

## NALTREXON/BUPROPION BIJ OBESITAS

14 september 2022

Marielle A.E. Nieuwhof

### Samenvatting

Het vermageringsmiddel Mysimba<sup>®</sup>, een combinatie van naltrexon en bupropion, werd onlangs in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) opgenomen. Het geneesmiddel wordt volledig vergoed vanuit de basisverzekering, maar met specifieke voorwaarden waaronder de toepassing in combinatie met gecombineerde leefstijlinterventie (GLI). Aan dit nieuws werd aandacht besteed in het NOS Journaal van dinsdag 24 mei 2022. Ondanks wat de media-aandacht doet vermoeden, vallen de resultaten van naltrexon/bupropion met betrekking tot gewichtsverlies tegen en valt te verwachten dat meer dan een derde van de gebruikers om die reden de behandeling zal staken. Uit een onderzoek naar cardiovasculaire eindpunten konden geen conclusies worden getrokken omdat het voortijdig werd gestaakt. Er is daarom geen reden om dit middel in de praktijk te adviseren aan obese patiënten.

**Gerelateerd:** Rutger Middelburg vertelt in onderstaande podcast over liraglutide:

<https://www.huisartspodcast.nl/augustus-2022/hw-augustus-2022-1-liraglutide-het-tovermiddel-voor-overgewicht/>

Eerder schreef hij een artikel over semaglutide voor gewichtsverlies bij obesitas. *Gebu.* 2021;55(9):89-94

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Het aantal mensen dat meer dan 5 of 10% afvalt bij behandeling met naltrexon/bupropion is groter dan met alleen gecombineerde leefstijlinterventie. Het gemiddeld gewichtsverlies is minder dan 5% ten opzichte van placebo.**
- **De resultaten zijn vertekend onder meer doordat de deelnemers die onvoldoende gewicht verloren of de behandeling niet konden verdragen na 16 weken uit de studie werden gehaald.**
- **Er waren significant meer gastro-intestinale, psychiatrische en centrale bijwerkingen bij het gebruik van naltrexon/bupropion ten opzichte van placebo.**
- **Gezondheidswinst op cardiovasculaire eindpunten kon niet worden aangetoond. Brede inzet van naltrexon/bupropion bij de behandeling van obesitas is af te raden.**

### Effectiviteit en veiligheid

De combinatie van naltrexon en bupropion werd in 2015 geregistreerd als ondersteunende behandeling voor gewichtsverlies bij obese patiënten, maar pas onlangs heeft Zorginstituut Nederland (ZIN) de minister geadviseerd om dit geneesmiddel op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).<sup>1</sup> Naltrexon is een opiaatreceptor-antagonist en bupropion is een atypisch antidepressivum, maar beide middelen hebben tevens een werking op het hongersysteem. Beide middelen zijn als monotherapie onderzocht als vermageringsmiddel, maar met tegenvallende resultaten.<sup>2</sup>

Naltrexon/bupropion werd al eerder besproken in een Ge-Bu-artikel over de behandeling van overgewicht.<sup>3</sup> In dit artikel werd op grond van de vier registratiestudies geconcludeerd dat de balans tussen de werkzaamheid en veiligheid negatief was. Na 1 jaar werd bij het gebruik van naltrexon/bupropion een geringe gewichtsafname van 4 tot 5 kilogram gevonden in vergelijking met placebo. Het gewichtsverlies werd bereikt door de behandeling te combineren met gecombineerde leefstijlinterventie (GLI). Bijwerkingen, zoals maag-darmklachten, duizeligheid en een droge mond, kwamen vaker voor bij het gebruik van naltrexon/bupropion. De veiligheid op het gebied van cardiovasculaire complicaties was indertijd nog onvoldoende opgehelderd.<sup>3</sup> Uit een inmiddels gestaakt onderzoek naar de veiligheid van naltrexon/bupropion op cardiovasculaire eindpunten zijn geen conclusies te trekken.<sup>4</sup>

### Advies over vergoeding

ZIN heeft de minister van VWS geadviseerd naltrexon/bupropion te vergoeden. De combinatie is inmiddels opgenomen op de lijst van vermageringsmiddelen die voor vergoeding in aanmerking komen. Om voor vergoeding in aanmerking te komen moet de behandeling van naltrexon/

## I · N · H · O · U · D

**Naltrexon/bupropion bij obesitas** 69

**Nieuw geneesmiddel: daridorexant bij slapeloosheid** 75

**Geneesmiddelen bij COVID-19: baricitinib** 79

bupropion worden gecombineerd met GLI. GLI is een combinatie van behandelingen gericht op gezondere voeding en eetgewoonten, meer bewegen en eventueel individuele psychologische behandeling om verandering van gedrag te ondersteunen. Daarnaast wordt de behandeling met naltrexon/bupropion alleen vergoed voor patiënten met een BMI groter of gelijk aan 30 kg/m<sup>2</sup> of een BMI groter of gelijk aan 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> in combinatie met (risicofactoren voor) hart- en vaatziekten of diabetes mellitus type 2, slaapapneu en/of artrose. Verder moet het gebruik worden gestaakt als de patiënt na 16 weken gebruik niet 5% of meer van het lichaamsgewicht is kwijtgeraakt. Deze laatste voorwaarde is toegevoegd omdat post-hoc analyses van de registratieonderzoeken lieten zien dat een afkappunt van 5% gewichtsverlies of meer na 16 weken een goede voorspeller was voor het bereiken van 5% gewichtsverlies of meer na 1 jaar.<sup>1</sup>

### **Grens voor klinische relevantie vermageringsmiddelen**

ZIN gaat bij het bepalen van de grens voor klinisch relevant gewichtsverlies uit van het advies uit de Zorgstandaard Obesitas.<sup>1,5</sup> Bij een matig of verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) wordt in deze zorgstandaard een succes criterium aangehouden van 5% of meer gewichtsverlies na 1 jaar en handhaving van het bereikte gewichtsverlies in de onderhoudsfase daarna. Voor mensen met een sterk verhoogd GGR is het succes criterium 10% gewichtsverlies of meer na 1 jaar en handhaving van het bereikte gewichtsverlies in de onderhoudsfase daarna. ZIN hanteert deze grenzen maar kijkt voor de klinische relevantie naar het aantal mensen dat 5% of 10% of meer gewichtsverlies heeft bereikt tijdens het gebruik van naltrexon/bupropion in combinatie met GLI ten opzichte van het aantal mensen dat dit gewichtsverlies met placebo en GLI bereikt.

Hierbij heeft ZIN gebruik gemaakt van een 'default' grenswaarde, omdat een definitie van 'minimaal klinisch relevant verschil' voor deze uitkomstmaat ontbreekt. Voor het relatief risico is de door ZIN vastgestelde default grenswaarde 1,25 voor de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval.<sup>1</sup> Dit betekent dat voor deze ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval het aantal patiënten dat 5% of meer afvalt bij naltrexon/bupropion minimaal 25% hoger moet liggen dan bij placebo. Deze grens is arbitrair en is voor het onderwerp obesitas niet onderbouwd met onderzoek.

In een eerder artikel van het Ge-Bu over semaglutide wordt aangegeven dat de klinische relevantie van gewichtsverlies op zich beperkt is. Verbeteringen in cardiovasculaire risicofactoren worden niet consistent waargenomen na een gewichtsverlies van 5% of meer en blijken onder meer afhankelijk van de methode van induceren van het gewichtsverlies. Studies zouden daarom eigenlijk geen gewichtsverlies maar een relevante gezondheidswinst, zoals een vermindering van cardiovasculaire complicatie, moeten meten.<sup>6,7,8</sup>

### **Conclusie ZIN op basis van het registratieonderzoek**

ZIN concludeert op basis van vier registratieonderzoeken dat het percentage patiënten dat met een behandeling met naltrexon/bupropion een gewichtsafname van 5% of

meer en 10% of meer heeft bereikt klinisch relevant groter is dan bij gebruik van placebo. De ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het gepoolde relatieve risico voor het bereiken van 5% of meer gewichtsverlies met naltrexon/bupropion ten opzichte van placebo was met 1,66 (RR 2,37 [95%BI 1,66 tot 3,38]) boven de gehanteerde grenswaarde van 1,25. Ook voor het bereiken van 10% of meer gewichtsverlies werd deze grenswaarde behaald (RR 3,20 [2,11 tot 4,87]).

ZIN meldt echter ook dat het effect op cardio-metabole risicofactoren en op kwaliteit van leven (waarschijnlijk) niet klinisch relevant is. Er waren klinisch relevant meer patiënten die de behandeling stakten vanwege (gastro-intestinale) bijwerkingen. Nog onduidelijk is of er een klinisch relevant verschil is tussen naltrexon/bupropion en placebo op het gebied van ernstige bijwerkingen. De eindconclusie in het advies van ZIN is dat naltrexon/bupropion hiermee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, als aanvulling op gecombineerde leefstijlinterventie.<sup>1</sup>

### **Hoe werkt naltrexon/bupropion?**

Naltrexon is een antagonist voor de opioïde  $\mu$ 1-receptor. Het vermindert het subjectieve beloningsgevoel bij het gebruik van opiaten en alcohol. Omdat het beloningsgevoel bij het nuttigen van voedsel via dezelfde receptoren ontstaat, is de aanname dat ook hierbij het beloningsgevoel vermindert. Bupropion is een niet-selectieve remmer van de dopamine- en noradrenalinetransporters. De combinatie zou een synergistische werking hebben via de neuronen die hormonen uitscheiden die het hongergevoel remmen. Bupropion stimuleert de afscheiding van deze hormonen en naltrexon remt het negatieve feedbackmechanisme van dit systeem.<sup>2,9</sup>

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect op het gewicht wanneer het gebruik van naltrexon/bupropion wordt gestaakt. Gezien het werkingsmechanisme is het waarschijnlijk dat bij patiënten die staken met het gebruik het gewicht zal toenemen. Het is daarom aannemelijk dat naltrexon/bupropion voor langere tijd zal moeten worden gebruikt.

### **Registratieonderzoek**

Mysimba is in 2015 geregistreerd op grond van vier onderzoeken die naltrexon/bupropion vergeleken met placebo.<sup>10,11,12,13</sup> De deelnemers aan deze onderzoeken waren 18 tot 65 jaar en hadden een BMI van 30 kg/m<sup>2</sup> of hoger, of een BMI van 27 kg/m<sup>2</sup> of hoger en cardiovasculaire comorbiditeit met een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties. In het COR-DM-onderzoek werden deelnemers met diabetes mellitus type 2 ingesloten.<sup>13</sup> De behandelingen werden gecombineerd met GLI. In het COR-BOMD-onderzoek werd naast adviezen over dieet en activiteit ook psychosociale begeleiding gegeven. De twee primaire eindpunten waren het lichaamsgewicht en het percentage patiënten dat tenminste 5% van het lichaamsgewicht was kwijtgeraakt.

