

augustus 2025

Inventarisatie kansrijke medicamenteuze interventies voor ME/CVS

augustus 2025

Inventarisatie kansrijke medicamenteuze interventies voor ME/CVS

Thyra de Jongh, Bregtje Kamphuis, Jules van de Meulengraaf, Britt Jacobs

Inhoudsopgave

Executive summary	1
1 Introductie	4
2 Methodologie	7
2.1 Ontwikkeling van een longlist voor kandidaat-medicijnen	7
2.1.1 Literatuuronderzoek	7
2.1.2 Verkennende gesprekken	8
2.2 Synthese van informatie	8
2.3 Ontwikkelen van scoring systeem en selectiecriteria	9
2.3.1 Beoordeling relevantie	9
2.3.2 Beoordeling haalbaarheid	11
2.3.3 Selectie van de meest 'kansrijke' middelen	11
2.4 Diepteonderzoek	12
2.4.1 Proces diepteonderzoek	12
2.4.2 Validatie-interviews	13
2.5 Klankbordgroep	13
2.6 Studielimitaties	13
3 Resultaten	15
3.1 Immunomodulatie en immuunsuppressie	15
3.1.1 Daratumumab	15
3.1.2 Rituximab	17
3.1.3 Cyclofosfamide	19
3.1.4 Baricitinib	21
3.1.5 Rapamycine	23
3.1.6 Low-dose naltrexon	25
3.1.7 BTK-remmers	28
3.1.8 COX-2 remmers	31
3.1.9 Gammaglobuline	32
3.1.10 Histaminereimmers	34
3.2 Neuroactivatie/stimulatie	36
3.2.1 Modafinil	36
3.2.2 Aripiprazol	39
3.2.3 Ketamine	40
3.2.4 Low-dose amisulpride	43
3.3 Metabole/mitochondriale modulatie	44
3.3.1 Oxaloacetate	44

3.3.2	Carnitine	46
3.3.3	Vitamine C	47
3.4	Autonome / cardiovasculaire modulatie	49
3.4.1	Ivabradine	49
3.4.2	Pyridostigmine	51
3.4.3	Guanfacine	53
3.5	Stolling	55
3.5.1	Enoxaparine	55
3.5.2	Rivaroxaban	57
3.6	Antiviraal	58
3.6.1	Nirmatrelvir/ritonavir	58
3.7	Onderzoeksgeneesmiddelen	60
3.7.1	Rovunaptabin	60
3.7.2	SUL-238	61
3.7.3	Rintatolimod	62
3.7.4	Suramine	64
3.7.5	Meplazumab	65
4	Discussie en aanbevelingen	68
4.1	Kansrijke medicijnen voor verder onderzoek bij ME/CVS	68
4.2	Overige, niet onderzochte middelen	70
5	Conclusie	71
Bijlage A	Longlist van 107 middelen (alfabetisch)	73
Bijlage B	Lijst van 23 medicijnen/medicijncategorieën voor verder diepteonderzoek	74
Bijlage C	Tabel met gevonden studies in diepteonderzoek voor 23 medicijnen/medicijncategorieën	75
Bijlage D	Tabel met gevonden studies voor 5 onderzoeksgeneesmiddelen	84
Bijlage E	Auteurs	87

Executive summary

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) is een ernstige, invaliderende aandoening. ME/CVS wordt gekenmerkt door langdurige, disproportionele vermoeidheid die niet verbetert door rust, in combinatie met een scala aan andere klachten. De prevalentie van ME/CVS in Nederland wordt geschat op 30.000 tot 40.000 mensen, maar exacte cijfers ontbreken vanwege onderdiagnostiek, verschil in gebruikte diagnostische criteria en beperkte erkenning in de klinische praktijk.

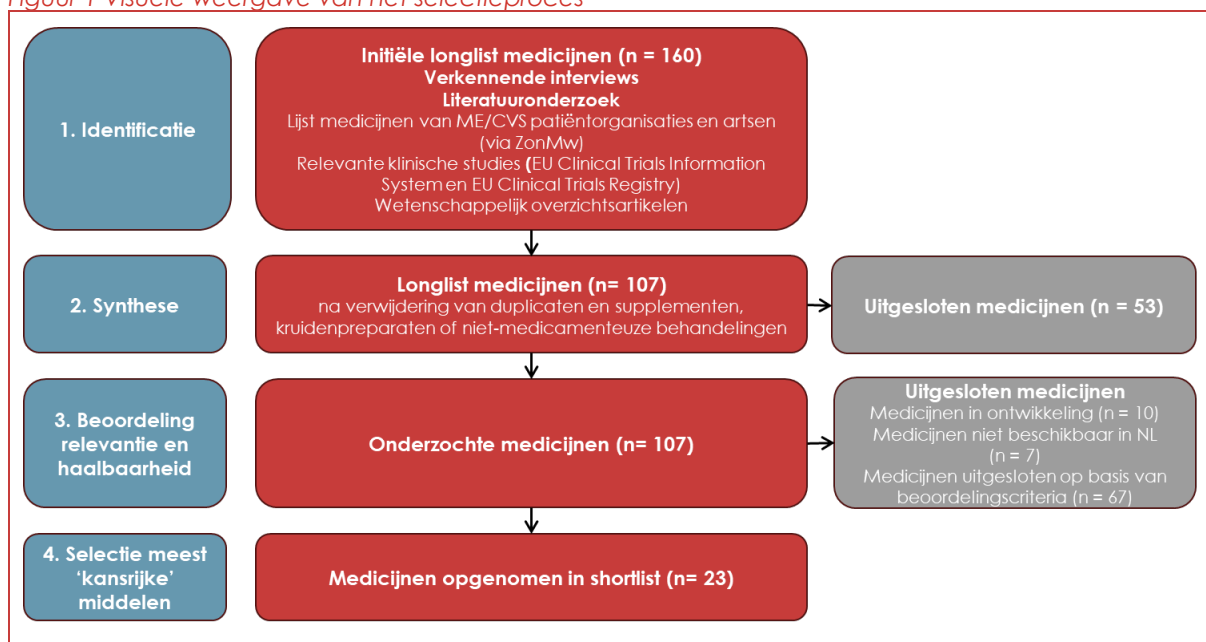
Voor ME/CVS is er tot op heden geen erkende curatieve behandeling beschikbaar. Patiënten krijgen doorgaans ondersteuning gericht op symptoomverlichting, maar veel gangbare behandelopties hebben een beperkte effectiviteit en sommigen leiden zelfs tot verslechtering van klachten. Farmacologische behandelingen worden vaak *off-label* toegepast. Deze worden ingezet op basis van klinische ervaring en casuïstiek, maar er is nog weinig systematisch bewijs voor hun effectiviteit bij ME/CVS.

ZonMw beoogt om aan de hand van deze kennissynthese richting te geven aan één of meerdere subsidierondes voor onderzoek naar medicamenteuze behandelingen voor ME/CVS, als onderdeel van een ZonMw onderzoeksprogramma ME/CVS (2021-2031). Deze kennissynthese inventariseert kansrijke medicamenteuze behandelingen voor ME/CVS. Kansrijk is hierbij niet uitsluitend gedefinieerd op basis van de waarschijnlijkheid dat het middel effectief kan zijn bij behandeling van ME/CVS patiënten, maar neemt ook aspecten mee omtrent de inzetbaarheid van het middel in de (Nederlandse) praktijk.

Methode

Als startpunt voor deze studie is een inventarisatie gedaan van geneesmiddelen die momenteel in gebruik of in onderzoek en ontwikkeling zijn als (mogelijke) behandeling voor ME/CVS patiënten op basis van een al bestaande lijst van mogelijke geneesmiddelen zoals geïdentificeerd door patiëntenorganisaties en onderzoekers, relevante klinische studies, wetenschappelijke overzichtsartikelen en verkennende interviews (**1. identificatiestap**). Vervolgens zijn middelen uitgesloten als ze dubbel waren opgenomen of als het supplementen, kruidenpreparaten of niet-medicamenteuze behandelingen betrof (**2. synthesestap**).

Figuur 1 Visuele weergave van het selectieproces



De resterende lijst is op *relevantie* (de mate waarin het middel mogelijk symptomen die door ME/CVS patiënten als meest belastend worden ervaren adresseert, en of het middel een on vervulde behoefte adresseert) en *haalbaarheid* (beschikbaarheid voor onderzoek in Nederland) geëvalueerd (**3. beoordelingsstap**). Op basis van het beoordelingsproces zijn 23 middelen die zowel hoog scoren op *relevantie* en *haalbaar* zijn meegenomen voor diepteonderzoek (**4. selectiestap**).

Voornaamste uitkomsten

Gelet op de huidige stand van wetenschap en praktijkervaring rondom farmacologische behandeling van ME/CVS, adviseert dit rapport een selectieve en doelgerichte onderzoeksstrategie. De volgende uitgangspunten kunnen bij het toekennen van financiering worden meegenomen:

1. Prioriteit geven aan middelen met voorlopig bewijs én klinische toepasbaarheid.

Op basis van beschikbare data verdienen de volgende middelen prioriteit voor verder klinisch onderzoek:

- *Daratumumab*, bij bevestiging van effectiviteit in de lopende Noorse studie;
- *Cyclofosfamide*, mits gecombineerd met biomarker-stratificatie om de doelgroep te preciseren;
- *Rapamycine*, afhankelijk van uitkomsten van lopend grootschalig biomarkeronderzoek in de VS;
- *Aripiprazol*, vanwege positieve retrospectieve gegevens en actueel off-label gebruik in Nederland;
- *Histamine-remmers*, gericht op ME/CVS-patiënten met vermoede MCAS-component.

2. Monitoring van middelen die reeds in de praktijk worden toegepast.

Voor middelen zoals *low-dose naltrexon*, *pyridostigmine* en *ivabradine*, die breed en off-label worden voorgeschreven, is grootschalig aanvullend klinisch onderzoek momenteel niet nodig. Wel is het wenselijk om praktijkgegevens systematisch te verzamelen via patiëntregisters of real-world-data-initiatieven.

3. Voorwaardelijke ondersteuning voor opkomende kandidaten.

Middelen zoals *guanfacine*, *ketamine*, *BTK-remmers* en *COX-2-remmers* kunnen interessant zijn bij verdere onderbouwing, maar kennen op dit moment te veel onzekerheden of praktische obstakels. Eventuele ondersteuning zou beperkt kunnen blijven tot verkennend of preklinisch onderzoek.

4. Geen prioriteit voor middelen met tegenvallende of onvoldoende onderbouwing.

Middelen zoals *rituximab*, *modafinil*, *baricitinib*, *nirmatrelvir/ritonavir*, *enoxaparine* en *amisulpride* hebben op basis van huidige studies geen overtuigend effect aangetoond of brengen belangrijke risico's met zich mee. Financiering van aanvullend onderzoek naar deze middelen wordt op dit moment niet aanbevolen.

5. Praktische haalbaarheid en toedieningsvorm meewegen.

Intraveneuze middelen zoals *daratumumab*, *cyclofosfamide*, *IVIG*, *ketamine* en *vitamine C* vereisen ziekenhuisinfrastructuur en zijn voor ernstig zieke patiënten vaak moeilijk toegankelijk. Financiering van klinische studies met deze middelen zou kunnen focussen op goed gedefinieerde subgroepen en de ontwikkeling van alternatieve toedieningsvormen waar mogelijk.

Gericht investeren in middelen met een gunstige balans tussen biologisch plausibele werking, voorlopige effectiviteit en praktische toepasbaarheid biedt de meeste kans op impactvolle behandelopties voor ME/CVS-patiënten. Tegelijkertijd is het verzamelen van systematische praktijkgegevens essentieel om off-label gebruik beter te onderbouwen en subgroepen te identificeren die baat kunnen hebben bij gerichte interventies.

De analyses in dit rapport geven duidelijke richting aan welke kansen er liggen voor verder onderzoek naar geneesmiddelen voor ME/CVS patiënten. Tegelijkertijd is er echter enige terughoudendheid op zijn plaats tegen al te strikte interpretatie van de aanbevelingen. Het is immers belangrijk om ook de capaciteiten en expertises van het Nederlandse onderzoeksveld in het oog te houden. Nederland is een klein land met een beperkt aantal onderzoeksgroepen die zich toeleggen op ME/CVS.

1 Introductie

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) is een ernstige, invaliderende aandoening. ME/CVS wordt gekenmerkt door langdurige, disproportionele vermoeidheid die niet verbetert door rust, in combinatie met een scala aan andere klachten. Een kernsymptoom is postexertionele malaise (PEM), waarbij lichamelijke of cognitieve inspanning leidt tot verergering van symptomen, vaak met verlaat optreden en langdurig herstel.^{1,2} Andere veelvoorkomende symptomen zijn cognitieve problemen ('hersenmist'), niet-verkwikkende slaap, autonome disregulatie, orthostatische intolerantie en overgevoeligheid voor licht en geluid.

De diagnose ME/CVS wordt gesteld op basis van internationale criteria zoals de Canadian Consensus Criteria (CCC), de Fukuda criteria³ of de criteria van het Institute of Medicine (IOM)⁴, aangezien er nog geen objectieve biomarkers beschikbaar zijn.¹ In 2011 publiceerde een internationale groep klinici en onderzoekers de International Consensus Criteria (ICC), waarin ME/CVS gediagnosticeerd wordt op basis van verschillende biomedische criteria.⁵ De prevalentie van ME/CVS in Nederland wordt geschat op 30.000 tot 40.000 mensen, maar exacte cijfers ontbreken vanwege onderdiagnostiek, verschil in gebruikte diagnostische criteria en beperkte erkenning in de klinische praktijk.²

Voor ME/CVS is er tot op heden geen erkende curatieve behandeling beschikbaar. Patiënten krijgen doorgaans ondersteuning gericht op symptoomverlichting, maar veel gangbare behandelopties, waaronder vormen van bewegings- en gedragstherapie, hebben een beperkte effectiviteit en sommigen leiden zelfs tot verslechtering van klachten, vooral wanneer onvoldoende rekening wordt gehouden met PEM.² Farmacologische behandelingen worden vaak off-label toegepast en betreffen onder meer middelen als lage doseringen naltrexon, antihistaminica, bètablokkers, pijnstillers, antidepressiva of immuunmodulerende therapieën. Deze worden ingezet op basis van klinische ervaring en casuïstiek, maar er is nog weinig systematisch bewijs voor hun effectiviteit bij ME/CVS.

In de wetenschappelijke literatuur groeit het inzicht dat ME/CVS een multisysteemziekte is met betrokkenheid van immuunactivatie, neuroinflammatie (ontsteking van het centrale zenuwstelsel, met name in de hersenen en het ruggenmerg), autonome disregulatie en verstoring van energiestofwisseling en zuurstofopname.^{6,7} Er zijn aanwijzingen voor hypoperfusie

¹ Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Redefining an illness. 2015. National Academies Sciences Engineering Medicine. <https://doi.org/10.17226/19012>

² MECVS Nederland. Wat is ME/CVS? <https://mecvs.nl/over-me-cvs/wat-is-me-cvs/>

³ Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med. 1994 Dec 15;121(12):953-9. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009. PMID: 7978722.

⁴ Het voormalig IOM heet tegenwoordig 'the National Academy of Medicine (NAM)'.

⁵ Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. 2011. Journal of Internal Medicine. 20 July. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x>

⁶ Eaton-Fitch N, Rudd P, Er T, Hool L, Herrero L, Marshall-Gradisnik S. Immune exhaustion in ME/CFS and long-COVID. JCI Insight. 2024 Oct 22;9(20):e183810. doi: 10.1172/jci.insight.183810. PMID: 39435656; PMCID: PMC11529985.

⁷ Sun Y, Zhang Z, Qiao Q, Zou Y, Wang L, Wang T, Lou B, Li G, Xu M, Wang Y, Zhang Z, Hou X, Chen L, Zhao R. Immunometabolic changes and potential biomarkers in CFS peripheral immune cells revealed by single-cell RNA sequencing. J Transl Med. 2024 Oct 11;22(1):925. doi: 10.1186/s12967-024-05710-w. PMID: 39394558; PMCID: PMC11468054.

van het brein, verstoorde bloeddoorstroming tijdens inspanning, en afwijkende activatie van immuuncellen in het centrale zenuwstelsel (microglia).⁸ Deze inzichten bieden aanknopingspunten voor gerichte farmacologische interventies. Toch worden veelbelovende medicamenteuze strategieën nog maar beperkt onderzocht, mede door het ontbreken van commerciële interesse, onduidelijkheid over subgroepen, en de complexiteit van het ziektebeeld.

In 2018 onderstreepte de Gezondheidsraad in een advies aan de Tweede Kamer dat ME/CVS een ernstige, chronische en invaliderende ziekte is die een grote impact heeft op het functioneren van patiënten.⁹ De raad pleitte voor meer erkenning in de medische praktijk, betere voorlichting aan zorgverleners, en vooral voor biomedisch onderzoek gericht op oorzaken en behandeling. In reactie op deze oproep publiceerde ZonMw, in samenwerking met patiëntenorganisaties, onderzoekers en klinici, in 2020 een onderzoeksagenda voor verder onderzoek naar ME/CVS. Daarop volgde het instellen van een tienjarig onderzoeksprogramma voor biomedisch onderzoek naar ME/CVS (2021-2031). Hierin werd het ontwikkelen en evalueren van medicamenteuze behandelingen benoemd als een belangrijke prioriteit.¹⁰ Binnen dit kader is het van belang om systematisch in kaart te brengen welke middelen mogelijk werkzaam zijn op basis van werkingsmechanismen, klinische ervaring, en beschikbaarheid. Daarbij is aandacht nodig voor off-labelgebruik, barrières in onderzoek en toelating, en wat nodig is voor de opzet van toekomstig klinisch onderzoek in de Nederlandse context.

Bij het onderzoek naar mogelijke medicamenteuze behandelingen voor ME/CVS is het van belang om de overlap met andere aandoeningen, en in het bijzonder met post-COVID¹¹, in het oog te houden. Veel patiënten met post-COVID vertonen vergelijkbare klachten, waaronder vermoeidheid, PEM, cognitieve problemen en autonome disregulatie. Hoewel post-COVID formeel een andere diagnose betreft, suggereren deze overlappende kenmerken dat mogelijk gedeelde onderliggende mechanismen een rol spelen. Hierdoor kunnen inzichten en interventies die ontwikkeld worden voor post-COVID mogelijk ook relevant zijn voor ME/CVS – en omgekeerd. Momenteel lopen er in binnen- en buitenland meerdere klinische studies gericht op medicamenteuze behandeling van post-COVID, waarvan sommige ook toepasbaar zouden kunnen zijn bij ME/CVS.

Onderzoek naar medicijnen voor ME/CVS richt zich momenteel hoofdzakelijk op repurposing¹² van bestaande geneesmiddelen. Hiervoor zijn verschillende redenen. Ten eerste is, zoals eerder aangegeven, de ontwikkeling van nieuwe middelen specifiek voor deze doelgroep weinig commercieel aantrekkelijk voor bedrijven. Daarnaast maakt het gebruik van bestaande middelen het mogelijk om direct in te spelen op hypothesen uit biomedisch onderzoek, bijvoorbeeld rondom immuunmodulatie, neuroinflammatie of mitochondriale dysfunctie. Tot

⁸ Campen CLMV, Rowe PC, Visser FC. Reductions in Cerebral Blood Flow Can Be Provoked by Sitting in Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Healthcare* (Basel). 2020 Oct 11;8(4):394. doi: 10.3390/healthcare8040394. PMID: 33050553; PMCID: PMC7712289.

⁹ Gezondheidsraad. ME/CVS. 2018.Nr. 2018/07. Den Haag. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/03/19/me-cvs>

¹⁰ ZonMw. Onderzoeksprogramma ME/CVS. <https://www.zonmw.nl/nl/programma/onderzoeksprogramma-mecvs>

¹¹ In dit rapport is consequent de benaming post-COVID gebruikt. In de wetenschappelijke literatuur die voor dit rapport is geanalyseerd is echter ook vaak gebruik gemaakt van andere benamingen, waaronder 'long COVID' en 'Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)'. Deze termen moeten voor de doeleinden van dit rapport als synoniem worden beschouwd.

¹² Repurposing van medicijnen houdt in dat middelen die zijn ontwikkeld en geregistreerd voor een bepaalde therapeutische indicatie ook kunnen worden toegepast bij andere indicaties.

slot biedt repurposing een snellere weg naar toepassing in de kliniek, omdat deze middelen al goedgekeurd zijn voor andere indicaties, wat de toelatingsprocedures verkort en risico's verkleint.

ZonMw beoogt om aan de hand van de kennissynthese richting te geven aan één of meerdere subsidierondes voor onderzoek naar medicamenteuze behandelingen voor ME/CVS, als onderdeel van een ZonMw onderzoeksprogramma ME/CVS (2021-2031).

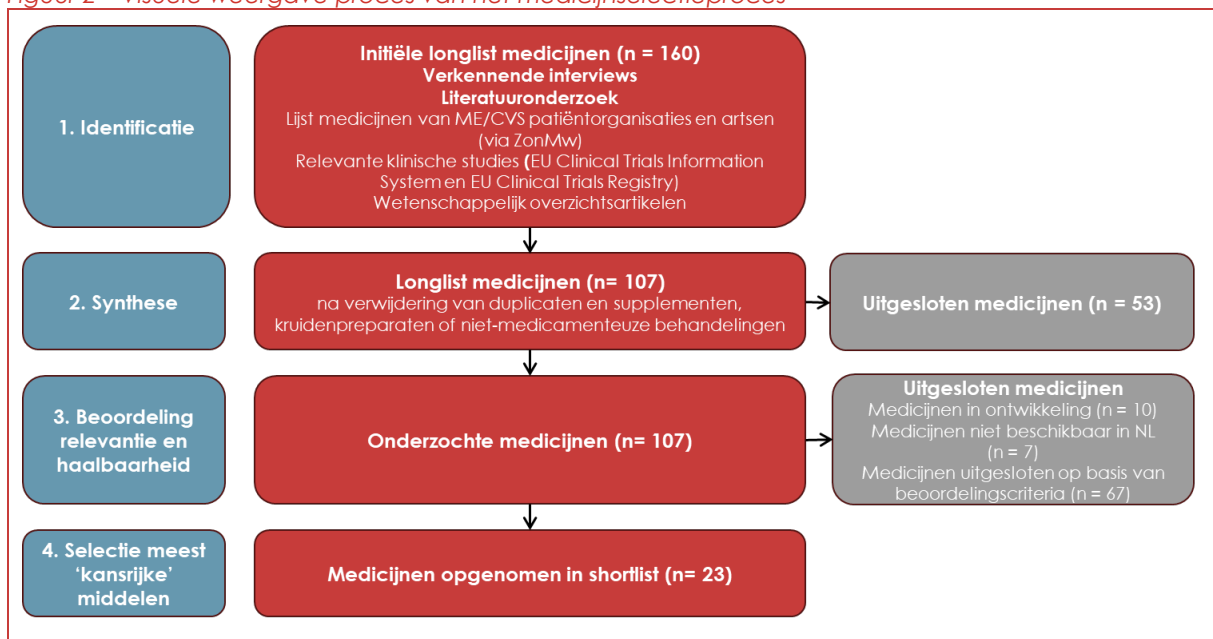
Deze kennissynthese inventariseert kansrijke medicamenteuze behandelingen voor ME/CVS. Kansrijk is hierbij niet uitsluitend gedefinieerd op basis van de waarschijnlijkheid dat het middel effectief kan zijn bij behandeling van ME/CVS patiënten, maar neemt ook aspecten mee omtrent de inzetbaarheid van het middel in de (Nederlandse) praktijk. In deze kennissynthese zijn de volgende factoren meegenomen:

- *Relevantie voor ME/CVS patiënten:* Het middel bestrijdt minstens één van de symptomen van ME/CVS, zoals gedefinieerd in de ICC Diagnostic Criteria, en is aanvullend op wat er al bestaat. En, er is indicatie/bewijs vanuit klinisch onderzoek dat het middel toegevoegde waarde kan hebben/heeft bij behandeling van ME/CVS symptomen.
- *Haalbaarheid van onderzoek in Nederland:* Het middel is beschikbaar voor onderzoek in Nederland.
- *Praktijkervaringen:* Indicatie/bewijs vanuit praktijk (off-label of repurpose-gebruik) dat het middel toegevoegde waarde kan hebben/heeft bij behandeling van ME/CVS symptomen.

2 Methodologie

Om te komen van een longlist met geneesmiddelen die momenteel in gebruik of in onderzoek en ontwikkeling zijn als (mogelijke) behandeling voor ME/CVS patiënten tot een shortlist voor het diepteonderzoek is een gestructureerde aanpak gevolgd. Figuur 2 geeft dit proces weer. Als startpunt voor deze studie is een inventarisatie uitgevoerd aan de hand van een al bestaande lijst van geneesmiddelen opgesteld door ME/CVS patiëntenorganisaties en artsen (ontvangen via ZonMw), relevante klinische studies, wetenschappelijke overzichtsartikelen en verkennende interviews (**1. identificatiestap**). Vervolgens zijn middelen uitgesloten als ze dubbel waren opgenomen of als het supplementen, kruidenpreparaten of niet-medicamenteuze behandelingen betrof. De overblijvende middelen zijn nader onderzocht (**2. synthesestap**). Vervolgens is de resterende lijst op *relevantie* (de mate waarin het middel mogelijk symptomen die door ME/CVS patiënten als meest belastend worden ervaren adresseert, en of het middel een on vervulde behoefte adresseert) en *haalbaarheid* (beschikbaarheid voor onderzoek in Nederland) geëvalueerd (**3. beoordelingsstap**). Tot slot zijn middelen die op beide hoog scoren ($n = 23$) meegenomen voor diepteonderzoek (**4. selectiestap**).

Figuur 2 Visuele weergave proces van het medicijnselectieproces



2.1 Ontwikkeling van een longlist voor kandidaat-medicijnen

2.1.1 Literatuuronderzoek

Als startpunt voor deze studie is een inventarisatie gedaan van geneesmiddelen die momenteel in gebruik of in onderzoek en ontwikkeling zijn als (mogelijke) behandeling voor ME/CVS patiënten (**1. identificatiestap**). Hiertoe zijn diverse bronnen geraadpleegd, namelijk:

- Een **lijst van medicijnen opgesteld door** een groep bestaande uit vertegenwoordigers van **ME/CVS patiëntorganisaties en onderzoekers** die beroepsmatig in aanraking komen met ME/CVS patiënten. Deze lijst is door ZonMw aan het studieteam ter beschikking gesteld.
- Een **overzicht van relevante klinische studies** geregistreerd in de EU Clinical Trials Information System (studies gestart vanaf 2022) en EU Clinical Trials Registry (studies gestart

vóór 2022). Gezocht is naar sinds 2020 afgeronde en lopende studies onder patiënten met een diagnose van: ME/CFS, CFS/ME, myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome, post-exertional malaise, post-viral fatigue syndrome, of postural orthostatic tachycardia syndrome. De interventie dient te bestaan uit een medicamenteuze behandeling. Studies uitsluitend gericht op diagnostiek zijn uitgesloten.

- **Wetenschappelijke overzichtsaankelen** (reviews) met betrekking tot ME/CVS. Hiertoe is gezocht in de PubMed database met behulp van de volgende zoektermen en filters:
 - (CFS/ME OR me/cfs OR "chronic fatigue syndrome" OR "Myalgic encephalomyelitis" OR "Fatigue Syndrome, Chronic/drug therapy"[Mesh] OR "Fatigue Syndrome, Chronic/therapy"[Mesh]¹³) AND (medicine OR Drug OR vitamin OR supplement OR treatment OR therap*)
 - Type artikel: Reviews; systematic reviews
 - Tijdsperiode: 2020–2025

De verkregen resultaten zijn op relevantie voor de studie beoordeeld op basis van de gegeven titel en samenvatting.

2.1.2 Verkennende gesprekken

Naast de verzameling van de informatie uit literatuurbronnen is aanvullende informatie opgehaald bij enkele partijen die ofwel betrokken waren bij het opstellen van de door ZonMw verstrekte lijst met medicatie ofwel als lid van de door ZonMw ingerichte Klankbordgroep een visie hadden op dit onderzoek. Hiertoe zijn twee verkennende gesprekken gevoerd en is een schriftelijke reactie ontvangen.

Het doel van deze aanvullende informatieverzameling was om inzicht te krijgen in de wijze waarop deze lijst tot stand was gekomen; of er eventueel middelen bewust buiten beschouwing zijn gelaten en, indien zo, waarom; en of in de lijst duidelijke prioriteiten konden worden aangebracht.

2.2 Synthese van informatie

Alle aldus geïdentificeerde middelen zijn opgenomen in een initiële lijst. Aan deze middelen is vervolgens een zogenaamde ATC-code toegekend wanneer deze beschikbaar was. Hierdoor kunnen duplicaten, ongeacht naamvariaties, worden herkend en kan beter onderscheid worden gemaakt tussen geneesmiddelen enerzijds en supplementen, kruidenpreparaten of niet-medicamenteuze behandelingen anderzijds. Deze laatste categorieën zijn uitgesloten van verdere analyse op basis van een startbespreking met de klankbordgroep, en in verder overleg met ZonMw. Vitaminen zijn uitsluitend meegenomen indien het gaat om gebruik in doseringen of formuleringen die aanzienlijk afwijken van gebruik als supplement. In een aantal gevallen is een groep medicamenten meegenomen in de lijst (bijv. 'BTK-remmers'), waarbij nog niet nader is gespecificeerd welke specifieke middelen binnen deze groep mogelijk relevant zijn. Na verwijdering van duplicaten en exclusie van middelen buiten de afgesproken criteria bestond de verkregen longlist uit 107 middelen (**2. synthesesap**).

