

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Medicamenteuze behandeling covid-19 in de tweede lijn

### Een update

Marjolein P.M. Hensgens, Emilie Gieling, Dylan de Lange, Wim G. Boersma, Paul van der Linden, Bhanu N.M. Sinha en Mark de Boer‡

‡ Namens Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, waarvan de leden aan het einde van dit artikel worden vermeld.

### Samenvatting

In dit overzichtsartikel geven wij een update van de adviezen voor de medicamenteuze behandeling van covid-19 in de tweede lijn. Deze adviezen zijn opgesteld door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) in samenwerking met onder andere de Federatie Medisch Specialisten (FMS).

Zowel opties voor behandeling in het ziekenhuis als opties voor behandeling in de ambulante setting worden besproken.

De behandeling omvat zowel anti-inflammatoire als antivirale therapie.

### Casus

**Een 71-jarige man met overgewicht en hypertensie komt naar uw huisartsenpraktijk vanwege forse kortademigheid. De klachten zijn 3 dagen eerder begonnen. Een dag voor het consult liet een PCR-test zien dat de patiënt positief is voor SARS-CoV-2. De patiënt heeft zich niet eerder laten vaccineren tegen covid-19. U meet een zuurstofsaturatie van 86%. Daarop verwijst u de patiënt met spoed naar het ziekenhuis, waar hij wordt opgenomen vanwege covid-19. Met welke middelen kan deze patiënt worden behandeld?**

Een covid-19-infectie verloopt in 2 fases die in elkaar overlopen. Deze fases verschillen van elkaar wat betreft het aangrijpingspunt voor behandeling. Aanvankelijk staat replicatie van SARS-CoV-2 op de voorgrond, terwijl na ongeveer een week (hyper)inflammatie een grote rol speelt in het ziektebeloop.<sup>1</sup> Momenteel wordt covid-19 in het ziekenhuis behandeld met middelen met een anti-inflammatoire werking.

### Anti-inflammatoire therapie

#### Dexamethason

De RECOVERY-trial, een groot doorlopend gerandomiseerd onderzoek in Groot-Brittannië naar de effectiviteit van verschillende behandelingen, rapporteerde medio 2020 dat dexamethason het sterfterisico sterk verlaagt.<sup>2</sup> Bij patiënten die waren opgenomen op de Intensive Care was de winst het grootst: in de controlegroep overleed 41,4% van de patiënten binnen 28 dagen; onder patiënten die gedurende maximaal 10 dagen met dexamethason 6 mg 1 dd waren behandeld, overleed 29,3%. Ook bij patiënten met extra zuurstofbehoefte op de afdeling had behandeling met dexamethason een gunstig effect (risico op sterfte binnen 28 dagen: 26,2% vs. 23,3%). Patiënten die geen zuurstof kregen toegediend, ondervonden juist geen voordeel van dexamethason. Sinds deze publicatie is dexamethason opgenomen in de standaardbehandeling van covid-19 bij mensen met extra zuurstofbehoefte.

#### Andere anti-inflammatoire middelen

Kleinere gerandomiseerde onderzoeken naar de behandeling met interleukine-6(IL-6)-remmers, zoals tocilizumab en sarilumab, lieten in het begin van de pandemie wisselende resultaten zien. De REMAP-CAP-studie liet echter zien dat behandeling met tocilizumab én dexamethason meerwaarde had bij ruim 750 patiënten op de Intensive Care: het risico op sterfte in het ziekenhuis was 35,8% in de controlegroep; onder patiënten die met tocilizumab werden behandeld was dat 28,0%.<sup>3</sup> Ook de RECOVERY-trial liet een voordeel zien van de toevoeging van tocilizumab aan de dexamethasonbehandeling.<sup>4</sup> Aanvullende behandeling met tocilizumab wordt op dit moment geadviseerd bij patiënten met respiratoire achteruitgang en hoge ontstekingsparameters in de bloed (CRP  $\geq$  75 mg/l) tijdens de dexamethasonbehandeling en bij patiënten die worden opgenomen op de Intensive Care. Aanvulling van de dexamethasonbehandeling met een ander anti-inflammatoir middel, zoals een Janus-kinase(JAK)-remmer (baricitinib) of een IL-1-remmer (anakinra), gaf ook een verlaging van de mortaliteit. Dat werd echter aangetoond in een kleiner aantal studies van gemiddeld lagere kwaliteit dan bij tocilizumab. Daarnaast is de meerwaarde van de andere anti-inflammatoire middelen ten opzichte van

behandeling met dexamethason en tocilizumab niet op grote schaal onderzocht.<sup>5</sup> Daardoor zijn deze middelen nu geen eerste keus bij de behandeling van covid-19.