### **Resultaten**

Na 56 weken, in het COR II-onderzoek<sup>11</sup> na 28 weken, was er sprake van een statistisch significante grotere gewichtsafname van 4 tot 5 kilogram in het voordeel van naltrexon/bupropion (tabel 1). De uitval in de naltrexon/

bupropiongroep was hoog (23,7-50%). De resultaten werden geanalyseerd met de 'last observation carried forward'(LOCF)-methode, waarbij het laatst gemeten gewicht van uitvallers wordt meegenomen in de eindanalyse.<sup>3</sup>

Tabel 1 geeft het percentage patiënten weer dat in de diverse onderzoeken een gewichtsverlies van 5% of meer behaalde en het percentage dat een gewichtsverlies van 10% of meer behaalde. Het gepoolde relatieve risico van het aantal patiënten dat naltrexon/bupropion gebruikte ten opzichte van placebo was 2,37 (95%BI 1,66 tot 3,38) voor het aantal patiënten dat 5% of meer gewichtsverlies bereikte. Dit was 3,20 (2,11 tot 4,87) voor het aantal patiënten dat 10% of meer gewichtsverlies bereikte.<sup>1</sup>

Opvallend is dat in het COR-MOBD- onderzoek waarin ook psychosociale begeleiding werd gegeven de placebogroep vergelijkbare resultaten laat zien als de naltrexon/bupropiongroepen in de andere onderzoeken.<sup>12</sup>

### Verbetering levenskwaliteit

Of de levenskwaliteit verbeterde tijdens het gebruik van naltrexon/bupropion werd onderzocht in een retrospectieve analyse van de gecombineerde resultaten van de vier registratieonderzoeken.<sup>14</sup> In deze onderzoeken werd de kwaliteit van leven onderzocht als secundaire uitkomstmaat. Daarbij werd gebruik gemaakt van de IWQOL-lite, de 'impact of weight on quality of life'-vragenlijst toegespitst op het gebruik bij het meten van de levenskwaliteit bij obesitas. Deze gevalideerde lijst wordt door de patiënt zelf ingevuld en kent 31 onderdelen. Het resultaat wordt weergegeven op een schaal van 0 tot 100, waarbij 100 de best mogelijke levenskwaliteit is. Afhankelijk van de uitgangswaarden wordt een puntenverschil van 7,7 tot 12 als klinisch relevant beschouwd. In totaal werden 1.319 vragenlijsten van de placebogroep en 2.043 vragenlijsten in de naltrexon/bupropiongroep meegenomen. Het gemiddelde puntenverschil ten opzichte van de uitgangswaarde was ongeveer 8 in de placebogroep en ongeveer 12 in de naltrexon/bupropiongroep (resultaten niet exact vermeld). In de naltrexon/bupropiongroep bereikte 50% van de patiënten een klinisch relevante verbetering ten opzichte van 32,3% in de placebogroep. Wanneer de verschillen werden vergeleken in groepen die dezelfde hoeveelheid gewicht hadden verloren, scoorde de naltrexon/bupropiongroep in alle klassen hoger dan de placebogroep, maar alleen het verschil in de groep die 5 tot 10% van het gewicht verloor was statistisch significant. Mogelijk draagt de antidepressieve werking van bupropion

bij aan de resultaten. Wanneer de levenskwaliteit alleen gerelateerd zou zijn aan het gewichtsverlies zouden de resultaten van beide groepen vergelijkbaar moeten zijn.<sup>14</sup>

### Aandachtspunten bij het beoordelen van de resultaten

#### LOCF-methode

In de registratieonderzoeken werd gebruik gemaakt van de 'last observation carried forward'-methode, waarbij van de uitvallers de laatste bekende gewichtsmeting wordt meegenomen in de eindanalyse. Zeker wanneer veel deelnemers uitvallen, kan deze methode de gevonden resultaten beïnvloeden. Het is namelijk waarschijnlijk dat een deel van deze patiënten na staken van de studiemedicatie weer terugvalt naar het oude gewicht. De andere kant op kan echter ook, omdat patiënten die door onvoldoende gewichtsverlies in de eerste weken van het onderzoek uitvallen, uiteindelijk toch meer zouden kunnen afvallen als zij door waren gegaan met de behandeling.

#### Extra registratieonderzoek

In de registratieonderzoeken was na 56 weken zowel de systolische als de diastolische bloeddruk in de groep die naltrexon/bupropion kreeg hoger dan in de groep die placebo kreeg. De bloeddrukverhoging varieerde van 1,1 tot 2,6 mmHg voor de systolische bloeddruk en van 0,1 tot 1,4 mmHg voor de diastolische bloeddruk.<sup>10,11,12,13</sup> Om een groter cardiovasculair risico bij het gebruik van naltrexon/bupropion uit te sluiten, verplichtte de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) de fabrikant om voor registratie aanvullend veiligheidsonderzoek te doen. Dit onderzoek betrof een gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie waarin naltrexon/bupropion werd vergeleken met placebo op de primaire uitkomstmaat tijd tot een eerste ernstige cardiovasculaire gebeurtenis.<sup>4</sup>

Goedkeuring van naltrexon/bupropion zou plaatsvinden na aanleveren van een interim-analyse bij 25% van het totaal beoogde aantal eindpunten. Om het verloop van het verdere onderzoek niet te beïnvloeden werd afgesproken deze resultaten niet bekend te maken. De fabrikant heeft deze afspraak echter geschonden bij een patentaanvraag voor een methode om cardiovasculair risico bij obesitas te verminderen. Omdat de 'Steering Committee' concludeerde dat de wetenschappelijke integriteit was aangetast, werd besloten het onderzoek te staken. Op dat moment was het onderzoek voorbij de 50% van het totale aantal benodigde gebeurtenissen. Er werd besloten deze resul-

**Tabel 1. Percentage patiënten dat aan het einde van de vier registratieonderzoeken een gewichtsverlies van 5% of meer, of 10% of meer behaalde**

Registratieonderzoek	Naltrexon/bupropion ≥ 5% gewichtsverlies (%)	Placebo ≥ 5% gewichtsverlies (%)	NNT ≥ 5% gewichtsverlies	Naltrexon/bupropion ≥ 10% gewichtsverlies (%)	Placebo ≥ 10% gewichtsverlies (%)	NNT ≥ 10% gewichtsverlies
COR I <sup>10</sup>	48	16	3,1	25	7	5,6
COR II <sup>11</sup>	50,5	17,1	3,0	28,3	5,7	4,4
COR BOMD* <sup>12</sup>	66,4	42,5	4,2	41,5	20,2	4,7
COR DM** <sup>13</sup>	44,5	18,9	3,9	18,5	5,7	7,8

\* In alle vier de onderzoeken werd de behandeling in beide onderzoeksgroepen gecombineerd met dieetadviezen en het advies om meer te bewegen. Alleen in het COR-BOMD onderzoek werd eveneens psychosociale begeleiding gegeven (BMOD: behavior modification). \*\* De deelnemers in dit onderzoek hadden diabetes mellitus type 2

taten te publiceren om het ontstane (gunstige) beeld na de gelekte 25%-analyse te corrigeren. Vanwege de vooraf gestelde criteria en het niet afronden van de studie kon geen non-inferioriteit van naltrexon/bupropion ten opzichte van placebo worden vastgesteld.<sup>4</sup>

### Onderzoeksopzet

Het door de FDA geëiste registratieonderzoek was een gerandomiseerd non-inferioriteitsonderzoek waarin het cardiovasculaire risico van het gebruik van naltrexon/bupropion werd vergeleken met placebo.<sup>4</sup> Uitkomstmaat was de tijd tot het optreden van de eerste 'major adverse cardiovascular event' (MACE), in dit onderzoek gedefinieerd als cardiovasculaire sterfte, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct. Non-inferioriteit kon worden aangetoond als aan het einde van de studie de bovenste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de hazard ratio lager was dan 1,4. Voor goedkeuring door de FDA moest bij de 25%-interim-analyse de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval onder de 2,0 blijven. De gepubliceerde resultaten zijn, zoals eerder benoemd, de tussentijdse resultaten nadat 50% van de beoogde cardiovasculaire gebeurtenissen waren opgetreden. Dit was 130 weken na randomisatie. Het onderzoek is een paar maanden daarna gestaakt na een looptijd van 156 weken.

Het onderzoek werd begonnen met een inlooffase van 2 weken waarbij de helft van de patiënten eerst een week placebo kreeg en vervolgens een week naltrexon/bupropion en de andere helft eerst een week naltrexon/bupropion en vervolgens placebo. Patiënten die de behandeling niet konden volhouden vanwege bijwerkingen of patiënten die onvoldoende therapietrouw waren, werden niet meegenomen bij de randomisatie en staakten het onderzoek. De overgebleven patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die naltrexon/bupropion kreeg in het door de fabrikant aangeraden opbouwschema van 4 weken tot een maximale dosering van 32 mg naltrexon en 360 mg bupropion per dag en een groep die een placebo kreeg. Beide groepen kregen eveneens een online gewichtsreductieprogramma aangeboden. Na 16 weken vielen de deelnemers die 2% of minder van hun lichaamsgewicht waren verloren af. Ook patiënten met een systolische of diastolische bloeddrukverhoging van 10 mmHg of meer vielen op dit moment af. Het laatst gemeten gewicht van deze twee groepen werd wel meegenomen in de eindanalyse.

### Resultaten

In totaal werden 8.910 deelnemers gerandomiseerd. Deze deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 62 jaar, 54,5% was vrouw en de mediane BMI was 36,6 kg/m<sup>2</sup>. Van de deelnemers had 85,2% diabetes mellitus type 2 en 32,1% cardiovasculaire comorbiditeit. Bij 102 van de 4.450 deelnemers in de placebogroep en bij 90 van de 4.455 deelnemers in de naltrexon/bupropiongroep trad een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis op. De hazard ratio voor de primaire uitkomstmaat ernstige cardiovasculaire gebeurtenis was 0,88 (99,7%BI 0,57 tot 1,34) in de intention-to-treatanalyse en 0,97 (99,7%BI 0,50 tot 1,88) in de per-protocolanalyse. Na 16 weken staakten 1.536 (34,5%) van de 4.450 deelnemers in de placebogroep en 1.703 (37,4%) van de 4.555 in de naltrexon/bupropiongroep de

behandeling omdat ze op dat moment 2% of minder van hun oorspronkelijke gewicht waren kwijtgeraakt. Bij het beëindigen van de studie na 156 weken was de placebogroep gemiddeld 1,2 kg (95%BI 1,0 tot 1,3 kg) en de naltrexon/bupropiongroep gemiddeld 3,9 kg (3,7 tot 4,1 kg) afgevallen. Dit was respectievelijk 1,1% en 3,6% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht. De publicatie vermeldt niet of voor de bepaling van het gemiddelde gewichtsverlies ook gebruik gemaakt is van de LOCF-methode.<sup>4</sup>

### Aandachtspunten bij het beoordelen van de resultaten

#### Per-protocolanalyse

Als in non-inferioriteitsonderzoek veel deelnemers uitvallen dan zal het niet mogelijk zijn om aan te tonen dat er een significant verschil in effect is. Het wordt echter wel heel makkelijk om aan te tonen dat het onderzochte geneesmiddel niet-inferieur is aan het geneesmiddel dat als controle wordt gebruikt. Daarom wordt geadviseerd om in een non-inferioriteitsonderzoek niet alleen de intention-to-treatanalyse uit te voeren, maar tevens een per-protocolanalyse. De eerste analyse is conservatiever in een superioriteitsonderzoek, de tweede in een non-inferioriteitsonderzoek.<sup>15</sup> De 50%-interim-resultaten van de per-protocolanalyse van het extra registratieonderzoek geven een minder gunstig beeld dan de intention-to-treatanalyse.<sup>4</sup>

#### Ongunstiger beeld in de latere resultaten

In de loop van de studie nam de hazard ratio van naltrexon/bupropion voor de primaire uitkomstmaat ten opzichte van placebo toe. Bij de 25%-interim-analyse (per-protocol) was de hazard ratio van bupropion/naltrexon 0,71 (95%BI 0,41 tot 1,22) ten opzichte van placebo, bij de 50%-interim-analyse was de hazard ratio 0,97 (99,7%BI 0,50 tot 1,88) en aan het einde van de studie (156 weken, 64%-interim-analyse) was de hazard ratio 0,99 (99,7%BI 0,52 tot 1,87).<sup>4</sup> Omdat het onderzoek voortijdig is gestaakt, blijft het de vraag of deze trend zich tot aan het einde van de studie zou hebben doorgezet. Het is ook aannemelijk dat het opbouwen van het cardiovasculaire risico enige tijd duurt.