Voor ieder geneesmiddel op de opgeschoonde longlist is vervolgens informatie verzameld over de registratie- en vergoedingsstatus in Nederland. Deze gegevens zijn gehaald uit het

¹³ MeSH = Medical Subject Heading. PubMed kent aan alle geïndexeerde artikelen relevante MeSH-termen toe. Hiermee kunnen studies worden geïdentificeerd zelfs wanneer bepaalde woorden of woordcombinaties niet letterlijk in de doorzochte velden van een artikel voorkomen.

Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en het Farmacotherapeutisch Kompas. Daarbij is per middel nagegaan welke varianten (bijvoorbeeld sterktes, toedieningsvormen of merknamen) zijn geregistreerd in Nederland, wat de goedgekeurde indicaties zijn, of het middel valt onder het GVS en/of als add-on geneesmiddel wordt vergoed, en of er sprake is van bijzondere voorwaarden.¹⁴ Deze informatie is gebruikt om een beter beeld te krijgen van de praktische toepasbaarheid van de betreffende medicamenteuze interventies binnen de Nederlandse zorgcontext.

Eveneens is per middel een eerste beknopte analyse gedaan van het verwachte werkingsmechanisme en een inschatting gemaakt van op welke ME/ CVS gerelateerde symptomen het middel effect kan hebben. Hiertoe is gebruik gemaakt van gericht literatuuronderzoek per geneesmiddel, middels wetenschappelijke artikelen, informatie uit geneesmiddelenbanken, en informatie op websites en discussieplatforms voor patiënten (o.a. ME-Pedia, the ME Association, Bateman Horne Centre). Voor de toekenning aan ME/ CVS gerelateerde symptomen is uitgegaan van de International Consensus Criteria (ICC).

2.3 Ontwikkelen van scoring systeem en selectiecriteria

Om uit de verkregen lijst de meest 'kansrijke' middelen te identificeren voor eventueel vervolgonderzoek is een scoringsysteem ontwikkeld op basis van twee dimensies: relevantie en haalbaarheid (**3. beoordelingsstap**). Voor het geven van de scores is gebruik gemaakt van de informatie die is verzameld zoals is beschreven in 2.2.

2.3.1 Beoordeling relevantie

De dimensie *relevantie* is beoordeeld aan de hand van twee hoofdvragen:

- In welke mate adresseert het middel mogelijk symptomen die door ME/ CVS patiënten als meest **belastend** worden ervaren, en
- In hoeverre voorziet dit middel potentieel in een **onvervulde behoefte**?

2.3.1.1 Belasting symptomen

Voor de beantwoording van de eerste vraag is gebruik gemaakt van literatuurbronnen waarin expliciet uitvraag werd gedaan naar hoe ME/ CVS patiënten de impact van specifieke symptomen op hun leven ervaren. Er werden drie afzonderlijke onderzoeken geïdentificeerd waarin dit het geval was. Dit betrof onderzoeken verricht onder patiënten door respectievelijk *The ME Association* en *European ME Alliance*, en een wetenschappelijk artikel van Sommerfelt, Schei en Angelsen.^{15, 16, 17} Om de resultaten van deze onderzoeken beter onderling te kunnen vergelijken zijn de hierin genoemde symptomen gerelateerd aan afzonderlijke symptomen van de ICC. De aangegeven ernst per symptoom werd omgezet naar een 3-punts schaal van laag/middel/hoog (zie 'MEA', 'EMEA', en 'Sommerfelt' kolommen in Tabel 1). Op basis van

¹⁴ Add-on geneesmiddelen zijn medicijnen die niet in het standaard DBC-zorgproduct vallen vanwege de hoge kosten. Bij gebruik worden de kosten apart in rekening gebracht bij de zorgverzekeraar. Zorginstituut Nederland (ZIN) houdt een lijst van add-on geneesmiddelen bij. De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bepaalt welke medicijnen in aanmerking komen voor een add-onstatus.

¹⁵ The ME Association: Managing my M.E. (May 2010).

¹⁶ European ME Alliance: EMEA survey of ME/CFS patients in Europe (2024).

¹⁷ Sommerfelt K, Schei T, Angelsen A: Severe and Very Severe Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome ME/CFS in Norway: Symptom Burden and Access to Care. *Journal of Clinical Medicine*, 12: 148 (2023).

vergelijking tussen de bronnen is een eindoordeel gemaakt (zie kolom 'totaal' in Tabel 1). Deze beoordelingen zijn geconverteerd naar een numerieke score (zie kolom 'score' in Tabel 1).

Tabel 1 Beoordeling belasting symptomen

Symptoom	MEA	EMEA	Sommerfelt	Totaal	Score ^c
PEM/PENE	Hoog	Hoog	Hoog ^a	Hoog	3
Vermoeidheid	Hoog	Middel		Hoog	3
Cognitie ('brain fog')	Hoog	..b	Middel	Hoog	3
Pijn (spier-, gewrichts- of hoofd-)	Hoog	Middel	Middel	Middel	2
Sensitiviteit bij stimuli	Middel	Hoog	Middel	Middel	2
Orthostatische intolerantie	Middel	Middel/Hoog	..b	Middel	2
Slaapproblemen	Laag	Middel/Hoog	Middel	Middel	2
Immune/inflammatie	Middel	..b	..b	Laag	1

^a Geen duidelijk onderscheid tussen PEM en algemene vermoeidheid
^b Niet opgenomen bij mogelijke antwoorden
^c laag =1, middel =2, hoog =3

Vervolgens is aan elk middel, per symptoom waarop het middel effect kan hebben, een symptoomscore toegekend met behulp van de hiervoor beschreven analyse (over bij welke ME/CVS gerelateerde symptomen een middel effect kan hebben, zoals beschreven in sectie 2.2). De som van de individuele symptoomscores vormt per middel de profielscore **P₁**. Daarnaast is vastgesteld welke medicijnen, naar verwachting, op ten minste één van de drie hoogst scorende symptomen (d.w.z. PEM/PENE, Vermoeidheid of Cognitie) kunnen inwerken, weergegeven als **S₁**. Ter illustratie, als een middel zowel PEM/PENE en sensitiviteit bij stimuli zou bestrijden, zou dat resulteren in een **P₁** van 5 en een **S₁** van 3.

2.3.1.2 Onvervulde behoefte

Voor de mate waarin een medicijn potentieel voorziet in een **onvervulde behoefte** is eveneens gebruik gemaakt van literatuurbronnen, waarin de beschikbaarheid en effectiviteit van behandelingen voor specifieke symptomen werd besproken. Er werden drie relevante onderzoeken geïdentificeerd, namelijk Eckey et al. (2024), Vasavada et al. (2023) en The ME Association.^{18,19,15} Op basis hiervan is het volgende scoringssysteem ontwikkeld:

Tabel 2 Beoordeling onvervulde behoefte symptomen

Symptoom	Behoefte	Score	Toelichting
PEM/PENE	Extreem hoog	5	Nog geen effectieve medicamenteuze behandelingen. Alleen energiemangement.
Cognitie ('brain fog')	Zeer hoog	4	Zeer weinig effectieve behandelingen
Vermoeidheid	Hoog	3	Weinig effectieve behandelingen
Sensitiviteit bij stimuli	Hoog	3	Weinig effectieve behandelingen
Orthostatische intolerantie	Matig	2	Meerdere behandelingen, maar niet bij iedereen effectief. Ook niet-medicamenteuze behandelingen
Slaap	Matig	2	Redelijk aantal behandelingen maar niet altijd effectief
Pijn	Laag	1	Behoorlijk aantal behandelingen, niet altijd effectief

¹⁸ Eckey M, Li P, Morrison B, Bergquist J, Davis RW, Xiao W. Patient-reported treatment outcomes in ME/CFS and long COVID. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Jul 15;122(28):e2426874122. doi: 10.1073/pnas.2426874122. Epub 2025 Jul 8. PMID: 40627388; PMCID: PMC12280984.

¹⁹ Vasavada AM, Verma D, Sheggari V, Ghetiya S, Chirumamilla PC, Kotak RA, Mahapatra SS, Patel T, Jain M. Choices and Challenges With Drug Therapy in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Systematic Review. Cureus. 2023 May 11;15(5):e38887. doi: 10.7759/cureus.38887. PMID: 37313107; PMCID: PMC10259876. en;

Wederom is een profielscore, P_2 , berekend uit de som van de individuele symptoomscores, als ook een score, S_2 , op basis van het hoogst scorende symptoom. De analyses per middel (zie sectie 2.2) vormen hier ook de basis voor beide scores.

2.3.1.3 Eindbeoordeling relevantie

Voor elk middel is tot slot een gemiddelde berekend uit de P_1 en P_2 scores, als ook uit de S_1 en S_2 scores. De profielscore (P) van een middel is een weerspiegeling van de potentiële breedte van het werkingsprofiel. De S-score is een maat voor de relevantie op basis van aanpak van individuele symptomen waarbij de belasting of de on vervulde behoefte het hoogst is. Deze twee scores zijn per middel gegroepeerd en in een database vastgelegd (zie Figuur 3).

Figuur 3 Structuur database eindbeoordeling relevantie

Analyse per middel	Scoring Belasting symptomen		Scoring on vervulde behoefte		Gemiddelde scores		Selectiecriteria
	S_1	P_1	S_2	P_2	S-score	P-score	
Middel 1	S_1	P_1	S_2	P_2	$S_{\text{middel 1}}$	$P_{\text{middel 1}}$	Maximale S-score van 4 of S-score van 3,5 en een P-score van >15.
Middel 2	S_1	P_1	S_2	P_2	$S_{\text{middel 2}}$	$P_{\text{middel 2}}$	
Middel 3	S_1	P_1	S_2	P_2	$S_{\text{middel 3}}$	$P_{\text{middel 3}}$	

Aan de hand van de verkregen scores is besloten om alle middelen met de maximale S-score van 4 mee te nemen in het verdere onderzoek, evenals middelen met een S-score van 3,5 en een P-score van >15. Deze keuze was pragmatisch, bedoeld om enerzijds een voldoende aantal goede kandidaten te kunnen identificeren voor vervolgonderzoek en anderzijds een duidelijke focus te houden op de meest kansrijke middelen.

2.3.2 Beoordeling haalbaarheid

Parallel aan de beoordeling op de relevantie is er gekeken naar welke middelen (van de longlist van 107 middelen) op de markt zijn in Nederland. Middelen die nog in ontwikkeling zijn, middelen die in Nederland (nog) niet geautoriseerd zijn of middelen die van de markt zijn gehaald zijn uit de selectie verwijderd. Binnen de eerste groep ligt weliswaar wellicht belofte, maar deze middelen zijn momenteel niet beschikbaar voor onderzoeksdoeleinden zonder een overeenkomst met de ontwikkelaar. Hierdoor vallen zij buiten het bereik van onderzoek zoals door ZonMw voorzien.

2.3.3 Selectie van de meest 'kansrijke' middelen

Het hiervoor beschreven selectieproces resulteert in een lijst van 23 medicijnen (of medicijn categorieën) die zowel qua relevantie als haalbaarheid kunnen worden gezien als kansrijk voor verder onderzoek (**4. selectiestap**). Figuur 4 illustreert de verdeling van de relevantie- en haalbaarheidsscores per middel. Om de leesbaarheid van de grafiek te verbeteren, zijn de namen van de geneesmiddelen weggelaten.

Figuur 4 Relevantie- en haalbaarheidsscores per middel op de longlist



Relevantie: De S-Scores per middel zijn gevisualiseerd met de staven. De P-Scores zijn gevisualiseerd met de stippen. Haalbaarheid: Alle middelen in het groen en rood zijn beschikbaar op de Nederlandse markt. Daarnaast zijn de middelen die nog in ontwikkeling zijn geïllustreerd in het paars en de middelen die niet beschikbaar zijn in Nederland in het geel.

2.4 Diepteonderzoek

2.4.1 Proces diepteonderzoek

Voor de 23 medicijnen (of medicijncategorieën) waarnaar verder diepteonderzoek is gedaan, is een profiel opgesteld met als doel met daarin aandacht voor:

- Achtergrond en toepassing van het middel
- Werkingsmechanisme
- Onderzoekresultaten bij ME/CVS of gerelateerde aandoeningen
- Beschikbaarheid en vergoeding in Nederland
- Ervaringen van praktijkdeskundigen

Dit diepteonderzoek bestond hoofdzakelijk uit literatuuronderzoek, aangevuld met informatie uit interviews met praktijkdeskundigen en commentaren vanuit de klankbordgroep. De lijst van 23 medicijnen staat in Bijlage A.

Relevante wetenschappelijke literatuur werd geïdentificeerd door in de PubMed database te zoeken op de stofnaam van ieder middel in combinatie met de zoektermen (ME/CFS OR CFS OR "chronic fatigue" OR "myalgic encephalomyelitis"). Indien dit geen resultaten opleverde werd ook gekeken of er relevante literatuur bestond omtrent het middel in combinatie met andere aandoeningen met relevantie voor ME/CVS. Voor identificatie en synthese van informatie is eveneens gebruik gemaakt van kunstmatige intelligentie (ChatGPT). De zo opgestelde profielen zijn hierna door het studieteam gecontroleerd op volledigheid en juistheid en zo nodig gecorrigeerd.

Voor de vijf middelen die in de vorige selectiestap waren uitgesloten omdat ze momenteel nog in onderzoek zijn is eveneens een dergelijk profiel opgesteld. Reden hiervoor is dat deze middelen wellicht in een later stadium relevant kunnen blijken.

2.4.2 Validatie-interviews

Parallel aan het literatuuronderzoek, is de methodologie en de lijst met geselecteerde middelen ter validatie gedeeld en besproken met enkele praktijkdeskundigen. Het doel van deze validatie-interviews was het toetsen van de resultaten van de studie met ervaringen uit de praktijk. De onderwerpen die besproken zijn:

- Huidige op stand van zaken medicamenteuze behandelingen in Nederland;
 - Tekortkomingen in het aanbod voor patiënten
 - Voornaamste barrières voor toegang tot geneesmiddelen
 - Grootste noodzaak aan nieuwe of betere medicamenteuze behandelingen
 - Aanknopingspunten a.d.h.v. onderzoek of praktijkervaringen
- Toetsing methodiek en inhoud shortlist;
 - Visie op 'repurposing' als strategie voor geneesmiddelenonderzoek voor ME/CVS
 - Visie op shortlist van geselecteerde middelen
 - Nut en noodzaak voor verdere selectiecriteria
- Overige aanbevelingen.

Er zijn acht klinici en (ervaringsdeskundige) experts aangeschreven, van wie drie zijn geïnterviewd. Daarnaast heeft één partij schriftelijk commentaar geleverd. Deze gesprekken hebben bijgedragen aan het beter in kaart brengen van extra criteria, zoals praktische haalbaarheid vanuit het perspectief van patiënten en ervaringen met en/of kennis uit de praktijk over de medicijnen.

2.5 Klankbordgroep

Voor de kennissynthese is gebruik gemaakt van de expertise van de klankbordgroep van het onderzoeksprogramma ME/CVS. Deze bestaat uit vertegenwoordigers van verschillende ME/CVS patiëntenorganisaties.²⁰ Hierdoor is het perspectief van ervaringsdeskundigen en patiënten expliciet meegenomen in het onderzoek. De klankbordgroep heeft empirische input gegeven en is meegenomen in de voorlopige resultaten en toetsing. Er zijn twee bijeenkomsten met de klankbordgroep ME/CVS gehouden, in maart en juli 2025. Aan het begin van de synthese (maart 2025) is het plan van aanpak voorgelegd en besproken. Aan het einde van de kennissynthese (juli 2025) zijn de voorlopige resultaten voor toetsing aan de klankbordgroep gepresenteerd.

2.6 Studielimitaties

De voor dit onderzoek gevolgde methodologie kent diverse beperkingen die van invloed kunnen zijn op de uitkomsten.

Ten eerste is bij het selectieproces een scoring gebruikt die is gebaseerd op symptomen waarvan wordt verwacht dat deze door het middel in kwestie kunnen worden aangepakt. Deze toekenning is gedaan op basis van bestaande studies bij ME/CVS, op basis van toepassing bij andere indicaties óf op basis van het veronderstelde werkingsmechanisme en hypothesen over de rol van dit mechanisme bij ME/CVS. Voor middelen waar nog geen of slechts beperkte ervaring mee is bij ME/CVS is deze toekenning speculatief waardoor het

²⁰ Voor de samenstelling van de klankbordgroep zie de ZonMw programma pagina: [Onderzoek naar ME/CVS: onderzoeksprogramma | ZonMw](#).

veronderstelde werkingsprofiel wellicht te nauw of juist te breed kan zijn. De verwachting is echter dat in alle gevallen de belangrijkste symptomen wel zijn geïdentificeerd. Doordat de scores hoofdzakelijk worden bepaald door de meest zwaarwegende symptomen zullen onnauwkeurigheden in het opgestelde werkingsprofiel geen grote invloed hebben. Daar waar wel al data beschikbaar waren over middelen die toegepast worden bij ME/CVS, is in dit stadium uitsluitend gekeken naar veronderstelde uitkomstmaten en niet naar gerapporteerde effectiviteit. Hierdoor zijn enkele medicijnen in de shortlist opgenomen waarvoor al gebleken is dat deze niet voldoende effectief of veilig zijn voor toepassing bij ME/CVS. Deze medicijnen zijn op basis van het diepteonderzoek alsnog uitgesloten van aanbeveling.

Ten tweede is voor inschatting van de ernst van specifieke, aan ME/CVS gerelateerde, symptomen gebruik gemaakt van gerapporteerde patiëntervaringen. De manier waarop onderzoeken de door patiënten ervaren last hebben bevraagd verschilt echter op meerdere manieren. Allereerst is er heterogeniteit in de bevraagde patiëntengroepen met betrekking tot de ernst van de ziekte. Hierbij dient ook te worden opgemerkt dat binnen de verschillende onderzoeken de gehanteerde diagnostische criteria voor ME/CVS enigszins verschillen. Een tweede verschil is de wijze waarop de vraagstelling is geformuleerd. Het gebruikte onderzoek van de ME Association vroeg patiënten naar de ernst van hun symptomen aan de hand van een serie meer algemene vragen, die niet expliciet zijn gerelateerd aan symptomen zoals geformuleerd in de ICC. De onderzoeken van EMEA en Sommerfelt daarentegen vroegen patiënten de ernst van specifieke symptomen, nauw aansluitend bij de ICC-criteria, weer te geven aan de hand van een absolute dan wel relatieve score. Door de gesloten vraagstelling in deze onderzoeken was het niet mogelijk voor patiënten om overige symptomen te benoemen. Zo is in het onderzoek van EMEA, bij vergissing, geen uitvraag gedaan naar problemen met cognitie, terwijl in het onderzoek van Sommerfelt niet gevraagd is naar klachten gerelateerd aan OI/POTS. Hierdoor zijn de onderzoeken niet geheel onderling vergelijkbaar. Verder dient te worden opgemerkt dat, door te aggregeren over een heterogene groep patiënten, geen recht wordt gedaan aan individuele patiëntervaringen die zeer kunnen afwijken van het gemiddelde. Ondanks deze heterogeniteit lijkt er afdoende coherentie tussen de onderzoeken om het ontwikkelde scoresysteem te onderbouwen.

Met betrekking tot een inschatting van de noodzaak voor nieuwe of betere medicamenteuze behandelopties moet er rekening worden gehouden met het feit dat medicijnen die gebruikt worden bij de behandeling van ME/CVS patiënten vaak off-label worden voorgeschreven. Hierdoor was het niet mogelijk om de noodzaak voor nieuwe of betere behandelingen in te schatten op basis van productregistraties. In plaats hiervan is, op basis van literatuur, gekeken naar in hoeverre middelen die momenteel in de praktijk gebruikt worden als effectief en acceptabel worden ervaren en naar waar patiënten een gebrek aan behandelingsopties ervaren. De beschikbare literatuur is echter niet specifiek voor Nederland, waardoor er een afwijking kan zijn tussen de gerapporteerde ervaringen in de internationale literatuur en die van patiënten in Nederland. Analyse van de autorisatiestatus van de medicijnen op de ontwikkelde longlist laat echter zien dat de beschikbaarheid hiervan niet substantieel afwijkt van die elders in Europa.

Ten slotte, de analyses in dit rapport geven duidelijke richting aan welke kansen er liggen voor verder onderzoek voor geneesmiddelen voor ME/CVS patiënten. Tegelijkertijd is er echter enige waarschuwing op zijn plaats tegen al te strikte interpretatie van de aanbevelingen. Het is immers belangrijk om ook de capaciteiten en expertises van het Nederlandse onderzoeksveld in het oog te houden. Nederland is immers een klein land met een beperkt aantal onderzoeksgroepen die zich toeleggen op ME/CVS.

3 Resultaten

Voor elk van de 23 middelen op de opgestelde shortlist is een eigen productprofiel opgesteld. Elk productprofiel eindigt met een kader waarin een korte samenvatting is gegeven, alsook een algemene analyse van de potentiële relevantie van verder klinisch onderzoek. De geselecteerde middelen zijn op basis van hun vooronderstelde werking bij ME/CVS geclassificeerd, waarbij onderscheid is gemaakt tussen middelen die ingrijpen op elementen van het immuunsysteem (3.1), middelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel beïnvloeden (3.2), middelen die ingrijpen op de energiehuishouding (3.3), middelen die met name gericht zijn tegen OI/POTS klachten (3.4), middelen die effect hebben op de bloedstolling (3.5) en antivirale middelen (3.6). Bijlage B bevat een tabel met een overzicht van alle gevonden studies voor deze 23 medicijnen.

3.1 Immunomodulatie en immuunsuppressie

3.1.1 Daratumumab

Daratumumab (Darzalex®) is een antilichaam ontwikkeld voor de behandeling van multipel myeloom, een ernstige vorm van bloedkanker. Het is sinds 2016 op de markt in de EU. Het middel is daarnaast goedgekeurd voor de behandeling van andere gerelateerde aandoeningen, zoals AL-amyloidose.²¹ Een subcutane formulering van daratumumab, bekend als Darzalex Faspro®, werd in 2020 goedgekeurd. Deze vorm heeft als voordeel dat de toediening slechts enkele minuten duurt in plaats van enkele uren, en dat de kans op infusiereacties lager is, terwijl de werkzaamheid gelijkwaardig blijft.²²

Daratumumab richt zich op een specifiek molecuul genaamd CD38, dat zich op het oppervlak bevindt van, onder meer, plasmacellen en betrokken is bij immunomodulerende processen. Wanneer daratumumab zich bindt aan CD38, markeert het deze cellen voor vernietiging door het immuunsysteem, activeert het processen die directe celdood veroorzaken en remt het de activiteit van CD38. Hierdoor wordt de productie van immuunonderdrukkende stoffen verminderd, wat kan bijdragen aan het herstel van een meer actieve en evenwichtige immuunrespons.²³ Bij kankerpatiënten helpt dit mechanisme om schadelijke plasmacellen op te ruimen. Onderzoekers denken echter dat deze bredere immuunmodulerende werking ook nuttig kan zijn bij aandoeningen waarbij het immuunsysteem uit balans is geraakt. Veel ME/CVS patiënten vertonen tekenen van chronische laaggradige ontsteking, verminderde functie van *natural killer* (NK)-cellen, en de aanwezigheid van autoantilichamen. Deze kenmerken

²¹ European Medicines Agency. (2016). EPAR summary for the public: Darzalex (daratumumab). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf

²² Usmani, S. Z., Nahi, H., Mateos, M. V., van de Donk, N. W. C. J., Chari, A., Kaufman, J. L., Moreau, P., Oriol, A., Plesner, T., Benboubker, L., Hellemans, P., Masterson, T., Clemens, P. L., Luo, M., Liu, K., & San-Miguel, J. (2019). Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 134(8), 668–677. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000667>

²³ Overdijk, M. B., Verploegen, S., Bögels, M., van Egmond, M., van Bueren, J. J. L., Mutis, T., ... Parren, P. W. (2015). Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *mAbs*, 7(2), 311–320. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1007813>

suggereren dat bij minstens een deel van de ME/CVS-patiënten sprake kan zijn van een auto-immuuncomponent of immuunontregeling.²⁴

De hypothese dat daratumumab het immuunsysteem opnieuw in balans kan brengen wordt momenteel getest in klinisch onderzoek. Aan het Haukeland Universitair Ziekenhuis in Bergen, Noorwegen ging in juni 2024 een pilotstudie (EudraCT 2022-000281018) van start om te beoordelen of daratumumab veilig en mogelijk effectief is bij mensen met ME/CVS.²⁵ Deelnemers aan de studie waren 10 vrouwen met een matige tot ernstige vorm van ME/CVS (diagnose op basis van de Canadian Consensus Criteria). De deelnemers kregen gedurende meerdere weken subcutane injecties met daratumumab en worden gevolgd op veranderingen in vermoeidheid, fysieke functie, post-exertionele malaise, pijn en andere symptomen, evenals op bijwerkingen en algemene verdraagbaarheid. Bij zes van de tien patiënten werd een duidelijke klinische verbetering gezien in lichamelijk functioneren. Ook vermoeidheid, inspanningstolerantie en cognitieve klachten verbeterden.²⁶ Bij deze patiënten werd een duidelijke daling gevonden van immunoglobuline, wat duidt op sterke remming van de plasmacelactiviteit.

Op basis van deze resultaten is in mei 2025 een gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde fase II-studie (CTIS 2024-520094-13-00) van start gegaan in hetzelfde Noorse centrum.²⁷ In deze studie zullen 66 ME/CVS-patiënten worden behandeld met daratumumab of placebo over een periode van 72 weken, met als primaire uitkomstmaat verandering in fysieke functionering en als secundaire uitkomstmaten onder andere vermoeidheid, cognitief functioneren en biomarkerveranderingen. Momenteel is de studie in de fase van het rekruteren van patiënten.

Hoewel daratumumab over het algemeen goed wordt verdragen, vooral in subcutane vorm, zijn er risico's. Bij kankerpatiënten zijn de meest voorkomende bijwerkingen reacties op de injectie, een verlaagd aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes, en een verhoogd risico op infecties, met name virale heractivatie. Omdat ME/CVS-patiënten vaak al een kwetsbaar immuunsysteem hebben, moeten deze risico's zorgvuldig worden afgewogen. Daarom wordt het gebruik van daratumumab momenteel uitsluitend toegestaan binnen streng gecontroleerde klinische studies.

Alhoewel het primaire patent op daratumumab begin 2026 verloopt, kan door de aanwezigheid van aanvullende beschermingen²⁸, pas op zijn vroegst in 2031 een biosimilar versie op de EU-markt komen. In Nederland is daratumumab wettelijk goedgekeurd en, onder

²⁴ Armstrong CW, Mensah FFK, Leandro MJ, Reddy V, Gooley PR, Berkovitz S, Cambridge G. In vitro B cell experiments explore the role of CD24, CD38, and energy metabolism in ME/CFS. *Front Immunol.* 2024 Jan 8;14:1178882. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178882. PMID: 38259473; PMCID: PMC10800820.

²⁵ Medpath Clinical Trials. (n.d.). Daratumumab in ME/CFS. MedPath. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/b4137c451f3bdec1/ctis2024-512500-19-00-pilot-study-daratumumab-myalgic-encephalomyelitis>.

²⁶ Fluge O, Rekeland IG, Sørland K, Alme K, Risa K, Bruland O, Tronstad KJ, Mella O. (2025). Plasma cell targeting with the anti-CD38 antibody daratumumab in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – a clinical pilot study. *Front. Med. Sec. Infectious Diseases: Pathogenesis and therapy.* 2025 July 9. Vol. 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1607353>

²⁷ EU Clinical Trials Information Network. Study on Daratumumab for Reducing Symptoms in Patients with Moderate to Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome <https://clinicaltrials.eu/trial/study-on-daratumumab-for-reducing-symptoms-in-patients-with-moderate-to-severe-myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome/>

²⁸ Een Aanvullend Beschermings Certificaat op daratumumab verloopt pas in maart 2031. In parallel lopen ook nog marktbescherming en marktexclusiviteit vgekoppeld aan de status als EU weesgeneesmiddel. Bron: IQVIA. Orphan Drug Exclusivity: a lifeline for rare disease patients. October 2024. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/articles/orphan-drug-exclusivity-a-lifeline-for-rare-disease-patients.pdf>

de naam Darzalex, breed beschikbaar voor de indicaties waarvoor het officieel is geregistreerd²⁹. Zowel intraveneuze als subcutane toedieningsvormen zijn beschikbaar. Deze zijn in het GVS aangemerkt als add-on, wat inhoudt dat het alleen door verzekeraars wordt vergoed indien de indicatie waarvoor het middel wordt gebruikt valt onder de hiervoor vastgestelde aanspraak. Voor aandoeningen waarvoor het middel niet officieel is goedgekeurd — zoals ME/CVS — mag daratumumab alleen worden toegepast in het kader van klinisch onderzoek of via een speciaal 'compassionate use' programma. Dit gebruik wordt momenteel niet ondersteund door het Zorginstituut of medische richtlijnen.