### Antivirale therapie

Met name vroeg in het beloop van covid-19 kan antivirale therapie worden ingezet. Gebruik van een aantal bestaande middelen voor deze nieuwe indicatie ('repurposing'), zoals lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine en ivermectine, bleek niet de oplossing te zijn. Geen van deze middelen bleek in gerandomiseerd klinisch onderzoek een meerwaarde te hebben ten aanzien van relevante klinische uitkomstmaten, zoals sterfte of beademingsbehoefte.<sup>6</sup>

Bij opgenomen patiënten bleken ook nieuwere antivirale middelen, zoals remdesivir en molnupiravir, tot op heden niet zinvol.<sup>7,8</sup> De effectiviteit van nirmatrelvir/ritonavir bij patiënten die vanwege covid-19 zijn opgenomen, is nog niet bekend en wordt momenteel onderzocht.<sup>9</sup>

### Mogelijk effectieve middelen

In de ambulante setting zijn er wel aanwijzingen dat antivirale middelen een voordeel bieden. De tabel geeft een overzicht van de onderzoeksresultaten van antivirale middelen die mogelijk effectief zijn in de ambulante setting. Alleen nirmatrelvir/ritonavir wordt op dit moment geadviseerd bij patiënten met een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop.

geneesmiddel	sotrovimab	remdesivir	molnupiravir	nirmatrelvir/ritonavir
domein	ongevaccineerden, hoog risico op ernstig beloop, ≤ 5 dagen klachten	ongevaccineerden, hoog risico op ernstig beloop, ≤ 7 dagen klachten	ongevaccineerden, hoog risico op ernstig beloop, ≤ 5 dagen klachten	ongevaccineerden, hoog risico op ernstig beloop, ≤ 5 dagen klachten
uitkomstmaat	opname of overlijden binnen 29 dagen	opname vanwege covid-19 of overlijden binnen 28 dagen	opname of overlijden binnen 29 dagen	opname vanwege covid-19 of overlijden binnen 28 dagen
NNT	17	22	35	18
absolute risicoreductie	6,2%	4,6%	3,0%	5,6%
relatieve risicoreductie	86%	87%	30%	89%
invloed virusvariant	werking verschilt sterk per variant	nog onbekend, beperkte invloed verwacht	nog onbekend, beperkte invloed verwacht	nog onbekend, beperkte invloed verwacht
kwaliteit van bewijs	1 fase 3-RCT in ambulante setting; 1 andere RCT liet geen effect zien bij opgenomen patiënten	1 fase 3-RCT in ambulante setting; meerdere studies in ziekenhuispopulatie lieten een wisselend effect zien	1 fase 3-RCT	1 fase 2-3-RCT
veiligheid*	+	+	-	+/-
bijwerkingen	1-2% infuusreactie	mogelijk licht toxisch voor lever en nieren	teratogene effecten; mogelijk carcinogene effecten op de lange termijn	potentieel risicovolle interacties
praktische toepasbaarheid				
beschikbaar in NL	ja	ja	ja	neef
toedieningswijze	intraveneus	intraveneus	oraal	oraal

RCT = gerandomiseerde gecontroleerde studie; NNT = 'number needed to treat', oftewel het aantal patiënten dat moet worden behandeld om 1 ziekenhuisopname of sterfgeval te voorkomen.

\* De veiligheid van het middel is gewaardeerd met een '+', '+/-' of een '-'. Daarbij betekent '+' dat het middel bewezen veilig is of een laag risico heeft op ernstige bijwerkingen; '+/-' wil zeggen dat het middel gepaard gaat met enig risico op ernstige bijwerkingen of onveilig is in herkenbare situaties; '-' staat voor bewezen onveiligheid of sterke twijfel aan de veiligheid.

† Naar verwachting is het middel binnen enkele maanden beschikbaar in Nederland.