#### Inlooffase

De studie werd begonnen met een inlooffase waarbij patiënten werden verdeeld over een groep die de eerste week een placebo kreeg en de tweede week de studiemedicatie, en een andere groep die eerst de studiemedicatie kreeg en vervolgens een placebo. Patiënten die hinderlijke bijwerkingen ondervonden of onvoldoende therapietrouw waren, vielen in deze fase al af. De uiteindelijke onderzoeksgroep was dus minder gevoelig voor bijwerkingen van de medicatie. Doordat de groep met een lage therapietrouw afviel, is de kans groter dat de overblijvende groep wat betreft gewichtsverlies gunstiger resultaten liet zien.

#### Blinding

Omdat de combinatie naltrexon/bupropion meer en goed te onderscheiden bijwerkingen liet zien ten opzichte van placebo, is de kans aanwezig dat zowel de deelnemers als de onderzoekers in de inlooffase en na randomisatie konden merken welke medicatie was verstrekt. De resultaten kunnen daardoor zijn vertekend.

## Bijwerkingen

In de extra registratiestudie stakten ongeveer 490 deelnemers het onderzoek nog vóór randomisatie vanwege het optreden van bijwerkingen tijdens de inloophase. 16 weken na randomisatie stakten nog eens 993 van de 4.455 (22,3%) deelnemers in de naltrexon/bupropiongroep de behandeling vanwege bijwerkingen en 259 van de 4.450 (5,8%) deelnemers in de placebogroep. In de daarop volgende behandelperiode tot aan het einde van de studie stakten nog eens 316 (7,1%) deelnemers in de naltrexon/bupropiongroep en 146 (3,3%) deelnemers in de placebogroep de behandeling vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen leidend tot staken van de behandeling die het meest en statistisch significant vaker voorkwamen in de naltrexon/bupropiongroep ten opzichte van placebo staan in tabel 2.

In de vier eerdere registratiestudies kwamen bijwerkingen eveneens vaker voor in de groep die met naltrexon/bupropion werd behandeld. Het meest en significant vaker dan in de placebogroep werden misselijkheid (27,2-42,3%), obstipatie (15,8-24,1%), duizeligheid (7,2-14,6%), hoofdpijn (13,8-17,5%), braken (6,3-18,3%), diarree (15,6%) en een droge mond (6,3-9,1%) gemeld.<sup>10,11,12,13</sup> In één onderzoek kwamen psychiatrische bijwerkingen in het algemeen (20,7 vs. 15,2%) en hypertensie (9,9 vs. 4,1%) vaker voor in de naltrexon/bupropiongroep.<sup>13,3</sup>

## Rijvaardigheid

Door bijwerkingen als duizeligheid, verwardheid, concentratiestoornissen en visusstoornissen heeft de combinatie naltrexon/bupropion een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid. Er wordt daarom afgeraden om in de eerste week na aanvang van de behandeling te gaan autorijden. Dit geldt ook na deze week als de bijwerkingen blijven aanhouden.<sup>16</sup>

## Achtergrondinformatie

### Geregistreerde toepassing en prijs

Mysimba is geregistreerd als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van  $30 \text{ kg/m}^2$  of meer (obesitas), of  $27 \text{ kg/m}^2$  tot  $30 \text{ kg/m}^2$  (overgewicht) in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeit (bijv. diabetes type 2, dyslipidemie of gereguleerde hypertensie). Behandeling met Mysimba dient na 16 weken te worden gestaakt indien de

patiënt niet ten minste 5% van zijn of haar aanvankelijke lichaamsgewicht heeft verloren. In het extra registratieonderzoek was er na 16 weken ongeveer 35% uitval door deelnemers die minder dan 2% afvielen.<sup>4</sup> Gezien de hogere grens die in de registratietekst wordt gesteld, valt hier een hoger percentage uitvallers te verwachten.

Mysimba is beschikbaar als een tablet met verlengde afgifte met 8 mg naltrexonhydrochloride (7,2 mg naltrexon) en 90 mg bupropionhydrochloride (18 mg bupropion). De geregistreerde dosering is de eerste week 1 tablet 's ochtends, de tweede week 2 maal per dag 1 tablet ('s ochtends en 's avonds), de derde week 2 tabletten 's ochtends en 1 tablet 's avonds en vanaf de vierde week 2 maal per dag 2 tabletten ('s ochtends en 's avonds). Dit is tevens de maximale dosering.<sup>9</sup> De 30-dagen-prijs voor Mysimba is 106,02 euro.<sup>16</sup>

## Richtlijn obesitas

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) legt in de richtlijn voor patiënten met obesitas de nadruk op voorlichting, begeleiding en niet-medicamenteuze behandeling, zoals aanpassing van de voeding, meer lichamelijke activiteit en psychologische ondersteuning. Behandeling met geneesmiddelen wordt ontraden. Dit advies wordt echter alleen onderbouwd door achtergrondinformatie over het vermageringsmiddel orlistat.<sup>17</sup>

## Onderzoeksdetails

### Nissen 2016 <sup>4</sup>

**Opzet:** (soort onderzoek) gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek (Fase 3b, op verzoek van de FDA)

**Insluitingscriteria:** vrouwen  $\geq 50$  jr., mannen  $\geq 45$  jr., BMI tussen  $27\text{-}50 \text{ kg/m}^2$ , tailleomtrek  $\geq 88$  cm (vrouwen),  $\geq 102$  cm (mannen), verhoogd cardiovasculair risicoprofiel waaronder bestaande cardiovasculaire aandoening

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** myocardinfarct in de 3 maanden voorafgaand aan de screening, ernstige angina pectoris, hartfalen (NYHA klasse 3 of 4), beroerte in de anamnese, bloeddruk  $\geq 145/95$  mmHg, aankomen/afvallen  $>3\%$  in de 3 maanden voorafgaand aan de screening. 16 weken na randomisatie werden patiënten van verdere deelname uitgesloten als zij onvoldoende waren afgevallen ( $<2\%$  van het lichaamsgewicht) of een bloeddrukstijging van 10 mm Hg of meer hadden

**Tabel 2. Bijwerkingen die statistisch significant vaker voorkwamen bij naltrexon/bupropion t.o.v. placebo en leidden tot staken van de behandeling (frequentie > 1%)**

	Bijwerking	Placebo (%) (n= 4.450)	Naltrexon/bupropion (%) (n=4.455)
Gastro-intestinaal		1,9	14,2
	misselijkheid	0,5	7,5
	obstipatie	0,3	2,8
	braken	<0,1	2,0
Centraal zenuwstelsel		1,2	5,1
	tremor	0	1,7
	duizeligheid	0,2	1,4
Psychiatrisch (o.a. slapeloosheid en angst)	hoofdpijn	0,3	1,1
		0,9	3,1

**Interventie:** onderhoudsdosering 2 dd 2 tabletten bupropion/naltrexon 90/8mg met verlengde afgifte per dag vs. placebo (1:1). Opbouwschema: de eerste week 1 tablet per dag, de tweede week 2 dd 1 tablet, de derde week 3 tabletten per dag verdeeld over 2 keer. Voor randomisatie vond een inlooperperiode plaats waarbij de helft van de patiënten 1 week placebo kreeg en vervolgens een week actieve medicatie, de andere helft kreeg eerst actieve medicatie en daarna placebo.

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** tijd tot eerste MACE-gebeurtenis, gedefinieerd als cardiovasculaire sterfte, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct

**Beoogd patiëntenaantal en power:** er waren 378 gebeurtenissen nodig om aan het eind van de studie te kunnen bepalen of de bovengrens van het 97,5% betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio lager was dan 1,4 (non-inferioriteitsmarge) met een power van 90%. Het aantal benodigde patiënten per groep was 3.448, maar rekening houdend met fouten in de aannames werd besloten 4.450 patiënten per groep te randomiseren

**Randomisatie:** via 'interactive voice recognition system' met blokken van 4 en zonder stratificatie

**Blinding:** dubbelblind met identieke tabletten voor actieve medicatie en placebo

**Geanalyseerde populatie:** 'intention-to-treat'

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 8.910 patiënten ondergingen randomisatie, gemiddelde leeftijd 61 jaar, 54,5% vrouwen, mediane BMI 36,6 kg/m<sup>2</sup>, mediane lichaamsgewicht 104,1 kg, mediane tailleomtrek 118,1 cm. 85,2% van de patiënten had diabetes type 2 en 32,1% had een aangee- toonde cardiovasculaire aandoening. De gemiddelde systolische bloeddruk was 125,7 mmHg