Praktijkdeskundigen die in het kader van deze studie zijn bevroegd zijn niet eenduidig in hun mening over daratumumab. Daar waar één arts-onderzoeker zeer enthousiast is over de initiële onderzoeksresultaten, wijzen anderen vooral op het praktische probleem dat daratumumab uitsluitend in het ziekenhuis mag worden toegediend. Hierdoor wordt toepassing beperkt tot patiënten die voldoende functioneren om een ziekenhuis te kunnen bezoeken en worden sommige, met name ernstig zieke, patiënten mogelijk niet bereikt.

Daratumumab is een middel tegen multipel myeloom met een duidelijk aangetoonde effectiviteit bij deze aandoening. Het grijpt in op CD38 en activeert zowel het afweersysteem als directe celdood in kwaadaardige plasmacellen. Vanwege deze immuunonderdrukkende werking wordt het momenteel in Noorwegen onderzocht voor mogelijke toepassing bij ME/CVS patiënten,

In Nederland is Daratumumab beschikbaar en vergoed voor de behandeling van multipel myeloom, maar voor andere toepassingen – waaronder ME/CVS – is op dit moment geen vergoeding beschikbaar. Het onderzoek naar toepassing van daratumumab bij ME/CVS loopt nog. Alhoewel de resultaten uit een eerdere pilotstudie hoopvol zijn, is het te vroeg om hieruit conclusies te trekken. Indien de lopende Fase II studie positieve resultaten oplevert, kan het zinvol zijn een vervolgstudie in Nederland op te zetten, eventueel in samenwerking met de Noorse onderzoeksgroep.

3.1.2 Rituximab

Rituximab (MabThera/Rituxan®) is een monoklonaal antilichaam tegen het CD20-eiwit op B-lymfocyten, dat eind jaren negentig is ontwikkeld met als doel de lymfocytenpopulatie gericht uit te schakelen via complement- en celgemedieerde mechanismen.³⁰ Het eerste goedgekeurde gebruik was in 1997 voor een vorm van non-Hodgkin-lymfoom. Sindsdien wordt het middel eveneens ingezet bij aandoeningen zoals chronische lymfatische leukemie en reumatoïde artritis.

De mogelijke toepassing van rituximab bij ME/CVS berust op de hypothese dat er bij een deel van de patiënten sprake zou kunnen zijn van een auto-immuunproces waarbij B-cellen een rol spelen. In 2009 werd waargenomen dat een Hodgkin-lymfoompatiënt met ME/CVS tijdelijk

²⁹ Farmacotherapeutisch Kompas. (n.d.). Daratumumab. *Farmacotherapeutisch Kompas*
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/daratumumab>

³⁰ Weiner, G. J. (2010). Rituximab: mechanisms of action. *Seminars in Hematology*, 47(2), 115–123. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.

symptomatische verbetering ervoer na B-celdepletie met rituximab.³¹ Dit leidde tot een open-label fase II-studie gepubliceerd in 2015 (ClinicalTrials.gov NCT01156909), wederom uitgevoerd aan de Haukeland Universiteit in Bergen, Noorwegen. In deze studie kregen 29 ME/ CVS patiënten (op basis van de Fukuda criteria) gedurende 36 maanden rituximab.³² Hiervan vertoonden 18 (64 %) patiënten een klinisch significante verbetering³³, met responsduur van gemiddeld 69 tot 105 weken en een opvallende late responsfase na ongeveer 23 weken. Deze bevindingen ondersteunden het idee dat bij een subgroep van ME/ CVS patiënten het auto-immuunmechanisme een rol speelt.

Desondanks leverde een grotere, gerandomiseerde, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde fase III-trial ('RituxME', ClinicalTrials.gov NCT02229942) met 151 deelnemers (Canadian consensus criteria) uit 2019 geen bewijs dat rituximab effectiever is dan placebo op vermoeidheid of fysieke functie. De interventiegroep en controlegroep toonden vergelijkbare uitkomsten, en er werden relatief meer serieuze bijwerkingen gezien in de rituximabgroep.^{34,35} Een vervolganalyse van resultaten 6 jaar later toonde bovendien geen langdurig klinisch voordeel.³⁶ Een sub-studie van RituxME toonde aan dat ME/ CVS patiënten een verminderde vaatfunctie hebben (zowel macro- als microvasculair), maar gebruik van rituximab toonde geen verbetering in vaatparameters of symptomen.³⁷ Verder werd gekeken naar symptomen als cognitieve beperkingen en inspanningsintolerantie, maar ook hier werd geen effect van rituximab gezien.³⁸ Gezamenlijk laten deze onderzoeken zien dat brede toepassing van rituximab bij ME/ CVS niet effectief lijkt. Ook het National Institute for Clinical Excellence (NICE) uit het VK concludeert op basis van deze onderzoeken dat rituximab geen statistisch significant therapeutisch effect heeft.³⁹ Toch wijzen de resultaten mogelijk ook op het belang van gepersonaliseerde therapie en de identificatie van biomarkers om respons te voorspellen.

³¹ Fluge, Ø., & Mella, O. (2009). Clinical impact of B-cell depletion with anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurology*, 9, 28. doi: 10.1186/1471-2377-9-28.

³² Fluge, Ø., Risa, K., Lunde, S., Alme, K., Rekeland, I. G., Sapkota, D., ... Mella, O. (2015). B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome: An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS ONE*, 10(7), e0129898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129898>

³³ Klinische significantie verwijst naar relevante en merkbare verbetering van symptomen, zoals beoordeeld aan de hand van vooraf opgestelde criteria. In deze studie is geen sprake van een (placebo) controlegroep waardoor resultaten niet konden worden beoordeeld op statistische significantie. Bij statistische significantie is sprake van een gemeten resultaat dat groter is dan op basis van toeval mag worden verwacht.

³⁴ Fluge, Ø., Rekeland, I. G., Lien, K., Thürmer, H., Borchgrevink, P. C., Schäfer, C., ... Mella, O. (2019). B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 170(9), 585–593. <https://doi.org/10.7326/M18-1451>.

³⁵ Rowe, P. C. (2019). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Trial Fails to Confirm Earlier Observations of Rituximab's Effectiveness. *Annals of Internal Medicine*, 170(9), 656–657. <https://doi.org/10.7326/M19-0643>

³⁶ Rekeland, I. G., Sørland, K., Neteland, L. L., Fosså, A., Alme, K., Risa, K., ... Fluge, Ø. (2024). Six-year follow-up of participants in two clinical trials of rituximab or cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE*, 19(7), e0307484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307484>

³⁷ Sandvik, M. S., Sorland, K., Leirgul, E., Rekeland, I. G., Stavland, C. S., Mella, O., Fluge, O. (2023). Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLOS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0280942. eCollection 2023.

³⁸ Fluge, Ø., Rekeland, I. G., Lien, K., ... Mella, O. (2019). B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. doi: 10.7326/M18-1451.

³⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NG206 *Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): diagnosis and management*. October 2021

De voornaamste risico's en bijwerkingen van rituximab zijn ernstige infusiereacties (zoals koorts, rillingen en een lage bloeddruk), een verhoogde kans op infecties doordat het afweersysteem wordt onderdrukt, en in zeldzame gevallen een ernstige herseninfectie.

Het patent op Rituximab verliep in 2016 en in Nederland zijn, naast het oorspronkelijke middel MabThera, inmiddels diverse biosimilar vormen op de markt. Rituximab wordt vergoed voor verscheidene erkende indicaties. Voor off-label gebruik bij ME/CVS is er echter geen standaard vergoeding.

Bevraagde praktijkdeskundigen zijn unaniem negatief over verder onderzoek naar de toepassing van rituximab bij ME/CVS. Zij wijzen erop dat dit middel al uitgebreid is onderzocht en dat de onderzoeksresultaten geen aanwijzingen geven die toepassing of verder onderzoek ondersteunen. Daarnaast wijzen sommigen erop dat rituximab een ingrijpend middel is met risico op zeer ernstige bijwerkingen.

Alhoewel initiële Fase II-studies lieten zien dat een subgroep van ME/CVS-patiënten potentieel baat heeft bij B-celdepletie, wijst de grootste en best gecontroleerde studie uit dat rituximab als behandeling voor de algemene ME/CVS-populatie in ieder geval geen effect heeft. Gebruik van rituximab brengt bovendien ernstige risico's met zich mee.

Vanuit wetenschappelijk onderzoek en praktijk zijn er voornamelijk onvoldoende aanknopingspunten voor verder onderzoek om subgroepen te identificeren die mogelijk wel baat kunnen hebben. Mochten er studies komen die dergelijke subgroepen wel kunnen identificeren, is het waarschijnlijk dat vervolgonderzoek zal worden gedaan door onderzoekers van de Haukeland Universiteit. Er ligt hier momenteel dan ook geen duidelijke toegevoegde waarde voor onderzoek dat door ZonMw wordt gefinancierd.

3.1.3 Cyclofosfamide

Cyclofosfamide is een krachtig immuunonderdrukkend middel dat al sinds de jaren 1950 wordt toegepast bij kanker en auto-immuunziekten.⁴⁰ Het middel veroorzaakt apoptose van snel delende cellen, waaronder lymfocyten. Mede vanwege deze brede remming van het immuunsysteem wordt cyclofosfamide ook onderzocht als mogelijke therapie bij ME/CVS, waar verstoringen in de immuunregulatie en mogelijk auto-immuniteit een rol spelen.

De belangstelling voor cyclofosfamide binnen het ME/CVS-onderzoek is deels ontstaan uit eerdere studies met rituximab (zie 3.1.2). De resultaten uit de eerdergenoemde RituxME-studie leidde de betrokken onderzoekers ertoe te veronderstellen dat bredere immuunonderdrukking – zoals bereikt met cyclofosfamide – mogelijk effectiever zou kunnen zijn bij een subgroep patiënten.³⁴

In de CycloME fase II-studie (ClinicalTrials.gov NCT02444091), eveneens uitgevoerd in Noorwegen, kregen 40 patiënten met milde tot matige ME/CVS zes infusies met cyclofosfamide (600–700 mg/m², elke vier weken).⁴¹ Zij werden gedurende een jaar gevolgd. De gegevens werden vergeleken met die uit de RituxME studie. Van de groep die werd

⁴⁰ Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Nov;6(11):638-47. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.146. Epub 2009 Sep 29. PMID: 19786984.

⁴¹ Rekeland IG, Fosså A, Lande A, Ktoridou-Valen I, Sørland K, Holsen M, Tronstad KJ, Risa K, Alme K, Viken MK, Lie BA, Dahl O, Mella O, Fluge Ø. Intravenous Cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Apr 29;7:162. doi: 10.3389/fmed.2020.00162. PMID: 32411717; PMCID: PMC7201056.

behandeld met cyclofosfamide gaf 55% aan duidelijk verbetering te ervaren. Zij voelden zich minder uitgeput, en die verbetering hield minstens zes weken aan. Bij deze mensen nam het gemiddelde energieniveau en fysieke functioneren flink toe: van 35 naar bijna 70 op een schaal van 0 tot 100. Voor de meeste patiënten hield het effect zo'n 10 maanden aan, maar sommige gaven aan zich zelfs jarenlang beter te voelen. De behandeling werd over het algemeen goed verdragen. Bijwerkingen waren meestal mild (misselijkheid, obstipatie, lichte myelosuppressie), al ervoer één patiënt een verergering van POTS en acht patiënten rapporteerden ernstigere bijwerkingen.

Zes jaar na de behandeling bleek dat 44% van de mensen die cyclofosfamide hadden gekregen nog steeds een goed niveau van lichamelijk functioneren had.³⁶ Ter vergelijking: dit gold voor 28% van de mensen die rituximab hadden gekregen en voor 20% van de mensen in de placebogroep. Deze verschillen werden door de onderzoekers beoordeeld als statistisch significant. Ook verslechterden minder mensen na cyclofosfamide: slechts 6% ging duidelijk achteruit, tegenover 10% bij rituximab en bijna 15% in de placebogroep. Deze gegevens suggereren dat cyclofosfamide bij een relevante subgroep langdurige verbetering kan opleveren. De mogelijke werking van cyclofosfamide bij ME/CVS berust op zijn effect op B- en T-lymfocyten, plasmacellen, en *natural killer*-cellen. Dit leidt tot zowel vermindering van (auto)antilichamen als tot modulerende effecten op T-regulatorcellen. Deze brede werking contrasteert met de gerichte B-cel-depletie van rituximab, wat mogelijk verklaart waarom sommige patiënten wel reageerden op cyclofosfamide, maar niet op rituximab. Een aanvullende studie binnen het CycloME-cohort onderzocht de endotheel- (bloedvat)functie bij deze patiënten en vond dat deze bij baseline verminderd was, maar niet direct verbeterde na behandeling. Dit suggereert dat de mechanismen die tot symptoomverlichting leiden, complexer zijn dan enkel vasculaire verandering.⁴²

Hoewel de resultaten bemoedigend zijn, blijft het gebruik van cyclofosfamide bij ME/CVS experimenteel. De studies waren open-label en ongecontroleerd, en cyclofosfamide is een middel met potentieel ernstige bijwerkingen bij langdurig of herhaald gebruik.⁴⁰ Het gebruik buiten gecontroleerde studies wordt dan ook afgeraden. Vervolgonderzoek is nodig om biomarkers te identificeren die respons kunnen voorspellen, en om de effectiviteit en veiligheid bij deze patiëntenpopulatie vast te stellen.

Cyclofosfamide is in Nederland als generiek middel beschikbaar als poeder voor oplossing voor injectie of infusie in doseringen van 500, 1000 en 2000 mg, of als tabletten onder de naam Endoxan®. Beide formuleringen zijn in het GVS aangemerkt als 'add-on' geneesmiddel. Hierdoor is vergoeding voor ME/CVS momenteel niet mogelijk.

Verschillende praktijkdeskundigen spraken enige verbazing uit over de opname van cyclofosfamide in deze lijst en wijzen erop dat het primair een antikankermiddel betreft dat niet bedoeld is voor toepassing buiten deze indicatie. Mogelijk zijn zij niet bekend met het lopend onderzoek naar toepassing bij ME/CVS. Daarentegen sprak één deskundige, op basis van al beschikbare onderzoeksdata, optimisme uit dat het middel bij een subgroep patiënten relevant zou kunnen zijn en gaf aan voorstander te zijn van verder onderzoek.

⁴² Sørland K, Sandvik MK, Rekeland IG, Ribu L, Småstuen MC, Mella O, Fluge Ø. Reduced Endothelial Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Results From Open-Label Cyclophosphamide Intervention Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 22;8:642710. doi: 10.3389/fmed.2021.642710. PMID: 33829023; PMCID: PMC8019750.

Er is enig wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van cyclofosfamide bij ME/CVS maar tot nu toe uitgevoerd onderzoek is kleinschalig en ongecontroleerd. De effectiviteit lijkt daarnaast beperkt tot een nog niet nader gedefinieerde subgroep van patiënten. Verder onderzoek kan wellicht inzicht geven in welke patiënten hierbij baat kunnen hebben. Het risicoprofiel van cyclofosfamide is echter dusdanig dat toepassing vraagt om scherpe monitoring.

Een opmerkelijk resultaat van het reeds uitgevoerde onderzoek naar cyclofosfamide is dat bij ME/CVS patiënten die goed reageerden op de behandeling, de effecten langdurig aanhielden. Dit maakt cyclofosfamide een potentieel zeer waardevolle kandidaat voor verder onderzoek. Tegelijkertijd moet in het oog worden gehouden dat het middel mogelijk slechts voor een beperkte groep patiënten relevant is en serieuze risico's kent.

3.1.4 Baricitinib

Baricitinib is een geneesmiddel dat werkt als selectieve remmer van de enzymen JAK1 en JAK2. Deze enzymen zijn onderdeel van de zogenaamde JAK-STAT-signaalroute, een cruciaal mechanisme voor de overdracht van signalen van verschillende ontstekingsbevorderende cytokines. In het geval van auto-immuunziekten is deze route vaak overactief, wat leidt tot overmatige ontsteking en schade aan gezond weefsel. Door deze route te remmen, kan baricitinib de immuunactiviteit dempen en zo bijdragen aan vermindering van klachten.⁴³

Het middel is sinds 2017 in Europa geregistreerd onder de merknaam Olumiant®, met als eerste goedgekeurde toepassing matige tot ernstige reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende baat hadden bij eerdere behandeling met conventionele antireumatica.⁴⁴ Sindsdien is het aantal geregistreerde indicaties voor baricitinib uitgebreid. In Nederland is het middel officieel geregistreerd voor drie chronische ontstekingsziekten: reumatoïde artritis, matig tot ernstig constitutioneel eczeem, en juveniele idiopathische artritis (JIA).⁴⁵ In 2024 is de indicatie 'ernstige alopecia areata' toegevoegd. In tegenstelling tot andere indicaties wordt het middel voor deze toepassing echter niet automatisch vergoed en het mag alleen onder strikte voorwaarden worden voorgeschreven.⁴⁶

Baricitinib is ook onderzocht voor toepassing bij patiënten met ernstige COVID-19 (ClinicalTrials.gov NCT04421027). In de grootschalige internationale COV-BARRIER-trial in 2020 bleek dat het toevoegen van baricitinib aan de standaardbehandeling (inclusief corticosteroïden) het sterftecijfer na 28 dagen bij patiënten op zuurstof of aan beademing statistisch significant verlaagde, van 13% naar 8%.⁴⁷ De sterfte na 60 dagen daalde van 15%

⁴³ O'Shea, J. J., Kontzias, A., Yamaoka, K., Tanaka, Y., & Laurence, A. (2013). Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(suppl 2), ii111–ii115. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202576>

⁴⁴ European Medicines Agency. (2017). *EPAR – Olumiant (baricitinib)*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>

⁴⁵ Farmacotherapeutisch Kompas. (n.d.). Baricitinib. *Farmacotherapeutisch Kompas*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/baricitinib>.

⁴⁶ Zorginstituut Nederland. (2024, 31 juli). Advies – vergoed baricitinib (Olumiant) voor de behandeling van ernstige alopecia areata. *Zorginstituut Nederland*. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/07/31/gvs-advies-baricitinib-olumiant-bij-ernstige-alopecia-areata>

⁴⁷ Marconi, V. C., Ramanan, A. V., de Bono, S., Kartman, C. E., Krishnan, V., Liao, R., Piruzeli, M. L. B., Goldman, J. D., Alatorre-Alexander, J., de Cassia Pellegrini, R., Estrada, V., Som, M., Cardoso, A., Chakladar, S., Crowe, B., Reis, P., Zhang, X., Adams, D. H., Ely, E. W., & COV-BARRIER Study Group (2021). Efficacy and safety of baricitinib for the

naar 10%. Baricitinib is als eerste anti-ontstekingsmiddel in de VS goedgekeurd voor gebruik bij acute COVID-infectie.⁴⁸ Hoewel dit gebruik ook in Nederland off-label voorkomt, is het hier geen officiële indicatie en wordt het niet structureel vergoed. Het gebruik wordt beperkt tot ziekenhuizen die hiervoor een specifieke regeling hanteren of het opnemen binnen intramurale bekostiging.

Meer recent is er belangstelling ontstaan voor baricitinib bij post-infectieuze aandoeningen, zoals post-COVID en mogelijk ook ME/CVS. Dit is gebaseerd op het idee dat immuunactivatie via de JAK-STAT-route bijdraagt aan chronische ontsteking, neurocognitieve klachten en post-exertionele malaise, symptomen die voorkomen bij beide aandoeningen.⁴⁹ In januari 2025 is in de Verenigde Staten een fase II-studie gestart, de REVERSE-LC-trial (ClinicalTrials.gov NCT06631287), waarin baricitinib wordt toegediend aan mensen met langdurige cognitieve klachten na een COVID-infectie.⁵⁰ De studie onderzoekt of het middel leidt tot verbetering van concentratie, geheugen en mentale vermoeidheid. Resultaten worden niet eerder dan 2026 verwacht.

Baricitinib wordt over het algemeen goed verdragen, al zijn er bijwerkingen die aandacht vereisen, waaronder trombose en veranderingen in bloedbeeld en leverenzymen.⁵¹ Voor langdurig gebruik is daarom laboratoriummonitoring nodig, vooral bij kwetsbare patiënten of bij gebruik in combinatie met andere immunosuppressieve middelen.

Baricitinib is opgenomen in het GVS en wordt vergoed bij reumatoïde artritis, constitutioneel eczeem, en juveniele idiopathische artritis.⁵² Daarnaast is het, onder voorwaarden, opgenomen voor gebruik bij ernstige alopecia areata.⁵³ Aangezien er op dit moment nog geen bewijs is dat baricitinib werkzaam is bij ME/CVS, is het gebruik hierbij volledig experimenteel. Baricitinib wordt in Nederland dan ook niet vergoed voor ME/CVS, en voorschrijven voor deze aandoening is beperkt tot onderzoekssettings of individuele off-label aanvragen met specialistische verantwoording.

Eén van de geraadpleegde praktijkdeskundigen waarschuwt dat baricitinib de werking van interferonen verlaagt en daarmee kan bijdragen aan virale reactivatie, wat juist in verband is

treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(12), 1407–1418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)

⁴⁸ Rubin R. Baricitinib Is First Approved COVID-19 Immunomodulatory Treatment. *JAMA*. 2022;327(23):2281. doi:10.1001/jama.2022.9846

⁴⁹ Lee, J. S., Sato, W., & Son, C. G. (2024). Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 23(2), 103484. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103484>

⁵⁰ Solve M.E. (2025, 27 January). New Clinical Trial Will Test How Baricitinib Improves Neurocognitive Function in Patients with Post-COVID Solve M.E. <https://solvecfs.org/new-clinical-trial-will-test-how-baricitinib-improves-neurocognitive-function-in-patients-with-long-covid>

⁵¹ Smolen, J. S., Genovese, M. C., Takeuchi, T., Hyslop, D. L., Macias, W. L., Rooney, T., Chen, L., Dickson, C. L., Riddle Camp, J., Cardillo, T. E., Ishii, T., & Winthrop, K. L. (2019). Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *The Journal of rheumatology*, 46(1), 7–18. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171361>

⁵² Farmacotherapeutisch Kompas. Baricitinib. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/baricitinib#indicaties>

⁵³ Zorginstituut Nederland. Advies – verged baricitinib (Olumiant®) voor de behandeling van ernstige alopecia areata. 2024. 31 juli. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/07/31/gvs-advies-baricitinib-olumiant-bij-ernstige-alopecia-areata>

gebracht met ME/CVS.^{54,55,56} Het is dan ook onduidelijk of baricitinib bij een subgroep van patiënten niet tot verergering van klachten kan leiden, waardoor voorzichtigheid is geboden. Overige deskundigen hadden geen ervaringen met of specifieke opmerkingen over dit middel.

Baricitinib is een geneesmiddel dat ingrijpt op een fundamenteel ontstekingsmechanisme, de JAK-STAT-route. Het is bewezen effectief bij verschillende chronische inflammatoire aandoeningen, en is in de VS geregistreerd voor gebruik bij ernstige COVID-19 infectie. Recent is een studie gestart naar mogelijke toepassing bij patiënten met post-COVID. De resultaten hiervan worden niet vóór 2026 verwacht. Indien positief, liggen hier mogelijk aanknopingspunten voor behandeling van ME/CVS.

Alhoewel baricitinib een interessante kandidaat is voor verder onderzoek naar toepassing bij ME/CVS, is er op dit moment nog onvoldoende ondersteuning voor deze hypothese. Hiernaast bestaan er zorgen over mogelijk negatieve effecten bij patiënten bij wie een virale oorzaak wordt vermoed.

Gezien het gebrek aan overtuigende wetenschappelijke aanknopingspunten lijkt het in dit stadium verstandig om eerst resultaten uit lopend onderzoek bij post-COVID af te wachten.

3.1.5 Rapamycine

Rapamycine, ook bekend onder de naam Sirolimus, werd in de jaren 1970 aanvankelijk ontwikkeld als antischimmelmiddel.⁵⁷ Het bleek echter ook een krachtige remmer van celgroei en immuunactiviteit te zijn. Het werd in 1999 goedgekeurd door de Amerikaanse FDA voor gebruik bij niertransplantaties om afstoting te voorkomen en kreeg in 2001 markttoelating in de EU.^{58,59} Sindsdien is rapamycine wereldwijd in gebruik voor immunosuppressie en, meer recent, in onderzoek naar veroudering, kanker en auto-immuunziekten.

Deze interesse in rapamycine voor andere ziekten is ontstaan vanwege de werking van rapamycine op het mTORC1-complex (mechanistic Target of Rapamycin Complex 1), dat een

⁵⁴ Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol.* 2015 Jan 1;194(1):21-7. doi: 10.4049/jimmunol.1401867. PMID: 25527793; PMCID: PMC4524500.

⁵⁵ Steiner S, Fehrer A, Hoheisel F, Schoening S, Aschenbrenner A, Babel N, Bellmann-Strobl J, Finke C, Fluge Ø, Froehlich L, Goebel A, Grande B, Haas JP, Hohberger B, Jason LA, Komaroff AL, Lacerda E, Liebl M, Maier A, Mella O, Nacul L, Paul F, Prusty BK, Puta C, Riemekasten G, Ries W, Rowe PC, Sawitzki B, Shoenfeld Y, Schultze JL, Seifert M, Sepúlveda N, Sotzny F, Stein E, Stingl M, Ufer F, Veauthier C, Westermeier F, Wirth K, Wolfarth B, Zalewski P, Behrends U, Scheibenbogen C. Understanding, diagnosing, and treating Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - State of the art: Report of the 2nd international meeting at the Charité Fatigue Center. *Autoimmun Rev.* 2023 Nov;22(11):103452. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103452. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37742748.

⁵⁶ Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, Scheibenbogen C, Murovska M, Prusty BK; European Network on ME/CFS (EUROMENE). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2018 Oct 1;16(1):268. doi: 10.1186/s12967-018-1644-y. PMID: 30285773; PMCID: PMC6167797.

⁵⁷ Vezina, C., Kudelski, A., & Sehgal, S. N. (1975). Rapamycin (ay-22, 989), a new antifungal antibiotic i. taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *The Journal of Antibiotics*, 28(10), 721–726. <https://doi.org/10.7164/ANTIBIOTICS.28.721>

⁵⁸ U.S. Food & Drug Administration. Drug Approval Package: Rapamune (Sirolimus). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21083A.cfm

⁵⁹ European Medicines Agency. (2018). EPAR – Product Information: Sirolimus (Rapamune). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rapamune>

centrale rol speelt in het reguleren van celstofwisseling, immuunactiviteit en autofagie.⁶⁰ Bij patiënten met ME/CVS zijn aanwijzingen gevonden voor ontregeling van mTOR en verminderde autofagie, wat mogelijk bijdraagt aan cellulaire stress, verstoring van de energiestofwisseling en chronische ontsteking – factoren die centraal kunnen staan in het ziektebeeld van ME/CVS.⁶¹ Dit kan leiden tot verergering van symptomen zoals vermoeidheid en post-exertionele malaise. Een specifiek eiwit dat hier een rol in speelt is ATG13, dat normaal betrokken is bij de initiatie van autofagie. Bij ME/CVS patiënten is verhoogde circulerende concentratie van ATG13 gemeten wat, middels een oxidatieve stressreactie in microgiale hersencellen, neuro-inflammatoire klachten kan veroorzaken.⁶²

Op basis van deze hypothesen is onlangs een decentrale pilotstudie uitgevoerd in de VS. In dit niet-gecontroleerde onderzoek kregen 86 ME/CVS-patiënten (op basis van IOM criteria) een wekelijkse dosis van 6 mg rapamycine gedurende 90 dagen.^{63,64} Van de 40 deelnemers die het volledige traject voltooiden, rapporteerden 72,5% een statistisch significante vermindering van vermoeidheid, post-exertionele malaise en orthostatische intolerantie.^{63,65} Daarnaast werden mogelijke biomarkers geïdentificeerd die correleerden met klinische verbetering, wat mogelijk kansen biedt om subgroepen patiënten te identificeren voor wie behandeling met rapamycine effect kan hebben.

Momenteel loopt in de VS een grootschalige observatiestudie (ClinicalTrials.gov NCT06257420) onder ME/CVS-patiënten, als ook patiënten met post-COVID en andere infectie-geassocieerde aandoeningen, die off-label rapamycine gebruiken.⁶⁶ Deze studie, die wordt uitgevoerd door de Simmaron Research Foundation, is bedoeld om verdere inzichten te verschaffen in effectiviteit, veiligheid en patiëntprofielen die het meest baat hebben bij mTOR-remming met een lage dosering rapamycine. Deze studie wordt naar verwachting halverwege 2026 afgerond. Informele terugkoppeling suggereert dat de voorlopige resultaten positief zijn, met name bij patiënten waarbij sprake lijkt van een link met virale infecties. Op basis hiervan verwachten de onderzoekers een Fase-2 studie op te starten, waarvoor nog financiering wordt gezocht.⁶⁷

⁶⁰ Powell JD, Pollizzi KN, Heikamp EB, Horton MR. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:39-68. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22136167; PMCID: PMC3616892.