### Tabel Antivirale therapie in ambulante setting

Remdesivir – oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van hepatitis C – is een nucleotide-analoog dat in in-vitro-onderzoek en dierproeven werkzaam bleek tegen SARS-CoV-2. Studies bij opgenomen patiënten lieten een wisselend resultaat zien. Een studie bij

562 ambulante patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop liet zien dat intraveneuze behandeling met remdesivir gedurende 3 dagen gepaard gaat met een lager risico op ziekenhuisopname of overlijden binnen 28 dagen (0,7% vs. 5,3%; hazard ratio: 0,13; 95%-BI: 0,03-0,59).<sup>10</sup> Het aantal patiënten dat behandeld moet worden om 1 opname te voorkomen is 22.

### Monoklonale antistoffen

Monoklonale antistoffen die binden aan het 'spike'-eiwit van SARS-CoV-2 kunnen voorkomen dat het virus de humane cel binnendringt. Het eerste preparaat met monoklonale antistoffen dat in Nederland werd geadviseerd, was casirivimab/imdevimab (merknaam: Ronapreve, ook bekend als REGEN-COV). Deze combinatie van monoklonale antistoffen bleek echter niet werkzaam tegen de omikronvariant van het virus, die verantwoordelijk is voor het merendeel van de infecties sinds begin 2022. De monoklonale antistof Sotrovimab was in vitro wel werkzaam tegen omikronsubvariant BA.1, maar verminderd werkzaam tegen de daaropvolgende subvariant BA.2. Daardoor werd dit middel slechts kortdurend geadviseerd bij mensen met een verhoogd risico op een ernstig ziektebeloop die geen eigen antistoffen hebben tegen SARS-CoV-2.<sup>11,12</sup> Op dit moment is er geen monoklonale-antistoftherapie in Nederland beschikbaar die wordt aanbevolen als standaardbehandeling.

### Orale antivirale middelen

Molnupiravir (merknaam: Lagevrio) is een oraal antiviraal middel dat werkzaam is tegen SARS-CoV-2. Het middel werkt door kopieerfouten te introduceren tijdens de replicatie van viraal RNA, waardoor de replicatie wordt geremd. Een gerandomiseerde fase 3-studie (MOVE-OUT-trial) liet minder ziekenhuisopnames zien of minder sterfgevallen na 29 dagen onder ambulante patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop die werden behandeld met molnupiravir (6,8% vs. 9,7%). Het absolute risico verschilde 3,0% punten tussen de behandeling met molnupiravir en placebo (95%-BI: 0,1-5,9), wat betekent dat ongeveer 33 patiënten moeten worden behandeld om 1 opname te voorkomen. Zowel in het NHG-advies als in de leidraad van Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft molnupiravir op dit moment geen plaats in de behandeling van covid-19.

Nirmatrelvir/ritonavir (merknaam: Paxlovid) bestaat uit een virale-proteaseremmer (nirmatrelvir) en een krachtige CYP3A4-remmer (ritonavir), waarvan de laatstgenoemde zorgt voor een hogere biologische beschikbaarheid van het antivirale middel. Ritonavir kan ook zorgen voor klinisch relevante interacties met andere medicatie die een patiënt gebruikt. In een fase 2-3-studie bij 2246 niet-opgenomen patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop, bleek behandeling met nirmatrelvir/ritonavir gepaard te gaan met minder opnames of sterfgevallen binnen 28 dagen (0,8% vs. 6,3%; absoluut risicoverschil: 5,6%; 95%-BI: 4,0-7,2).<sup>13</sup> Dat betekent dat 18 patiënten met nirmatrelvir/ritonavir behandeld moeten worden om 1 opname of sterfgeval te voorkomen. Dit middel wordt op dit moment geadviseerd als vroegtijdige behandeling voor de kwetsbaarste patiënten.

### Beschouwing

Naast de bewezen effectiviteit van een geneesmiddel – weergegeven als absolute of relatieve risicoreductie of het aantal patiënten dat behandeld moet worden om 1 opname of sterfgeval te voorkomen ('number needed to treat'; NNT) – worden een aantal zaken meegewogen bij het opstellen van de behandeladviezen: (a) de kracht van het wetenschappelijke bewijs (kwaliteit van de studies, het aantal studies dat beschikbaar is, het aantal patiënten en de heterogeniteit van het bewijs); (b) generaliseerbaarheid van de uitkomsten; (c) veiligheid van het middel; en (d) logistieke en praktische factoren, zoals de beschikbaarheid en toepasbaarheid van het middel.

