Molnupiravir bij COVID-19

**Samenvatting van het bewijs**

**Uitgangsvraag**

Is molnupiravir (I) aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk (P)?

**Tabel PICO**

|  |  |
| --- | --- |
| Populatie | Bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk |
| Interventie | Molnupiravir |
| Vergelijking | Placebo  Gebruikelijke zorg |
| Uitkomstmaten | Cruciaal  Ziekenhuisopname of zuurstofbehoeftig  Overlijden  Complicaties  Belangrijk  (Duur tot aan) verdwijnen van COVID-19-klachten  Bijwerkingen |

**Achtergrond**

Er wordt gezocht naar een veilige en effectieve medicamenteuze behandeling voor COVID-19 bij patiënten in de eerste lijn. In dit kader wordt onder meer onderzoek verricht naar molnupiravir, een nieuw oraal antiviraal geneesmiddel. Het werkingsmechanisme van molnupiravir berust op ‘foutencatastrofe’: door de hoeveelheid mutaties toe te laten nemen in het virale genoom boven een biologisch toelaatbare drempel worden deze mutaties het virus fataal en leiden ze tot uitdoving van de virusinfectie [Singh 2021]. De mutaties die molnupiravir induceert, vinden ook plaats in de cellen van de ‘gastheer’ [Singh 2021]. Mutagene stoffen kunnen het erfelijk materiaal beschadigen en in combinatie met andere stoffen kanker veroorzaken. Er zijn daardoor zorgen over mogelijke interferentie met COVID-19-vaccinatie en potentiële carcinogene en teratogene effecten die farmacologisch gezien mogelijk zijn bij mutagene geneesmiddelen [Singh 2021].

In eerste instantie werd molnupiravir onderzocht als behandeling voor onder andere influenza, maar tijdens de COVID-19-pandemie werd gestart met onderzoek naar het effect bij een SARS-CoV-2-infectie. Molnupiravir blijkt in vitro activiteit te laten zien tegen SARS-CoV-2 in menselijke luchtwegcellen [Singh 2021]. Daarnaast liet molnupiravir een positief effect zien in meerdere dierstudies [Singh 2021]. Het is onduidelijk of het gebruik van molnupiravir effectief en veilig is bij patiënten met COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk. Er zijn wel aanwijzingen dat molnupiravir geen voordeel heeft in het latere stadium van COVID-19 (patiënten opgenomen in het ziekenhuis of zuurstofbehoeftige patiënten (SpO2 ≤ 93%), maar die resultaten zijn nog niet gepubliceerd (NCT04575584 [MOVe-IN], CTRI/2021/05/033864 en CTRI/2021/08/0354242).

**Methoden**

In november 2021 is een literatuurzoekactie naar systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT’s) uitgevoerd in PubMed en Embase. Zie Bijlage 4 Zoekstrategie in het Totstandkomingsdocument. Om geen recente onderzoeken te missen werd de zoekactie in januari 2022 herhaald.

**Resultaten**

*Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde een systematische review op over gepubliceerde en niet-gepubliceerde RCT’s over molnupiravir voor de behandeling van volwassenen met bevestigde COVID-19 [Singh 2021]. Een aanvullende search na de zoekdatum van de systematische review (oktober 2021) leverde één aanvullende RCT op [Bernal 2021].

*Onderzoekskarakteristieken*

Singh et al (2021) beschrijft interim data van drie fase 3 onderzoeken. Er is vooralsnog één placebo-gecontroleerd fase 3 onderzoek gepubliceerd [Bernal 2021]. De resultaten van de twee open-label trials zijn nog niet gepubliceerd (CTRI/2021/05/033739, CTRI/2021/06/033992).