**Trialregistratie:** ClinicalTrials.gov NCT01601704

**Financiering:** Orexigon Therapeutics Inc. en Takeda Pharmaceuticals International

**Belangenverstrengeling:** 8 van de 8 auteurs

#### Literatuurreferenties

- De Vries S. Farmacotherapeutisch rapport naltrexon/bupropion (Mysimba®) voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit. 15 maart 2022. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/05/17/gvs-advies-naltrexon-in-combinatie-met-bupropion-mysimba>. Geraadpleegd op 21-07-2022.
- Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jun;13(6):831-41. doi: 10.1517/14740338.2014.909405. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24766397.
- Anoniem. De medicamenteuze behandeling van overgewicht. *Gebu.* 2015;49(10):111-8.
- Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, Perez A, Smith SR. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Mar 8;315(10):990-1004. doi: 10.1001/jama.2016.1558. PMID: 26954408.
- Partnerschap Overgewicht Nederland (PON), Zorgstandaard Obesitas. 25-11-2010. Via: [https://www.partnerschapovergewicht.nl/wp-content/uploads/2020/03/PON\\_Zorgstandaard\\_Obesitas\\_2011\\_A4\\_v1\\_04.pdf](https://www.partnerschapovergewicht.nl/wp-content/uploads/2020/03/PON_Zorgstandaard_Obesitas_2011_A4_v1_04.pdf).
- Ross R. Is setting a criterion for 'clinically significant weight loss' necessary? *Obesity (Silver Spring).* 2016 Apr;24(4):791. doi: 10.1002/oby.21437. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26929116.
- Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity (Silver Spring).* 2015 Dec;23(12):2319-20. doi: 10.1002/oby.21358. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26523739.
- Middelburg RA. Semaglutide voor gewichtsverlies bij obesitas. *Gebu.* 2021;55(9):89-94
- Productinformatie Mysimba®. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::PO\\_DOMAIN,PO\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,114449](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::PO_DOMAIN,PO_LANG,P3_RVG1:H,NL,114449). Geraadpleegd op 21-07-2022.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010 Aug 21;376(9741):595-605. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4. Epub 2010 Jul 29. Erratum in: *Lancet.* 2010 Aug 21;376(9741):594. Erratum in: *Lancet.* 2010 Oct 23;376(9750):1392. PMID: 20673995.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013 May;21(5):935-43. doi: 10.1002/oby.20309. PMID: 23408728; PMCID: PMC3739931.
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Jan;19(1):110-20. doi: 10.1038/oby.2010.147. Epub 2010 Jun 17. PMID: 20559296; PMCID: PMC4459776.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Dec;36(12):4022-9. doi: 10.2337/dc13-0234. Epub 2013 Oct 21. Erratum in: *Diabetes Care.* 2014 Feb;37(2):587. PMID: 24144653; PMCID: PMC3836105.
- Kolotkin RL, Chen S, Klassen P, Gilder K, Greenway FL. Patient-reported quality of life in a randomized placebo-controlled trial of naltrexone/bupropion for obesity. *Clin Obes.* 2015 Oct;5(5):237-44. doi: 10.1111/cob.12108. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26222044.
- Dekkers OM. Het non-inferioriteitsonderzoek. *Gebu.* 2015;49(3):27-34.
- G-Standaard september 2022. Via KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 01-09-2022.
- Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, Van Halteren MM, Glijsteen R, Cleyndert GA, Mekenkamp-Oei SN, Van Avendonk MJP. NHG-Standaard Obesitas 2010. Laatste herziening september 2020. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/obesitas#volledige-tekst-medicamenteuze-behandeling>. Geraadpleegd op 28-07-2022.

# NIEUW GENEESMIDDEL: DARIDOREXANT BIJ SLAPELOOSHEID

3 oktober 2022

Leo M.L. Stolk

eveneens voor antidepressiva die als slaapmiddel worden gebruikt<sup>3</sup>.

## Samenvatting

Daridorexant is een nieuw slaapmiddel met een ander werkingsmechanisme dan onder meer de benzodiazepineagonisten. Daridorexant is een zogenoemde duale orexinereceptorantagonist (DORA) en zorgt ervoor dat binnen het complexe proces van in slaap vallen de waakzaamheid wordt verminderd en slaperigheid toeneemt. Er is vrijwel geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van daridorexant ten opzichte van niet-medicamenteuze behandelingen, zoals cognitieve gedragstherapie of behandeling met benzodiazepineagonisten. Het is onduidelijk of er bijvoorbeeld minder slaperigheid overdag ontstaat dan bij de benzodiazepineagonisten, maar de rijvaardigheid wordt op de dag na een eenmalige toediening wel beïnvloed. Heeft dit nieuwe slaapmiddel toch toegevoegde waarde ten opzichte van de bestaande behandelingen?

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Daridorexant 50 mg is in gerandomiseerd onderzoek statistisch significant effectiever dan placebo op de primaire eindpunten 'wake after sleep onset' (WASO) en 'latency to persistent sleep' (LPS).**
- **In beperkt onderzoek wordt in vergelijking met placebo een geringe, niet-klinisch relevante vermindering van de slaperigheid overdag gevonden.**
- **Bijwerkingen lijken mild en grotendeels vergelijkbaar met placebo en er werden in onderzoek geen ont-trekkingsverschijnselen gevonden. De rijvaardigheid wordt na een eenmalige dosis negatief beïnvloed, maar dit effect verdwijnt na meerdere opeenvolgende doses.**
- **Het is niet mogelijk een plaatsbepaling te geven ten opzichte van cognitieve gedragstherapie of behandeling met benzodiazepineagonisten omdat direct vergelijkend onderzoek ontbreekt.**
- **Op basis van de beschikbare informatie is de toegevoegde waarde van daridorexant onduidelijk en zijn er onvoldoende redenen om het voor te schrijven bij slaapproblemen.**

### Is er behoefte aan nieuwe slaapmiddelen?

De bestaande slaapmiddelen voor primaire slaapstoornissen zijn onder meer (kortwerkende) benzodiazepineagonisten zoals temazepam en zolpidem. Deze benzodiazepineagonisten kunnen het dagelijks functioneren beïnvloeden door sedatie overdag. Bij een langere behandelingsduur ontstaat bovendien tolerantie voor het effect en afhankelijkheid.<sup>1</sup> Een slaapmiddel met voldoende effectiviteit zonder de nadelen van benzodiazepinen zou een welkome aanvulling kunnen zijn op het farmacotherapeutisch arsenaal. Voor de werkzaamheid van melatonine (eerste keuze bij ouderen boven de 55 jaar) bij primaire slaapstoornissen is onvoldoende bewijs<sup>2</sup> en dit geldt

## Duale orexinereceptorantagonisten (DORA)

Onlangs heeft het EMA daridorexant geregistreerd, de eerste duale orexinereceptorantagonist (DORA) in Europa. In de Verenigde Staten zijn de duale orexineantagonisten suvorexant en lemborexant al enige jaren op de markt<sup>4</sup>, en sinds begin 2022 is ook daridorexant geregistreerd in de VS<sup>5</sup>.

Daridorexant is een antagonist voor de orexinereceptoren OX1 en OX2. Deze receptoren binden de door de hypothalamus geproduceerde neuropeptiden orexine A en orexine B. Binding resulteert in een verhoogde waakzaamheid en in afname van slaperigheid. Het wordt daardoor moeilijker om in slaap te vallen. Daridorexant antagoniseert de werking van orexine A en B, en geeft daardoor een vermindering van de waakzaamheid en een toename van slaperigheid.<sup>4</sup>

## De effectiviteit van daridorexant

In twee gerandomiseerde onderzoeken bleek de kwaliteit van de slaap bij het gebruik van daridorexant significant beter ten opzichte van placebo. De door de patiënt zelf gerapporteerde totale slaaptijd was significant hoger en de slaperigheid overdag lager. De toename van de totale slaaptijd ten opzichte van placebo lijkt met ongeveer 20 minuten echter bescheiden. Opvallend is dat ook met placebo ten opzichte van de uitgangswaarde een aanzienlijke verbetering van de slaaptijd werd gezien.<sup>6</sup> Bij een indirecte vergelijking in een netwerk meta-analyse werden geen grote verschillen met de benzodiazepinen gezien.<sup>7</sup>

Een probleem is dat uitvoering van klinische slaapmid-delonderzoeken niet is gestandaardiseerd en het onderzoek is daardoor zeer heterogeen.<sup>8</sup> Er is bovendien geen onderzoek gepubliceerd dat daridorexant vergelijkt met cognitieve gedragstherapie. Deze therapie is behandeling van eerste keuze volgens de Nederlandse en de Europese richtlijnen.<sup>9,10</sup>

De bijwerkingen van daridorexant zijn mild. Er is echter wel sprake van beïnvloeding van de rijvaardigheid. Een studie laat zien dat de rijvaardigheid na één inname wordt beïnvloed, maar dat de beïnvloeding na een herhaalde toediening verdwijnt, mogelijk door gewenning. Er is nog geen officieel rijvaardigheidsadvies opgesteld voor daridorexant. Bij eerstekeuzeslaapmiddel temazepam is, bij een eenmalige dosering van maximaal 20 mg, de invloed 8 uur na inname verdwenen. Na 8 uur is er geen beperking ten aanzien van het deelnemen aan het verkeer.<sup>11</sup>

## Effectiviteit daridorexant in de registratiestudies

### Onderzoeksmethode

De effectiviteit werd onderzocht in twee grote gerandomiseerde dubbelblinde studies waarin daridorexant werd vergeleken met placebo. Deze studies zijn gepubliceerd

in één artikel.<sup>6</sup> In beide onderzoeken werden volwassenen geïncludeerd met een matig tot ernstig slaapprobleem, bepaald met behulp van de Insomnia Severity Index (ISI, score ≥ 15). De onderzoeken begonnen met een 13 tot 24 dagen durende enkelblinde run-in-periode waarin alle deelnemers een placebo kregen. Tijdens de run-in-periode werd ook onderzocht of de deelnemers voldeden aan criteria ten aanzien van slapeloosheid vastgesteld met behulp van polysomnografie. De dubbelblinde onderzoeksperiode duurde 3 maanden en werd gevolgd door een enkelblinde run-out-periode van 7 dagen, waarin alle deelnemers weer een placebo kregen.

In beide onderzoeken werden de deelnemers gerandomiseerd naar drie gelijke groepen. In de eerste studie kregen de deelnemers daridorexant 50 mg, 25 mg of placebo, in de tweede studie daridorexant 25 mg, 10 mg of placebo. De primaire uitkomstmaten waren de verandering van WASO (wake after sleep onset) en LPS (latency to persistent sleep) in vergelijking met de uitgangswaarden gemeten in de maanden 1 en 3 met behulp van polysomnografie in een slaaplaboratorium. Secundaire uitkomstmaten waren de verandering in de door de deelnemer zelf gerapporteerde totale slaaptijd en verandering in de slaperigheid overdag (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-score, domein slaperigheid) op basis van door de patiënt in een dagboek verzamelde gegevens.

De resultaten voor de gemeten slaapparameters zijn per groep bepaald ten opzichte van de uitgangswaarden. Vervolgens werd het verschil berekend tussen daridorexant en placebo. Ontwenningverschijnselen werden onderzocht met behulp van de 'Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire' (BWSQ) gedurende de placebo-run-out-periode.<sup>6</sup>

### Resultaten

In de eerste studie werden 930 deelnemers geïncludeerd. Zij werden gerandomiseerd naar drie groepen van 310 deelnemers die respectievelijk 25 mg daridorexant, 50 mg daridorexant, of placebo kregen. In de tweede studie werden 924 deelnemers eveneens gerandomiseerd naar drie groepen. De eerste groep met 307 deelnemers kreeg 10 mg daridorexant, de tweede groep met 309 deelnemers kreeg 25 mg daridorexant en de derde groep met 308 deelnemers kreeg een placebo.