⁶¹ Missailidis D, Annesley SJ, Fisher PR. Pathological mechanisms underlying myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):80. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030080>

⁶² Gottschalk CG, Peterson D, Knox K, Maynard M, Whelan RJ, Roy A. Elevated ATG13 in serum of patients with ME/CFS stimulates oxidative stress response in microglial cells via activation of receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Mol Cell Neurosci*. 2022;120:103731. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2022.103731>

⁶³ Ruan BT, Bulbule S, Reyes A, Chheda B, Bateman L, Bell J, Yellman B, Grach S, Berner J, Peterson DL, Kaufman D, Roy A, Gottschalk CG. Low Dose Rapamycin Alleviates Clinical Symptoms of Fatigue and PEM in ME/CFS Patients via Improvement of Autophagy. *Res Sq [Preprint]*. 2025 Jun 3;rs.3.rs-6596158. doi: 10.21203/rs.3.rs-6596158/v1. PMID: 40502741; PMCID: PMC12155199.

⁶⁴ Het betreft hier een zogenaamde "preprint", wat betekent dat de publicatie nog niet onderworpen is aan een peer-review.

⁶⁵ Johnson V. Rapamycin improves PROMs in Patients with ME/CFS in early trial. HCPlive. 6 april 2025. <https://www.hcplive.com/view/rapamycin-improves-proms-me-cfs-early-trial>

⁶⁶ ClinicalTrials.gov. Low Dose Rapamycin in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (NCT06257420). U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06257420>; https://clinicaltrial.be/nl/details/425427?only_active=0&only_eligible=0&only_recruiting=0&per_page=20

⁶⁷ Johnson C. Simmaron's rapamycin ME/CFS trial moves forward: The goal – FDA approval. 1 februari 2025. <https://www.healthrising.org/blog/2025/02/01/simmarons-rapamycin-chronic-fatigue-fda-approval/>

Rapamycine wordt over het algemeen goed verdragen in lage doseringen, zoals toegepast in de ME/CVS-onderzoeken. De balans tussen onderdrukking van schadelijke ontsteking en behoud van immuunfunctie is van bijzonder belang in ziekten zoals ME/CVS, waar het immuunsysteem tegelijkertijd overactief en ontregeld kan zijn.

In Nederland wordt rapamycine verkocht onder de naam Rapamune®. Het is beschikbaar in tabletvorm in sterktes van 0,5, 1 en 2mg en als drank in dosering van 1mg/ml.⁶⁸ Het wordt vergoed als profylaxe van orgaanafstoting of als behandeling van patiënten met sporadische lymfangioleiomyomatose met longproblemen. Toepassing bij ME/CVS patiënten is off-label en wordt in principe niet vergoed.⁶⁹

De bevroegde praktijkdeskundigen zijn vooralsnog terughoudend over de toegevoegde waarde van onderzoek naar rapamycine bij ME/CVS in Nederland, vanwege de grootschalige observatiestudie in de VS die lastig te overtreffen is doordat een studie dan zowel qua omvang als qua budget groter moet zijn, gezien het nog lopende grootschalige onderzoek in de VS.

Er is een wetenschappelijk onderbouwde en biologisch plausibele benadering voor toepassing van rapamycine bij ME/CVS. De eerste resultaten zijn positief, met zowel symptomatische verbetering als meetbare veranderingen in biomarkers. Het is dan ook zeer interessant dat momenteel grootschalig onderzoek loopt in de VS dat enerzijds gericht is op het identificeren van patiënten bij wie rapamycine effectief is door middel van biomarkeronderzoek en anderzijds op het meten van effectiviteit en veiligheid bij patiënten met relevante biomarkerwaarden.

Gezien de schaal van dit lopende onderzoek ligt het voor de hand eerst hiervan, alsook van de geplande Fase-II studie, de resultaten af te wachten. Verder onderzoek specifiek in Nederland kan dan toegevoegde waarde hebben indien uit het Amerikaanse onderzoek een duidelijk herkenbare patiëntengroep naar voren komt voor wie behandeling met rapamycine effectief kan zijn.

3.1.6 Low-dose naltrexon

Naltrexon is een geneesmiddel dat in de jaren '60 is ontwikkeld voor de behandeling van alcohol- en opioïdenverslaving, waarbij het in hoge doses (bijv. 50 mg per dag) wordt gebruikt om het effect van deze stoffen te blokkeren. In lage doseringen—meestal tussen de 1 en 5 mg per dag—heeft naltrexon echter een heel andere werking. Het blijkt dan het immuunsysteem op subtiele wijze te moduleren, ontstekingen te remmen en de productie van lichaamseigen endorfines te stimuleren.^{70,71,72}

De veronderstelde werking van low-dose naltrexon (LDN) verschilt duidelijk van die van hoge doseringen naltrexon. Waar hoge doseringen langdurig de opioïdreceptoren blokkeren, zorgt

⁶⁸ Geneesmiddeleninformatiebank: Rapamune. <https://shorturl.at/e1BWa>

⁶⁹ Farmacotherapeutisch Kompas: Sirolimus. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sirolimus>

⁷⁰ Bihari B. Bernard Bihari, MD: low-dose naltrexone for normalizing immune system function. *Altern Ther Health Med*. 2013 Mar-Apr;19(2):56-65. PMID: 23594453.

⁷¹ Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol*. 2014 Apr;33(4):451-9. doi: 10.1007/s10067-014-2517-2. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24526250; PMCID: PMC3962576.

⁷² Toljan, K., & Vrooman, B. (2018). Low-Dose Naltrexone (LDN)—Review of Therapeutic Utilization. *Medical Sciences*, 6(4), 82. <https://doi.org/10.3390/medsci6040082>

LDN voor een kortdurende blokkade, waarbij het lichaam juist méér endorfines aanmaakt wat een pijnstillend effect heeft.⁷³ Daarnaast remt LDN ontstekingsprocessen in het centrale zenuwstelsel. Deze dubbele werking maakt LDN farmacologisch interessant voor aandoeningen waarbij neuroinflammatie of immuunactivatie een rol speelt, zoals ME/CVS en post-COVID.

Hoewel LDN bij ME/CVS nog niet grootschalig is onderzocht in gerandomiseerde studies, zijn er kleinere studies en klinische ervaringen die wijzen op positieve effecten. In een retrospectieve studie uit Finland uit 2019 rapporteerden huisartsen en internisten verbeteringen in vermoeidheid, slaapkwaliteit, pijn en cognitieve klachten bij 74% van de 218 ME/CVS-patiënten die LDN gebruikten.⁷⁴ De dosering werd daarbij vaak langzaam opgebouwd tot 4,5 mg per dag. De auteurs concludeerden dat een subgroep van patiënten met ME/CVS mogelijk baat heeft bij deze behandeling.

Bij fibromyalgie, een aandoening met veel overlap met ME/CVS, werd in een gerandomiseerde crossover-studie uit 2007 – 2010 (ClinicalTrials.gov NCT00568555) aangetoond dat LDN in een dosis van 4,5 mg per dag leidde tot een statistisch significante pijnvermindering vergeleken met placebo: 29% bij LDN versus 18% bij placebo.^{75,76} Een studie uit 2017 op basis van data van multiple sclerose patiënten in het Noorse patiëntregister, liet echter geen statistisch significante afname zijn in het gebruik van symptoommedicatie, zoals pijnstillers en antidepressiva, na introductie van LDN.⁷⁷ Daarentegen bevestigde een overzichtsstudie uit 2018 juist dat LDN over het algemeen goed werd verdragen en potentieel werkzaam was bij onder meer fibromyalgie, multiple sclerose en de ziekte van Crohn, met weinig tot geen ernstige bijwerkingen.⁷⁸

Specifiek voor post-COVID zijn recentelijk meerdere studies gepubliceerd waarin LDN werd onderzocht als mogelijke behandeling. Een retrospectieve studie uit 2023 vergeleek 108 patiënten met langdurige COVID-klachten die LDN, amitriptyline, duloxetine of fysiotherapie kregen. De patiënten die LDN gebruikten hadden vijf keer meer kans op klinische verbetering dan degenen die alleen fysiotherapie kregen. Zowel pijn als vermoeidheid verbeterden bij de LDN-groep.⁷⁹ Een andere studie uit 2023 beschreef de uitkomsten bij 59 patiënten met post-

⁷³ Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev.* 2011 Sep;63(3):772-810. doi: 10.1124/pr.110.004135. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21752874; PMCID: PMC3141878.

⁷⁴ Polo, O., Pesonen, P., & Tuominen, E. (2019). Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 7(4), 207–217. <https://doi.org/10.1080/21641846.2019.1692770>

⁷⁵ Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med.* 2009 May-Jun;10(4):663-72. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00613.x. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19453963; PMCID: PMC2891387.

⁷⁶ Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):529-38. doi: 10.1002/art.37734. PMID: 23359310.

⁷⁷ Raknes G, Småbrekke L. Low dose naltrexone in multiple sclerosis: Effects on medication use. A quasi-experimental study. *PLoS One.* 2017 Nov 3;12(11):e0187423. doi: 10.1371/journal.pone.0187423. PMID: 29099849; PMCID: PMC5669439.

⁷⁸ Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. The Safety and Efficacy of Low-Dose Naltrexone in the Management of Chronic Pain and Inflammation in Multiple Sclerosis, Fibromyalgia, Crohn's Disease, and Other Chronic Pain Disorders. *Pharmacotherapy.* 2018 Mar;38(3):382-389. doi: 10.1002/phar.2086. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29377216.

⁷⁹ Tamariz L, Bast E, Klimas N, Palacio A. Low-dose Naltrexone Improves post-COVID-19 condition Symptoms. *Clin Ther.* 2024 Mar;46(3):e101-e106. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.12.009. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38267326.

COVID die off-label LDN gebruikten.⁸⁰ Ook hier rapporteerden de meeste deelnemers verbetering in vermoeidheid, post-exertionele malaise, niet-verkwikkende slaap en algemeen dagelijks functioneren. De onderzoekers concludeerden dat LDN veilig was en goed verdragen werd. In een pilotstudie uit 2024 bij post-COVID patiënten (ClinicalTrials.gov NCT04604704) kregen 36 personen 12 weken lang LDN in combinatie met NAD⁺. Na afloop rapporteerde 52% van de deelnemers verbeteringen in vermoeidheidsscores, cognitieve klachten en kwaliteit van leven.^{81,82}

Verder heeft laboratoriumonderzoek recentelijk aangetoond dat LDN de functie van het TRPM3-ionkanaal in *natural killer*-cellen herstelt – een kanaal waarvan bekend is dat het disfunctioneel is bij zowel ME/ CVS als post-COVID.^{83,84} Deze bevindingen hebben geleid tot nieuwe studies, waar LDN nu systematisch wordt onderzocht bij postvirale aandoeningen. Zo is in 2024 in Australië onderzoek gestart naar toepassing van LDN bij zowel ME/ CVS als post-COVID (ACTRN12624001162505).⁸⁵ Momenteel loopt in de Verenigde Staten ook de Life Improvement Trial (LIFT studie, ClinicalTrials.gov NCT06366724): een dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische trial waarin 160 ME/ CVS-patiënten LDN of pyridostigmine (zie 3.4.2) krijgen.⁸⁶ De studie meet vermoeidheid, denkvermogen, dagelijkse activiteit en ontstekingsmarkers. De uitkomsten worden later in 2025 verwacht en kunnen duidelijk maken of LDN klinisch effectief en veilig genoeg is voor bredere toepassing. Deze studie wordt ondersteund door de Open Medicine Foundation, een stichting die zich inzet voor onderzoek naar ME/ CVS.⁸⁷

LDN heeft over het algemeen een gunstig bijwerkingenprofiel. Bijwerkingen zijn meestal mild en van voorbijgaande aard, zoals levendige dromen, misselijkheid of hoofdpijn in de eerste weken.⁷⁵⁷⁸ Ernstige bijwerkingen zijn niet gerapporteerd bij doseringen onder de 5 mg per dag. Leverbeschadiging, wat in verband is gebracht met hoge doseringen naltrexon (300 mg of meer), is bij lage doseringen nooit aangetoond.

In Nederland is naltrexon als werkzame stof in meerdere vormen geregistreerd, voor verschillende toepassingen.⁸⁸ Naltrexonhydrochloride is als monopreparaat geregistreerd als

⁸⁰ Bonilla H, Tian L, Marconi VC, Shafer R, McComsey GA, Miglis M, Yang P, Bonilla A, Eggert L, Geng LN. Low-dose naltrexone use for the management of post-acute sequelae of COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2023 Nov;124(Pt B):110966. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110966. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37804660; PMCID: PMC11028858.

⁸¹ Pilot study into LDN and NAD⁺ for treatment of patients with post-COVID-19 syndrome. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04604704>

⁸² Isman A, Nyquist A, Strecker B, Harinath G, Lee V, Zhang X, Zalala S. Low-dose naltrexone and NAD⁺ for the treatment of patients with persistent fatigue symptoms after COVID-19. *Brain Behav Immun Health*. 2024 Feb 1;36:100733. doi: 10.1016/j.bbih.2024.100733. PMID: 38352659; PMCID: PMC10862402.

⁸³ Sasso EM, Eaton-Fitch N, Smith P, Muraki K, Marshall-Gradisnik S. Low-Dose naltrexone restored TRPM3 ion channel function in natural killer cells from long-COVID patients. *Front Mol Biosci*. 2025 May 19;12:1582967. doi: 10.3389/fmolb.2025.1582967. PMID: 40458265; PMCID: PMC12127304.

⁸⁴ Löhn M, Wirth KJ. Potential pathophysiological role of the ion channel TRPM3 in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and the therapeutic effect of low-dose naltrexone. *J Transl Med*. 2024 Jul 5;22(1):630. doi: 10.1186/s12967-024-05412-3. PMID: 38970055; PMCID: PMC11227206.

⁸⁵ Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). Study of Low-Dose Naltrexone in ME/CFS & Long-COVID. Trial ID: ACTRN12624000920493. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=387311&utm>

⁸⁶ ClinicalTrials.gov. LIFT: Life Improvement Trial. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06366724>

⁸⁷ Open Medicine Foundation: The Life Improvement Trial. <https://www.omf.ngo/the-life-improvement-trial/>

⁸⁸ De volgende middelen die de stof naltrexone bevatten zijn in Nederland verkrijgbaar: naltrexone hydrochloride (50 mg filmomhulde tabletten), Relistor (methylnaltrexone bromide; oplossing voor injectie) en Mysimba

aanvullende therapie na ontwenning bij opioïdverslaving en ter ondersteuning bij alcoholverslaving. Deze toepassing wordt in de regel vergoed binnen de verslavingszorg, afhankelijk van de zorgverzekeraar of het behandeltraject. Toepassing van naltrexon in lage dosering is echter in Nederland niet geregistreerd en valt volledig buiten de goedgekeurde indicaties. Artsen mogen LDN wel voorschrijven, maar alleen off-label. Het wordt dan op maat bereid door een gespecialiseerde apotheek. Praktijkdeskundigen geven aan dat LDN inmiddels standaard wordt voorgeschreven bij post-COVID patiënten en ook toepassing bij ME/CVS is gebruikelijk. Het wordt in Nederland bij verschillende klinieken voorgeschreven aan ME/CVS patiënten.⁸⁹ Omdat LDN niet in het GVS is opgenomen en geen geregistreerde indicatie heeft, wordt het alleen vergoed indien hier afspraken over zijn gemaakt met zorgverzekeraars.

Praktijkdeskundigen die ervaring hebben met het voorschrijven van LDN aan post-COVID of ME/CVS patiënten geven aan hier positieve resultaten mee te bereiken. Zij merken op dat verder onderzoek hiernaar al gaande is. Een deskundige geeft aan dat er eerder behoefte is aan verder fundamenteel onderzoek naar de manier waarop LDN werkt, om zo te kunnen vaststellen voor welke patiënten LDN effectief kan zijn, dan aan klinisch onderzoek.

Low-dose naltrexon is een bekende stof waarvoor, in een lage dosering, nieuwe toepassingen worden onderzocht bij fibromyalgie, post-COVID en – op beperkte schaal – ME/CVS. Voorlopige resultaten zijn veelbelovend en inmiddels is LDN een standaardbehandeling geworden bij post-COVID. Verder onderzoek is gaande. Het lijkt dan ook op dit moment weinig toegevoegde waarde te bieden om additioneel klinisch onderzoek vanuit ZonMw middelen te financieren.

Doordat LDN in de praktijk al wordt ingezet bij behandeling van ME/CVS patiënten is het echter wel zinvol om gegevens uit de praktijk systematisch te verzamelen en analyseren. Deze 'real world data' uit observaties kunnen dan naast data uit klinisch onderzoek worden gebruikt. Dit vraagt om het opzetten van een patiëntenregister. Mogelijk kunnen ook data uit het Nederlands ME/CVS Cohort- en Biobank (NMCB) consortium hierbij waardevol zijn.

3.1.7 BTK-remmers

BTK-remmers zijn een relatief nieuwe groep medicijnen ontwikkeld als behandeling van bloedkanker en sommige immuungemedieerde aandoeningen. Het doel van BTK-remmers is om het eiwit *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) te blokkeren, dat essentieel is voor de activatie en overleving van B-cellen.⁹⁰ BTK-remmers worden al met succes ingezet bij bloedkankers zoals chronische lymfatische leukemie (CLL) en mantelcel lymfoom (MCL).^{91,92} Daarnaast zijn er

(naltrexonhydrochloride met bupropionhydrochloride; 8mg/90 mg tabletten met verlengde afgifte. Bron: Geneesmiddeleninformatiebank. (bekeken 30 juni 2025)

⁸⁹ Vermoeidheidkliniek. Low Dose Naltrexon (LDN) – Informatie. <https://mecvs.nl/wp-content/uploads/2024/07/Vermoeidheidkliniek-LDN-patient-informatie.pdf>

⁹⁰ Kim HO. BTK inhibitors and next-generation BTK-targeted therapeutics for B-cell malignancies. Arch Pharm Res. 2025 May;48(5):426-449. doi: 10.1007/s12272-025-01546-0. Epub 2025 May 8. PMID: 40335884.

⁹¹ Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, Kolibaba KS, Furman RR, Rodriguez S, Chang BY, Sukbuntherng J, Izumi R, Hamdy A, Hedrick E, Fowler NH. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):88-94. doi: 10.1200/JCO.2012.42.7906. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23045577; PMCID: PMC5505166.

⁹² Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib

klinische onderzoeken uitgevoerd naar mogelijke inzet van BTK-remmers bij auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis en multiple sclerose.^{93,94} Deze ziekten worden, net als ME/CVS, gekenmerkt worden door verstoringen in het immuunsysteem, verhoogde ontstekingsactiviteit en in sommige gevallen de aanwezigheid van auto-antilichamen.⁹⁵

Bij multiple sclerose zijn verschillende BTK-remmers klinisch onderzocht. Het middel evobrutinib is getest in een fase III-onderzoek (ClinicalTrials.gov NCT04338022 en NCT04338061), waarbij MS-patiënten het medicijn dagelijks kregen en gedurende 24 weken werden gevolgd.⁹⁴ Patiënten die evobrutinib kregen vertoonden aanzienlijk minder actieve ontstekingen in de hersenen dan deelnemers in de placebogroep. Een ander middel, fenebrutinib, werd getest in een onderzoek waarbij MS-patiënten gedurende één jaar werden behandeld (ClinicalTrials.gov NCT05119569).^{96,97} Aan het eind van die periode bleek dat bijna alle deelnemers geen terugval hadden doorgemaakt, en dat hun ziekte stabiel bleef. Het aantal mensen met nieuwe of groeiende beschadigingen in het centrale zenuwstelsel was opvallend laag.

Omdat overactieve B-cellen en chronische ontsteking ook bij ME/CVS een rol kunnen spelen, worden BTK-remmers genoemd als mogelijke nieuwe behandelopties, onder meer voor subgroepen patiënten met auto-antilichamen of verhoogde B-celactiviteit.⁹⁸ Er is echter vooralsnog geen klinisch onderzoek verricht naar deze toepassing. De werkzaamheid en veiligheid van deze middelen bij ME/CVS patiënten zijn dus nog niet vastgesteld.

Er bestaan meerdere BTK-remmers, waarvan sommige ook in Nederland beschikbaar zijn. Het bekendste voorbeeld is ibrutinib, een eerstegeneratie BTK-remmer die effectief is gebleken bij diverse vormen van kanker, maar bijwerkingen kan veroorzaken zoals hartritmestoornissen en bloedingsneiging⁹⁹. De afgelopen jaren zijn er tweede-generatie BTK-remmers ontwikkeld,

Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2517-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1812836. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30501481; PMCID: PMC6325637.

⁹³ Arneson LC, Carroll KJ, Ruderman EM. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Immunotargets Ther*. 2021 Aug 28;10:333-342. doi: 10.2147/ITT.S288550. PMID: 34485183; PMCID: PMC8409514.

⁹⁴ Montalban X, Vermersch P, Arnold DL, Bar-Or A, Cree BAC, Cross AH, Kubala Havrdova E, Kappos L, Stuve O, Wiendl H, Wolinsky JS, Dahlke F, Le Bolay C, Shen Loo L, Gopalakrishnan S, Hyvert Y, Javor A, Guehring H, Tenenbaum N, Tomic D; evolutionRMS investigators. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2024 Nov;23(11):1119-1132. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00328-4. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39307151.

⁹⁵ Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, Scheibenbogen C; European Network on ME/CFS (EUROMENE). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):601-609. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.009. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29635081.

⁹⁶ Bar-Oh A, Oh, J, Dufek M, Budincevic H, Habek M, Caunt M, Thomas P. et al. Fenebrutinib Maintains Low Disease Activity in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the FENopta Trial Open-label Extension. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2024. Volume 92. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.106138>.

⁹⁷ Genentech. Fenebrutinib Maintains Near-Complete Suppression of Disease Activity and Disability Progression for up to Two Years in Relapsing MS. 2025 May 29. <https://www.gene.com/media/press-releases/15064/2025-05-29/genentechs-fenebrutinib-maintains-near-c>

⁹⁸ Scheibenbogen C, Bellmann-Strobl JT, Heindrich C, Wittke K, Stein E, Franke C, Prüss H, Preßler H, Machule ML, Audebert H, Finke C, Zimmermann HG, Sawitzki B, Meisel C, Toelle M, Krueger A, Aschenbrenner AC, Schultze JL, Beyer MD, Ralser M, Müllereder M, Sander LE, Konietzschke F, Paul F, Stojanov S, Bruckert L, Hedderich DM, Knolle F, Riemekasten G, Vehreschild MJGT, Cornely OA, Behrends U, Burock S. Fighting Post-COVID and ME/CFS - development of curative therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 15;10:1194754. doi: 10.3389/fmed.2023.1194754. PMID: 37396922; PMCID: PMC10309204.

⁹⁹ Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, Awan FT, Fradley M, Wiczor T, Kalathoor S, Ferdousi M, Krishan S, Habib A, Shaaban A, Kola-Kehinde O, Kittai AS, Rogers KA, Grever M, Ruz P, Bhat S, Dickerson T, Byrd JC, Woyach J, Addison D. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2023 Oct 17;5(5):570-590. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.002. PMID: 37969643; PMCID: PMC10635896.

waaronder acalabrutinib en zanubrutinib. Deze middelen zijn selectiever in hun werking en veroorzaken doorgaans minder bijwerkingen.^{99,100} Bij behandeling met zowel eerste als tweede generatie BTK-remmers is echter bij CLL en MCL patiënten hersenmist, één van de symptomen van ME/CVS, als mogelijke bijwerking geconstateerd.^{101,102} Het gebruik van deze middelen in combinatie met modafinil (zie 3.2.1), een middel dat soms ook wordt gebruikt door ME/CVS patiënten, wordt afgeraden.^{103,104,105}

Ibrutinib (Imbruvica), acalabrutinib (Calquence) als zanubrutinib (Brukinsa) zijn allen in Nederland geregistreerd en opgenomen in behandelingsrichtlijnen voor B-cel lymfomen.^{103,104,105} Deze zijn in orale toedieningsvormen (tabletten en capsules) verkrijgbaar. Alle drie de middelen zijn in eerste instantie in de sluisprocedure voor intramurale geneesmiddelen geplaatst vanwege de te verwachte hoge kosten. Na advies van het Zorginstituut en prijsonderhandelingen zijn de middelen inmiddels opgenomen in het basispakket en worden vergoed voor de gestelde indicaties.^{106,107,108} Voor eventueel gebruik als behandeling bij ME/CVS is op dit moment geen vergoeding mogelijk.

Praktijkdeskundigen geven aan geen inschatting te kunnen maken van de waarschijnlijkheid van deze mogelijke toepassing bij ME/CVS doordat er nog geen gegevens over zijn uit onderzoek of praktijk. Wel omschrijft één van hen het concept als "heel vernieuwend" maar koppelt daar gelijk de waarschuwing aan dat dit een onderzoeksproject met een hoog risico op falen zou zijn.

Alhoewel er een rationale bestaat voor het potentieel gebruik van BTK-remmers bij ME/CVS is deze toepassing tot nog toe niet onderzocht en zijn er geen beschrijvingen uit de praktijk gerapporteerd. Verder speelt mee dat deze klasse van medicijnen gekenmerkt wordt door hoge prijzen. Door de aanwezigheid van patenten en andere beschermingen duurt het zeker nog vele jaren voordat biosimilar versies op de markt zullen komen. Deze hoge prijs en

¹⁰⁰ Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Trotman J, Opat S, Roberts AW, Owen R, Song Y, Xu W, Zhu J, Li J, Qiu L, D'Sa S, Jurczak W, Cull G, Marlton P, Gottlieb D, Munoz J, Phillips T, Du C, Ji M, Zhou L, Guo H, Zhu H, Chan WY, Cohen A, Novotny W, Huang J, Tedeschi A. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. *Blood Adv.* 2022 Feb 22;6(4):1296-1308. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005621. Erratum in: *Blood Adv.* 2022 Sep 13;6(17):4983. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008296. PMID: 34724705; PMCID: PMC8864647.

¹⁰¹ Furman R. Treatment strategies for managing BTK inhibitor intolerance in CLL. *OncLive*. 1 February 2024. <https://www.onclive.com/view/treatment-strategies-for-managing-btk-inhibitor-intolerance-in-ctl>

¹⁰² CADTH Reimbursement review: Zanubrutinib (Brukinsa). <https://canihealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/PC0267r/930>

¹⁰³ Farmacotherapeutisch Kompas: Ibrutinib. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ibrutinib>

¹⁰⁴ Farmacotherapeutisch Kompas: Acalabrutinib. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/acalabrutinib>

¹⁰⁵ Farmacotherapeutisch Kompas: Zanubrutinib. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/z/zanubrutinib>

¹⁰⁶ Zorginstituut Nederland: Pakketadvies sluisgeneesmiddel ibrutinib (Imbruvica®) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/07/03/pakketadvies-ibrutinib-imbruvica>

¹⁰⁷ Zorginstituut Nederland: Pakketadvies acalabrutinib (Calquence®) voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/17/pakketadvies-acalabrutinib-calquence-bij-cll>

¹⁰⁸ Zorginstituut Nederland: Pakketadvies sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Brukinsa®) voor de behandeling van de ziekte van Waldenström. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/04/27/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zanubrutinib-brukinsa>

de vooralsnog onbewezen effectiviteit maken het zeer onwaarschijnlijk dat gebruik bij ME/CVS in Nederland vergoed zal worden.

De suggestie voor gebruik van BTK-remmers bij ME/CVS is interessant en verdient nader onderzoek. Echter, dit zou in eerste instantie nog gaan om exploratief klinisch onderzoek op kleine schaal om 'proof of concept' te kunnen bepalen.

3.1.8 COX-2 remmers

COX-2-remmers (Coxib's) zijn geneesmiddelen die specifiek het enzym cyclo-oxygenase-2 (COX-2) blokkeren, dat betrokken is bij pijn en ontsteking. Ze werden ontwikkeld om ontsteking te verminderen bij aandoeningen zoals artritis, terwijl ze minder maagklachten zouden geven dan oudere non-steroïde ontstekingsremmers zoals ibuprofen.¹⁰⁹ Een bekende COX-2-remmer is celecoxib, die wordt gebruikt ter verlichting van symptomen, waaronder pijn, bij verschillende vormen van artritis.^{110,111}

Een groot deel van alle ME/CVS patiënten ervaart pijn en maakt gebruik van vrij verkrijgbare pijnstillers. Met name niet-specifieke non-steroïde ontstekingsremmers zijn hierbij effectief. COX-2 remmers hebben hiernaast echter wellicht nog een andere functie die ze potentieel relevant maakt als behandeling voor ME/CVS. Er zijn namelijk aanwijzingen dat virale replicatie en de daaropvolgende immuunactivatie beïnvloed kunnen worden via de COX-2-route.¹¹² Het remmen van COX-2 zou dus ontstekingsprocessen na een infectie kunnen onderdrukken. Dit sluit aan bij het idee dat postvirale ontsteking, zoals die ook wordt vermoed bij ME/CVS, via dit mechanisme beïnvloedbaar kan zijn.