### Effectiviteit en generaliseerbaarheid

Sinds het begin van de massale vaccinatiecampagne tegen covid-19 begin 2021 en sinds de opkomst van de omikronvariant in Nederland eind 2021 is het risico op een ernstig ziektebeloop op populatieniveau zeer sterk gedaald. Het is van belang om op te merken dat de meeste gerandomiseerde studies naar de nieuwe antivirale middelen werden verricht bij ambulante, ongevaccineerde patiënten en vóór de opkomst van de omikronvariant. Hierdoor is de verwachting dat het aantal patiënten dat behandeld moet worden om 1 ziekenhuisopname of sterfgeval te voorkomen op dit moment vele malen groter is dan de bovengenoemde studies laten zien. Dit zal ook nadelige gevolgen hebben voor de kosteneffectiviteit van deze middelen in de ambulante setting. Het is nog niet duidelijk wat de invloed is van de omikronvariant op het ziektebeloop bij patiënten die al zijn opgenomen in het ziekenhuis. Daardoor zijn de adviezen over anti-inflammatoire therapie, zoals dexamethason en tocilizumab, vooralsnog niet aangepast. Daarnaast wordt in vrijwel alle onderzoeken naar antivirale therapie de gecombineerde uitkomstmaat 'ziekenhuisopname of overlijden' gehanteerd. Bij evaluatie van therapie in de inflammatoire fase wordt veelal 'overlijden' als uitkomstmaat genomen. Bij beoordeling van de NNT is het dus ook belangrijk om mee te wegen welke uitkomstmaat er voorkomen wordt.

### Kracht van het wetenschappelijke bewijs

Alle bovenstaande middelen zijn onderzocht in gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), waardoor de kracht van bewijs volgens de 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'(GRADE)-methodiek veelal hoog is.<sup>14</sup> Het bewijs wordt nog overtuigender als meer verschillende trials eenzelfde uitkomst laten zien. Het belang van meerdere trials werd onder andere duidelijk bij de plaatsbepaling van het middel remdesivir: aanvankelijk werd er bij opgenomen patiënten een voordeel gezien van remdesivir ten opzichte van de standaardbehandeling, terwijl dit effect daarna in RCT's niet werd waargenomen. Tijdens de pandemie zijn er meerdere publicaties verschenen met veelbelovende resultaten over diverse middelen, op basis van tussentijdse analyses. De definitieve analyse liet echter niet altijd dezelfde uitkomst zien. Ook de studie naar sotrovimab bij ambulante patiënten betrof een tussentijdse analyse.

### Veiligheid

Vrijwel alle genoemde RCT's bevatten gegevens over de veiligheid van de bestudeerde middelen. Dat zijn vaak korte-termijnresultaten. Bij monoklonale antistoffen wordt er bij 1-2% van de personen een infusiereactie gezien en zijn er zorgen over het risico dat er resistente varianten ('escape'-mutanten) ontstaan bij monotherapie. Bij molnupiravir zijn er bijvoorbeeld zorgen dat het middel door zijn werkingsmechanisme ook kopieerfouten introduceert in het humane genoom. Daardoor is dit middel mogelijk ongeschikt voor zwangeren en kinderen en kan het carcinogene eigenschappen hebben. Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir wordt met name gecompliceerd door de geneesmiddelinteracties die kunnen optreden door ritonavir. Dit maakt het gebruik ervan meestal niet onmogelijk, aangezien de behandeling slechts 5 dagen duurt, maar het verdient wel de aandacht van de apotheker en de behandelaar.

### Praktische factoren

Antivirale therapie heeft vooral effect in de vroege, virale fase van covid-19. Patiënten zijn in deze fase voornamelijk ambulant, waardoor orale toediening grote logistieke voordelen heeft. Molnupiravir en nirmatrelvir/ritonavir zijn daardoor aantrekkelijker dan de intraveneuze middelen remdesivir en sotrovimab. Zo moet remdesivir op 3 opeenvolgende dagen intraveneus worden toegediend. Sotrovimab wordt intraveneus gegeven in een eenmalige dosis, waarna de patiënt gedurende 1 uur moet worden geobserveerd.