In de eerste studie waren de WASO en de LPS significant afgenomen in zowel de 50 mg- als de 25 mg-daridorexantgroep in vergelijking met placebogroep (tabel 1). Ook de zelfgerapporteerde totale slaaptijd was significant verhoogd in vergelijking met placebo voor de 50 mg- en 25 mg-daridorexantgroep. De verandering van de IDSIQ-score (gemeten slaperigheid overdag) was significant lager in vergelijking met placebo in de 50 mg- maar niet in de 25 mg-daridorexantgroep.

In de tweede studie was de WASO significant afgenomen en de zelfgerapporteerde totale slaaptijd significant toegenomen in de 25 mg-daridorexantgroep in vergelijking met de placebogroep. Er was geen significant verschil in de afname van de LPS in tegenstelling tot in de eerste studie waar het verschil bij 25 mg ten opzichte van placebo wel statistisch significant was. Er was eveneens geen verschil in de verandering van de IDSIQ-slaperigheidsscore (gemeten slaperigheid overdag). In de 10 mg-daridorexantgroep werd voor alle slaapparameters (WASO, LPS, zelfgerapporteerde totale slaaptijd en de IDSIQ-score) geen significant verschil gevonden in vergelijking met placebo (tabel 2). De tijdsverdeling over de verschillende slaapstadia was vergelijkbaar tussen de drie behandelgroepen. Er werd

**Tabel 1. Gevonden verschil tussen daridorexant ten opzichte van placebo voor WASO, LPS, totale slaaptijd en IDSIQ-score (slaperigheidsdomein) in studie 1<sup>6</sup>**

	Daridorexant 50 mg t.o.v. placebo (na 1 mnd)	Daridorexant 50 mg t.o.v. placebo (na 3 mnd)	Daridorexant 25 mg t.o.v. placebo (na 1 mnd)	Daridorexant 25 mg t.o.v. placebo (na 3 mnd)
WASO (min)(95% BI)	-22,8 (-28,0 tot -17,6)	-18,3 (-23,9 tot -12,7)	-12,2 (-17,4 tot -7,0)	-11,9 (-17,5 tot -6,2)
LPS (min) (95% BI)	-11,4 (-16,0 tot -6,7)	-11,7 (-16,3 tot -7,0)	-8,3 (-13,0 tot -3,6)	-7,6 (-12,3 tot -2,9)
Totale slaaptijd (min) (95% BI)	22,1 (14,4 tot 29,7)	19,8 (10,6 tot 28,9)	12,6 (5,0 tot 20,3)	9,9 (0,8 tot 19,1)
IDSIQ-score slaperigheid domein (95% BI)	-1,8 (-2,5 tot -1,0)	-1,9 (-2,9 tot -0,9)	-0,8 (-1,5 tot 0,01) NS	-1,0 (-2,0 tot 0,01) NS

BI = betrouwbaarheidsinterval, LPS = 'latency to persistent sleep', NS = niet significant, WASO = 'wake after sleep offset'

**Tabel 2. Gevonden verschil tussen daridorexant ten opzichte van placebo voor WASO, LPS, totale slaaptijd en IDSIQ-score (slaperigheidsdomein) in studie 2<sup>6</sup>**

	Daridorexant 25 mg t.o.v. placebo (na 1 mnd)	Daridorexant 25 mg t.o.v. placebo (na 3 mnd)	Daridorexant 10 mg t.o.v. placebo (na 1 mnd)	Daridorexant 10 mg t.o.v. placebo (na 3 mnd)
WASO (min) (95% BI)	-11,6 (-17,6 tot -5,6)	-10,3 (-17,0 tot -3,5)	-2,7 (-8,7 tot 3,2) NS	-2,0 (-8,7 tot 4,8) NS
LPS (min) (95% BI)	-6,5 (-12,3 tot -0,6) NS	-9,0 (-15,3 tot -2,7) NS*	-2,6 (-8,4 tot 3,2) NS	-3,2 (-9,5 tot 3,1) NS
Totale slaaptijd (min) (95% BI)	16,1 (8,2 tot 24,0)	19,1 (10,1 tot 28,0)	13,4 (5,5 tot 21,2) NS*	13,6 (4,7 tot 22,5) NS*
IDSIQ-score slaperigheid domein (95% BI)	-0,8 (-1,6 tot 0,1) NS	-1,3 (-2,2 tot -0,3) NS*	-0,4 (-1,3 tot 0,4) NS	-0,7 (-1,7 tot 0,2) NS

\* niet significant na correctie voor herhaalde statistische testen

BI = betrouwbaarheidsinterval, LPS = 'latency to persistent sleep', NS = niet significant, WASO = 'wake after sleep offset'



eveneens geen verschil voor de verschillende slaapparameters gevonden tussen de meting na 1 en 3 maanden.

### **Minder slaperigheid overdag?**

De nieuwe 'Insomnia Daytime Symptoms and Impact Questionnaire' (IDSIQ) is een gevalideerde vragenlijst waarmee symptomen overdag geëvalueerd kunnen worden bij mensen met slapeloosheid. De IDSIQ-14 omvat 14 items gegroepeerd in drie domeinen, het slaperigheidsdomein, het stemmingsdomein en het cognitiedomein.<sup>12</sup> Het slaperigheidsdomein heeft een score van 0 tot 40 (0 is geen slaperigheid, 40 maximale slaperigheid). De auteurs geven aan dat een reductie van > 4 in vergelijking met de uitgangswaarde als klinisch relevante verbetering wordt beschouwd.<sup>6</sup> Voor daridorexant 50 mg is de slaperigheidsscore in vergelijking met de uitgangswaarden na 1 en 3 maanden significant verlaagd met een waarde rond 4. Omdat met placebo ook een aanzienlijke verlaging werd gezien is het uiteindelijke verschil tussen daridorexant en placebo, respectievelijk -1,8 (na 1 maand) en -1,9 (na 3 maanden), tamelijk gering en mogelijk niet klinisch relevant. De resultaten van de IDSIQ-slaperigheidsscore studies zijn moeilijk te interpreteren, omdat deze questionnaire een geheel nieuw instrument is en benchmarking niet mogelijk is.<sup>12</sup>

### **Daridorexant versus andere slaapmiddelen**

In juli 2022 is een omvangrijke netwerk meta-analyse gepubliceerd over farmacologische interventies met slaapmiddelen.<sup>7</sup> Er werden 154 gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken met 30 interventies en 44.089 deelnemers in de netwerk meta-analyse geïnccludeerd. Van daridorexant zijn de twee fase 3-onderzoeken en een fase 2-onderzoek in de analyse meegenomen.<sup>6,13</sup> De conclusie van de auteurs was dat daridorexant op grond van hun analyse geen uitgesproken voordeel lijkt te hebben in vergelijking met de benzodiazepineagonisten. Beperkingen van de meta-analyse waren dat de resultaten op indirecte vergelijkingen zijn gebaseerd en bij veel van de onderzoeken de consistentie niet kon worden geverifieerd. Verder was het mediane jaar van publicatie van de onderzoeken naar de diverse geneesmiddelgroepen zeer uiteenlopend. Het mediane publicatiejaar was respectievelijk 1990 (benzodiazepinen), 2003 (benzodiazepineagonisten zoals zolpidem, zopiclon) en 2017 (DORA's).<sup>14</sup>

### **Bijwerkingen**

De bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide studies. Er was geen significant verschil in de prevalentie van bijwerkingen tussen de daridorexantgroep en de placebogroep. Het percentage patiënten dat ten minste één bijwerking had, was 38% (50 mg), 38% (25 mg) en 34% (placebo) in de eerste studie en 39% (25 mg), 38% (10 mg) en 33% (placebo) in de tweede studie. De verdeling tussen volwassenen jonger en ouder dan 65 jaar was eveneens vergelijkbaar. Het percentage deelnemers dat de studie moest beëindigen vanwege een bijwerking was voor de eerste studie respectievelijk 1%, 2% en 3% en voor de tweede studie 1%, 2% en 2%. Zogenoemde 'ernstige bijwerkingen' kwamen in de eerste studie voor bij 1%, 1% en

2% van de patiënten en in de tweede studie in alle groepen bij 1% van de patiënten. Deze bijwerkingen waren volgens de onderzoekers waarschijnlijk niet gerelateerd aan de behandeling. Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor ontwenningverschijnselen bij staken van de behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis (3-10% alle groepen) en hoofdpijn (4-6% alle groepen).<sup>6</sup> In de productinformatie wordt naast hoofdpijn, slaperigheid overdag als meest voorkomende bijwerking genoemd. Dit komt voor bij 2% van de patiënten die daridorexant 50 mg gebruikt, bij 3% in de 25 mg-groep en bij 2% in de placebogroep.<sup>15</sup>

### **Beïnvloeding van de rijvaardigheid**

Het gebruik van slaapmiddelen kan gepaard gaan met een resteffect de volgende ochtend en daardoor een verminderde rijvaardigheid. Dit is het geval bij de meeste slaapmiddelen van de benzodiazepinegroep.<sup>16</sup> De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft een richtlijn uitgegeven hoe het effect van nieuwe psychoactieve geneesmiddelen op de rijvaardigheid onderzocht kan worden.<sup>17</sup> Er is een consensusprotocol ontwikkeld waarin zowel een rijtest op de weg als in een simulator als valide methoden zijn vastgesteld.<sup>18</sup>

Dit protocol is gevolgd bij het onderzoek naar de invloed van daridorexant op de rijvaardigheid.<sup>19</sup> De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was het effect van daridorexant op de rijvaardigheid met behulp van de 'standaard deviatie van de laterale positie' (SDLP – de afwijking van de rechte rijrichting) in een simulator. De studiepopulatie bestond uit 60 gezonde ervaren automobilisten zonder slaapproblemen van middelbare en oudere leeftijd. De deelnemers kregen ieder vier dagen lang met minimaal een week tussenruimte cross-over dubbelblind respectievelijk daridorexant 50 mg, daridorexant 100 mg, placebo of zolpidem 7,5 mg (ter controle) toegediend. De rijvaardigheid werd na één toediening gedurende een uur getest op de tweede dag en na vier dagen met één dosering per dag op de vijfde dag. De test vond 9 uur na inname van het geneesmiddel of placebo plaats. Op de tweede dag werd een statistisch significant verschil van de SDLP voor 50 en 100 mg daridorexant in vergelijking met placebo gevonden. Op de vijfde dag werd geen significant verschil gevonden. De conclusie is dat eenmalige toediening van daridorexant de rijvaardigheid vermindert en herhaalde toediening niet.<sup>19</sup> Voor de controle zolpidem werd zowel op de eerste als op de vierde dag een statistisch significant verschil van de SDLP gevonden. Als verklaring voor het verschil in effect tussen eenmalige toediening en herhaalde toediening van daridorexant wordt door de auteurs gesuggereerd dat na herhaald gebruik gewenning optreedt.