* Bernal (2021): fase 3 RCT [MOVe-OUT] waarin niet-opgenomen, ongevaccineerde volwassenen met milde tot matige COVID-19-symptomen (< 5 dagen na start symptomen) met hogere kans op complicaties (>60 jaar, BMI ≥30, diabetes, COPD, chronische nierziekte, actieve kanker of hartziekte) werden gerandomiseerd over 2 groepen: (1) molnupiravir 2 dd 800 mg (4 x 200 mg) voor 5 dagen, (2) placebo (n=1433, 20 landen; mediane leeftijd 43 jaar; 17% >60jaar; 74% BMI ≥30; 48% ≤3 dagen na start symptomen) [Bernal 2021]. De trial is voortijdig gestopt; oorspronkelijk zouden 1550 patiënten worden gerandomiseerd. Follow-up periode: 28 dagen, met ziekenhuisopnames, complicaties, overlijden, klachtenvermindering en bijwerkingen als uitkomstmaten.

*Effectiviteit en bijwerkingen*

Zie SoF tabel 1.1 voor de samenvatting van de resultaten.

Uit fase 2 en 3 onderzoek lijken de bijwerkingen van molnupiravir beperkt en mild van aard. Echter, alleen bijwerkingen uit de follow-up periode van 29 dagen zijn gepubliceerd. Publicatie van resultaten van langere follow-up van de MOVe-OUT trial volgen nog. Fase 4 onderzoek waarin zeldzamere bijwerkingen aan het licht kunnen komen, is er nog niet. Zeldzamere, lange termijn bijwerkingen zijn niet uit te sluiten, mede gezien het mutagene farmacologisch werkingsmechanisme van molnupiravir, waardoor het geneesmiddel potentieel carcinogene effecten heeft [Singh 2021].

**SoF tabel 1.1 - Effecten van molnupiravir ten opzichte van placebo bij niet-opgenomen, ongevaccineerde volwassenen met bewezen COVID-19 <5 dagen na start symptomen.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Uitkomst**  Follow-up termijn | **Onderzoeksresultaten en metingen** | **Absolute verschil** | | **Kwaliteit van bewijs**  (zekerheid van het effect) | **Samenvatting** |
| Placebo | Molnupiravir |
| Ziekenhuisopname of overlijden1  (29 dagen) | Hazard ratio: 0.69  (CI 95% 0.48 - 1.01)  Gebaseerd op data van 1408 patiënten in 1 onderzoeken  Follow-up 29 dagen | **97**  per 1000 | **68**  per 1000 | **Zeer laag**  zeer ernstig risico op bias, ernstige onnauwkeurigheid2 | We zijn onzeker, maar mogelijjk voorkomt molnupiravir de kans op ziekenhuisopnames. |
| Verschil: **30 minder per 1000**  (CI 95% 59 minder - 1 minder) | |
| Tijd tot aan verdwijnen van klachten | Gemeten met:  Schaal: - Lager beter | Gemiddelde | Gemiddelde |  | Er is niet gerapporteerd over de tijd tot aan verdwijnen van klachten. |
| Verschil: **MD null lager** | |
| Overlijden  (29 dagen) | Gebaseerd op data van 1408 patiënten in 1 onderzoeken  Follow-up 29 dagen | Er zijn 9 patiënten (1.3%) aan COVID-19 overleden in de placebo groep, 1 patiënt (0.1%) in de molnupiravir groep. | | **Zeer laag**  zeer ernstig risico op bias, zeer ernstige onnauwkeurigheid3 | We zijn onzeker, maar mogelijk voorkomt molnupiravir de kans op overlijden. |
| Complicaties  (29 dagen) | Gebaseerd op data van 1411 patiënten in 1 onderzoeken  Follow-up 29 dagen | Er kregen 67 patiënten (9.6%) COVID-19 pneumonia in de placebo groep, 45 patiënten (6.3%) in de molnupiravir groep. | | **Zeer laag**  zeer ernstig risico op bias, ernstige onnauwkeurigheid4 | We zijn onzeker, maar mogelijk voorkomt molnupiravir de kans op complicaties. |
| Bijwerkingen | Gebaseerd op data van 1411 patiënten in 1 onderzoeken  Follow-up 29 dagen | De meest frequente drug-related bijwerkingen waren diarree (1.7% molnupiravir, 2.1% placebo), misselijkheid (1.4% vs. 0.7%) en duizeligheid (1.0% vs. 0.7%). | | **Zeer laag**  zeer ernstig risico op bias, ernstige onnauwkeurigheid5 | We zijn onzeker, maar mogelijk is er niet of nauwelijks verschil in bijwerkingen die gerapporteerd zijn in het onderzoek. |

