbouwd bewijs. Voordat wij een behandeling adviseren, kijken we zorgvuldig naar allerlei aspecten: is het middel geschikt voor zwangeren, alleen voor volwassenen of ook kinderen, wat zijn de bijwerkingen, welke doseringen zijn juist en hoe verhoudt het zich tot de huidige *standard of care*? Veel om in overweging te nemen, maar wij doen dat heel snel."

Kunt u in alle rust uw werk doen of is er ook sprake van een lawine aan kritiek en commentaar?

"In het begin hadden wij daar zeker mee te maken, ook met bedreigingen, maar inmiddels zijn we in rustiger vaarwater gekomen. Kennelijk is het zo dat als je een standpunt inneemt dat van maatschappelijk belang is, je onder vuur moet worden genomen, ook al doe je je werk nog zo zorgvuldig. Mensen beseffen kennelijk niet dat de betrokken specialisten zelf ook allemaal dagelijks op de werkvloer staan en patiënten behandelen, en extra inspanningen leveren om alle COVID-behandelingen up-to-date te houden."

In zo'n uitzonderlijke pandemie een spilfunctie vervullen moet veel voldoening en een extra dimensie aan het werk geven?

"Dat is absoluut zo. Dat bevestig ik graag. Maar ik wil benadrukken dat dit een gezamenlijke inspanning is, en ik denk dat dit evengoed geldt voor de vele collega's die ook een bijdrage leveren aan de totstandkoming van de behandeladviezen." ■

Download van SWAB.nl | 2026-11-03 18:37