### **Achtergrondinformatie**

#### **Behandeling van primaire slapeloosheid**

Na het stellen van de diagnose primaire slapeloosheid is de therapie van eerste keuze gedragsmatige behandeling.<sup>9</sup> Gedragsmatige behandeling omvat adviezen over stimuluscontrole, slaaprestrictie, ontspanningsoefeningen,

cognitieve therapie en structurele lichaamsbeweging. Bij patiënten met langer durende slapeloosheid is aangetoond dat deze gecombineerde aanpak op langere termijn effectiever is dan het gebruik van slaapmiddelen. Slaapmedicatie kan slechts in uitzonderingsgevallen worden gegeven en alleen kortdurend in geval van acute, voorbijgaande problematiek of wanneer geen verbetering mogelijk is en slapeloosheid leidt tot ernstig disfunctioneren overdag. Bij voorkeur wordt dan behandeld met kortwerkende slaapmiddelen zoals temazepam of zolpidem, in zo een laag mogelijke dosering, en worden maximaal 5 tot 10 tabletten voorgeschreven.<sup>9</sup>

### Daridorexant

Daridorexant wordt in de handel gebracht door de firma Idorsia Pharmaceuticals onder de naam Quviviq® als tabletten van 25 en 50 mg. De geregistreerde indicatie is behandeling van volwassen patiënten met slapeloosheid gekarakteriseerd door symptomen die al ten minste 3 maanden bestaan en die een aanzienlijke belasting vormen voor het functioneren overdag. De dosering is 50 mg een half uur voor het slapen gaan. Behandeling moet zo kort mogelijk zijn en de effectiviteit moet binnen 3 maanden zijn vastgesteld.<sup>15</sup> De maximale plasmaconcentraties van daridorexant worden binnen 1 tot 2 uur na inname bereikt. De halfwaardetijd is ongeveer 8 uur. Daridorexant wordt voor 89% gemetaboliseerd via het leverenzym CYP3A4. Gebruik met sterke remmers van dit enzym, zoals itraconazol, claritromycine en grapefruitsap, is gecontra-indiceerd. Bij matig sterke remmers van CYP3A4 zoals ciprofloxacin en diltiazem is de maximale dosering 25 mg. Bij gebruik van CYP3A4-inductoren zoals rifampicine of carbamazepine moet rekening worden gehouden met een verminderd therapeutisch effect van daridorexant.<sup>15</sup> Daridorexant is nog niet in Nederland op de markt en dus is de prijs en de vergoedingsstatus nog niet bekend.

### Polysomnografie

Polysomnografie (PSG) is een slaaponderzoek waarbij verschillende fysiologische parameters tijdens de slaap van de patiënt opgenomen worden. Deze test wordt gedurende de nacht in een ziekenhuis, slaapcentrum of soms thuis uitgevoerd. Het is de standaardtest voor een objectieve diagnose van slaapaandoeningen. De beoordeling van de verschillende slaapstadia wordt vooral gedaan aan de hand van de resultaten van een elektro-encefalografie (EEG), een elektro-oculografie (EOG) en een elektromyografie (EMG).<sup>20</sup>

### Onderzoeksdetails

#### Registratieonderzoeken <sup>6</sup>

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

**Insluitingscriteria:** volwassenen (> 18 jaar) met een matig tot ernstig slaapprobleem volgens de definitie van de DSM-5 en een insomnia severity index score  $\geq 15$ , zelfgerapporteerde historie van slecht slapen tenminste drie nachten per week gedurende drie maanden voor screening (slecht slapen was

gedefinieerd als > 30 minuten nodig om in slaap te vallen, > 30 minuten wakker gedurende slaaptijd en een slaaptijd van < 6,5 uur). Deze zelfgerapporteerde parameters moesten eveneens aanwezig zijn gedurende ten minste drie nachten per week in een placebo run-in-periode. Bovendien moest gedurende de placebo run-in-periode aan polysomnografische criteria worden voldaan zoals LPS > 20 minuten, WASO > 30 min en gemiddelde totale slaaptijd < 7 uur

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** slapen overdag (> 1 uur per dag > 3 dagen per week), psychiatrische afwijkingen, apnoe of hyperpnoe, rusteloze benensyndroom, stoornissen in het circadiaan ritme of REM-ritmestoornissen of narcolepsie

**Interventie:** respectievelijk orale toediening van 50 mg, 25 mg daridorexant of placebo (studie 1) of 25 mg, 10 mg daridorexant of placebo (studie 2) 's avonds bij het slapengaan gedurende drie maanden. De tablet moet tijdens de polysomnografieonderzoeken worden ingenomen tenminste 2 uur na de maaltijd en ongeveer 30 minuten voor het slapengaan. Het onderzoekende een enkelblinde placebo run-in-periode (13 – 24 dagen), een dubbelblinde behandelperiode van drie maanden en een enkel blinde placebo run-out-periode (7 dagen) gevolgd door een follow-up (23 dagen) waarin de bijwerkingen werden gemonitord

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** verandering van WASO en LPS in vergelijking met de uitgangswaarden in de maanden 1 en 3 gemeten met polysomnografie in een slaaplaboratorium

**Beoogd patiëntenaantal en power:** met de resultaten uit de fase 2-studies is berekend dat 900 deelnemers per studie 90% power zou opleveren om een effectmaat van 0,37 (gestandaardiseerd verschil WASO, LPS en totale slaaptijd) voor het testen van 9 onafhankelijke nul hypothesen per studie

**Randomisatie:** met een 'interactive response technology system' (1:1:1 daridorexant 50 mg, 25 mg of 10 mg, en een placebogroep), gestratificeerd voor leeftijd > 65 jaar en < 65 jaar

**Blinding:** deelnemers, onderzoekers en personeel waren onbekend met de behandelallocatie, gedurende de placebo run-in- en run-out-periode waren alleen de deelnemers geblindeerd

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patientenkenmerken:** 930 deelnemers in studie 1. De gemiddelde leeftijd was respectievelijk 55,5, 55,8 en 55,1 jaar. 39% was > 65 jaar en 64, 69 en 68% was vrouw. 924 deelnemers in studie 2. De gemiddelde leeftijd was respectievelijk 56,3, 57,1 en 56,7 jaar. 39% was > 65 jaar en 71, 70 en 67 % was vrouw

**Trialregistratie:** NCT03545191 (studie 1) en NCT03575104 (studie 2)

**Financiering:** Idorsia Pharmaceuticals Ltd

**Belangenverstrengeling:** 9 van de 9 auteurs

#### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# GENEESMIDDELEN BIJ COVID-19: BARICITINIB

17 oktober 2022

Erik P. Schwarz

## Samenvatting

Het einde van de covidpandemie is nog niet in zicht ondanks verhoogde immuniteit van de bevolking door vaccinatie of doorgemaakte infectie. De kennis over de behandeling van COVID-19 is toegenomen, en dexamethason en tocilizumab behoren inmiddels tot de standaardbehandeling bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19. Baricitinib, een januskinaseremmer die onder meer bij reumatoïde artritis is geregistreerd, wordt inmiddels ook toegepast bij de behandeling van ernstig zieke covidpatiënten. Uit onderzoek blijkt dat dit middel bij deze patiënten matig effectief is. Verdient baricitinib al een vaste plek binnen de behandeling van ernstig zieke covidpatiënten?

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Uit een meta-analyse blijkt dat toevoeging van de januskinaseremmer baricitinib aan een standaardbehandeling van COVID-19 de mortaliteit na 28 dagen significant verlaagt ten opzichte van placebo met een 'number needed to treat' (NNT) van 49.**
- **In de Nederlandse covidrichtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) is baricitinib nog niet opgenomen, wel in de richtlijnen in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk.**
- **Baricitinib kan bij ernstig zieke covidpatiënten worden toegepast, maar nader onderzoek moet uitwijzen bij welke combinatie van covidmiddelen baricitinib het meest effectief is.**

## Nieuwe behandeling ernstig zieke covidpatiënten

Bij patiënten met COVID-19 (corona virus disease 2019) bestaat het gevaar dat de infectie in de vroege fase leidt tot een immuunreactie die ontspoot en verder leidt tot hyperinflammatie in de zogenoemde late fase. Uiteindelijk kan dit leiden tot respiratoir falen (ARDS), multiorgaanfalen en overlijden.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat corticosteroiden zoals dexamethason de mortaliteit van beademde covidpatiënten verlagen en dat dit effect wordt versterkt door de interleukine-6-antagonist tocilizumab.<sup>1,2</sup> Ondanks deze

verbeterde behandeling blijft de noodzaak tot het vinden van effectievere therapieën hoog, mede vanwege de evolutie naar de nieuwe virusvarianten. Met behulp van algoritmes en kunstmatige intelligentie is voorspeld dat de januskinaseremmer baricitinib een potentieel effectief geneesmiddel is bij de behandeling van een ernstige covidinfectie.<sup>3</sup>

Uit een meta-analyse van vier gerandomiseerde onderzoeken met baricitinib werd geconcludeerd dat de mortaliteit statistisch significant daalt door behandeling met baricitinib ten opzichte van placebo (NNT 49). Daarnaast waren de verblijfsduur in het ziekenhuis en de tijd tot herstel of ontslag significant korter.<sup>4</sup>

Er werden ook enkele onderzoeken gevonden met twee andere januskinaseremmers, tofacitinib en ruxolitinib. Deze onderzoeken hadden echter onvoldoende patiënten of werden niet dubbelblind uitgevoerd en werden daarom niet in de meta-analyse geïncludeerd.

## Effectiviteit van baricitinib

### Onderzoeksmethode

Een meta-analyse naar de effectiviteit van baricitinib includeerde tot 31 maart 2022 vier gerandomiseerde onderzoeken met baricitinib bij covidpatiënten.<sup>4,5,6,7,8</sup> Zoals in tabel 1 is aangegeven, had het merendeel van de patiënten een ernstige vorm van COVID-19. Alleen in de COV-BARRIER-2-studie waren de patiënten zeer ernstig ziek. In alle onderzoeksgroepen kregen de patiënten de standaardzorg zoals die in het betreffende ziekenhuis werd gegeven. Daarnaast kregen de patiënten in de interventiegroep baricitinib in een dosering van 4 mg/dag gedurende 10 tot 14 dagen of tot ontslag. Deze dosering werd gehalveerd bij een verslechterde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). In de controlegroep kregen de patiënten placebo naast de standaardzorg, of alleen standaardzorg.<sup>8</sup> De standaardzorg omvatte ook andere middelen tegen COVID-19 zoals corticosteroiden, remdesivir of tocilizumab (tabel 1).