Er zijn aanwijzingen dat neuroinflammatie bij ME/CVS verband houdt met symptomen zoals vermoeidheid, cognitieve klachten en pijn.¹¹³ Indien COX-2 remmers deze ontsteking kunnen onderdrukken, zou dit belangrijke verlichting van klachten kunnen opleveren voor ME/CVS patiënten. Tot op heden zijn er echter nog geen klinische onderzoeken verricht die specifiek kijken naar de mogelijke toepassing van COX-2 remmers bij ME/CVS. Wel heeft eerder onderzoek bij fibromyalgie (ClinicalTrials.gov NCT01850420), wat geen klassieke ontstekingsziekte is, aangetoond dat COX-2-remmers positieve effecten kunnen hebben op symptoomvermindering, vooral bij patiënten met pijn en algehele sensibilisatie.¹¹⁴

¹⁰⁹ Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicœur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jul;5(7):818-28, 828.e1-5; quiz 768. doi: 10.1016/j.cgh.2007.03.011. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17556027.

¹¹⁰ Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2. PMID: 28597983; PMCID: PMC6481589.

¹¹¹ Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin Ther. 1999 Sep;21(9):1497-513; discussion 1427-8. doi: 10.1016/s0149-2918(00)80005-3. PMID: 10509845.

¹¹² Richman S, Morris MC, Broderick G, Craddock TJA, Klimas NG, Fletcher MA. Pharmaceutical Interventions in Chronic Fatigue Syndrome: A Literature-based Commentary. Clin Ther. 2019 May;41(5):798-805. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.02.011. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30871727; PMCID: PMC6543846.

¹¹³ Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med. 2014 Jun;55(6):945-50. doi: 10.2967/jnumed.113.131045. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24665088.

¹¹⁴ Pridgen WL, Duffy C, Gendreau JF, Gendreau RM. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia. J Pain Res. 2017 Feb 22;10:451-460. doi: 10.2147/JPR.S127288. PMID: 28260944; PMCID: PMC5328426.

Hoewel COX-2-remmers minder maagirritatie veroorzaken dan traditionele non-steroïde ontstekingsremmers, geldt dat ze bij langdurig gebruik een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Daarom geldt de aanbeveling om deze middelen alleen te gebruiken bij specifieke aandoeningen wanneer klassieke ontstekingsremmers niet voldoende effectief zijn en in de laagste effectieve dosering.¹¹⁵ Celecoxib is als pijnstillers opgenomen in de Canadese Consensus Criteria voor behandeling van ME/CVS.¹¹⁶

In Nederland zijn diverse COX-2 remmers op de markt. Celecoxib (Celebrex®) is als generiek medicijn beschikbaar als capsules in doseringen van 100 en 200mg.¹¹⁷ Vergoeding is gebonden aan voorwaarden onder het preferentiebeleid.¹¹⁸ Hetzelfde geldt voor andere COX-2 remmers, zoals etoricoxib (Arcoxia®) en parecoxib (Dynastat®). Vergoeding is gekoppeld aan geregistreerde gebruiksgebieden, zoals gewrichtspijn, reumatoïde artritis en jicht.

Eén praktijkdeskundige geeft aan de ervaring te hebben dat COX-2 remmers goed werkzaam zijn. Een ander merkt daarentegen op deze groep medicijnen alleen te kennen als pijnstillers, die bovenal maar beperkt effectief zijn voor deze toepassing. Er wordt gewaarschuwd dat, vanwege frequente bijwerkingen, terughoudend is geboden bij voorschrijven.

Alhoewel er een mechanistische onderbouwing is voor het gebruik van COX-2 remmers bij ME/CVS, en er positieve ervaringen uit de praktijk worden gerapporteerd, zijn nog geen klinische studies naar deze toepassing verricht. Onderzoek bij fibromyalgie patiënten laat vooral effect zien op pijnklachten, maar het is nog onduidelijk of typerende ME/CVS symptomen als vermoeidheid, PEM of cognitieve klachten hiermee ook verlicht kunnen worden.

Op dit moment zijn de aanknopingspunten voor onderzoek naar toepassing bij ME/CVS beperkt en is het onduidelijk of deze middelen daadwerkelijk kunnen voorzien in een grote behoefte voor ME/CVS patiënten. Alhoewel verder onderzoek hiernaar zeker waardevol kan zijn, ligt het niet voor de hand als hoogste prioriteit voor door ZonMw gefinancierd onderzoek.

3.1.9 Gammaglobuline

Gammaglobuline, ook bekend als (humaan) immunoglobuline G of IgG, is een concentraat van antilichamen afkomstig uit het plasma van donoren. Deze antilichamen kunnen twee belangrijke functies vervullen: ze bestrijden infecties en reguleren ontstekings- of auto-immuunreacties. Immunoglobuline wordt intraveneus (IVIG) of via subcutane injectie (SCIG) toegediend.

De eerste onderzoeken naar mogelijke toepassing van immunoglobuline G bij ME/CVS dateren al uit de jaren '90. In 1990 werd in Australië een dubbelblinde, gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge doses IVIG (3 infusen met 2 g/kg/maand) bij 49 volwassenen met

¹¹⁵ Farmacotherapeutisch Kompas: Celecoxib.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/celecoxib>

¹¹⁶ De Meirleir K, McGregor N. Chronic Fatigue Syndrom Guidelines. Journal of Chronic Fatigue Syndrome. 2003. 11,1. <https://www.investinme.org/Documents/PDFdocuments/CanadianDefinitionME-CFS.pdf#page=10>

¹¹⁷ Geneesmiddeleninformatiebank. Celecoxib. <https://tinyurl.com/3a8eunsz>

¹¹⁸ Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten.nl.: celecoxib

ME/CVS.¹¹⁹ Na drie maanden meldden 43% van de behandelde patiënten duidelijke verbetering van symptomen en functioneren, tegenover slechts 12% in de placebogroep.

In dezelfde periode gebruikte een andere gecontroleerde studie uit de VS eveneens hoge doses IVIG, maar hier werd géén overtuigend therapeutisch effect gevonden.¹²⁰ De auteurs concludeerden dat IVIG “onwaarschijnlijk klinisch voordelig is” voor ME/CVS.

Enkele jaren later, in 1997, publiceerde de groep uit Australië een vervolgstudie met lagere doses. Ditmaal vonden ook zij geen dosisafhankelijke verbetering en signaleerden bovendien milde bijwerkingen bij 70–80% van de patiënten.¹²¹ Zij concludeerden dat IVIG niet aanbevolen kan worden bij ME/CVS. Echter, in een dubbelblinde studie datzelfde jaar met 70 deelnemende jongeren met ME/CVS lieten met IVIG behandelde jongeren na zes maanden wel een klinisch en statistisch significante toename zien in algeheel functioneren — waaronder school- en sociaal functioneren — vergeleken met placebo.¹²² Het gemiddelde aantal dagen per week waarop de jongeren goed functioneerden steeg in deze groep van 1,9 naar 4,2 dagen, terwijl de placebogroep slechts een toename zag van 1,6 naar 2,5 dagen.

Een systematische review uit 2021 concludeerde dan ook dat de resultaten uit dergelijke studies, als ook uit meer recente casuïstiek, bij ME/CVS gemengd en niet doorslaggevend zijn en dat bestaande onderzoeken kampen met methodologische beperkingen.¹²³ Er werd opgemerkt dat IVIG mogelijk effectief is voor een subgroep van patiënten, in het bijzonder patiënten met ernstige en zeer ernstige vormen van ME/CVS en patiënten waarbij sprake lijkt van een post-virale oorzaak, maar dat er nog onvoldoende bewijs is voor routinegebruik. Zij adviseren hierom om het onderzoek naar IVIG bij ME/CVS voort te zetten.

Een RCT waarin IVIG vergeleken wordt met placebo, gecombineerd met leefstijlaanpassingen, om de dagelijkse functionaliteit van post-COVID patiënten met POTS te evalueren is begonnen in de VS (ClinicalTrials.gov NCT06305780).¹²⁴ Deze studie is nog in de fase van patiënten rekruteren.

IVIG kan bij toediening milde bijwerkingen veroorzaken, zoals hoofdpijn of misselijkheid¹²⁵. Ernstige bijwerkingen, waaronder trombo-embolische aandoeningen en nierfalen, zijn zeldzaam maar vereisen wel zorgvuldige monitoring. In Nederland is IVIG onder verscheidene namen verkrijgbaar als therapie voor patiënten met bepaalde immunodeficiënties of auto-

¹¹⁹ Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1990 Nov;89(5):561-8. doi: 10.1016/0002-9343(90)90173-b. PMID: 2146875.

¹²⁰ Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, Lurie N. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1990 Nov;89(5):554-60. doi: 10.1016/0002-9343(90)90172-a. PMID: 2239975.

¹²¹ Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Tymms K, Wakefield D, Dwyer J, Lloyd A. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1997 Jul;103(1):38-43. doi: 10.1016/s0002-9343(97)90045-0. PMID: 9236484.

¹²² Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res.* 1997 Jan-Feb;31(1):133-47. doi: 10.1016/s0022-3956(96)00047-7. PMID: 9201655.

¹²³ Brownlie H, Speight N. Back to the Future? Immunoglobulin Therapy for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel).* 2021 Nov 12;9(11):1546. doi: 10.3390/healthcare9111546. PMID: 34828592; PMCID: PMC8623195.

¹²⁴ ClinicalTrials.gov. NCT06305780. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06305780>

¹²⁵ Farmacotherapeutisch kompas: normaal immunoglobuline (iv). https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/normaal_immunoglobuline_iv

immuunziekten.¹²⁶ Het moet onder toezicht in het ziekenhuis of een gespecialiseerd centrum worden toegediend. Vergoeding is alleen beschikbaar voor geregistreerde indicaties en, in principe, niet voor ME/CVS.

Meerdere van de bevroegde praktijkdeskundigen zijn bekend met de toepassing van IVIG maar zijn, mede doordat er nog geen studies van hoge kwaliteit naar zijn gedaan, hier nog terughoudend over. Daarnaast merkt één van hen op dat de intraveneuze toediening voor, met name ernstig zieke, patiënten een barrière kan vormen. Desondanks wordt een rationale gezien voor verder onderzoek, waarbij met name gekeken zou moeten worden naar identificatie van patiëntgroepen voor wie dit effectief kan zijn.

Intraveneus gammaglobuline is een relatief oud middel en is, in vergelijking met de meeste andere middelen in dit rapport, al vrij uitgebreid onderzocht voor toepassing bij ME/CVS. De gedane studies zijn echter veelal van matige kwaliteit en conclusies omtrent de effectiviteit zijn niet eenduidig.

Gezien de kwaliteit van bestaande onderzoeken en de suggestie dat IVIG mogelijk wel effectief is in bepaalde subgroepen van patiënten, is er een argument voor verder onderzoek, zeker indien het mogelijk is de onderzoekspopulatie te verrijken op basis van biomarker-onderzoek of ernst van de ziekte. Het is echter de vraag of dergelijk onderzoek nog een echte doorbraak kan opleveren voor een grotere groep patiënten. Ook speelt de intraveneuze toediening een belemmerende rol in de brede toepassing.

3.1.10 Histamineremmers

Histaminereceptorantagonisten, ook wel histamineremmers genoemd, zijn medicijnen die de werking van histamine in het lichaam blokkeren. Histamine speelt een belangrijke rol bij allergische reacties, maagzuurproductie en immuunactivatie. Er zijn twee hoofdtypen histamineremmers: H₁-remmers, veelal antihistaminica genoemd, (zoals loratadine, cetirizine en fexofenadine), bedoeld voor allergieklachten en hooikoorts, en H₂-remmers (zoals famotidine en ranitidine), gebruikt bij maagklachten zoals reflux of zweren.¹²⁷

Recent is er belangstelling ontstaan voor het gebruik van H₁- en H₂-remmers bij aandoeningen als ME/CVS en post-COVID. Deze interesse is gebaseerd op vermoedelijke overactivatie van mastcellen (mastcelactivatiesyndroom, MCAS) bij een subgroep patiënten, wat bijdraagt aan klachten als vermoeidheid, hersenmist, orthostatische intolerantie, slaapstoornissen en spierpijn.^{128,129} Omdat histamine een van de belangrijkste stoffen is die door mastcellen wordt uitgescheiden, zouden antihistaminica mogelijk verlichting kunnen bieden bij deze klachten. In het bijzonder worden combinaties van H₁- en H₂-remmers, zoals loratadine en famotidine,

¹²⁶ Geneesmiddeleninformatiebank: Gamunex 10%, 100mg/ml oplossing voor infusie. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,3368_Z

¹²⁷ Farmacotherapeutisch Kompas: geneesmiddelenoverzicht antihistaminica, systemisch. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/antihistaminica__systemisch

¹²⁸ Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS, Speight N, Stewart JM, Vallings R, Rowe KS. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr*. 2017 Jun 19;5:121. doi: 10.3389/fped.2017.00121. PMID: 28674681; PMCID: PMC5474682.

¹²⁹ Petracek LS, Broussard CA, Swope RL, Rowe PC. A Case Study of Successful Application of the Principles of ME/CFS Care to an Individual with Long-COVID. *Healthcare (Basel)*. 2023 Mar 16;11(6):865. doi: 10.3390/healthcare11060865. PMID: 36981522; PMCID: PMC10048325.

soms voorgeschreven in de hoop verschillende aspecten van deze immuunactivatie tegelijk te remmen.¹²⁹

Klinisch onderzoek naar het gebruik van histamineremmers bij ME/ CVS is nog zeer beperkt. Al in 1996 werd een kleine dubbelblinde gerandomiseerde studie uitgevoerd waarbij 30 ME/ CVS (gediagnosticeerd op basis van een in 1988 opgestelde definitie voor ME/ CVS¹³⁰) patiënten gedurende 2 maanden werden behandeld met de H₁-remmer terfenadine (60mg tweemaal daags).¹³¹ Hierbij werd geen duidelijk effect werd gevonden op vermoeidheid of andere kernsymptomen.¹³² Meer recentelijk zijn er echter meerdere verslagen verschenen, met name in het kader van post-COVID, waarin gebruik van H₁- en H₂-remmers gunstige effecten leek te hebben op symptomen als cognitieve stoornissen, vermoeidheid en orthostatische klachten.^{133,134,135,136,137} In een observatiestudie uit 2021 onder patiënten met post-COVID rapporteerde 72% van de 26 patiënten die werden behandeld met een combinatie van H₁- en H₂-remmers een duidelijke verbetering in symptomen zoals vermoeidheid, cognitieve problemen en spierpijn.¹³⁸ Deze verbeteringen correleerden echter niet met veranderingen in T-cel profielen. De auteurs vermoeden dat de werking niet berust op een klassiek allergisch mechanisme, maar mogelijk via beïnvloeding van T-celactiviteit verloopt.

Bijwerkingen van histamineremmers zijn over het algemeen mild, zoals slaperigheid/ vermoeidheid, duizeligheid of hoofdpijn.¹²⁷ In Nederland zijn H₁-remmers zoals cetirizine, loratadine en fexofenadine zonder recept bij de drogist of apotheek verkrijgbaar en worden ze breed toegepast bij allergische aandoeningen. H₂-remmers, zoals famotidine en cimetidine, daarentegen zijn alleen op recept verkrijgbaar. Voor gebruik bij erkende indicaties zoals hooikoorts of maagklachten worden histamineremmers meestal volledig vergoed. Voor toepassing bij ME/ CVS echter bestaat geen vergoeding, omdat dit buiten de geregistreerde indicaties valt en ook niet wordt ondersteund door Nederlandse behandelrichtlijnen. In de

¹³⁰ Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Pahwa S, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988 Mar;108(3):387-9. doi: 10.7326/0003-4819-108-3-387. PMID: 2829679.

¹³¹ Terfenadine (Seldane®) is in 1997 van de markt gehaald, nadat de EMA had geconcludeerd dat het middel, vanwege het risico op cardiotoxische bijwerkingen, een ongunstig risico-baten profiel had. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terfenadine>

¹³² Steinberg P, McNutt BE, Marshall P, Schenck C, Lurie N, Pheley A, Peterson PK. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of oral terfenadine in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jan;97(1 Pt 1):19-26. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70290-7. PMID: 8568124.

¹³³ Tucker E. Mast Cell Activation may underlie 'chronic fatigue syndrome'. *Medscape Medical News.* 13 March 2018. <https://www.medscape.com/viewarticle/893858>

¹³⁴ Sumantri S, Rengganis I. Immunological dysfunction and mast cell activation syndrome in long-COVID. *Asia Pac Allergy.* 2023 Mar;13(1):50-53. doi: 10.5415/apallergy.0000000000000022. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37389095; PMCID: PMC10166245.

¹³⁵ Pinto MD, Lambert N, Downs CA, Abraham H, Hughes TD, Rahmani AM, Burton CW, Chakraborty R. Antihistamines for Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *J Nurse Pract.* 2022 Mar;18(3):335-338. doi: 10.1016/j.nurpra.2021.12.016. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35153633; PMCID: PMC8820139.

¹³⁶ Pochakom A, MacNevin G, Madden RF, Moss AC, Martin JM, Lalonde-Bester S, Parnell JA, Stein E, Shearer J. Medication use and symptomology in North American women with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2025 Jun 6;12:1543158. doi: 10.3389/fmed.2025.1543158. PMID: 40547918; PMCID: PMC12179203.

¹³⁷ Lanese N. Antihistamines to treat long-COVID: what you need to know. *LiveScience.* 17 February 2022. <https://www.livescience.com/antihistamines-to-treat-long-covid-pasc>

¹³⁸ Glynn P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long-COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med.* 2022 Jan;70(1):61-67. doi: 10.1136/jim-2021-002051. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34611034; PMCID: PMC8494538.

praktijk kunnen patiënten deze middelen off-label gebruiken op advies van behandelaars. Alhoewel deze middelen dan niet worden vergoed zijn ze relatief goedkoop.

Vanuit de praktijk rapporteren bevroegde deskundigen dat histamine-remmers bij een deel van patiënten vaak goede resultaten opleveren. Zij moedigen dan ook aan om deze observaties uit de praktijk verder te onderzoeken met hoogwaardige klinische studies. De waarde hiervan ligt ook in de grote beschikbaarheid en relatieve betaalbaarheid van deze middelen.

Histamine-remmers lijken, op basis van zowel wetenschappelijke studies bij gerelateerde aandoeningen als ervaringen uit de praktijk, een interessante behandeloptie voor patiënten bij ME/CVS waarbij sprake is van MCAS. Er zijn nog geen betrouwbare gegevens over welk percentage van ME/CVS patiënten dat betreft.

Gezien de anekdotische bewijzen, lijkt het waardevol een gerandomiseerde, gecontroleerde studie uit te voeren waarbij mogelijk meerdere histamine-remmers in parallel, en eventueel in combinatie, worden onderzocht. Hierbij is het waarschijnlijk waardevol als op voorhand subgroepen kunnen worden geïdentificeerd waarvoor deze middelen het meest relevant kunnen zijn. De lage kosten, brede beschikbaarheid en lage risico's maken dat histamine-remmers, indien bewezen effectief, eenvoudig in de praktijk kunnen worden ingezet.

3.2 Neuroactivatie/stimulatie

3.2.1 Modafinil

Modafinil (Provigil®) is een middel dat het centrale zenuwstelsel stimuleert. Het werd ontwikkeld in de jaren '70 en '80 voor de behandeling van narcolepsie, waarbij het helpt om de waakzaamheid te verhogen en overmatige slaperigheid overdag te reduceren.¹³⁹ Het werkingsmechanisme berust op verhoging van de beschikbaarheid van neurotransmitters zoals dopamine, noradrenaline, glutamaat en histamine in specifieke hersengebieden, terwijl het remmende GABA-sigitaal juist wordt verlaagd.^{139,140} Deze gecombineerde effecten verbeteren alertheid, aandacht en cognitieve prestaties.

Modafinil is ook onderzocht voor de behandeling van Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), vooral bij volwassenen en kinderen waarbij klassieke stimulantia (zoals methylfenidaat) niet goed verdragen worden. Uit klinisch onderzoek blijkt dat modafinil symptomen van onoplettendheid en hyperactiviteit kan verminderen, met een werkzaamheid die in sommige gevallen vergelijkbaar is met die van standaardbehandeling.¹⁴¹ Toch is modafinil voor deze

¹³⁹ Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. J Clin Psychiatry. 2006 Apr;67(4):554-66. doi: 10.4088/jcp.v67n0406. PMID: 16669720.

¹⁴⁰ McClellan KJ, Spencer CM. Modafinil : A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy. CNS Drugs. 1998 Apr;9(4):311-24. doi: 10.2165/00023210-199809040-00006. PMID: 27521015.

¹⁴¹ Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal RB, Earl CQ, Jiang JG, Swanson JM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 May;45(5):503-511. doi: 10.1097/01.chi.0000205709.63571.c9. PMID: 16601402.

indicatie in veel landen, waaronder Nederland, niet geregistreerd, mede vanwege zorgen over bijwerkingen en gebrek aan lange-termijngegevens.^{142,143}

Voor ME/CVS-patiënten is modafinil interessant omdat het mogelijk de typische symptomen zoals extreme vermoeidheid en cognitieve problemen – waaronder ‘brain fog’ – kan verlichten. De belangrijkste studie bij ME/CVS is een cross-over gerandomiseerde trial uit 2005 waarin 14 patiënten gedurende 20 dagen dagelijks 200 mg of 400 mg modafinil kregen.¹⁴⁴ Het middel liet gemengde resultaten zien: de lagere dosis (200 mg) resulteerde in een statistisch significante verbetering van de reactietijd bij aandachtstaken, terwijl de hogere dosis (400 mg) juist de prestaties op snelheid en mentale flexibiliteit significant verslechterden. Bij beide doseringen was er geen verbetering te zien in vermoeidheid, stemming of kwaliteit van leven, al komt dit wellicht doordat de onderzoeksgroep te klein was. Uit deze data werd geconcludeerd dat langdurig gebruik van modafinil bij ME/CVS geen duidelijk voordeel biedt, hoewel de lagere dosis soms cognitieve voordelen gaf bij een subgroep.

Wat betreft gebruik van modafinil door ME/CVS patiënten met POTS/OI klachten zijn er zorgen dat modafinil door stimulering van het zenuwstelsel de hartslag verder kan verhogen en daarmee POTS klachten kan verergeren. Dit is onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde cross-overstudie (ClinicalTrials.gov NCT00262470) gepubliceerd in 2014 waarbij 54 POTS-patiënten werden behandeld met 100 mg modafinil en vergeleken met een placebogroep.¹⁴⁵ De resultaten lieten zien dat, gedurende een periode van 4 uur, modafinil geen statistisch significant effect had op ervaren POTS klachten of orthostatische symptomen. Op basis hiervan concludeerden de auteurs dat modafinil verder onderzocht kan worden als behandeling bij cognitieve problemen ook bij patiënten met POTS. Een eerdere retrospectieve analyse uit 2011 van 60 patiënten met POTS had al aangetoond dat 67% van de met (200mg dagelijks) modafinil behandelde patiënten verbeteringen ervoeren in vermoeidheid en waakzaamheid.^{146,147} Deze bevindingen suggereren dat modafinil mogelijk de cognitieve mist en vermoeidheid in POTS, en daarmee verwante ME/CVS-klachten, kan helpen verminderen zonder de orthostatische symptomen te verergeren.

Modafinil is eveneens onderzocht bij andere neurologische aandoeningen met vermoeidheidsklachten, met wisselende resultaten. Een recente meta-analyse uit 2024 bekeek de resultaten van zeven gerandomiseerde trials bij patiënten met MS die werden behandeld met modafinil. Er werd gevonden dat bij behandelde patiënten vermoeidheid statistisch

¹⁴² Farmacotherapeutisch Kompas. Modafinil.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/modafinil>

¹⁴³ Federatie Medisch Specialisten. Richtlijnen: ADHD bij volwassenen.

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/adhd_bij_volwassenen/medicamenteuze_behandeling_adhd/psychostimulantie_bij_adhd_bij_volwassenen/modafinil_bij_adhd_bij_volwassenen.html

¹⁴⁴ Randall DC, Cafferty FH, Shneerson JM, Smith IE, Llewelyn MB, File SE. Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. J Psychopharmacol. 2005 Nov;19(6):647-60. doi: 10.1177/0269881105056531. PMID: 16272188.

¹⁴⁵ Kpaeyeh J Jr, Mar PL, Raj V, Black BK, Arnold AC, Biaggioni I, Shibao CA, Paranjape SY, Dupont WD, Robertson D, Raj SR. Hemodynamic profiles and tolerability of modafinil in the treatment of postural tachycardia syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 2014 Dec;34(6):738-41. doi: 10.1097/JCP.0000000000000221. PMID: 25222185; PMCID: PMC4239166.

¹⁴⁶ Kichloo A, Aljadah M, Grubb B, Kanjwal K. Management of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in the Absence of Randomized Controlled Trials. J Innov Card Rhythm Manag. 2021 Jul 15;12(7):4607-4612. doi: 10.19102/icrm.2021.120705. PMID: 34327047; PMCID: PMC8313187.

¹⁴⁷ Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Preliminary observations suggesting that treatment with modafinil improves fatigue in patients with orthostatic intolerance. Am J Ther. 2011 Nov;18(6):449-52. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181da0763. PMID: 20393343.

significant verminderde ten opzichte van placebo en dat kwaliteit van leven licht verbeterde, zij het met meer bijwerkingen zoals slapeloosheid en maagklachten.¹⁴⁸ Dit staat in contrast met een eerder review uit 2017 waarin modafinil géén duidelijke voordelen liet zien bij MS-gerelateerde vermoeidheid¹⁴⁹, als ook met een meta-analyse uit 2013 waarin modafinil geen duidelijk effect had bij MS of de ziekte van Parkinson.¹⁵⁰ Deze analyse vond daarentegen wel dat modafinil de vermoeidheid verlichtte voor patiënten met traumatisch hersenletsel. Gezamenlijk suggereren deze studies dat de werkzaamheid van modafinil sterk afhankelijk is van de onderliggende aandoening.

Modafinil heeft over het algemeen een gunstig veiligheidsprofiel. De meest voorkomende bijwerkingen zijn onder meer hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, nervositeit en een verhoogde hartslag.¹⁴² Ernstigere bijwerkingen, hoewel zeldzaam, kunnen bestaan uit hartkloppingen, bloeddrukverhoging en in sommige gevallen psychiatrische symptomen zoals angst of agitatie.¹⁵¹ Geadviseerd wordt geen modafinil te gebruiken bij ernstige hart- of leverziekten of psychiatrische aandoeningen. Vanwege de milde stimulerende werking bestaat een risico op misbruik, hoewel dit lager lijkt te zijn dan bij klassieke stimulantia, zoals amfetaminen.¹⁵²

In Nederland is modafinil op recept verkrijgbaar in diverse generieke vormen en in doseringen van 100 en 200mg.¹⁵³ Het wordt het volledig vergoed via het basispakket bij een bevestigde diagnose van narcolepsie. Voor andere indicaties zoals ADHD, ME/CVS of MS wordt het niet vergoed, omdat het niet geregistreerd is voor deze toepassingen.

Eén van de bevroegde praktijkdeskundigen merkt over modafinil op dat het redelijk goed werkzaam is maar geeft hierbij niet aan of deze mening gebaseerd is op onderzoeksresultaten of ervaringen uit de eigen praktijk. Een andere deskundige bevestigt dat bij een kleine groep ME/CVS patiënten waarbij sprake is van idiopathische hypersomnie (overmatig slapen en niet verkwikkende slaap) het gebruik van stimulerende middelen zoals modafinil kan helpen.

Er zijn diverse onderzoeken gedaan bij patiënten met ME/CVS en diverse neurologische aandoeningen waarin is bekeken of modafinil symptomen als vermoeidheid of cognitieve klachten kan verminderen. De resultaten hiervan zijn wisselend en, specifiek bij ME/CVS, niet positief.

Alhoewel er wel positieve ervaringen worden gemeld uit de praktijk, ontbreekt vooralsnog klinisch bewijs dat modafinil effectief is bij de aanpak van vermoeidheid of cognitieve problemen bij ME/CVS. In dit stadium is er dan ook geen overtuigende aanleiding om klinisch onderzoek naar deze toepassing vanuit ZonMw middelen hoge prioriteit toe te kennen. Het

¹⁴⁸ Ghazanfar S, Farooq M, Qazi SU, Chaurasia B, Kaunzner U. The use of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Brain Behav.* 2024 Jul;14(7):e3623. doi: 10.1002/brb3.3623. PMID: 38988104; PMCID: PMC11237168.

¹⁴⁹ Yang TT, Wang L, Deng XY, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017 Sep 15;380:256-261. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.042. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28870581.

¹⁵⁰ Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, Han X, Dong Y. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Dec 3;8(12):e81802. doi: 10.1371/journal.pone.0081802. PMID: 24312590; PMCID: PMC3849275.