1. Alle 10 overleden deelnemers zijn in het ziekenhuis opgenomen geweest.
2. **Risico op bias: zeer ernstig.** Modified intention-to-treat (tenminste 1 dosis). Baseline verschil in variable sex, dat kleine overschatting effect in het voordeel van molnupiravir geeft. Studie gesponsord door Merck (Merck deed zelf de statistische analyses, 14 vd 22 co-auteurs in dienst bij Merck).; **Indirect bewijs: geen.** Onderzoekspopulatie wijkt af van de groep kwetsbare ouderen die ondanks vaccinatie Covid-19 doormaken, maar komt overeen met de populatie ongevaccineerde patiënten die momenteel veel in de ziekenhuizen opgenomen worden (obese patiënten van middelbare leeftijd), vandaar niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.; **Onnauwkeurigheid: ernstig.** Slechts 1 studie. Grens klinische relevantie overschreden.;
3. **Risico op bias: zeer ernstig.** Modified intention-to-treat (tenminste 1 dosis). Baseline verschil in variable sex, dat kleine overschatting effect in het voordeel van molnupiravir geeft. Studie gesponsord door Merck (Merck deed zelf de statistische analyses, 14 vd 22 co-auteurs in dienst bij Merck).; **Indirect bewijs: geen.** Onderzoekspopulatie wijkt af van de groep kwetsbare ouderen die ondanks vaccinatie Covid-19 doormaken, maar komt overeen met de populatie ongevaccineerde patiënten die momenteel veel in de ziekenhuizen opgenomen worden (obese patiënten van middelbare leeftijd), vandaar niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.; **Onnauwkeurigheid: zeer ernstig.** Slechts 1 studie, weinig events. Grens klinische relevantie overschreden.;
4. **Risico op bias: zeer ernstig.** Modified intention-to-treat (tenminste 1 dosis). Baseline verschil in variable sex, dat kleine overschatting effect in het voordeel van molnupiravir geeft. Studie gesponsord door Merck (Merck deed zelf de statistische analyses, 14 vd 22 co-auteurs in dienst bij Merck). Daarnaast onduidelijk hoe COVID-19 pneumonie is vastgesteld.; **Indirect bewijs: geen.** Onderzoekspopulatie wijkt af van de groep kwetsbare ouderen die ondanks vaccinatie Covid-19 doormaken, maar komt overeen met de populatie ongevaccineerde patiënten die momenteel veel in de ziekenhuizen opgenomen worden (obese patiënten van middelbare leeftijd), vandaar niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.; **Onnauwkeurigheid: ernstig.** Grens klinische relevantie overschreden.;
5. **Risico op bias: zeer ernstig.** Modified intention-to-treat (tenminste 1 dosis). Studie gesponsord door Merck (Merck deed zelf de statistische analyses, 14 vd 22 co-auteurs in dienst bij Merck). Fase 3 trial met 1 maand follow-up geeft onvoldoende informatie over bijwerkingen, lange termijn gegevens ontbreken.; **Indirect bewijs: geen.** Onderzoekspopulatie wijkt af van de groep kwetsbare ouderen die ondanks vaccinatie Covid-19 doormaken, maar komt overeen met de populatie ongevaccineerde patiënten die momenteel veel in de ziekenhuizen opgenomen worden (obese patiënten van middelbare leeftijd), vandaar niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.; **Onnauwkeurigheid: ernstig.**

**Conclusie**

Voor niet-opgenomen, ongevaccineerde volwassenen met COVID-19 met een hoger risico op een ernstig beloop geldt:

* We zijn onzeker, maar mogelijk verlaagt molnupiravir de kans op ziekenhuisopname, overlijden en complicaties binnen 1 maand (3.0% reductie ziekenhuisopnames, 1.2% reductie overlijden, 3.3% reductie COVID-19 pneumonie; kwaliteit van bewijs: zeer laag), indien gestart binnen 5 dagen na de start van de symptomen.
* We zijn onzeker, maar mogelijk is er niet of nauwelijks verschil tussen molnupiravir en placebo in bijwerkingen die gerapporteerd zijn in het onderzoek (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
* Er is niet gerapporteerd over de duur van de klachten.