Daarnaast toonden verschillende onderzoeken aan dat monoklonale antistoffen tegen het spike-eiwit van SARS-CoV-2 met name een effect hebben bij patiënten die geen eigen antistoffen hebben, bijvoorbeeld door een gestoorde afweer of doordat zij niet zijn gevaccineerd. Daarom werd in Nederland langere tijd aanbevolen om de behandelindicatie te stellen op basis van een antistofmeting. De studie naar sotrovimab in de ambulante setting maakte bij randomisatie geen onderscheid tussen patiënten met of zonder eigen antistoffen; alle patiënten die deelnamen waren ongevacineerd. Dit heeft destijds geleid tot de aanbeveling in de SWAB-leidraad om alleen mensen zonder eigen antistoffen in aanmerking te laten komen voor behandeling met sotrovimab.

### Terug naar de casus

Onze 71-jarige patiënt wordt opgenomen in het ziekenhuis voor aanvullende zuurstoftherapie met 3 liter O<sub>2</sub> via een neusbril. Vanwege zijn zuurstofbehoefte wordt hij behandeld met dexamethason 6 mg 1 dd per os gedurende de opname. Vanwege de korte duur van zijn klachten (3 dagen) wordt antivirale therapie overwogen. Het risico op een ernstig beloop wordt geschat op 5-10%, gezien de leeftijd, comorbiditeit en het feit dat de patiënt niet gevaccineerd is. Ondanks dit relatief hoge risico wordt afgezien van behandeling met sotrovimab, vanwege het hoge percentage omikron BA.2 dat in het ziekenhuis circuleert. Ook nirmatrelvir/ritonavir wordt overwogen, vanwege de relatief hoge effectiviteit ervan. Gezien de interacties van dit middel met de andere medicatie van patiënt en het feit dat het op dat moment niet beschikbaar is, wordt dit middel niet gegeven. Na 6 dagen ziekenhuisopname is onze patiënt niet meer afhankelijk van zuurstoftherapie en kan hij naar huis worden ontslagen. Daarna heeft de patiënt nog 1 week lichte hoestklachten.

### Aanbevelingen

#### Leidraad

In de leidraad voor medicamenteuze behandeling van covid-19 worden bovenstaande factoren meegewogen bij de aanbeveling voor het gebruik van een bepaalde therapie in de Nederlandse situatie. Nadat remdesivir onvoldoende effectief bleek en monoklonale antistoffen de omikronvariant niet goed bleken te neutraliseren, bestaat de medicamenteuze behandeling van opgenomen patiënten met covid-19 met name uit anti-inflammatoire therapie. Ondanks de bemoedigende resultaten van de studies naar nieuwe orale antivirale middelen kan geen van deze middelen nu al worden opgenomen in het standaard behandeladvies. Wel kan bij patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop ervoor gekozen worden om nirmatrelvir/ritonavir voor te schrijven in de vroege fase

van het ziektebeeld. Voor een uitgebreide overweging en het advies per middel verwijzen wij naar de SWAB-leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19'.<sup>15</sup> Binnenkort wordt deze leidraad omgezet in een officiële richtlijn.

### Preventie

In de strijd tegen covid-19 blijft preventie een zeer belangrijke component. Vaccinatie is voor de meeste mensen in Nederland de beste vorm van preventie. Bij risicogroepen met een (sterk) verminderde vaccinatierespons, zoals patiënten met een orgaantransplantatie of een hematologische maligniteit, wordt onderzoek gedaan naar langwerkende monoklonale antistoffen als pre-expositie-profylaxe. Snel wisselende virusvarianten zorgen echter voor een wisselend neutraliserend vermogen en dus een wisselende effectiviteit van deze middelen tegen SARS-CoV-2. Implementatie van deze middelen in de praktijk vraagt daarom om blijvende monitoring van de circulerende virusvariant en onderzoek naar de effectiviteit van deze middelen bij de betreffende variant.