¹⁵¹ CBG-MEB. Bijsluiter Aspendos 100mg tabletten (modafinil). <https://db.cbg-meb.nl/bijsluiters/h105888.pdf>

¹⁵² Trimbos Instituut. Factsheet: Oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie. Feiten en cijfers over oneigenlijk gebruik van methylfenidaat en andere ADHD-medicatie. <https://www.trimbos.nl/wp-content/uploads/2022/07/AF1717-Oneigenlijk-gebruik-van-ADHD-medicatie.pdf>

¹⁵³ Geneesmiddeleninformatiebank: modafinil. <https://tinyurl.com/48cc37jr>

kan echter wel zinvol zijn om, evenals bij andere middelen, praktijkervaringen meer systematisch te documenteren en analyseren.

3.2.2 Aripiprazol

Aripiprazol (Abilify®) is een atypisch antipsychoticum, ontwikkeld door Otsuka/Bristol Myers Squibb en sinds 2002 geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie en bipolaire stoornis.^{154,155} Aripiprazol heeft een bijzondere werking doordat het sommige dopamine- en serotoninereceptoren deels activeert (zoals D₂ en 5-HT_{1A}), terwijl het andere juist blokkeert (zoals 5-HT_{2A}).¹⁵⁴ Hierdoor stabiliseert aripiprazol de balans in neurotransmitters zonder bestaande systemen volledig te onderdrukken. Deze regulerende werking kan helpen bij symptomen zoals vermoeidheid, “brain fog”, slaap- en stemmingsklachten – klachten die ook optreden bij ME/CVS.

Het belangrijkste onderzoek naar toepassing van aripiprazol bij ME/CVS is een retrospectieve studie uit 2021 aan Stanford University, waarin 101 ME/CVS-patiënten off-label een lage dosering aripiprazol kregen (gemiddeld 1,1 mg/dag).¹⁵⁶ Van deze groep rapporteerde ongeveer 75% een merkbare vermindering van vermoeidheid, frequentie van PEM, cognitieve problemen en onrustige slaap. De ME Association UK merkt echter op dat deze studie van onvoldoende kwaliteit is en waarschuwt expliciet tegen off-label gebruik van aripiprazol bij ME/CVS.¹⁵⁷ Ze benadrukken dat er nog geen klinische trials zijn uitgevoerd, dat het veiligheidsprofiel bij deze toepassing onbekend is en dat er geen medische goedkeuring is; zij raden patiënten den ook vooralsnog af om het middel te gebruiken buiten goed opgezette onderzoeken. Er zijn vooralsnog nergens nieuwe lopende studies geïdentificeerd.

In psychiatrische en neurologische gevallen is aripiprazol bewezen effectief is en heeft het over het algemeen een gunstiger bijwerkingenprofiel dan oudere antipsychotica.¹⁵⁸ De meest voorkomende bijwerkingen zijn, onder meer, slapeloosheid, rusteloosheid, angst, hoofdpijn, duizeligheid en slaperigheid¹⁵⁹; zwaardere bijwerkingen zoals metabole stoornissen en zeldzame neurologische syndromen vereisen monitoring.

In Nederland is, naast Abilify®, een groot aantal generieke vormen van aripiprazol beschikbaar in zowel tabletvorm, als drank en in poedervorm voor injectie met verlengde afgifte.¹⁶⁰

¹⁵⁴ Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul;302(1):381-9. doi: 10.1124/jpet.102.033175. PMID: 12065741.

¹⁵⁵ European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Abilify (aripiprazole). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abilify>

¹⁵⁶ Crosby LD, Kalanidhi S, Bonilla A, Subramanian A, Ballon JS, Bonilla H. Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. *J Transl Med*. 2021 Feb 3;19(1):50. doi: 10.1186/s12967-021-02721-9. Erratum in: *J Transl Med*. 2021 May 21;19(1):217. doi: 10.1186/s12967-021-02875-6. PMID: 33536023; PMCID: PMC7860172.

¹⁵⁷ The ME Association. ME Association Statement: Aripiprazole (Abilify) & ME/CFS. 25 May 2021. <https://meassociation.org.uk/2021/05/me-association-statement-aripiprazole-abilify-me-cfs/>

¹⁵⁸ Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):681-90. doi: 10.1001/archpsyc.60.7.681. PMID: 12860772.

¹⁵⁹ Farmacotherapeutisch Kompas. Aripiprazol. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/aripiprazol>

¹⁶⁰ Geneesmiddeleninformatiebank. Aripiprazol. <https://tinyurl.com/3hv2334k>

Beschikbare doseringen in tabletvorm variëren van 5mg tot 30mg. Aripiprazol wordt volledig vergoed voor de geregistreerde indicaties. Echter, gebruik voor ME/CVS is niet geregistreerd.

Diverse praktijkdeskundigen bevestigen dat aripiprazol in Nederland soms wordt voorgeschreven aan ME/CVS patiënten, met name tegen klachten als hersenmist en overprikkeling.

Tot nu toe is slechts één klinische studie uitgevoerd naar de toepassing van aripiprazol bij ME/CVS. Deze studie liet zeer positieve resultaten zien, maar betreft een ongecontroleerd, retrospectief onderzoek. Studies van hoge kwaliteit ontbreken nog. In het VK wordt gebruik daarom vooralsnog afgeraden.

Gezien het feit dat aripiprazol in Nederland wel wordt voorgeschreven aan ME/CVS patiënten, is het ontbreken van hoogwaardige klinische studies opvallend. Er is nog onvoldoende inzicht in voor welke groep patiënten dit effectief kan zijn of wat de risico's van het gebruik zijn. Het onderzoek uit de VS lijkt vooralsnog niet te zijn voortgezet. Hier ligt dus potentieel een kans voor Nederlandse artsen en onderzoekers om een stevigere wetenschappelijke onderbouwing voor deze toepassing te zoeken.

3.2.3 Ketamine

Ketamine werd ontwikkeld in de jaren zestig als verdovingsmiddel voor anesthesie, bekend om zijn vermogen om ademhaling en luchtwegreflexen te behouden terwijl het diepe slaap en pijnstilling veroorzaakt. Vanwege bijwerkingen en de ontwikkeling van nieuwe anesthetica raakte het echter in onbruik.¹⁶¹ In de afgelopen twee decennia is het teruggekeerd in de geneeskunde als snelwerkende behandeling voor therapieresistente depressie vanwege een snelle werking en effect op neurotransmitters en neuroplasticiteit.¹⁶² Het effect op vermoeidheid is onlangs ook onderzocht in diverse neurologische contexten.

Ketamine werkt door het blokkeren van de NMDA-receptor in de hersenen. Hierdoor komt er meer glutamaat vrij, wat andere receptoren activeert en processen op gang brengt die de verbindingen tussen hersencellen versterken.¹⁶³ Dit helpt om de hersenen beter te laten reageren en zich aan te passen. Daarnaast is in dieronderzoek gezien dat lage doses ketamine de hoeveelheid ontstekingsstoffen (interleukines) in de hersenen verminderen, wat mogelijk helpt bij vermoeidheid die samenhangt met neuroinflammatie.¹⁶⁴ Dit laatste maakt ketamine interessant als mogelijke behandeling bij ME/CVS.

Hoewel er nog geen gerandomiseerde studies zijn naar toepassing van ketamine specifiek bij ME/CVS, is er wel al onderzoek naar de effecten op vermoeidheid bij andere aandoeningen. Zo bleek in een analyse van data uit twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met bipolaire depressie een lage dosis ketamine (0,5 mg/kg intraveneus) binnen

¹⁶¹ Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*. 1998 Nov;87(5):1186-93. doi: 10.1097/00000539-199811000-00039. PMID: 9806706.

¹⁶² Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Ketamine treatment for depression: a review. *Discov Ment Health*. 2022;2(1):9. doi: 10.1007/s44192-022-00012-3. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35509843; PMCID: PMC9010394.

¹⁶³ Lullau APM, Haga EMW, Ronold EH, Dwyer GE. Antidepressant mechanisms of ketamine: a review of actions with relevance to treatment-resistance and neuroprogression. *Front Neurosci*. 2023 Aug 8;17:1223145. doi: 10.3389/fnins.2023.1223145. PMID: 37614344; PMCID: PMC10442706.

¹⁶⁴ Jóźwiak-Bębenista M, Sokołowska P, Wiktorowska-Owczarek A, Kowalczyk E, Sienkiewicz M. Ketamine - A New Antidepressant Drug with Anti-Inflammatory Properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024 Jan 2;388(1):134-144. doi: 10.1124/jpet.123.001823. PMID: 37977808.

24 uur te zorgen voor een duidelijke vermindering van vermoeidheid, ten opzichte van placebo.¹⁶⁵ Deze verbetering hield bij sommige deelnemers tot vier weken aan. Ook bij multiple sclerose wordt onderzoek verricht. Een pilotstudie uit 2021 aan de John Hopkins University in de VS (ClinicalTrials.gov NCT03500289) toonde aan dat bij 18 MS-patiënten eenmalige infusie met lage dosis ketamine (0,5 mg/kg) goed werd verdragen en na vier weken leidde tot een statistisch significante daling in vermoeidheidsscores, ondanks dat scores voor dagelijkse vermoeidheidsintensiteit na zeven dagen onveranderd bleven.^{166,167} In vervolg hierop loopt er momenteel een fase II-studie (INKLING-MS, ClinicalTrials.gov NCT05378100) met laaggedoseerde ketamine-infusies versus actief placebo (midazolam), gericht op verbetering van vermoeidheid bij MS-patiënten.¹⁶⁸ Deze studie wordt naar verwachting begin 2026 afgerond.

Een relatief actief veld van onderzoek is de toepassing van ketamine bij fibromyalgie.^{169,170,171} Zo onderzoeken in Nederland de universiteiten van Leiden en Amsterdam momenteel of herhaalde behandelingen met esketamine, de medicinale variant van ketamine, beter werken tegen pijngevoeligheid dan placebo bij patiënten met fibromyalgie en ME/CVS patiënten met fibromyalgische pijn (NL-OMON54449).¹⁷² Al deze onderzoeken richten zich met name op de potentiële pijnstillende werking van ketamine maar gaan niet in op de eventuele effecten op vermoeidheid.

Ondanks de afwezigheid van klinische onderzoeksdata omtrent de effectiviteit van ketamine bij ME/CVS, zijn er wel al anekdotische ervaringen met het off-label gebruik voor deze toepassing. Zo biedt een kliniek in de Verenigde Staten behandeling aan met intraveneuze ketamine. Zij rapporteren hierbij verbetering van energie, concentratie en afname van pijn bij een aanzienlijk deel van hun ME/CVS-patiënten.¹⁷³

Bij sub-anesthetische doses van ketamine kunnen klachten van dissociatie, verwarring, hallucinaties, duizeligheid, hypertensie en misselijkheid optreden. Deze effecten verdwijnen

¹⁶⁵ Saligan LN, Luckenbaugh DA, Slonena EE, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr. An assessment of the anti-fatigue effects of ketamine from a double-blind, placebo-controlled, crossover study in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016 Apr;194:115-9. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.009. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26807672; PMCID: PMC4769920.

¹⁶⁶ Fitzgerald KC, Morris B, Soroosh A, Balshi A, Maher D, Kaplin A, Nourbakhsh B. Pilot randomized active-placebo-controlled trial of low-dose ketamine for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. 2021 May;27(6):942-953. doi: 10.1177/1352458520936226. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633662; PMCID: PMC7790846.

¹⁶⁷ ClinicalTrials.gov. Ketamine for Treatment of MS fatigue. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500289>

¹⁶⁸ Ghajarzadeh M, Roman S, Vega L, Nourbakhsh B. Low-dose ketamine infusion for the treatment of multiple sclerosis fatigue (INKLING-MS): Study protocol for a randomized, double-blind, active placebo-controlled phase II trial. *Contemp Clin Trials*. 2023 Mar;126:107106. doi: 10.1016/j.cct.2023.107106. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36738917.

¹⁶⁹ Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, Mooren R, Dahan A, Sarton E. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2011 Oct;15(9):942-9. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.03.008. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482474.

¹⁷⁰ de Carvalho JF, de Sena EP. Ketamine in fibromyalgia: a systematic review. *Adv Rheumatol*. 2024 Jul 29;64(1):54. doi: 10.1186/s42358-024-00393-9. PMID: 39075628.

¹⁷¹ Javorcikova Z, Dangoisse M, Nikis S, Lechat JP, Gillain A, Fils JF, Van der Linden P. The place of S-ketamine in fibromyalgia treatment (ESKEFIB): study protocol for a prospective, single-center, double-blind, randomized, parallel-group, dose-escalation controlled trial. *Trials*. 2021 Nov 27;22(1):853. doi: 10.1186/s13063-021-05814-4. PMID: 34838114; PMCID: PMC8627027.

¹⁷² Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Esketamine tegen fibromyalgie pijn. https://vermoeidheidkliniek.nl/wp-content/uploads/2023/07/E1.-patient-information-form-PIF_with-IC-versie-06-amendement-12-04-2023.pdf

¹⁷³ Clarus Health. IV Ketamine. <https://www.clarus-health.com/iv-ketamine>

meestal binnen uren na toediening.¹⁷⁴ Langdurig of frequent gebruik kan leiden tot hevige bijwerkingen zoals blaasproblemen, leverfunctiestoornissen en afhankelijkheidsrisico's. Ketamine wordt ook voor recreatieve doeleinden gebruikt, waar het een verslavingsrisico kent.¹⁷⁵ Dit betreft echter vaak andere doseringen en formuleringen dan die in de medische context worden gebruikt.

In Nederland is intraveneus ketamine beschikbaar als anestheticum in ziekenhuizen en klinieken; voor off-label gebruik bij depressie of chronische vermoeidheid wordt het niet vergoed. Via de subsidieregeling *Veelbelovende zorg* is in 2020 een 5-jarig onderzoek gestart naar esketamine in de vorm van een drank voor behandeling van patiënten met ernstige, niet-psychotische, behandelingsresistente depressie. Op basis van de gegevens uit dit onderzoek zal het Zorginstituut besluiten of orale esketamine uit het basispakket kan worden vergoed.¹⁷⁶ Esketamine (Spravato®) voor nasale toediening via neusspray is recent al geregistreerd voor therapieresistente depressie en wordt voor deze indicatie vergoed.¹⁷⁷ Toepassing bij aandoeningen buiten deze indicatie, zoals ME/CVS, wordt in principe niet vergoed.

Praktijkdeskundigen geven aan dat intraveneus ketamine in Nederland soms gebruikt wordt bij, onder andere, pijn-poliklinieken ter verlichting van fibromyalgische pijnklachten en hierbij goed werkzaam kan zijn.

Een pilotstudie naar toepassing van intraveneus ketamine bij MS-patiënten liet positieve effecten zien op vermoeidheidsklachten. Er lopen momenteel nog studies naar toepassing bij zowel MS als fibromyalgie, waarbij de effecten op vermoeidheid en pijn worden onderzocht. Alhoewel er tot nog toe geen klinische onderzoeken zijn gedaan specifiek bij ME/CVS, zijn er wel anekdotische aanwijzingen dat ketamine ook bij deze groep patiënten verlichting van klachten kan geven.

De intraveneuze toedieningsvorm maakt deze behandeling minder toegankelijk voor bedlegerige patiënten. Er lijkt nog geen onderzoek gedaan te zijn naar andere (orale of nasale) toedieningsvormen van ketamine bij vermoeidheids- of pijnklachten.

Alhoewel de resultaten uit de pilotstudie bij MS bemoedigend zijn, kunnen hieruit geen conclusies worden getrokken over de mogelijke toepassing bij ME/CVS. Het lijkt daarom zinvol om eerst de resultaten uit de al lopende studies af te wachten, ook al zijn deze gericht op andere aandoeningen. Indien de resultaten hiervan positief zijn kan dit aanleiding geven tot verder onderzoek bij ME/CVS.

¹⁷⁴ Hovda N, Gerrish W, Frizzell W, Shackelford R. A systematic review of the incidence of medical serious adverse events in sub-anesthetic ketamine treatment of psychiatric disorders. *J Affect Disord.* 2024 Jan 15;345:262-271. doi: 10.1016/j.jad.2023.10.120. Epub 2023 Oct 22. PMID: 37875227.

¹⁷⁵ Trimbos Instituut. Ketamine: wat je moet weten. <https://www.drugsinfo.nl/ketamine/wat-je-moet-weten-over-ketamine/>

¹⁷⁶ Zorginstituut Nederland. Veelbelovende zorg – Orale esketamine bij patiënten met ernstige, niet-psychotische behandelingsresistente depressie. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/psychische-aandoeningen/veelbelovende-zorg-orale-esketamine-bij-patienten-met-ernstige-depressie>

¹⁷⁷ Farmacotherapeutisch Kompas. Esketamine (nasaal). https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/esketamine_nasaal

3.2.4 Low-dose amisulpride

Amisulpride (Solian®) is sinds 1996 op de markt voor de behandeling van psychoses.^{178,179} Bij hogere doseringen blokkeert het bepaalde dopamine-receptoren in de hersenen, maar bij lage doseringen ($\leq 10\text{mg/kg}$) zorgt het er juist ervoor dat er meer dopamine vrijkomt, wat zorgt voor meer energie, motivatie en een verbeterde stemming.^{180,181} Hierdoor wordt amisulpride in lage doseringen ook wel gebruikt bij mensen met langdurige vermoeidheidsklachten of somberheid, zonder dat ze een psychose hebben.

Voor ME/CVS is één kleine studie uit 2011 beschikbaar waarin lage doseringen amisulpride (50 mg per dag) werden vergeleken met fluoxetine, een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI). In deze niet-geblindeerde studie kregen 40 mensen met een diagnose van ME/CVS, die géén depressie hadden, gedurende 12 weken één van beide middelen.¹⁸² De groep die amisulpride kreeg rapporteerde duidelijk meer verbetering in vermoeidheid en lichamelijk functioneren dan de fluoxetine-groep. De meeste mensen verdroegen het middel goed en er werden weinig bijwerkingen gemeld. Er zijn sindsdien geen nieuwe onderzoeken naar effectiviteit van lage doseringen amisulpride bij ME/CVS gepubliceerd.

Amisulpride is eveneens onderzocht als potentiële behandeling bij pijn, in een ongecontroleerde studie onder 40 fibromyalgie patiënten.¹⁸³ De gebruikte doseringen liepen op vanaf 25mg per dag. Hier werd geen statistisch significante verbetering gevonden. Daarnaast ervoeren 28% van de patiënten dusdanig negatieve bijwerkingen dat zij zich uit de studie terugtrokken.

In standaarddoseringen, zoals gebruikt bij behandeling van psychoses, kent amisulpride diverse bijwerkingen. De meest voorkomende zijn bewegingsverschijnselen (bijvoorbeeld stijfheid of beven) en slaperigheid, gewichtstoename en hormonale effecten.¹⁸⁴ Zeldzaam maar ernstig zijn hart- en bloedstoornissen. In lage doseringen geeft amisulpride over het algemeen weinig bijwerkingen.¹⁸¹

In Nederland is amisulpride in verschillende generieke vormen te verkrijgen in tabletten van 50, 100, 200 en 400mg.¹⁸⁵ Het wordt vergoed als behandeling bij schizofrenie. Gebruik bij ME/CVS

¹⁷⁸ European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products. Active substance: amisulpride. 31 August 2023. EMA/376318/2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/amisulpride-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa-00000167-202301_en.pdf

¹⁷⁹ Amisulpride is alleen in Europa op de markt gebracht waarbij autorisatie verloopt via nationale procedures. Het is beschikbaar in een groot aantal EU-lidstaten, waaronder Nederland. Een speciale intraveneuze vorm (Barhemsys®) is sinds 2020 in de VS beschikbaar als middel voor preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

¹⁸⁰ Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Jan;280(1):83-97. PMID: 8996185.

¹⁸¹ McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(13):933-56. doi: 10.2165/00023210-200418130-00007. PMID: 15521794.

¹⁸² Pardini M, Guida S, Primavera A, Krueger F, Cocito L, Gialloreti LE. Amisulpride vs. fluoxetine treatment of chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Mar;21(3):282-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.10.008. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21112746.

¹⁸³ Rico-Villademoros F, Rodriguez-Lopez CM, Morillas-Arques P, Vilchez JS, Hidalgo J, Calandre EP. Amisulpride in the treatment of fibromyalgia: an uncontrolled study. *Clin Rheumatol*. 2012 Sep;31(9):1371-5. doi: 10.1007/s10067-012-2012-6. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22664828.

¹⁸⁴ Farmacotherapeutisch Kompas. Amisulpride. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amisulpride>

¹⁸⁵ Geneesmiddeleninformatiebank. Amisulpride. <https://tinyurl.com/59uua5vt>

zou daarentegen vallen onder "off-label" voorschrijven en wordt niet automatisch vergoed. Bevraagde praktijkdeskundigen waren allen onbekend met amisulpride en gaven dan ook aan dit nooit te hebben voorgeschreven aan ME/CVS patiënten.

Ondanks de theoretische onderbouwing voor gebruik van lage doseringen amisulpride bij ME/CVS, is deze toepassing nauwelijks onderzocht. Eén kleinschalige studie vond weliswaar een significante verbetering in functioneren, maar deze studie was van lage kwaliteit. Het is onbekend waarom deze studie niet verder is opgevolgd. Toepassing bij fibromyalgie liet geen duidelijke verbetering zien van pijnklachten.

In Nederland hebben de beperkte onderzoeksresultaten die er bestaan voor toediening van lage doseringen amisulpride vooralsnog niet geleid tot toepassing in de praktijk bij ME/CVS patiënten. Bevraagde deskundigen spreken ook geen behoefte uit aan verder onderzoek om registratie of vergoeding te ondersteunen.

3.3 Metabole/mitochondriale modulatie

3.3.1 Oxaloacetate

Oxaloacetaat (anhydrous enol-oxaloacetate, AEO) speelt een belangrijke rol in de energieproductie in de cellen. Het is essentieel voor het starten van de citroenzuurcyclus en de efficiënte aanmaak van ATP. Bij een tekort schakelen cellen mogelijk over op minder efficiënte 'glycolyse', wat leidt tot minder energie en meer vermoeidheid. Onderzoek heeft aangetoond dat de hoeveelheid oxaloacetaat in het bloed van mensen met ME/CVS vaak aanzienlijk lager is dan bij gezonde personen. Door de toevoer van extra oxaloacetaat kan het metabolisme mogelijk weer in balans komen.

In een kleinschalige, open-label studie in de VS (ClinicalTrials.gov NCT04592354) gepubliceerd in 2022 kregen ME/CVS-patiënten (Fukuda criteria) en mensen met post-COVID gedurende zes weken dagelijks verschillende doseringen van oxaloacetaat (tot drie doseringen van 1000 mg per dag).^{186,187} Onder de 76 deelnemers met ME/CVS werd een gemiddelde vermindering van fysieke en mentale vermoeidheid gemeld van 23-28%, met duidelijke verbetering naarmate de dosis hoger was. Deze verbeteringen werden beoordeeld als statistisch significant. Ook waren ze aanmerkelijk groter dan de gemiddelde verbetering van ongeveer 6% die eerder met placebo werd gezien.¹⁸⁸

Vervolgens werd van 2022 tot 2024 een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd door het Bateman Horne Center (ClinicalTrials.gov

¹⁸⁶ Cash A, Kaufman DL. Oxaloacetate treatment for mental and physical fatigue in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and long-COVID fatigue patients: a non-randomized controlled clinical trial. J Transl Med. (2022) 20:295. DOI: 10.1186/s12967-022-03488-3.

¹⁸⁷ Deze studie is in oktober 2023 door de editor van the Journal of Translational Medicine voorzien van de volgende waarschuwing: "Lezers worden erop gewezen dat er zorgen zijn geuit over de methodologie en rapportage van deze klinische studie en een onvolledige verklaring van concurrerende belangen, die momenteel worden onderzocht door de hoofdredacteur. Verdere redactionele actie zal indien nodig worden ondernomen zodra het onderzoek naar de zorgen is afgerond en alle partijen de kans hebben gekregen om volledig te reageren." (Vertaald uit het Engels)

¹⁸⁸ Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. Psychosom Med. 2005 Mar-Apr;67(2):301-13. doi: 10.1097/01.psy.0000156969.76986.e0. PMID: 15784798.

NCT05273372), een centrum in de VS dat is gespecialiseerd in ME/CVS, post-COVID en fibromyalgie.^{189,190} Hier ontvingen 82 patiënten met een diagnose van milde tot matige ME/CVS gedurende drie maanden dagelijks 2000 mg oxaloacetaat of placebo. De interventiegroep ervoer een gemiddelde vermoeidheidsvermindering van 27–32 %, terwijl de placebogroep geen statistisch significante verbetering vertoonde. Ongeveer 40 % van de deelnemers in de oxaloacetaatgroep ervoer zelfs een vermoeidheidsreductie van 63 %. De resultaten vertoonden grote variatie binnen de behandelde groep.¹⁹¹ De behandeling bleek goed verdraagbaar, zonder ernstige bijwerkingen. De onderzoekers volgden zowel mentale als fysieke componenten van vermoeidheid en beoordeelden ook kwaliteit van leven, dagelijkse activiteitsniveaus en andere symptomen. Extra metabolische analyses worden uitgevoerd om te begrijpen hoe oxaloacetaat helpt, bijvoorbeeld door de mitochondriale energieproductie te verbeteren of de afvoer van vermoeidheidsbevorderende bijproducten te stimuleren.¹⁹² Identificatie van biomarkeranalyses kan mogelijk licht werpen op welke patiënten het meeste baat zullen hebben. De resultaten van deze analyses zijn nog niet beschikbaar.

Oxaloacetaat wordt in sommige landen verkocht als 'medical food', een voedingsmiddel dat onder medisch toezicht wordt gebruikt om specifieke gezondheidsproblemen aan te pakken. In Nederland is het niet geregistreerd als geneesmiddel en is het vrij verkrijgbaar bij de drogist of online. De doseringen zijn vergelijkbaar met wat in klinische studies is gebruikt. Doordat het geen geregistreerd geneesmiddel betreft, wordt het niet vergoed vanuit de basisverzekering.

Praktijkdeskundigen zijn verdeeld over de werkzaamheid van oxaloacetaat bij ME/CVS patiënten. De meerderheid is niet overtuigd en heeft in de praktijk geen goede resultaten gezien. Eén deskundige merkt echter op dat, alhoewel het voor de meeste patiënten niets doet, het bij een kleine subgroep een zeer groot verschil maakt en de kwaliteit van leven enorm heeft verhoogd. Het is echter onduidelijk welke subgroep dit is, waardoor het moeilijk is voor klinici om te weten welke patiënten hierbij baat kunnen hebben. Er wordt aangegeven dat artsen het ook niet mogen voorschrijven en dat gebruik op eigen initiatief en onder eigen verantwoordelijkheid is van de patiënt. Meerdere deskundigen merken ook op dat oxaloacetaat, ondanks dat het geen geregistreerd medicijn betreft, relatief duur is. Zonder goede onderzoeksdata zullen verzekeraars dit in het algemeen niet vergoeden. Hierdoor kan de betaalbaarheid een drempel vormen tot gebruik.

Zowel uit onderzoeksdata, als uit praktijkervaringen, lijkt oxaloacetaat een potentieel zeer interessante behandeling voor een subgroep van patiënten. Welke subgroep dit betreft is echter nog onduidelijk. Momenteel loopt onderzoek aan het Bateman Horne Centre dat hier wellicht meer duidelijkheid in kan verstrekken. Indien goede biomarkers kunnen worden geïdentificeerd, kan dit aanleiding geven tot gericht onderzoek bij patiënten waarbij deze biomarker(s) aanwezig is/zijn.

¹⁸⁹ Cash A, Vernon SD, Rond C, Bateman L, Abbaszadeh S, Bell J, Yellman B, Kaufman DL. RESTORE ME: a RCT of oxaloacetate for improving fatigue in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Neurol*. 2024 Nov 27;15:1483876. doi: 10.3389/fneur.2024.1483876. PMID: 39664752; PMCID: PMC11632837.

¹⁹⁰ RESTORE ME—RCT of oxaloacetate on improving fatigue in ME/CFS. Centerwatch. <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/NCT05273372/restore-me-rct-of-oxaloacetate-on-improving-fatigue-in-me-cfs>

¹⁹¹ Johnson C. RESTORE ME? Oxaloacetate scores in randomized controlled ME/CFS trial. *HealthRising*. 2024. <https://www.healthrising.org/blog/2024/12/17/oxaloacetate-chronic-fatigue-syndrome-trial/>

Verder onderzoek kan van belang zijn voor opname in behandelrichtlijnen en vergoeding door verzekeraars. Daarmee zou deze behandeling toegankelijker worden voor patiënten waarvoor de hoge kosten momenteel een te grote barrière vormen.

Concluderend kan gericht onderzoek naar toepassing van oxaloacetaat bij ME/CVS zeker waardevol zijn. Echter, idealiter wordt dit onderzoek gericht op een subset van patiënten op basis van biomarkers. De resultaten uit lopend onderzoek zouden ook kunnen worden afgewacht.