We hebben geen informatie over de effectiviteit van molnupiravir in gevaccineerde volwassenen met een COVID-19-doorbraakinfectie.

**Van bewijs naar aanbeveling**

|  |  |
| --- | --- |
| **Voor- en nadelen** | Substantiële nadelen |
| We zijn onzeker over de effectiviteit van molnupiravir in niet-opgenomen, ongevaccineerde volwassenen met COVID-19 met een hoger risico op een ernstig beloop. We hebben geen informatie over de effectiviteit van molnupiravir in gevaccineerde volwassenen met een COVID-19-doorbraakinfectie.  Molnupiravir is een nieuw geneesmiddel waarvan de veiligheid bij mensen zeer beperkt onderzocht is. De veiligheid van het middel is met name onduidelijk, omdat het bij te weinig patiënten onderzocht is en langetermijneffecten onbekend zijn. Het mutagene werkingsmechanisme van molnupiravir kan op langere termijn carcinogene effecten hebben [Singh 2021].  Het mutagene werkingsmechanisme van molnupiravir kan potentieel teratogene effecten hebben [Singh 2021]. Molnupiravir is niet onderzocht bij zwangere vrouwen; de mogelijke impact van het geneesmiddel op foetale ontwikkeling is daardoor onbekend.  Resistentieontwikkeling kan op populatieniveau een knelpunt zijn. Tot nu toe laten alle virusremmers het probleem zien van snelle resistentieontwikkeling, met name bij patiënten met een afweerstoornis en bij jonge patiënten. Het is nog onduidelijk in welke mate resistentieontwikkeling bij molnupiravir een rol speelt. | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Kwaliteit van bewijs** | Zeer laag |
| De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege zeer ernstig risico op bias (invloed farmaceutische industrie, methodologische tekortkomingen) en ernstige onnauwkeurigheid (1 studie, weinig events, grens klinische relevantie overschreden). | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Waarden en voorkeuren** | Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid |
| De werkgroep is onzeker over de waarden en voorkeuren van patiënten, maar verwacht dat een aanzienlijk deel van de patiënten niet zal kiezen voor een behandeling met molnupiravir. Het is een nieuw geneesmiddel dat nog beperkt onderzocht is, waarvan langetermijneffecten onbekend zijn en waarvan het werkingsmechanisme wel kan wijzen in de richting van schadelijke langetermijneffecten. Dit geldt ook, mogelijk zelfs in sterkere mate, voor ongevaccineerden die bewust gekozen hebben zich niet te laten vaccineren.  Het geneesmiddel dient gestart te worden binnen 5 dagen na de start van de symptomen. Dit is vaak de periode dat patiënten nog niet ernstig ziek zijn. Naar verwachting zijn patiënten dan eerder geneigd te kiezen om af te wachten dan om te kiezen voor molnupiravir. | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Kosten** | Belangrijke negatieve issues met betrekking tot de aanbevolen interventie |
| De kosten zijn momenteel nog onbekend. De exacte kosten zijn bekend zodra het middel in Nederland in de handel is. Het is daardoor nog onduidelijk wat de uiteindelijke kosten voor de patiënt zullen zijn. | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Aanvaardbaarheid** | Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie |
| De behandeling betreft het slikken van 4 grote capsules (maat 0) 2x per dag gedurende 5 dagen. Dit kan belastend zijn voor patiënten. De therapiebereidheid en -trouw is daarbij een knelpunt. | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Haalbaarheid** | Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie |
| Molnupiravir dient in een zo vroeg mogelijk stadium gestart te worden en uiterlijk 5 dagen na het begin van de symptomen. Voor de meeste patiënten duurt het na de start van de klachten enkele dagen totdat zij getest zijn en de uitslag ontvangen hebben. Een groot deel van de patiënten neemt niet zelf contact op met de huisarts of pas na enige tijd. De haalbaarheid van het starten binnen 5 dagen na de start van de symptomen is daarom een issue. | |