### Behandeling

Zoals hierboven beschreven, bestaat de huidige behandeling van covid-19 voornamelijk uit anti-inflammatoire therapie bij ernstig zieke patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis. Toekomstige onderzoeken moeten uitwijzen of een hogere dosering corticosteroiden voordelen biedt en of een aanvullende anti-inflammatoire behandeling meerwaarde heeft. Deze toekomstige opties worden elders in deze uitgave van het NTvG besproken.<sup>16</sup>

Buiten het ziekenhuis, in de ambulante setting, is de praktische toepasbaarheid nog belangrijker. De 2 orale antivirale middelen die momenteel beschikbaar zijn – en dus ook buiten het ziekenhuis eenvoudig gebruikt kunnen worden – geven allebei bijwerkingen. Daarnaast heeft molnupiravir een hogere NNT dan andere antivirale middelen en geeft nirmatrelvir/ritonavir interacties met andere geneesmiddelen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) werkt op dit moment aan een advies voor het gebruik van deze middelen in de eerste lijn. De verwachting is dat deze middelen alleen een zinvol effect hebben bij patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop. Het merendeel van deze patiënten heeft geen antistoffen tegen SARS-CoV-2. Er is tot op heden geen bewijs voor een positief effect van systemische anti-inflammatoire behandeling in de ambulante setting.

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D6857](https://ntvg.nl/D6857)
- UMC Utrecht, Utrecht. Afd. Infectieziekten: dr. M.P.M. Hensgens, internist-infectioloog (tevens: LUMC, afd. Infectieziekten, Leiden). Afd. Klinische Farmacie: drs. E. Gieling, ziekenhuisapotheker. Afd. Intensive Care: prof.dr. D. de Lange, intensivist-toxicoloog. Noordwest Ziekenhuisgroep, afd. Longziekten, Alkmaar: dr. W.G. Boersma, longarts. Tergooi, afd. Klinische Farmacie, Hilversum: dr. P. van der Linden, ziekenhuisapotheker. UMCG, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen: prof.dr. B.N.M. Sinha, medisch microbioloog. LUMC, afd. Infectieziekten, Leiden: dr. M. de Boer, internist-infectioloog (tevens: afd. Klinische Epidemiologie).
- Contact: M.P.M Hensgens ([m.p.m.hensgens@umcutrecht.nl](mailto:m.p.m.hensgens@umcutrecht.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Marjolein Hensgens, Paul van der Linden, Bhanu Sinha en Mark de Boer zijn werkzaam voor Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Dr. Albert Vollaard (internist-infectioloog, Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding RIVM) heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de adviezen in de SWAB-leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19'; deze leidraad vormde de basis voor dit artikel.

Aanvaard op 28 juni 2022

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6857

### Literatuur

1. Van de Veerdonk FL, Giamarellou-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. Nat Med. 2022;28:39-50. [doi:10.1038/s41591-021-01643-9](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01643-9). Medline
2. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. N Engl J Med. 2021;384:693-704. [doi:10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436). Medline
3. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al; REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19. N Engl J Med. 2021;384:1491-502. [doi:10.1056/NEJMoa2100433](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433). Medline

4. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637-45. [doi:10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0). [Medline](#)
5. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1427-38. [doi:10.1016/S2213-2600\(21\)00377-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00377-5). [Medline](#)
6. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al; WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for covid-19 – interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511. [doi:10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184). [Medline](#)
7. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8:CD014962 [Medline](#).
8. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. *NEJM Evid*. 16 december 2021 (epub). [doi:10.1056/EVIDoa2100044](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100044)
9. Paxlovid to be investigated by the RECOVERY Trail as a potential treatment for patients hospitalised with COVID-19. 28 maart 2022. [www.recoverytrial.net/news/paxlovid-to-be-investigated-by-the-recovery-trial-as-a-potential-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19](http://www.recoverytrial.net/news/paxlovid-to-be-investigated-by-the-recovery-trial-as-a-potential-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19), geraadpleegd op 28 juni 2022.
10. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305-15. [doi:10.1056/NEJMoa2116846](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846). [Medline](#)
11. Coronavirus antiviral and resistance database. Susceptibility summaries. <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>, geraadpleegd op 18 maart 2022.
12. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al; COMET-ICE Investigators. Early treatment for covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385:1941-50. [doi:10.1056/NEJMoa2107934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934). [Medline](#)
13. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al; EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:1397-408. [doi:10.1056/NEJMoa2118542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542). [Medline](#)
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6. [doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD). [Medline](#)
15. [Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 \(infectie met SARS-CoV-2\)](#). Leiden; Stichting Werkgroep Antibioticabeleid; 2022.
16. Dankers M, Nellissen-Vrancken HJMG, Berger MY, et al. Recente en toekomstige behandelingen bij covid-19. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2022;166:D6675