Er werden vijf uitkomstmaten bepaald in de meta-analyse:

1. Mortaliteit na 28 dagen
2. Samengestelde uitkomst: progressie naar respiratoir falen met positievdrukbeademing (PPV) of invasieve mechanische ventilatie (IMV), of overlijden

Tabel 1. Belangrijkste karakteristieken van de in de meta-analyse geïncludeerde onderzoeken naar baricitinib bij COVID-19

Studienaam	% patiënten met matig ernstige covid (NIAID-schaal* 4)	% patiënten met ernstige covid (NIAID-schaal* 5 + 6)	% patiënten met zeer ernstige covid (NIAID-schaal* 7)	Patiëntenaantal baricitinib/placebo	Interventie naast standaardzorg	Comedicatie corticosteroid/remdesivir/tocilizumab (%)
ACTT-2 <sup>5</sup>	14%	76%	11%	515/518	baricitinib+remdesivir/placebo+remdesivir	12/100/0
COV-BARRIER <sup>6</sup>	12%	88%	–	764/761	baricitinib/placebo	79/19/0
COV-BARRIER-2 <sup>7</sup>	–	–	100%	51/50	baricitinib/placebo	86/2/0
RECOVERY <sup>8</sup>	5%	92%	3%	4.148/4.008	baricitinib/geen interventie	95/20/23**

\*NIAID-schaal: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Ordinal Scale (1 tot 8) \*\*+ 9% gepland in de komende 24 uur

3. Progressie naar IMV of extracorporele membraanoxygenatie (ECMO)
4. Verblijfsduur in het ziekenhuis
5. Tijd tot herstel of ontslag uit het ziekenhuis.

### Resultaten

In de meta-analyse werden 10.815 patiënten geïncludeerd, van wie 5.478 baricitinib gebruikten. Alleen de uitkomstmaat 'mortaliteit na 28 dagen' kon in alle vier de onderzoeken worden bepaald (tabel 2).

De mortaliteit na 28 dagen was significant lager in de baricitinibgroep (11,3%) dan in de placebogroep (13,3%), met een odds ratio van 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,50 tot 0,94). Het 'number needed to treat' (NNT) is 49, dat wil zeggen dat er 49 patiënten behandeld moeten worden om het overlijden van één patiënt te voorkomen. Ook de progressie naar respiratoir falen of overlijden, de verblijfsduur in het ziekenhuis en de tijd tot herstel of ontslag waren significant beter in de baricitinibgroep dan in de placebogroep. Alleen de progressie naar IMV of ECMO was niet-significant verschillend in beide behandelgroepen.

### Bijwerkingen

Bij chronisch gebruik bij reumatoïde artritis-patiënten zijn de belangrijkste bijwerkingen infecties (bovenste luchtwegen en urineweginfecties en activering van latent aanwezige infecties zoals herpes simplex), veneuze trombo-embolieën (5/1.000 patiëntjaar), cardiovasculaire gebeurtenissen en verhoogde LDL-cholesterol.<sup>9,10</sup> In de vier gerandomiseerde onderzoeken werd baricitinib slechts kortdurend gebruikt en werden geen ernstige bijwerkingen gevonden.<sup>9</sup>

### Beschouwing

In de meta-analyse wordt geconcludeerd dat behandeling met baricitinib leidt tot een lagere mortaliteit na 28 dagen, een verminderd respiratoir falen en een korter verblijf in het ziekenhuis. Bij deze conclusies zijn echter wat kanttekeningen te plaatsen.

### Heterogeniteit van de onderzoeken

In de vier onderzoeken werden verschillende inclusiecriteria gebruikt, was de standaardzorg divers en werd de klinische progressie verschillend gemeten. Dit leidde tot een grote heterogeniteit tussen de onderzoeken. Ook

verklaart dit mogelijk de verschillen in de grootte van de mortaliteitsreductie tussen de vier onderzoeken.<sup>9</sup>

### Gebruik van comedatie

In het ACTT-2-onderzoek, voornamelijk uitgevoerd in de Verenigde Staten, is elke patiënt behandeld met remdesivir, terwijl in de Nederlandse richtlijn wordt gesteld dat er geen plaats is voor remdesivir bij de behandeling van covidpatiënten.<sup>11</sup> In deze studie is geen significant verschil gevonden in de mortaliteit na 28 dagen tussen de baricitinib/remdesivirgroep en de placebo/remdesivirgroep (OR 0,64, 95%BI 0,37 tot 1,08).<sup>5</sup>

Zoals in tabel 1 is weergegeven, is de comedatie zeer verschillend in de vier studies en dat kan van invloed zijn op de resultaten in de behandelgroepen. Zo is halverwege de COV-BARRIER-studie een corticosteroid toegevoegd aan de standaardzorg na de bekendmaking van de resultaten van de RECOVERY-studie in februari 2021. In deze studie werd geconcludeerd dat toediening van corticosteroiden in een vroege fase van de behandeling van patiënten die beademing nodig hadden, de 28-dagenmortaliteit verlaagde (NNT 21).<sup>6,1</sup>

### Aantal patiënten per onderzoek

De invloed van het open-label RECOVERY-onderzoek op de resultaten van de meta-analyse is groot door het hoge aantal patiënten. Het 'gewicht' van dit onderzoek in de meta-analyse bedraagt 40,2%, wat een vertekend beeld kan geven. De vraag is of dit werkelijk een nadeel is, want de resultaten van eerdere RECOVERY-onderzoeken met dexamethason en tocilizumab zijn leidend geweest in de aanpassing van de behandelrichtlijnen en verbeterde zorg voor ernstig zieke covidpatiënten.<sup>1,2</sup>

### Invloed virusvarianten en vaccinatiegraad

De studies zijn in verschillende periodes uitgevoerd. Dat betekent dat er verschillende SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)-varianten circuleren onder de patiënten. Ook de vaccinatiegraad kan per onderzoek verschillend zijn.<sup>4</sup>

### Openstaande vragen

De belangrijkste vraag is welke covidpatiënt baat heeft bij welke therapie (met dexamethason, tocilizumab en/of baricitinib). De toepassing van dexamethason bij beademde

Tabel 2. Resultaten van de uitkomstmaten van de meta-analyse

Uitkomstmaat	Aantal onderzoeken (totaal aantal patiënten)	Baricitinibgroep aantal patiënten/ totaal (%)	Placebo/ standaardzorggroep aantal patiënten/ totaal (%)	OR(95%BI)	MD (95%BI)
Mortaliteit na 28 dagen	4 (10.815)	619/5.478 (11,3%)	712/5.337 (13,3%)	0,69 (0,50-0,94)	
Respiratoir falen met PPV/IMV, dood	2 (9.430)	843/4.778 (17,6%)	902/4.652 (19,4%)	0,89 (0,80-0,99)	
Progressie naar IMV/ECMO	2 (8.827)	329/4.475 (7,4%)	392/4.352 (9,0%)	0,76 (0,58-1,01) ns	
Ziekenhuisduur	3 (2.659)	-	-		-1,43 (-2,46 tot -0,40)
Tijd tot herstel/ontslag	3 (10.714)	-	-		-0,88 (-1,34 tot -0,41)

OR: odds ratio, MD: gemiddeld verschil, PPV: positiedrukbeademing, IMV: invasieve mechanische ventilatie, ECMO: extracorporele membraanoxygenatie, ns: niet significant  
BI: betrouwbaarheidsinterval

covidpatiënten is nu standaardzorg.<sup>1</sup> Bij deze patiëntengroep wordt het gebruik van tocilizumab naast dexamethason ook sterk aangeraden.<sup>2</sup> Het gebruik van baricitinib is met verschillende comedicatie onderzocht. Het is daarvoor onduidelijk in welke combinatie baricitinib het meest effectief is. In het Verenigd Koninkrijk worden tocilizumab en baricitinib gecombineerd als de patiënt bij monotherapie verder verslechtert, maar deze behandeling berust niet op gerandomiseerd onderzoek.<sup>12</sup> Daarom is er dringend behoefte aan verder onderzoek naar de effectiviteit van combinaties van immunomodulerende geneesmiddelen en naar het onderlinge verschil in effectiviteit van deze middelen. In mei 2022 zijn de resultaten van de ACTT-4-studie gepubliceerd, met de directe vergelijking tussen dexamethason en baricitinib (beide in combinatie met remdesivir).<sup>13</sup> In deze studie werd tussen beide behandelgroepen geen verschil in mortaliteit na 29 dagen vastgesteld. In de dexamethasongroep werden echter significant meer bijwerkingen waargenomen dan in de baricitinibgroep. Dit onderzoek en toekomstige onderzoeken moeten een meer op de covidpatiënt gerichte therapie met de grootst mogelijke effectiviteit en laagst mogelijke mortaliteit mogelijk maken.

## Achtergrondinformatie

### Covidpandemie in Nederland

Volgens de cijfers van augustus 2022 heeft 82,8% van de Nederlandse bevolking van 18 jaar en ouder de basisserie van de vaccinaties tegen SARS-CoV-2 gehad. De eerste boostervaccinatie is bij 63,9% van de bevolking toegediend.<sup>14</sup> Toch worden er nog dagelijks patiënten met ernstige COVID-19 in het ziekenhuis opgenomen en overlijden mensen aan de gevolgen ervan.<sup>14</sup> Dit zijn voornamelijk patiënten met pneumonie die in het ziekenhuis beademd worden. Wereldwijd overlijdt 45% van de covidpatiënten die invasief mechanisch beademd worden.<sup>15</sup>

### Baricitinib

#### Geregistreerde indicatie

Baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>) is een reversibele en selectieve januskinaseremmer (JAK-remmer) van JAK1 en JAK2. De filmomhulde tabletten van 2 mg en 4 mg zijn geregistreerd bij matig tot ernstige reumatoïde artritis, atopische dermatitis en alopecia areata.<sup>10</sup> Bij de EMA is in april 2021 de evaluatie gestart van een aanvraag voor het gebruik bij ziekenhuispatiënten met COVID-19 die aanvullend zuurstof gebruiken.<sup>16</sup> In de Verenigde Staten werd baricitinib per 10 mei 2022 al geregistreerd voor deze indicatie.<sup>17</sup>

### Farmacokinetiek

De farmacokinetische parameters van baricitinib zijn niet bepaald bij covidpatiënten, maar alleen bij gezonde vrijwilligers en patiënten met reumatoïde artritis. Na orale toediening wordt baricitinib mediaan binnen 60 minuten in het lichaam opgenomen met een biologische beschikbaarheid van 79%. Voedsel heeft geen klinisch relevante invloed op de biologische beschikbaarheid. Het verdelingsvolume is 1,1 l/kg. Baricitinib wordt voor 75% renaal (69% onveranderd) geklaard. Daarom moet de dosering bij een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min worden verlaagd van 4 mg/dag naar 2 mg/dag. Bij een lagere creatinineklaring wordt het gebruik niet aanbevolen. De halfwaardetijd bedraagt 6 tot 9 uur bij gezonde vrijwilligers en 12 uur bij patiënten met reumatoïde artritis. Bij patiënten met terminaal nierfalen loopt de halfwaardetijd verder op tot 19 uur. Slechts 6% wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, waardoor er geen interactie is met CYP3A4-remmers of -inductoren.<sup>18</sup>

### Werkingsmechanisme

Baricitinib heeft een tweeledige werking bij covid: het werkt anti-inflammatoir door remming van de JAK-STAT-signaalroute en werkt antiviraal door remming van de virusopname in de cel.<sup>18</sup>