**Rationale**

* Hoewel vroegtijdig voorschrijven van molnupiravir in niet-opgenomen, ongevaccineerde volwassenen met COVID-19 met een hoger risico op een ernstig beloop mogelijk effectief kan zijn om ziekenhuisopnames, complicaties en/of sterfte te voorkómen (3.0% reductie ziekenhuisopnames, 1.2% reductie overlijden, 3.3% reductie COVID-19 pneumonie), is de beschikbare literatuur op dit moment nog van onvoldoende kwaliteit/bewijskracht om het voorschrijven hiervan nu al aan te bevelen, los van de verwachte beperkte aanvaardbaarheid van het medicament bij patiënten, de beperkte gegevens over de veiligheid op korte termijn en het ontbreken van gegevens over de veiligheid op midden-lange termijn.
* De werkgroep geeft op basis van de momenteel beschikbare gegevens een sterke aanbeveling tegen het voorschrijven van molnupiravir voor COVID-19-patiënten in de huisartsenpraktijk.
* Het is de verwachting dat de effectiviteit van molnupiravir afneemt bij een virusvariant die minder ziekmakend is dan de (dominante) virusvariant in de MOVe-OUT trial.
* De werkgroep pleit voor meer onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van molnupiravir in een (inter)nationaal onderzoek.

**Aanbeveling**

We bevelen molnupiravir niet aan vanwege de onzekerheid (kwaliteit van bewijs is zeer laag) over zowel de voordelen (verlaging van kans op ziekenhuisopname, overlijden en complicaties) als nadelen (waaronder langetermijneffecten).

*Onderzoeksaanbeveling*

Vanwege de onzekerheid (kwaliteit van bewijs is zeer laag) over de voor- en nadelen pleit de werkgroep voor meer onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van molnupiravir in een (inter)nationaal onderzoek.

**Referenties**

* Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(6):102329.
* Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med 2021.

# BIJLAGEN *(N.B. komt in de totstandkoming)*

## Bijlage 3 Uitgangsvragen

| **Uitgangsvraag (PICO)** | | **Uitkomstmaten (O)** |
| --- | --- | --- |
| *Beleid* | | |
| 1. | Is molnupiravir aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk? | * Overlijden * Ziekenhuisopname of zuurstofbehoeftig * Complicaties * (Duur tot aan) verdwijnen van klachten * Bijwerkingen |