3.3.2 Carnitine

Carnitine is een stof die van nature voorkomt in het lichaam en een belangrijke rol speelt bij de energieproductie. De bekendste vorm is L-carnitine (levocarnitine), die betrokken is bij het transport van vetzuren naar de mitochondriën, de energiefabrieken van de cel. Binnen de familie van carnitineverbindingen bestaan acylcarnitines, waarbij een vetzuur aan carnitine gebonden is, en afgeleiden zoals acetyl-L-carnitine (ALC) en propionyl-L-carnitine (PLC). Deze varianten verschillen in chemische structuur en daarmee ook in werking. ALC kan makkelijker de bloed-hersenbarrière passeren en wordt vooral onderzocht vanwege mogelijke effecten op mentale vermoeidheid. PLC heeft juist een sterkere werking in spierweefsels en het vaatstelsel, en lijkt eerder effect te hebben op lichamelijke vermoeidheid.

Er zijn verschillende studies uitgevoerd naar de carnitinespiegels bij mensen met ME/CVS. In een recente meta-analyse, gebaseerd op zeven studies met in totaal meer dan 400 patiënten, werd vastgesteld dat het niveau van acylcarnitines in het bloed flink lager lag dan bij gezonde controlepersonen.¹⁹³ Dit zou kunnen wijzen op een verminderde vetzuuroxidatie of een storing in het energiemetabolisme. Enkele van de in deze analyse meegenomen onderzoeken vonden echter geen afwijkingen in de totale hoeveelheid L-carnitine of vrij carnitine in het bloed van ME/CVS patiënten, wat suggereert dat mogelijke afwijkingen zich beperken tot specifieke vormen zoals acylcarnitines.

In aanvulling op deze biochemische bevindingen zijn er ook enkele kleinschalige klinische studies uitgevoerd naar het gebruik van carnitinesupplementen bij ME/CVS. In een cross-over studie uit 1997 in de VS kregen 30 mensen met een diagnose van ME/CVS (Holmes/Fukuda criteria, als ook de Australische en Britse definities voor CVS¹⁹⁴) afwisselend twee verschillende middelen: L-carnitine en amantadine.¹⁹⁵ Elke behandeling duurde acht weken, met twee weken pauze ertussen. De helft begon met L-carnitine, de andere helft met amantadine. Bij L-carnitine werd op 12 van de 18 onderzochte parameters, waaronder fysieke en mentale vermoeidheid, een significante klinische verbetering gezien. L-carnitine werd, in tegenstelling tot amantadine, goed verdragen.

¹⁹³ Jinushi R, Masuda S, Tanisaka Y, Nishiguchi S, Shionoya K, Sato R, Sugimoto K, Shin T, Shiomi R, Fujita A, Mizuide M, Ryozaawa S. Comparison of serum acylcarnitine levels in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2023 Jun 19;21(1):398. doi: 10.1186/s12967-023-04226-z. PMID: 37337273; PMCID: PMC10280864.

¹⁹⁴ In deze studie is de term "chronic fatigue syndrome" gehanteerd. Echter, voor consistentie is binnen dit rapport uitsluitend de term "ME/CVS" gebruikt, ook indien deze afwijkt van de terminologie in de studies waaraan gerefereerd wordt.

¹⁹⁵ Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of Chronic Fatigue Syndrome. Neuropsychobiology. 1997;35(1):16-23. doi: 10.1159/000119325. PMID: 9018019.

In een open-label studie, uitgevoerd in 2004 bij een kliniek in Amsterdam, kregen deelnemers gedurende 24 weken ALC, PLC of een combinatie van beide.¹⁹⁶ Deelnemers die ALC kregen rapporteerden vooral een afname van mentale vermoeidheid, terwijl PLC eerder leidde tot verbetering van lichamelijke vermoeidheid. Twee weken na de behandeling namen vermoeidheidsklachten weer toe. Uit recente observaties rapporteert deze kliniek bij 69% van patiënten minder pijn, beter herstel en helder denken na behandeling met L-carnitine.¹⁹⁷

In Nederland zijn verschillende vormen van carnitine vrij verkrijgbaar als voedingssupplement. L-carnitine wordt als geneesmiddel voorgeschreven onder de naam Carnitene® in tabletten van 330mg, als drank of als oplossing voor injectie. Het is geregistreerd voor behandeling van, onder meer, aangeboren carnitinedeficiëntie. Voor de tabletvorm bestaat sinds 2022 een regeling voor terugbetaling van de eigen bijdrage.¹⁹⁸

Evenals bij oxaloacetaat, zijn praktijkdeskundigen verdeeld in hun mening over de effectiviteit van carnitine bij ME/CVS patiënten. Sommigen rapporteren hier jarenlange en goede ervaring mee te hebben, maar een ander is niet overtuigd en ziet vooral een commercieel belang. Er wordt geconstateerd dat carnitine wellicht voor een subset van patiënten effectief is en dat verder onderzoek hiernaar zinvol kan zijn.

Uit biomedisch onderzoek komt naar voren dat carnitinewaarden bij ME/CVS patiënten verlaagd zijn, wat kan duiden op een verstoring van de energiehuishouding. Experimentele studies en praktijkobservaties suggereren dat gebruik van carnitines verlichting kan geven bij zowel mentale als fysieke vermoeidheid. Deze studies zijn echter kleinschalig en niet placebo-gecontroleerd, waardoor hieraan geen sterke conclusies mogen worden verbonden. Onderzoek naar biomarkers voor identificatie van welke subset patiënten effect mag verwachten van carnitine-suppletie ontbreekt nog.

Eventueel vervolgonderzoek naar gebruik van carnitines bij ME/CVS zou in eerste instantie gericht moeten zijn op het betere stratificeren van patiënten op basis van biomarkers.

3.3.3 Vitamine C

Vitamine C (ascorbinezuur) helpt als antioxidant bij de neutralisatie van schadelijke stoffen (vrije radicalen) en is betrokken bij het energiemetabolisme. Er zijn aanwijzingen dat bij ME/CVS een verhoogde oxidatieve stress—zoals een overmatige productie van vrije radicalen— kan bijdragen aan vermoeidheid en cognitieve klachten.^{199,200} Hierdoor zou vitamine C (in hoge doseringen) verlichting kunnen bieden bij dergelijke symptomen. In een review uit 2019 wordt gesteld dat tekorten aan bepaalde voedingsstoffen, waaronder vitamine C, van invloed

¹⁹⁶ Vermeulen RC, Scholte HR. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*. 2004 Mar-Apr;66(2):276-282. DOI: 10.1097/01.psy.0000116249.60477.e9. PMID: 15039515.

¹⁹⁷ CVS ME Medisch Centrum. Behandelresultaten van het CVS/ME Medisch Centrum 2021 tot medio 2022. <https://cvsmemc.nl/wordpress/?p=1991>

¹⁹⁸ Alfasisigma. Carnitine® tabletten. Ondersteuning voor de patiënt. <https://mecvs.nl/wp-content/uploads/2023/04/Terugbetalingskaartje.pdf>

¹⁹⁹ Kennedy G, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJ. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radic Biol Med*. 2005 Sep 1;39(5):584-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020. PMID: 16085177.

²⁰⁰ Walker MOM, Hall KH, Peppercorn K, Tate, WP. The significance of oxidative stress in the pathophysiology of Long-COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Medical Research Archives*, [S.l.], v. 10, n. 9, sep. 2022. ISSN 2375-1924.. doi: <https://doi.org/10.18103/mra.v10i9.3050>.

kunnen zijn op de ernst van ME/CVS symptomen en dat aanvulling hiermee wellicht een gunstig effect kan hebben.²⁰¹

Wetenschappelijk is het effect van vitamine C op ME/CVS of andere aandoeningen waarbij vermoeidheid optreedt echter nog maar beperkt onderzocht. Een recente systematische review onderzocht de effecten van hoge dosis intraveneuze vitamine C (meestal $\geq 7,5$ –20 g per infuus) bij postvirale vermoeidheid, waaronder post-COVID, en vond in negen studies met in totaal 720 deelnemers dat vermoeidheid aanzienlijk afnam in drie van de vier gecontroleerde onderzoeken, en in vier van de vijf observatiestudies na de behandeling.²⁰² Dezelfde auteurs hadden eerder al onderzoek gedaan naar de effecten van intraveneuze vitamine C (7,5 g per infuus) op kwaliteit van leven, waaronder vermoeidheid, bij 53 borstkankerpatiënten.²⁰³ Er werd gevonden dat patiënten die, naast standaardbehandeling met chemotherapie, ook intraveneus vitamine C kregen minder klachten ervoeren en minder vermoeid waren. De behandeling werd goed verdragen. Ook een beknopt review uit 2014 vond, op basis van analyse van zeven onderzoeken, positieve effecten maar merkte tegelijkertijd op dat de onderzoeken belangrijke tekortkomingen kenden, waaronder het ontbreken van placebogroepen en het ontbreken van informatie over vitamine C niveaus vóór de start van de interventie.²⁰⁴ Een systematische review uit 2021 vergeleek de effecten van orale en intraveneuze toediening van vitamine C bij patiënten met diverse vormen van kanker (in combinatie met tumortherapie).²⁰⁵ Geconcludeerd werd dat orale vitamine C geen effect lijkt te hebben, terwijl de resultaten bij intraveneuze vitamine C meer gemengd waren. Er werd echter ook hier geen statistisch significant effect op chronische vermoeidheid gevonden.

In de richtlijn van de Nederlandse Federatie Medisch Specialisten voor dieetinterventies en supplementen bij ME/CVS wordt aangegeven dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om het gebruik van supplementen zoals vitamine C te adviseren.²⁰⁶ Ondanks het gebrek aan klinische data, lijkt het erop dat gebruik van vitamine C supplementen onder ME/CVS patiënten veel voorkomt. In 2021 werden resultaten gepubliceerd van een studie uit Australië onder 24 ME/CVS patiënten (International Consensus Criteria) waarin deelnemers werden bevraagd over hun gebruik van supplementen.²⁰⁷ Een aanzienlijk gedeelte van de deelnemers

²⁰¹ Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:1000-1007. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.076. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30551349.

²⁰² Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long-COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients.* 2021 Mar 31;13(4):1154. doi: 10.3390/nu13041154. PMID: 33807280; PMCID: PMC8066596.

²⁰³ Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo.* 2011 Nov-Dec;25(6):983-90. PMID: 22021693.

²⁰⁴ Carr AC, Vissers MC, Cook JS. The effect of intravenous vitamin C on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life. *Front Oncol.* 2014 Oct 16;4:283. doi: 10.3389/fonc.2014.00283. PMID: 25360419; PMCID: PMC4199254.

²⁰⁵ Hoppe C, Freuding M, Büntzel J, Münstedt K, Hübner J. Clinical efficacy and safety of oral and intravenous vitamin C use in patients with malignant diseases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Oct;147(10):3025-3042. doi: 10.1007/s00432-021-03759-4. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34402972; PMCID: PMC8397678.

²⁰⁶ Federatie Medisch Specialisten. Chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). Dieetinterventies en supplementen bij CVS. 1 februari 2023. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/chronisch_vermoeidheidssyndroom_cvs/dieetinterventies_en_supplementen_bij_cvs.html

²⁰⁷ Weigel B, Eaton-Fitch N, Passmore R, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A preliminary investigation of nutritional intake and supplement use in Australians with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and

gebruikte supplementen, waaronder vitamine C of multivitaminen (die over het algemeen ook vitamine C bevatten). Alhoewel de studie geen data bevatte over de gebruikte doseringen of toedieningsvormen is het aannemelijk dat het orale vitamine C betreft.

Vitamine C wordt over het algemeen goed verdragen. Orale doseringen tot 1,5 gram per dag zijn veilig voor de meeste mensen.²⁰⁸ Hogere doseringen kunnen maagklachten of diarree veroorzaken. Bij langdurig gebruik van hoge doses, vooral intraveneus, bestaat het risico op vorming van nierstenen, met name bij mensen met een verminderde nierfunctie.

In Nederland is vitamine C in verschillende orale vormen (tablet, bruistablet, drank) vrij verkrijgbaar als supplement.²⁰⁹ Intraveneuze toediening van vitamine C wordt tegenwoordig bij vele privéklinieken aangeboden. Dit valt buiten het basispakket. Er is geen informatie beschikbaar specifiek over het gebruik van intraveneuze vitamine C onder ME/CVS patiënten in Nederland, noch binnen de reguliere zorg noch daarbuiten.

Geïnterviewde praktijkdeskundigen zijn niet overtuigd van de effectiviteit van vitamine C bij ME/CVS, al wordt gesteld dat het bij sommige patiënten enige verlichting kan geven van PEM klachten.

Er zijn meerdere onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van vitamine C in hoge doseringen, bij zowel orale als intraveneuze toepassing, bij de behandeling van vermoeidheidsklachten bij patiënten met postvirale aandoeningen en vormen van kanker. Intraveneuze toediening leidde bij beide groepen tot afname van vermoeidheidsklachten, al zijn de resultaten gemend. Er is vooralsnog geen specifiek onderzoek verricht bij ME/CVS patiënten, ondanks het feit dat gebruik van orale vitamine C supplementen bij deze doelgroep gebruikelijk lijkt te zijn.

Doordat intraveneuze vitamine C behandelingen momenteel op grote schaal aangeboden worden buiten de reguliere zorg is het moeilijk gegevens te verzamelen over eventueel gebruik door ME/CVS patiënten.

De positieve resultaten uit studies bij post-COVID patiënten zijn interessant en geven enige steun voor de mogelijkheid van verder onderzoek naar toepassing bij ME/CVS. Dit betreft dan echter wel hoge doseringen en intraveneuze toediening, wat de toegankelijkheid van de behandeling beperkt. Gezien deze beperking en de matige praktijkervaringen lijkt er momenteel weinig behoefte te bestaan aan grootschalig klinisch onderzoek in deze richting.

3.4 Autonome / cardiovasculaire modulatie

3.4.1 Ivabradine

Ivabradine (Procoralan®) is een hartslagverlagend medicijn dat begin jaren 2000 is ontwikkeld. Het werd in 2005 door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van chronische stabiele angina pectoris en in 2012 ook voor de behandeling van chronisch hartfalen in patiënten met

the implications on health-related quality of life. Food Nutr Res. 2021 Jun 7;65. doi: 10.29219/fnr.v65.5730. PMID: 34262415; PMCID: PMC8254462.

²⁰⁸ Farmacotherapeutisch Kompas. Ascorbinezuur.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/ascorbinezuur>

²⁰⁹ Apotheek.nl. Ascorbinezuur. <https://www.apotheek.nl/medicijnen/vitamine-c?product=ascorbinezuur>

een verhoogd hartslag.²¹⁰ Het middel verlaagt de hartslag door remmen van de I(f)-stroom ('funny current') in de sinusknoop, zonder het hartritme te verzwakken.²¹¹

Bij patiënten met ME/CVS is ivabradine relevant voor de subgroep met Posturaal Orthostatisch Tachycardie Syndroom (POTS), een conditie die bij een aanzienlijk deel van alle ME/CVS patiënten lijkt voor te komen.²¹² Bij POTS stijgt de hartslag abnormaal in staande houding, wat symptomen veroorzaakt als vermoeidheid en duizeligheid.

Hoewel ivabradine niet formeel is goedgekeurd voor ME/CVS of POTS, wordt het soms off-label voorgeschreven voor deze indicaties. Kleine klinische studies en casusrapporten – met name onder patiënten met post-COVID POTS – suggereren dat ivabradine de hartslag aanzienlijk kan verlagen en symptomen zoals vermoeidheid en inspanningsintolerantie kan verbeteren. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over trial (ClinicalTrials.gov NCT03182725) bij 22 POTS-patiënten met verhoogde adrenaline niveaus liet zien dat ivabradine de hartslagregulatie verbeterde en de kwaliteit van leven verhoogde.²¹³ Ook een prospectieve studie onder 55 post-COVID POTS-patiënten vond recent dat 78% binnen slechts één week na de start van ivabradine een verbetering van symptomen ervoer.²¹⁴ Een casus van een 22-jarige vrouw in Ierland rapporteerde ook verbeteringen in POTS symptomen na behandeling met ivabradine.²¹⁵

Verder onderzoek naar toepassing van ivabradine bij POTS is gaande. De in 2023 gestarte COVIVA-studie van de Uniformed Services University of the Health Sciences in de VS omvatte 200 deelnemers en onderzocht ivabradine als een behandeling voor de langetermijneffecten van COVID-19 binnen een POTS-cohort. Alhoewel deze studie naar verwachting eind 2024 zou zijn afgerond, zijn er nog geen resultaten gepubliceerd.²¹⁶ Een RCT waarin ivabradine vergeleken wordt met placebo, gecombineerd met leefstijlaanpassingen, om de dagelijkse functionaliteit van post-COVID patiënten met POTS te evalueren is begonnen in de VS (ClinicalTrials.gov NCT06305780).²¹⁷ Deze studie is nog in de fase van patiënten rekruteren. Er zijn er nog geen gerandomiseerde gecontroleerde studies specifiek voor ME/CVS.

²¹⁰ Amgen. Amgen statement on EMA review of ivabradine. <https://www.amgen.com/newsroom/company-statements/archives/statements-and-responses/amgen-statement-on-ema-review-of-ivabradine>

²¹¹ DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64(16):1757-65. doi: 10.2165/00003495-200464160-00003. PMID: 15301560 .

²¹² Hoad A, Spickett G, Elliott J, Newton J. Postural orthostatic tachycardia syndrome is an under-recognized condition in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 2008 Dec;101(12):961-5. doi: 10.1093/qjmed/hcn123. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18805903.

²¹³ Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23;77(7):861-871. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.029. PMID: 33602468.

²¹⁴ Abdelnabi M, Saleh Y, Ahmed A, Benjanuwattra J, Leelaviwat N, Almaghraby A. Ivabradine effects on COVID-19-associated postural orthostatic tachycardia syndrome: a single center prospective study. *Am J Cardiovasc Dis*. 2023 Jun 25;13(3):162-167. PMID: 37469536; PMCID: PMC10352820.

²¹⁵ O'Sullivan JS, Lyne A, Vaughan CJ. COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine. *BMJ Case Rep*. 2021 Jun 14;14(6):e243585. doi: 10.1136/bcr-2021-243585. PMID: 34127505; PMCID: PMC8204164.

²¹⁶ ClinicalTrials.gov. Ivabradine for long-term effects of COVID-19 with POTS Cohort (COVIVA). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05481177>

²¹⁷ Bateman Horne Center. A randomized double blind placebo control trial to determine the effects of ivabradine and lifestyle changes on long-COVID. <https://batemanhornecenter.org/research/>

Bijwerkingen van ivabradine zijn overwegend mild; de meest gemelde zijn visuele lichtflitsen, vertraagde hartslag, hoofdpijn en licht gevoel in het hoofd.²¹⁸ Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam, maar het middel is gecontra-indiceerd bij bepaalde vormen van hartritmestoornis of in combinatie met sterke CYP3A4-remmers.

In Nederland is ivabradine onder de handelsnaam Procoralan®, alsook in generiek vormen, op recept verkrijgbaar, en wordt vergoed voor toepassingen bij hartfalen en angina pectoris²¹⁹. Voor off-label gebruik bij ME/ CVS of post-COVID met POTS is formele vergoeding niet standaard mogelijk; voorschrijven vereist overleg met een cardioloog en toestemming van de zorgverzekeraar.

Alle bevroegde praktijkdeskundigen geven aan bekend te zijn met ivabradine en dit voor te schrijven aan patiënten met POTS klachten. Bij deze klachten wordt het in het algemeen als effectief ervaren.

Wetenschappelijk onderzoek, evenals praktijkervaringen, tonen aan dat ivabradine een effectieve behandelingen kan zijn tegen POTS-klachten. Dit betreft een relatief kleine, maar niet verwaarloosbare, groep van ME/ CVS patiënten. Verder onderzoek onder post-COVID patiënten is gaande.

Artsen in Nederland schrijven ivabradine al voor aan ME/ CVS patiënten voor wie dit relevant kan zijn, waarbij vergoeding mogelijk is. Clinici geven dan ook aan dat aanvullend onderzoek weliswaar zinvol kan zijn, maar dat er geen directe noodzaak voor bestaat vanuit het oogpunt van vergoeding of ter ondersteuning van de klinische praktijk.

3.4.2 Pyridostigmine

Pyridostigmine (Mestinon®) is een geneesmiddel dat in de jaren 60 werd ontwikkeld voor de behandeling van myasthenia gravis, een auto-immuunziekte waarbij spierzwakte optreedt.²²⁰ Pyridostigmine werkt door het enzym acetylcholinesterase te blokkeren, waardoor de hoeveelheid acetylcholine in zenuwuiteinden toeneemt. Dit versterkt de signaaloverdracht tussen zenuwen en spieren, wat zowel spierfunctie als autonome zenuwbalans kan verbeteren.

Pyridostigmine is relevant voor een deel van de ME/ CVS-patiënten vanwege de link met autonome disregulatie, zoals klachten van orthostatische intolerantie of POTS. Pyridostigmine kan helpen om de hartslag en bloeddruk stabiel te houden, wat het lichaam helpt tot rust te komen, en de bloedvaten te vernauwen. Dit kan klachten zoals vermoeidheid, duizeligheid en inspanningsintolerantie verminderen.²²¹

Bij patiënten met POTS (waarbij niet is gekeken of ook sprake is van ME/ CVS) is pyridostigmine onderzocht in meerdere studies. In een gerandomiseerde, crossover-studie met 17 POTS-patiënten leidde een orale dosis van 30 mg na vier uur tot een belangrijke daling van de hartslag in staande houding, met verlichting van klachten zoals duizeligheid en

²¹⁸ Farmacotherapeutisch Kompas. Ivabradine.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ivabradine>

²¹⁹ Geneesmiddeleninformatiebank. Ivabradine. <https://tinyurl.com/yjxhwuz9>

²²⁰ Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. Clin Drug Investig. 2011 Oct 1;31(10):691-701. doi: 10.2165/11593300-000000000-00000. PMID: 21815707.

²²¹ Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, Elmer L, Kanjwal Y, Saeed B, Grubb BP. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. Pacing Clin Electrophysiol. 2011 Jun;34(6):750-5. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03047.x. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21410722.

hartkloppingen.²²² In een grotere retrospectieve studie uit 2011 met 203 POTS-patiënten, bleek pyridostigmine bij de helft van de patiënten die het middel tolereerden een duidelijke vermindering van klachten te geven, waaronder vermoeidheid, hartkloppingen, een licht gevoel in het hoofd en flauwvallen.²²³

Tot nu toe is er slechts één gepubliceerd onderzoek naar toepassing van pyridostigmine specifiek bij ME/CVS patiënten. In een gerandomiseerde, dubbelblinde cross-overstudie met 45 ME/CVS-patiënten werd het effect van een eenmalige dosis van 60 mg pyridostigmine onderzocht middels inspanningstesten.²²⁴ De deelnemers in de pyridostigminegroep lieten een statistisch significante verbetering zien in maximale zuurstofopname, hartminuutvolume en vulling van de rechterhartkamer, vergeleken met placebo. De auteurs concluderen op basis hiervan dat behandelbare neurovasculaire disregulatie de oorzaak kan vormen voor inspannings-intolerantie bij ME/CVS.

De eerdergenoemde LIFT-studie (zie 3.1.6) onderzoekt momenteel in een gerandomiseerde, dubbelblinde opzet de gecombineerde werking van pyridostigmine en lage dosis naltrexon bij 160 ME/CVS-patiënten, met als doel verbetering van dagelijkse functie en inspanningstolerantie te meten.⁸⁷ Resultaten worden later in 2025 verwacht.

De bijwerkingen van pyridostigmine zijn overwegend mild en betreffen vooral gastro-intestinale klachten zoals diarree, buikkrampen en verhoogde speekselvorming.²²⁵ Alhoewel de bijwerkingen mild zijn, komen ze regelmatig voor en zijn ze dosisafhankelijk.²²⁶

In Nederland is pyridostigmine onder de merknaam Mestinon® geregistreerd en is beschikbaar in doseringen van 10 en 60 mg. Het is de voorkeursbehandeling voor myasthenia gravis en wordt voor deze indicatie vergoed.²²⁵ Voor ME/CVS of POTS is het gebruik off-label en is vergoeding afhankelijk van beoordeling door de zorgverzekeraar.

Door praktijkdeskundigen gerapporteerde ervaringen met pyridostigmine zijn vergelijkbaar met die voor ivabradine. Beide middelen worden soms in de praktijk voorgeschreven en vaak als redelijk effectief beschouwd.

De wetenschappelijke onderbouwing voor gebruik van pyridostigmine bij patiënten met POTS klachten is relatief sterk. Ook is er al enig bewijs voor de specifieke toepassing bij ME/CVS. Het lopende LIFT-onderzoek zal een belangrijke aanvulling hierop zijn.

Er lijken op dit moment geen grote barrières te zijn voor artsen om pyridostigmine voor te schrijven aan ME/CVS patiënten waarvoor dit relevant kan zijn. In combinatie met het nog

²²² Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Harris PA, Robertson D. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005 May 31;111(21):2734-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.497594. Epub 2005 May 23. PMID: 15911704.

²²³ Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, Elmer L, Kanjwal Y, Saeed B, Grubb BP. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Jun;34(6):750-5. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03047.x. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21410722.

²²⁴ Joseph P, Pari R, Miller S, Warren A, Stovall MC, Squires J, Chang CJ, Xiao W, Waxman AB, Systrom DM. Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. *Chest*. 2022 Nov;162(5):1116-1126. doi: 10.1016/j.chest.2022.04.146. Epub 2022 May 6. PMID: 35526605.

²²⁵ Farmacotherapeutisch Kompas. Pyridostigmine. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/pyridostigmine>

²²⁶ Farrugia ME, Goodfellow JA. A Practical Approach to Managing Patients With Myasthenia Gravis-Opinions and a Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020 Jul 7;11:604. doi: 10.3389/fneur.2020.00604. PMID: 32733360; PMCID: PMC7358547.

lopende onderzoek is er momenteel geen duidelijke behoefte aan verder onderzoek specifiek bij ME/CVS.

3.4.3 Guanfacine

Guanfacine werd in de jaren 70 ontwikkeld als middel om hoge bloeddruk te behandelen. De werking berust op het vermogen om de activiteit van het sympathische (stress-gerelateerde) zenuwstelsel te remmen via α_2 A-adrenerge receptoren in de hersenen. Later werd ontdekt dat het middel hiernaast een stabiliserend effect heeft op de prefrontale hersenschors, het hersengebied dat belangrijk is voor aandacht, planning en werkgeheugen, waardoor het ook effectief kan zijn bij de behandeling van ADHD.²²⁷ In 2015 werd guanfacine XR, een vorm van guanfacine met verlengde afgifte, voor deze indicatie door de EMA goedgekeurd onder de naam Intuniv®.^{228,229} Het wordt hiernaast off-label gebruikt bij behandeling van angsten en post-traumatische stressstoornis.²³⁰

Voor ME/CVS is guanfacine relevant vanwege het potentiële effect op klachten zoals hersenmist, vermoeidheid, prikkelbaarheid, hartkloppingen en moeite met inspanning – symptomen die vaak samenhangen met overactiviteit van het autonome zenuwstelsel. Verschillende studies suggereren dat guanfacine kan helpen bij deze klachten.

In een ongecontroleerde open-label studie uit 2024 bij 38 POTS-patiënten (waarbij onbekend is of er sprake is van ME/CVS) werd guanfacine getest.²³¹ Deelnemers werden verdeeld in twee groepen: één waarbij vooraf op basis van een klinische biomarker een verhoogde adrenolineactiviteit – een teken van een overactief stresssysteem – was vastgesteld ("hyperPOTS") en één groep waarbij de activiteit niet verhoogd was. In de eerste groep verminderden de klachten duidelijk na gebruik van guanfacine: deze groep meldde een sterke daling in vermoeidheidsgevoelens en een verbeterde orthostatische tolerantie. Dit suggereert dat guanfacine bij een subgroep van POTS patiënten effectief kan zijn.

Een onderzoeksgroep aan de universiteit van Yale, waar de toepassing van guanfacine bij ADHD werd ontdekt, heeft hiernaast in 2022 een kleine ongecontroleerde studie uitgevoerd naar de effecten van guanfacine bij post-COVID.²³² In een groep van twaalf patiënten met hersenmist en cognitieve klachten na een COVID-infectie werd guanfacine (1–2 mg per dag)

²²⁷ Arnsten AFT. Guanfacine's mechanism of action in treating prefrontal cortical disorders: Successful translation across species. *Neurobiol Learn Mem.* 2020 Dec;176:107327. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107327. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33075480; PMCID: PMC7567669.

²²⁸ European Medicines Agency. (2015, September 17). EPAR – Intuniv®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/intuniv>

²²⁹ Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clin Drug Investig.* 2016 Jan;36(1):1-25. doi: 10.1007/s40261-015-0336-0. PMID: 26585576; PMCID: PMC4706844.

²³⁰ Backman I. Potential new treatment for "brain fog" in long-COVID patients. Yale School of Medicine. 12 december 2022. <https://medicine.yale.edu/news-article/potential-new-treatment-for-brain-fog-in-long-COVID-patients/>

²³¹ Okamoto LE, Urechie V, Rigo S, Abner JJ, Giesecke M, Muldowney JAS, Furlan R, Shibao CA, Shirey-Rice JK, Pulley JM, Diedrich A, Biaggioni I. Hyperadrenergic Postural Tachycardia Syndrome: Clinical Biomarkers and Response to Guanfacine. *Hypertension.* 2024 Nov;81(11):2237-2247. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23035. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39109428; PMCID: PMC11483201.