### Anti-inflammatoire werking

Ongeveer 20% van de ernstig zieke covidpatiënten ontwikkelt hyperinflammatie, die kan leiden tot 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS) met ernstige hypoxemie, multiorgaanfalen en overlijden. De hyperinflammatie wordt gekenmerkt door verhoogde spiegels van interleukine-2 (IL-2), IL-6, IL-10, interferon-gamma en 'granulocytemacrophage colony-stimulating factor' (GM-CSF). Deze cytokinen activeren de JAK-STAT-signaalroute. Dit leidt onder meer tot T-celdifferentiatie, lymfocytoproliferatie, hematopoëse en inflammatie. Baricitinib vermindert de activering door cytokinen door reversibele en selectieve remming van de enzymen JAK1 en JAK2. Hierdoor wordt de hyperinflammatie geremd.<sup>18</sup>

### Antivirale werking

SARS-CoV-2 bindt via de SARS-CoV-receptor aan 'angiotensin convertende enzym' 2 (ACE2) in onder andere type 2-pneumocyten. Hierdoor worden 'Adaptor-related protein complex 2-associated protein kinase-1 (AAK1) en 'cyclin G-associated kinase' (GAK) geactiveerd, die de endocytose van SARS-CoV-2 bewerkstelligen. Baricitinib is een remmer van AAK1 en in mindere mate van GAK en belemmert daardoor het binnendringen van SARS-CoV-2 in de

## Kosten

Tabel 3. Dosering en kosten van een immunomodulerende behandeling van COVID-19

Geneesmiddel	Toedieningsvorm en sterkte	Dosering	Kosten* per behandeling (€)
Baricitinib (Olumiant <sup>®</sup> )	tablet 2 of 4 mg	1 dd 4 mg, oraal, 14 dagen	409
Tocilizumab (RoActemra <sup>®</sup> )	infusievloeistof 20 mg/ml, 10 ml	600 mg, iv infusie, eenmalig	984
Dexamethason (Oradexon <sup>®</sup> )	tablet 1,5 of 4 mg of injectievloeistof 4 mg/ml, 1 ml	1 dd 6 mg, oraal of iv, 10 dagen	oraal: 12 iv: 73

\* gebaseerd op de in september 2022 in de G-Standaard vermelde inkooprijzen, berekend met behulp van de 'defined daily dose' (DDD)

cel. Daarnaast heeft baricitinib mogelijk een effect op de downregulatie van ACE2 door remming van interferon.<sup>18</sup>

**Huidige richtlijnen**

Wereldwijd zijn er vele richtlijnen voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19.<sup>11,19,20,12</sup> Deze richtlijnen worden in het algemeen goed bijgehouden met de laatste ontwikkelingen op farmacotherapeutisch gebied. Toch zijn er verschillen van inzicht in de behandeling van COVID-19. In tabel 4 zijn de sterke, mogelijke, matige, zwakke of voorwaardelijke aanbevelingen voor remdesivir, dexamethason, tocilizumab en baricitinib aangegeven.

**NIAID-Ordinale Schaal van COVID-19**

De NIAID-OS (National Institute of Allergy and Infectious Diseases Ordinal Scale) geeft op een schaal van 1 tot 8 de status van de patiënt met COVID-19 (tabel 5). Deze schaal is in de hierboven genoemde onderzoeken gebruikt om (een verandering in) de status van de COVID-19-patiënt te meten.

**Onderzoeksdetails**

**Meta-analyse <sup>4</sup>**

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Eindpunten:** mortaliteit na 28 dagen, progressie naar respiratoir falen met positiedrukbeademing

(PPV) of invasieve mechanische beademing (IMV) of overlijden, progressie naar IMV of extracorporele membraanoxygenatie (ECMO), verblijfsduur in het ziekenhuis, tijd tot herstel of ontslag

**Insluiscriteria:** gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van baricitinib bij COVID-19-patiënten

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 2.578, waarvan 4 in de meta-analyse opgenomen, gezocht tot 31 maart 2022

**Aantal patiënten:** 10.815, waarvan 5.478 in de baricitinibgroep en 5.337 in de standaardzorggroep

**Kwaliteitsnormen toegepast:** PRISMA

**Methode vaststellen risico op bias:** Cochrane risk of bias tool for randomized trials

**Beperkingen genoemd door auteurs:** invloed op resultaten van RECOVERY qua patiëntenaantal erg groot, heterogeniteit voor wat betreft inclusiecriteria patiënten, klinische praktijk in verschillende delen van de wereld en meting van de klinische progressie, RECOVERY is een open-label onderzoek, verschillen in comediatie (remdesivir, corticosteroiden, tocilizumab) in de vier onderzoeken, verschillen in SARS-CoV-2 varianten en vaccinatiegraad in de onderzoeken

**Financiering:** geen

**Belangenverstrengeling:** geen

**Tabel 4. Aanbevelingen voor remdesivir, dexamethason, tocilizumab en baricitinib in Nederlandse en buitenlandse richtlijnen, juli 2022** <sup>11,19,20,12</sup>

Status patiënt	SWAB (NL)	WHO	NIH (USA)	NICE (UK)
Matig ziek, geen zuurstof	–	voorwaardelijk: remdesivir bij hoog risico patiënt	mogelijk: remdesivir bij hoog risico patiënt	voorwaardelijk: remdesivir bij hoog risico patiënt
NIAID-schaal 3-4 Ernstig ziek, low flow zuurstof	dexamethason + voorwaardelijk: tocilizumab	sterk: dexamethason + tocilizumab of baricitinib (niet beide)	matig: dexamethason en/of remdesivir matig: + tocilizumab of baricitinib bij hoog risico patiënt	voorwaardelijk: remdesivir dexamethason + tocilizumab of baricitinib bij (aanstaande) overgang naar high flow O <sub>2</sub>
NIAID-schaal 5 Ernstig ziek, high flow zuurstof of NIV	dexamethason + tocilizumab	sterk: dexamethason + tocilizumab of baricitinib (niet beide)	sterk: dexamethason + matig: tocilizumab zwak: + remdesivir bij sommige patiënten	dexamethason + tocilizumab of baricitinib (of beide bij verslechtering op een van beide)
NIAID-schaal 6 Zeer ernstig, IMV of ECMO	dexamethason + tocilizumab	sterk: dexamethason + tocilizumab of baricitinib (niet beide)	sterk: dexamethason + matig: baricitinib of tocilizumab	dexamethason + tocilizumab of baricitinib (of beide bij verslechtering op een van beide)
NIAID-schaal 7				

NIV: non-invasieve ventilatie, IMV: invasieve mechanische ventilatie, ECMO: extracorporele membraanoxygenatie.

**Tabel 5. NIAID ordinale schaal van COVID-19**

Score	Status patiënt	Omschrijving
1	niet ziek, thuis	geen medische verzorging, geen beperking activiteit
2	nauwelijks ziek, thuis	beperking activiteit en/of aanvullend zuurstof thuis
3	matig ziek, in ziekenhuis	geen medische zorg, geen aanvullend zuurstof
4	matig ziek, in ziekenhuis	medische zorg, geen aanvullend zuurstof
5	ernstig ziek, in ziekenhuis	medische zorg, aanvullend low flow zuurstof
6	ernstig ziek, in ziekenhuis	medische zorg, NIV of high flow zuurstof
7	zeer ernstig ziek, in ziekenhuis	medische zorg, IMV of ECMO
8	overleden	overleden

NIV: non-invasieve ventilatie, IMV: invasieve mechanische ventilatie, ECMO: extracorporele membraanoxygenatie.

**Literatuurreferenties**

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
2. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.
3. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, Monteil V, Lauschke VM, Mirazimi A, Youhanna S, Tan YJ, Baldanti F, Sarasini A, Terres JAR, Nickoloff BJ, Higgs RE, Rocha G, Byers NL, Schlichting DE, Nirula A, Cardoso A, Corbellino M; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020 Aug 7;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32473600; PMCID: PMC7300657.
4. Selvaraj V, Finn A, Lal A, Khan MS, Dapaah-Afryie K, Carino GP. Baricitinib in hospitalised patients with COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2022 Jul;49:101489. doi: 10.1016/j.eclim.2022.101489. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35677732; PMCID: PMC9163705.
5. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapon V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PEH, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh MD, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Roupael NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, de Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33306283; PMCID: PMC7745180.
6. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):e102. PMID: 34480861; PMCID: PMC8409066.
7. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6. Epub 2022 Feb 3. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2022 Feb 11; PMID: 35123660; PMCID: PMC8813065.
8. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet.* 2022 Jul 30;400(10349):359-368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35908569; PMCID: PMC9333998.
9. Biddle K, White J, Sofat N. What is the full potential of baricitinib in treating patients with COVID-19? Editorial. *Expert Review of Clinical Immunology* 2022;18(6):545-549.
10. EMA. Productinformatie Olumiant®. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd op 17-07-2022.
11. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2). Versie 01-12-2021. Via: <https://swab.nl/nl/covid-19#top>. Geraadpleegd op 23-09-2022.
12. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Versie 14-07-2022. Via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. Geraadpleegd op 23-09-2022.
13. Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, Gomez CA, Marconi VC, Jain MK, Yang OO, Paules CI, Palacios GMR, Grossberg R, Harkins MS, Mularski RA, Erdmann N, Sandkovsky U, Almasri E, Pineda JR, Dretler AW, de Castilla DL, Branche AR, Park PK, Mehta AK, Short WR, McLellan SLF, Kline S, Iovine NM, El Sahly HM, Doernberg SB, Oh MD, Huprikar N, Hohmann E, Kelley CF, Holodniy M, Kim ES, Sweeney DA, Finberg RW, Grimes KA, Maves RC, Ko ER, Engemann JJ, Taylor BS, Ponce PO, Larson L, Melendez DP, Seibert AM, Roupael NG, Strebe J, Clark JL, Julian KG, de Leon AP, Cardoso A, de Bono S, Atmar RL, Ganesan A, Ferreira JL, Green M, Makowski M, Bonnett T, Beresnev T, Ghazaryan V, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH, Kalil AC; ACTT-4 Study Group. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Sep;10(9):888-899. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00088-1. Epub 2022 May 23. PMID: 35617986; PMCID: PMC9126560.
14. Rijksoverheid. Coronadashboard. Via: <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/>. Geraadpleegd op 21-08-2022.
15. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponna Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, Billah B, Ashwin S, Kubicki M, Bilotta F, Curtis JR, Rubulotta F. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jan 1;203(1):54-66. doi: 10.1164/rccm.202006-2405OC. PMID: 33119402; PMCID: PMC7781141.
16. EMA. News 29-04-2021. EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>.
17. FDA. Highlights of prescribing information Olumiant®. Via: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/207924s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207924s006lbl.pdf). Geraadpleegd op 01-08-2022.

18. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020 Aug;40(8):843-856. doi: 10.1002/phar.2438. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32542785; PMCID: PMC7323235.
19. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Versie 16-09-2022. Via: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>. Geraadpleegd op 23-09-2022.
20. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Therapeutic management of hospitalized adults with COVID-19. Versie 08-08-2022. Via: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>. Geraadpleegd op 23-09-2022.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

#### Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

#### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr JJ Baalbergen, specialist medische hulpmiddelen | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog/klinisch farmacoloog | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

#### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van  
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 727 17 17  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

#### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629