## 

## Bijlage 4 Zoekstrategieën

|  |  |
| --- | --- |
| **Uitgangsvraag** | Is molnupiravir (I) aan te bevelen bij de behandeling van volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartspraktijk (P)? |
| Zoekdatum | 22-11-2021 |
| Database searched | PUBMED (7 resultaten) |
| Zoektermen | ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR (("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus\*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem\*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic\*[all] OR pandem\*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus\*[tiab] OR corona virus\*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR "covid\*"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sarscov2[tiab] OR sarscov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov\*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) OR ( "ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] )  AND ("molnupiravir"[Supplementary Concept] OR molnupiravir[tiab] OR lagevrio[tiab] OR EIDD-2801[tiab] OR MK-4482[tiab])  AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])  AND ((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly\*[tiab] OR meta-analy\*[tiab] or metanaly\*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati\*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review\*[ti] OR overview\*[ti])) OR systematic review\*[tiab] OR scoping review\*[tiab] OR umbrella review\*[tiab] OR structured literature review\*[tiab] OR systematic qualitative review\*[tiab] OR systematic quantitative review\*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review\*[tiab] OR systematic integrative literature review\*[tiab] OR systematically review\*[tiab] OR scoping literature review\*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review\*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review\*[tiab] OR Systematic mixed studies review\*[tiab] OR Systematized literature review\*[tiab] OR Systematic overview\*[tiab] OR Systematic narrative review\*[tiab] OR ((systemati\*[tiab] OR literature[tiab] OR database\*[tiab] OR data-base\*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive\*[tiab] OR systemic\*[tiab]) AND search\*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database\*[tiab] OR data-base\*[tiab] OR search\*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source\*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source\*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review\*[ti] OR overview\*[ti] OR synthes\*[ti])) OR (((critical\*[tiab] OR rapid\*[tiab]) AND (review\*[tiab] OR overview\*[tiab] OR synthes\*[tiab]) AND (search\*[tiab] OR database\*[tiab] OR data-base\*[tiab]))) OR metasynthes\*[tiab] OR meta-synthes\*[tiab]))) OR ((("randomized controlled trial"[pt] OR rct[tiab] OR ((random\*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind\*[tiab]))) OR pragmatic clinical trial\*[tiab] OR practical clinical trial\*[tiab] OR non-inferiority trial\*[tiab] OR noninferiority trial\*[tiab] OR superiority trial\*[tiab] OR equivalence clinical trial\*[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR "randomised clinical trial"[tiab]))) |
| Database searched | EMBASE (19 resultaten) |
| Zoektermen | ('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR 'ag0302-covid19 vaccine'/exp OR 'anti-sars-cov-2 agent'/exp OR 'brescia covid respiratory severity scale'/exp OR 'covid-19 anxiety scale'/exp OR 'covid-19-associated meningoencephalitis'/exp OR 'covid-19 related psychological distress'/exp OR 'covid-19 severity score'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'covid-gram critical illness risk score'/exp OR 'covid stress scales'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR 'post-covid-19 functional status scale'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR covid\*:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR coronavirus\*:ti,ab,kw OR 'corona virus\*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus\*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw)  AND ('molnupiravir'/exp OR molnupiravir:ab,ti,kw OR lagevrio:ab,ti,kw OR 'eidd 2801':ab,ti,kw OR 'mk 4482':ab,ti,kw)  AND [2019-2030]/py  AND (('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly\*:ti,ab OR 'meta analy\*':ti,ab OR metanaly\*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati\* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab) OR ((systemic\* NEAR/1 review\*):ti,ab) OR (((systemati\* OR literature OR database\* OR 'data base\*') NEAR/10 search\*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive\* OR systemic\*) NEAR/3 search\*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review\*):ti,ab) AND (search\*:ti,ab OR database\*:ti,ab OR 'data base\*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source\*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source\*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review\* OR overview\* OR synthes\*)):ti) OR ((((critical\* OR rapid\*) NEAR/3 (review\* OR overview\* OR synthes\*)):ab) AND (search\*:ab OR database\*:ab OR 'data base\*':ab)) OR metasynthes\*:ti,ab OR 'meta synthes\*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)) OR ( ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random\*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo\*:ab,ti) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)) NOT ((('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly\*:ti,ab OR 'meta analy\*':ti,ab OR metanaly\*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati\* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab) OR ((systemic\* NEAR/1 review\*):ti,ab) OR (((systemati\* OR literature OR database\* OR 'data base\*') NEAR/10 search\*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive\* OR systemic\*) NEAR/3 search\*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review\*):ti,ab) AND (search\*:ti,ab OR database\*:ti,ab OR 'data base\*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source\*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source\*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review\* OR overview\* OR synthes\*)):ti) OR ((((critical\* OR rapid\*) NEAR/3 (review\* OR overview\* OR synthes\*)):ab) AND (search\*:ab OR database\*:ab OR 'data base\*':ab)) OR metasynthes\*:ti,ab OR 'meta synthes\*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it))) |

## Bijlage 5: PRISMA stroomdiagram per zoekvraag

Uitgangsvraag 1: Is molnupiravir aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk?

