

Nirmatrelvir/ritonavir voor de meeste patiënten met COVID-19 niet zinvol

Miesje Nijs, Jacoba Greving, Margriet Bouma

Nirmatrelvir/ritonavir is een nieuw oraal antiviraal middel voor COVID-19. Het middel is echter op dit moment nog niet beschikbaar in Nederland. De inschatting van de NHG-werkgroep COVID-19, die de beschikbare onderzoeken heeft beoordeeld, is dat behandeling met nirmatrelvir/ritonavir voor de meeste patiënten met COVID-19 niet zinvol is.

Recent zijn enkele onderzoeken gepubliceerd naar nieuwe orale antivirale middelen bij COVID-19, zoals molnupiravir en nirmatrelvir/ritonavir.^{1,2} Er werd onderzocht of deze middelen effectief zijn bij de behandeling van niet-opgenomen patiënten met COVID-19. Molnupiravir is vooralsnog niet geregistreerd door de EMA en wordt daarom verder niet besproken.

BESCHIKBAARHEID

De combinatie nirmatrelvir/ritonavir is sinds januari 2022 door de EMA onder bepaalde voorwaarden toegelaten tot de Europese markt en is in een aantal landen al beschikbaar. Het ministerie van VWS heeft gesprekken met de fabrikant over de beschikbaarheid van het middel in Nederland. Vooralsnog

is nirmatrelvir/ritonavir niet beschikbaar in Nederland. Toch publiceren we alvast de aanbeveling voor de huisarts om duidelijkheid te verschaffen. Nirmatrelvir/ritonavir komt regelmatig in de media naar voren en levert daardoor vragen op bij patiënten en hun huisarts, zeker in het licht van de huidige najaarsgolf COVID-19. Het Zorginstituut Nederland beoordeelt momenteel of nirmatrelvir/ritonavir opgenomen kan worden in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Publicatie van hun rapport wordt op korte termijn verwacht en zal waarschijnlijk ook tot vragen van patiënten leiden.

ONDERZOEKSRESULTATEN

In het onderzoek naar de effectiviteit van nirmatrelvir/ritonavir zijn ongevaccineerde patiënten met COVID-19 geïncludeerd. Het onderzoek vond plaats in de periode voordat de omikron-variant dominant werd. Op basis van het onderzoek van Hammond et al. verlaagt nirmatrelvir/ritonavir mogelijk de kans op ziekenhuisopnames of sterfte bij niet-opgenomen ongevaccineerde volwassenen met COVID-19 met een (licht) verhoogd risico op een ernstig beloop. Dit geldt als er gestart wordt ≤ 5 dagen na de start van de klachten (absoluut voordeel 5,4%).



Nirmatrelvir/ritonavir is een nieuw antiviraal middel, waarvan de veiligheid nog maar zeer beperkt onderzocht is.

Foto: Shutterstock

Een subgroepanalyse in dit onderzoek laat zien dat patiënten die al eerder COVID-19 doormaakten (zij bleken bij aanvang van het onderzoek een positieve serologie te hebben) een veel lager absoluut voordeel op ziekenhuisopname of overlijden hadden van nirmatrelvir/ritonavir dan seronegatieve patiënten (1,3% versus 10%).

BEPERKINGEN VAN DE HUIDIGE ONDERZOEKEN

In Nederland is het overgrote deel van de bevolking gevaccineerd. Daarnaast heeft een groot deel van de mensen COVID-19 doorgemaakt. Er zijn daardoor weinig mensen die SARS-CoV-2-naïef zijn. Bij gevaccineerde patiënten is de voorafkans op een ernstig beloop aanzienlijk lager, waardoor het absolute voordeel van de antivirale middelen bij gevaccineerde patiënten lager zal zijn dan het voordeel gevonden in de onderzoekspopulatie. Het absolute voordeel van antivirale middelen neemt ook af bij een virusvariant die minder ziekmakend is dan de dominante virusvariant(en) in de onderzoekspopulatie. De omikronvariant is minder ziekmakend, waardoor we verwachten dat het absolute voordeel van de onderzochte orale antivirale middelen momenteel kleiner is dan het absolute voordeel dat volgde uit de onderzoeksresultaten. Een groot retrospectief cohortonderzoek naar nirmatrelvir/ritonavir bij COVID-19 lijkt deze aannames te bevestigen.³ Dit cohortonderzoek is uitgevoerd in de periode dat de omikronvariant de dominant circulerende stam was, bij overwegend patiënten met eerdere immuniteit door vaccinatie en/of een doorgemaakte infectie.

VEILIGHEID, BIJWERKINGEN EN INTERACTIES

Nirmatrelvir/ritonavir is een nieuw middel, waardoor de veiligheid nog maar zeer beperkt onderzocht is. Zowel weinig voorkomende bijwerkingen als (middel)langetermijneffecten zijn daardoor onbekend. Daarnaast heeft de combinatie nirmatrelvir/ritonavir veel interacties met andere medicijnen, waarvan een deel potentieel ernstig is. Zwangerschap vormt een contra-indicatie.

AANBEVELING

Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir lijkt voor de meeste patiënten met COVID-19 in de huidige fase van de coronapandemie niet zinvol. Hoewel het middel mogelijk effectief is, is de kans op ziekenhuisopname of overlijden bij de meeste COVID-19-patiënten dermate laag dat het absolute effect van het middel bij deze patiënten te klein is om klinisch relevant te zijn. Dat geldt zeker omdat het merendeel van de Neder-

landse bevolking ondertussen een vorm van immuniteit tegen COVID-19 heeft ontwikkeld, hetzij door vaccinatie, hetzij door het doormaken van COVID-19, in combinatie met de huidige, minder ziekmakende omikronvariant.

Nirmatrelvir/ritonavir kan wel overwogen worden bij een zeer kleine groep patiënten met een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop. Dit zijn patiënten die verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn (ongevaccineerd en geen doorgemaakte COVID-19) én door hun comorbiditeit of klinische conditie een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop. Denk aan kwetsbare ouderen of patiënten met een ernstige cardiale of pulmonale aandoening. Daarnaast kan het middel overwogen worden bij patiënten met een ernstig verminderde afweer, ongeacht hun vaccinatiestatus, die onder behandeling zijn bij een medisch specialist. Voor deze groep patiënten heeft ook de SWAB een aanbeveling gepubliceerd. We verwachten dat de behandeling bij deze patiënten vaak via de medisch specialist verloopt. ■

LITERATUUR

1. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-1408.
2. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022;386:509-20.
3. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med* 2022;387:790-98.

Raadpleeg de volledige versie van de NHG-Standaard COVID-19 op richtlijnen.nhg.org.

Nijs M, Greving J, Bouma M. Nirmatrelvir/ritonavir voor de meeste patiënten niet zinvol. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-2112-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap, cluster Richtlijnontwikkeling, Utrecht: Miesje Nijs, wetenschappelijk medewerker: kenniscentrum@nhg.org; Jacoba Greving, wetenschappelijk medewerker; Margriet Bouma, senior wetenschappelijk medewerker.
Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.
De NHG-werkgroep bestond uit [op alfabetische volgorde]: L. el Bouazzaoui, M. Bouma, J. Cals, S. Geerlings, G. Geersing, J. Greving, T. Kuijpers, M. Loogman, M. Nijs, F. Otto-Paling, T. Platteel, T. Verheij.