1. Systematische reviews

Artikelen gescreend op titel/abstract  
(n = 8)

Artikelen na ontdubbeling   
(n = 8)

Aanvullende artikelen geïdentificeerd uit andere bronnen   
(n = 0)

Identificatie

Geschiktheid

Geïncludeerd

Screening

Artikelen geïdentificeerd op basis van zoekstrategie   
(n = 11)

Artikelen geëxcludeerd op basis van titel/abstract (n = 6)

* Narratieve review (n=4)
* Achtergrond artikel (n=1)
* Verkeerde populatie (n=1)

Artikelen geëxcludeerd op basis van volledige tekst (n = 1)

* Narratieve review (n=1)

Artikelen beoordeeld op basis van volledige tekst   
(n = 2)

Artikelen geïncludeerd   
(n = 1)

1. RCT’s

Artikelen gescreend op titel/abstract  
(n = 13)

Artikelen na ontdubbeling   
(n = 13)

Aanvullende artikelen geïdentificeerd uit andere bronnen   
(n = 0)

Identificatie

Geschiktheid

Geïncludeerd

Screening

Artikelen geïdentificeerd op basis van zoekstrategie   
(n = 15)

Artikelen geëxcludeerd op basis van titel/abstract (n = 13)

* Verkeerd studiedesign (n=4)
* Narratieve review (n=3)
* Verkeerde interventie (n=3)
* Verkeerde PICO (n=1)
* Achtergrond artikel (n=1)
* Verkeerde populatie (n=1)

Artikelen beoordeeld op basis van volledige tekst   
(n = 0)

Artikelen geïncludeerd   
(n = 0)

**Bijlage 6: Geëxcludeerde studies**

Uitgangsvraag 1: Is molnupiravir aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk?

Systematische review zoekactie

|  |  |
| --- | --- |
| **Auteur en jaar** | **Redenen voor exclusie** |
| Andreou, 2020 | Narratieve review |

RCT zoekactie

|  |  |
| --- | --- |
| **Auteur en jaar** | **Redenen voor exclusie** |
| - |  |

## Bijlage 7: Samenvatting onderzoekskarakteristieken

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Study reference** | **Patient characteristics** | **Interventions** | **Outcome measures** | **Effect sizes** | **Comments** |
| Bernal et al., 2021  **Study design**:  RCT  **Setting**:  Nonhospitalized patients  **Duration of follow-up**:  29 dagen | **Patient group**: nonhospitalized, unvaccinated adults with mild-to-moderate, laboratory-confirmed Covid-19 and at least one risk factor for severe Covid-19 illness recruited between May 6, 2021 and October 2, 2021.  **Inclusion Criteria**:   * Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection no more than 5 days earlier, * onset of signs or symptoms no more than 5 days earlier * at least one sign or symptom of Covid-19, * at least one risk factor for development of severe illness from Covid-19 (age >60 years; active cancer; chronic kidney disease; COPD; BMI ≥30; serious heart conditions or diabetes mellitus).   **Exclusion Criteria**:   * anticipated need for hospitalization for Covid-19 within the next 48 hours * dialysis or estimated glomerular filtration rate <30 ml/minute/1.73 m2 * pregnancy * unwillingness to use contraception during the intervention period and for at least 4 days after completion of the regimen * severe neutropenia (absolute neutrophil count of <500/ml), platelet count <100,000 per microliter * SARS-CoV-2 vaccination   **All patients**  **N**: 1433  Mean age: 44.8  **Group 1**  **N**: 716  Mean age: 44.4  **Group 2**  **N**: 717  Mean age: 45.3 | **Group 1**  Molnupiravir; 800 mg twice daily for 5 days  **Group 2**  Placebo | **Hospitalizations(/deaths)** | Group 1: 6.8% (48/709)  Group 2: 9.7% (68/699) | **Funding**: Supported by Merck Sharp and Dohme |
| **Deaths** | Group 1: 0.1% (1/709)  Group 2: 1.3% (9/699) |