²³² Fesharaki-Zadeh, A., Lowe, N., Arnsten, A.F.T. (2023). Clinical experience with the α_2 A-adrenoceptor agonist, guanfacine, and N-acetylcysteine for the treatment of cognitive deficits in "Long-COVID19", *Neuroimmunology Reports*, Volume 3, 2023, 100154, ISSN 2667-257X, <https://doi.org/10.1016/j.nerep.2022.100154>.

vier weken lang gegeven, samen met het antioxidant N-acetylcysteïne (600 mg/dag). Acht van de twaalf meldde duidelijke verbetering van geheugen en concentratie en het vermogen om normale activiteiten weer op te pakken. Naast deze klinische gegevens geven de auteurs ook een wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik van guanfacine bij cognitieve klachten in de context van infectieziekten en neuroinflammatie, zoals bij post-COVID en mogelijk ook bij ME/CVS.^{233,234} Zij leggen uit dat ontsteking de werking van de prefrontale hersenschors ernstig kan verstoren, en dat guanfacine deze schade deels kan herstellen via zijn werking op α_2 A-receptoren. Bovendien blijkt het middel ook ontstekingsremmend te werken binnen de hersenen zelf, wat het extra interessant maakt voor toepassingen bij neuroinflammatie.

Het middel wordt als veilig beschouwd voor gebruik tot 24 maanden, met meestal milde bijwerkingen zoals slaperigheid, een lage bloeddruk en een trage hartslag.²³⁵ Voor toepassing bij ADHD bij kinderen heeft, vanwege een hogere frequentie van ongunstige effecten en onvoldoende informatie over lange-termijn effecten bij gebruik, atomoxetine echter de voorkeur over guanfacine.

In Nederland is guanfacine XR (Intuniv®) geregistreerd voor ADHD en op recept verkrijgbaar als behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar voor wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen of waarvan is aangetoond dat zij niet effectief zijn. Het middel valt niet volledig vergoed vanuit de basisverzekering, maar er is wél een specifieke terugbetaleregeling via de fabrikant (TBR Nederland).^{236,237} In de praktijk betekent dit dat patiënten de eerste € 250 eigen bijdrage zelf voorschieten en deze vervolgens kunnen terugvragen bij de fabrikant. Er is in Nederland ook een generieke variant, Paxneury®, op de markt in vergelijkbare doseringen en eveneens met verlengde afgifte.

Eén praktijkdeskundige meent dat guanfacine in Nederland wel wordt voorgeschreven aan POTS patiënten, al heeft geen van de geïnterviewde deskundigen hier persoonlijke ervaringen mee. Wel wordt opgemerkt dat de bijwerkingen van dit middel waarschijnlijk niet opwegen tegen de potentiële positieve effecten.

Wetenschappelijk onderzoek lijkt aan te tonen dat guanfacine verlichting kan geven van POTS-klachten bij patiënten waarbij sprake is van sterk verhoogde adrenalineactiviteit. Onderzoek bij een kleine groep post-COVID patiënten suggereert daarnaast dat guanfacine ook cognitieve klachten, gerelateerd aan neuroinflammatie, kan verminderen. Deze resultaten zijn echter nog niet bevestigd in gecontroleerde studies. Toepassing specifiek bij ME/CVS patiënten is evenmin onderzocht, waardoor de werking van guanfacine bij deze aandoening vooralsnog zuiver theoretisch is.

²³³ Fesharaki-Zadeh A, Arnsten AFT, Wang M. Scientific Rationale for the Treatment of Cognitive Deficits from Long-COVID. *Neurol Int.* 2023 May 31;15(2):725-742. doi: 10.3390/neurolint15020045. PMID: 37368329; PMCID: PMC10303664.

²³⁴ Arnsten AFT, Ishizawa Y, Xie Z. Scientific rationale for the use of α_2 A-adrenoceptor agonists in treating neuroinflammatory cognitive disorders. *Mol Psychiatry.* 2023 Nov;28(11):4540-4552. doi: 10.1038/s41380-023-02057-4. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37029295; PMCID: PMC10080530.

²³⁵ Farmacotherapeutisch Kompas. Guanfacine.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/guanfacine>

²³⁶ Zorginstituut Nederland. (2016, 18 juli). GVS-advies guanfacine (Intuniv®) bij ADHD. Zorginstituut Nederland.

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/07/18/gvs-advies-guanfacine-intuniv-bij-adhd>

²³⁷ Terugbetaleregeling.nl. Intuniv®. <https://www.terugbetaleregeling.nl/nl/overzicht-medicijnen/intuniv%20ae/>

Alhoewel de initiële onderzoeksresultaten bij post-COVID voorzichtig positief zijn en aanleiding kunnen geven tot vervolgonderzoek, zijn er op dit moment weinig aanknopingspunten voor gericht onderzoek bij ME/CVS.

3.5 Stolling

3.5.1 Enoxaparine

Enoxaparine is een geneesmiddel dat begin jaren tachtig werd ontwikkeld als bloedverdunner, met als doel het voorkomen en behandelen van bloedstolsels in de aderen.²³⁸ Het middel is een zogenoemd laagmoleculair heparine en wordt toegediend via een onderhuidse injectie. In 1993 werd het, onder de handelsnaam Clexane®, goedgekeurd, onder meer als profylaxe tegen trombose na operaties of bij langdurige bedrust, of als behandeling bij hartklachten zoals angina pectoris.²³⁹ In 2016 kwam in de EU de eerste biosimilar versie op de markt (Inhixa®).²⁴⁰

Enoxaparine werkt door de natuurlijke remstof antitrombine in het bloed te versterken. Hierdoor wordt de activiteit van een belangrijk onderdeel van het stollingssysteem, factor Xa, afgeremd. Dat vermindert de vorming van bloedstolsels en helpt om de bloeddorstroming op gang te houden.²³⁸

Recent is enige interesse ontstaan in de toepassing van enoxaparine bij ME/CVS vanuit de theorie dat bij sommige van deze patiënten kleine stolsels in het bloed aanwezig zijn ('microclots').²⁴¹ Deze zouden de doorstroming van bloed naar spieren en hersenen kunnen belemmeren en zo symptomen als vermoeidheid en cognitieve klachten veroorzaken. Onderzoek uit Zuid-Afrika in 2021 liet zien dat mensen met long-COVID dergelijke microclots in hun bloed hebben die niet goed oplossen en mogelijk zuurstoftransport belemmeren.²⁴² Een vervolgstudie uit 2022 toonde aan dat ook ME/CVS-patiënten verhoogde stollingsactiviteit en geactiveerde bloedplaatjes vertonen, en dat het bloed ongewoon grote microclots bevat.²⁴³ In een overzichtsartikel uit 2023 wijzen deze onderzoekers er verder op dat niet alleen de bloedstolling, maar ook hartritme en bloeddrukregeling betrokken zijn. Er wordt gesuggereerd dat virale infecties, zoals herpesvirussen die zich stilhouden in het lichaam, hier mogelijk aan bijdragen.²⁴⁴ Deze bevindingen vormen de basis van de gedachte dat het verwijderen of

²³⁸ Jupalli A, Iqbal AM. StatPearls. Enoxaparin. NCBI Bookshelf. Last updated 28 August 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539865/>

²³⁹ Dit product is ook bekend onder de handelsnaam Lovenox®.

²⁴⁰ European Medicines Agency. Inhixa (enoxaparin sodium). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inhixa>

²⁴¹ Wade G. Chronic fatigue syndrome may be caused by mini blood clots. New Scientist. 29 July 2022. <https://www.newscientist.com/article/2331395-chronic-fatigue-syndrome-may-be-caused-by-mini-blood-clots/>

²⁴² Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, Kell DB. Persistent clotting protein pathology in Long-COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. Cardiovasc Diabetol. 2021 Aug 23;20(1):172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7. PMID: 34425843; PMCID: PMC8381139.

²⁴³ Nunes JM, Kruger A, Proal A, Kell DB, Pretorius E. The Occurrence of Hyperactivated Platelets and Fibrinolytic Microclots in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Pharmaceuticals (Basel). 2022 Jul 27;15(8):931. doi: 10.3390/ph15080931. PMID: 36015078; PMCID: PMC9413879.

²⁴⁴ Nunes JM, Kell DB, Pretorius E. Cardiovascular and haematological pathology in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A role for viruses. Blood Rev. 2023 Jul;60:101075. doi: 10.1016/j.blre.2023.101075. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36963989; PMCID: PMC10027292.

verminderen van microclots met een middel als enoxaparine zou kunnen helpen bij klachten zoals vermoeidheid, concentratieproblemen en duizeligheid. Op een enkel klinisch geval na is er echter nog geen grootschalig onderzoek bij ME/CVS-patiënten. Begin 2025 werd een verslag gepubliceerd waarin werd beschreven hoe, bij een post-COVID patiënt die gedurende acht weken werd behandeld met een lage dosis enoxaparine (20mg per dag), haar symptomen, waaronder vermoeidheid en hartkloppingen, afnamen.²⁴⁵

Critici wijzen erop dat veel van de beschikbare data afkomstig zijn uit laboratoriumonderzoek en kleine patiëntgroepen, zonder dat klinisch is aangetoond dat bloedverdunners als enoxaparine klachten daadwerkelijk verbeteren.²⁴⁶ Zij stellen dat er geen betrouwbare bewijzen zijn dat microclots een rol spelen bij vermoeidheidsklachten. De auteurs van de oorspronkelijke onderzoeken reageren hierop door te stellen dat, ondanks methodologische beperkingen, resultaten consistent wijzen op een relatie en dat enoxaparine hierop een effect had.²⁴⁷ Zij roepen op tot verder gedegen onderzoek.

Het gebruik van enoxaparine brengt, net als andere bloedverdunners, risico's met zich mee. De belangrijkste daarvan is een verhoogde kans op bloedingen, zoals blauwe plekken, bloedneuzen of in zeldzame gevallen ernstiger inwendig bloedverlies. Ook kunnen sommige mensen last krijgen van huidirritatie op de injectieplaats of een lage bloedplaatjeswaarde. Bij mensen met nierproblemen, maagzweren of die andere bloedverdunnende middelen gebruiken, is extra voorzichtigheid geboden.^{238,248}

In Nederland is enoxaparine in diverse biosimilar versies beschikbaar als vloeistof voor injectie.²⁴⁹ Patiënten mogen, na instructie, in de meeste gevallen zelf de (subcutane) injecties toedienen.²⁵⁰ Het wordt vergoed bij de goedgekeurde toepassingen zoals bij trombose of na operaties. Ook toepassing bij COVID-19 is geïndiceerd, al betreft dit uitsluitend behandeling van mensen die in het ziekenhuis liggen door infectie met COVID-19 en kans hebben op longembolie of trombose.²⁵⁰ Voor gebruik bij ME/CVS of langdurige klachten na COVID-19 is enoxaparine niet geregistreerd en vergoeding is hiermee onwaarschijnlijk.

Bevraagde praktijkdeskundigen zijn voornamelijk ook niet overtuigd dat er een causale relatie bestaat tussen microclots en de klachten die ME/CVS patiënten ervaren. Verder is er twijfel of klassieke antistollingsmiddelen, zoals enoxaparine, in staat zijn om microclots af te breken. Omdat de causale relatie nog niet is vastgesteld, wordt onderzoek met dergelijke middelen dan ook gezien als risicovol en voorbarig.

De wetenschappelijke basis waarop de suggestie van enoxaparine als behandeling bij ME/CVS berust is op dit moment nog erg dun en voornamelijk theoretisch. Ook kent het gebruik hiervan enkele serieuze risico's.

²⁴⁵ Wright C, Kell D, Pretorius R, Putrino D. Treatment of long COVID with enoxaparin. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. 2025 Jan .36(1), 70-73. <https://doi.org/10.1097/CPT.0000000000000276>

²⁴⁶ Connors JM, Ariens RAS. Uncertainties about the roles of anticoagulation and microclots in postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Volume 21, Issue 10, 2697 – 2701. [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(23\)00574-3/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(23)00574-3/fulltext)

²⁴⁷ Kell DB, Khan MA, Laubscher GJ, Pretorius E. Uncertainties about the roles of anticoagulation and microclots in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: comment from Kell et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Volume 22, Issue 2, 565 – 568. [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(23\)00838-3/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(23)00838-3/fulltext)

²⁴⁸ Farmacotherapeutisch Kompas: enoxaparine. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/enoxaparine>

²⁴⁹ Geneesmiddeleninformatiebank. Enoxaparine. <https://tinyurl.com/46kukfkt>

²⁵⁰ Apotheek.nl. Enoxaparine. <https://www.apotheek.nl/medicijnen/enoxaparine?product=enoxaparine>

Daarmee is niet gezegd dat verder onderzoek in deze richting niet zinvol kan zijn, al zijn er vanuit de Nederlandse praktijk geen sterke signalen die hierom vragen.

3.5.2 Rivaroxaban

Rivaroxaban is een bloedverdunner die sinds 2008 in de EU op de markt is en wordt gebruikt bij, onder meer, trombose en boezemfibrilleren.²⁵¹ Hoewel het net als enoxaparine een bloedverdunner is, verschillen de middelen duidelijk van elkaar in werkingsmechanisme, toedieningsvorm en farmacologie. Daar waar enoxaparine primair de werking van antitrombine versterkt, is rivaroxaban een directe factor Xa-remmer, die zich bindt aan deze stollingsfactor zonder tussenkomst van antitrombine. Hierdoor werkt het gericht en voorspelbaarder. Daarnaast heeft rivaroxaban als voordeel dat het oraal wordt ingenomen, terwijl enoxaparine via injecties moet worden toegediend.

De interesse voor rivaroxaban als mogelijke behandeling bij ME/CVS en post-COVID berust, evenals bij enoxaparine, op de hypothese dat microclotting een rol speelt bij het ontstaan van aan deze aandoeningen gerelateerde klachten (zie 3.5.1). Bestaande onderzoeken voor rivaroxaban zijn echter alleen nog gericht op acute of post-acute COVID-19-toepassingen en de effecten op trombose-gerelateerde uitkomsten. Zo toonde de MICHELLE-studie (ClinicalTrials.gov NCT04662684), een gerandomiseerde trial in Brazilië onder COVID-patiënten die net uit het ziekenhuis waren ontslagen, aan dat profylactische behandeling van 35 dagen met rivaroxaban leidde tot minder trombose en sterfte dan geen behandeling.²⁵² Ook in de PREVENT-HD studie (ClinicalTrials.gov NCT04508023) uit de VS kregen 1.284 mensen met COVID-19, die niet in het ziekenhuis lagen maar wel een verhoogd risico op complicaties hadden, gedurende 35 dagen dagelijks rivaroxaban of placebo. Gekeken werd naar het effect op ziektisopnames, bloedstolsels en overlijden. Ditmaal werd echter geen verschil gevonden tussen patiënten behandeld met rivaroxaban en de controlegroep.²⁵³

Recente observaties suggereren verder dat preventief gebruik van rivaroxaban bij ex-COVID-patiënten na ontslag uit het ziekenhuis hartritimestoornissen en hartdood kan verminderen op langere termijn.²⁵⁴ Geen van deze studies gaat echter in op de mogelijke effecten van rivaroxaban bij patiënten met langdurige COVID-gerelateerde klachten, zoals vermoeidheid of concentratiestoornissen. In 2023 is een Fase-3 open-label trial gestart (STIMULATE-ICP) in het VK waarin patiënten met post-COVID worden behandeld met verschillende medicijnen. In één van de studiearmen worden patiënt behandeld met rivaroxaban (andere armen zijn

²⁵¹ European Medicines Agency. Xarelto®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>

²⁵² Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, Lins Dos Santos J, Volpiani GG, Sobreira ML, Joviliano EE, Bohatch Júnior MS, da Fonseca BAL, Ribeiro MS, Dusilek C, Itinose K, Sanches SMV, de Almeida Araujo Ramos K, de Moraes NF, Tierno PFGMM, de Oliveira ALML, Tachibana A, Chate RC, Santos MVB, de Menezes Cavalcante BB, Moreira RCR, Chang C, Tafur A, Fareed J, Lopes RD; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022 Jan 1;399(10319):50-59. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34921756; PMCID: PMC8673881.

²⁵³ Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, Goldin M, Towner WJ, Go AS, Bull TM, Weng S, Lipardi C, Barnathan ES, Bonaca MP; PREVENT-HD Investigators. Rivaroxaban for Prevention of Thrombotic Events, Hospitalization, and Death in Outpatients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023 Jun 20;147(25):1891-1901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063901. Epub 2023 May 8. PMID: 37154020; PMCID: PMC10270282.

²⁵⁴ Fiedler L, Motloch LJ, Dieplinger A, et al. Prophylactic rivaroxaban in the early post-discharge period reduces the rates of hospitalization for atrial fibrillation and incidence of sudden cardiac death during long-term follow-up in hospitalized COVID-19 survivors. *Front. Pharmacol.*, 30 May 2023. Sec. Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology. Volume 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1093396>.

colchicine, famotidine/loratidine (zie 3.1.10) en een niet-behandelde groep).²⁵⁵ Er wordt onder meer gekeken naar het effect op vermoeidheid na 12 weken. Resultaten worden naar verwachting eind 2025 gepubliceerd.²⁵⁶ Onderzoek specifiek bij ME/ CVS-patiënten ontbreekt voornamelijk.

Zoals kenmerkend voor bloedverdunnende middelen geeft rivaroxaban een verhoogd bloedingsrisico, variërend van milde bloedneuzen tot ernstiger inwendig bloedverlies.²⁵⁷ Veelvoorkomende bijwerkingen zijn verder bloedarmoede, duizeligheid en hoofdpijn. Mensen met nierproblemen, gebruik van andere bloedverdunners of ouderdom moeten zorgvuldig worden gemonitord.

In Nederland is rivaroxaban verkrijgbaar als Xarelto® en in generieke varianten. Het is beschikbaar in tabletvorm en als capsules, in doseringen van 2,5 tot 20mg, of als granulaat voor orale suspensie (1mg/ml)²⁵⁸. In Nederland wordt rivaroxaban in alle varianten volledig vergoed binnen de basisverzekering voor alle officiële indicaties.²⁵⁹ Vergoeding voor off-label gebruik bij ME/ CVS daarentegen valt hier niet onder.

Onder praktijkdeskundigen gelden voor het gebruik van rivaroxaban dezelfde twijfels als voor enoxaparine. Er zijn dan ook geen aanwijzingen dat rivaroxaban in Nederland aan ME/ CVS patiënten voor deze toepassing wordt voorgeschreven.

De suggestie voor gebruik van rivaroxaban berust, net als voor enoxaparine, op de hypothese dat microclots bijdragen aan vermoeidheidsklachten en andere symptomen bij aandoeningen als ME/ CVS. Bij rivaroxaban wordt deze hypothese momenteel verder getest in een onderzoek onder post-COVID patiënten in het VK. Mocht hieruit een duidelijk effect aangetoond worden zou dit aanleiding kunnen geven tot nader onderzoek bij ME/ CVS. Zolang deze resultaten echter nog niet beschikbaar zijn, lijkt er momenteel geen sterke aanleiding te zijn om ook in Nederland al verder klinisch onderzoek op te starten.

3.6 Antiviraal

3.6.1 Nirmatrelvir/ritonavir

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) is een combinatiegeneesmiddel dat is ontwikkeld voor de behandeling van milde tot matige COVID-19 bij mensen met een verhoogd risico op ernstige ziekte. De combinatie is in 2022 onder de merknaam Paxlovid® goedgekeurd in Europa, initieel via een voorwaardelijke vergunning.²⁶⁰ Deze werd in 2023 omgezet in een volledige

²⁵⁵ Forshaw D, Wall EC, Prescott G, Dehbi HM, Green A, Attree E, Hismeh L, Strain WD, Crooks MG, Watkins C, Robson C, Banerjee R, Lorgelly P, Heightman M, Banerjee A; STIMULATE-ICP trial team. STIMULATE-ICP: A pragmatic, multi-centre, cluster randomised trial of an integrated care pathway with a nested, Phase III, open label, adaptive platform randomised drug trial in individuals with Long-COVID: A structured protocol. PLoS One. 2023 Feb 15;18(2):e0272472. doi: 10.1371/journal.pone.0272472. PMID: 36791116; PMCID: PMC9931100.

²⁵⁶ ISRCTN: The UK's Clinical Trial Registry. Symptoms, trajectory, inequalities and management: understanding LONG-COVID to address and transform existing integrated care pathways. ISRCTN 10665760. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN10665760>

²⁵⁷ Farmacotherapeutisch Kompas. Rivaroxaban.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/rivaroxaban>

²⁵⁸ Geneesmiddeleninformatiebank. Rivaroxaban. <https://tinyurl.com/2ps4pi4s>

²⁵⁹ Medicijnkosten.nl. Rivaroxaban. <https://www.medicijnkosten.nl/zoeken?trefwoord=rivaroxaban>

²⁶⁰ European Medicines Agency. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir).

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#>

vergunning. Het was het eerste orale antivirale middel specifiek tegen COVID-19 en is nog altijd het meest gebruikte antivirale middel voor deze indicatie. Nirmatrelvir is het actieve antivirale middel en remt een enzym dat essentieel is voor de vermenigvuldiging van het coronavirus. Ritonavir is toegevoegd, in een lage dosering, om de afbraak van nirmatrelvir in het lichaam te vertragen, waardoor het langer en effectiever blijft werken.²⁶⁰

Alhoewel het combinatiemiddel is ontwikkeld voor gebruik in de acute fase van COVID, is er ook belangstelling voor mogelijke toepassing bij post-COVID en gerelateerde aandoeningen zoals ME/CVS. Dit is gebaseerd op de gedachte dat restklachten –zoals ernstige vermoeidheid, hersenmist en inspanningsintolerantie– mogelijk worden veroorzaakt door aanhoudende virusresten of een abnormale immuunreactie na infectie. Omdat nirmatrelvir/ritonavir gericht is op het onderdrukken van virusactiviteit, is onderzocht of het ook bij post-COVID verlichting kon bieden. Vanuit deze gedachte zou het middel mogelijk ook effectief kunnen zijn bij een subgroep van ME/CVS patiënten waar een virale trigger wordt vermoed.

Er zijn tot dusver twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studies die de effectiviteit van nirmatrelvir/ritonavir bij long-COVID hebben onderzocht. De STOP-PASC trial (ClinicalTrials.gov NCT05576662) aan de universiteit van Stanford behandelde 102 deelnemers met langdurige klachten zoals vermoeidheid, hersenmist, kortademigheid, spierpijn of hartkloppingen gedurende 15 dagen.²⁶¹ Tien weken na de start van de behandeling bleek er geen statistisch significant verschil tussen de Paxlovid-groep en de placebogroep in de ernst van deze symptomen. Recent werden ook de resultaten gepubliceerd van de PAX-LC trial, eveneens in de VS.²⁶² Hierin werden 100 volwassenen met langdurige COVID-klachten minstens 12 weken na infectie gedurende 15 dagen behandeld met ofwel nirmatrelvir/ritonavir ofwel met placebo. Deze studie vond, evenals de STOP-PASC trial, geen statistisch significante verbetering van de fysieke gezondheidsscore na 28 dagen.²⁶³ Beide studies rapporteerden wel dat de behandeling goed werd verdragen en weinig bijwerkingen veroorzaakte.

Bijwerkingen van nirmatrelvir/ritonavir zijn over het algemeen mild en bestaan onder andere uit een bittere of metaalachtige smaak, misselijkheid, diarree en hoofdpijn.²⁶⁴ Ritonavir kan daarnaast invloed hebben op de werking van andere medicijnen doordat het de afbraak van

²⁶¹ Geng LN, Bonilla H, Hedlin H, Jacobson KB, Tian L, Jagannathan P, Yang PC, Subramanian AK, Liang JW, Shen S, Deng Y, Shaw BJ, Botzheim B, Desai M, Pathak D, Jazayeri Y, Thai D, O'Donnell A, Mohaptra S, Leang Z, Reynolds GZM, Brooks EF, Bhatt AS, Shafer RW, Miglis MG, Quach T, Tiwari A, Banerjee A, Lopez RN, De Jesus M, Charnas LR, Utz PJ, Singh U. Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2024 Sep 1;184(9):1024-1034. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2007. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2024 Sep 1;184(9):1137. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.3735. PMID: 38848477; PMCID: PMC11161857.

²⁶² Krumholz HM, Sawano M, Bhattacharjee B, Caraballo C, Khera R, Li SX, Herrin J, Coppi A, Holub J, Henriquez Y, Johnson MA, Goddard TB, Rocco E, Hummel AC, Al Mouslimani M, Putrino DF, Carr KD, Carvajal-Gonzalez S, Charnas L, De Jesus M, Ziegler FW 3rd, Iwasaki A. The PAX LC Trial: A Decentralized, Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Nirmatrelvir/Ritonavir Compared with Placebo/Ritonavir for Long-COVID. *Am J Med.* 2025 May;138(5):884-892.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.04.030. Epub 2024 May 10. PMID: 38735354.

²⁶³ Sawano M, Bhattacharjee B, Caraballo C, Khera R, Li SX, Herrin J, Christian D, Coppi A, Warner F, Holub J, Henriquez Y, Johnson MA, Goddard TB, Rocco E, Hummel AC, Mouslimani MA, Hooper WB, Putrino DF, Carr KD, Charnas L, De Jesus M, Nepert D, Abreu P, Ziegler FW 3rd, Spertus JA, Iwasaki A, Krumholz HM. Nirmatrelvir-ritonavir versus placebo-ritonavir in individuals with long-COVID in the USA (PAX LC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, decentralised trial. *Lancet Infect Dis.* 2025 Apr 3:S1473-3099(25)00073-8. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00073-8. Epub ahead of print. PMID: 40188838.

²⁶⁴ Farmacotherapeutisch Kompas. Paxlovid.

https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/nirmatrelvir_ritonavir

veel middelen in de lever vertraagt. Dit maakt het belangrijk dat artsen zorgvuldig controleren op mogelijke interacties met andere medicatie.

In Nederland is Paxlovid® in tabletvorm beschikbaar, waarbij iedere dosis bestaat uit afzonderlijke tabletten voor de beide middelen.²⁶⁵ Het wordt uitsluitend, en onder voorwaarden, vergoed voor de behandeling van acute COVID-19 bij mensen met een hoog risico op complicaties.²⁶⁶ Voor gebruik bij langdurige klachten na COVID-19 of bij ME/CVS is het middel niet geregistreerd en wordt het in principe niet vergoed.

De hypothese dat virale persistentie ten grondslag kan liggen aan de door ME/CVS patiënten ervaren klachten wordt door geïnterviewde praktijkdeskundigen niet breed omarmd, al geeft een enkel aan dat de theorie nog niet kan worden uitgesloten en nader onderzoek verdient. In de praktijk is behandeling met Paxlovid echter ook lastig, doordat het middel duur is en bij off-label gebruik niet wordt vergoed.

Het idee van toepassing van nirmatrelvir/ritonavir bij ME/CVS patiënten berust op de hypothese dat de klachten veroorzaakt kunnen worden door virale persistentie. Echter, twee belangrijke fase-II studies hebben inmiddels bij post-COVID patiënten geen significante effecten aangetoond, waardoor het niet waarschijnlijk is dat deze behandeling bij ME/CVS patiënten wel effectief zal zijn.

Wellicht levert verder onderzoek naar virale persistentie als factor in het ontstaan van ME/CVS nieuwe inzichten op voor behandeling. Op dit moment echter lijkt, gezien de negatieve resultaten uit post-COVID trials, klinisch onderzoek naar gebruik van nirmatrelvir/ritonavir bij ME/CVS niet zinvol.

3.7 Onderzoeksgeneesmiddelen

In de opgestelde longlist van mogelijke middelen voor verder onderzoek staan enkele middelen die momenteel nog in ontwikkeling en dus niet geautoriseerd zijn. Ondanks dat deze middelen niet vrij beschikbaar zijn voor onderzoekers, en daardoor niet vallen binnen de afgesproken criteria van deze studie, zijn ze toch interessant om kort te benoemen. Wellicht dat deze middelen in de toekomst perspectief bieden voor verder onderzoek en ontwikkeling voor toepassing bij ME/CVS. Eveneens staan er middelen op de lijst die elders in de wereld wel geautoriseerd zijn, maar in Nederland geen handelsvergunning hebben gekregen. Bijlage C bevat een tabel met een overzicht van alle gevonden studies voor deze 5 medicijnen.

3.7.1 Rovunaptabin

Rovunaptabin, ook bekend als BC 007, is een experimenteel medicijn ontwikkeld om specifieke auto-antilichamen te neutraliseren die in verband worden gebracht met langdurige klachten na infecties zoals post-COVID en mogelijk ook bij ME/CVS.

In een fase-II-studie van Berlin Cures (ClinicalTrials.gov NCT05911009) bij patiënten met post-COVID liet BC 007 echter geen significante verbetering zien vergeleken met placebo op de

²⁶⁵ Geneesmiddeleninformatiebank. Paxlovid. <https://tinyurl.com/3ddt2vbr>

²⁶⁶ Medicijnkosten.nl. Paxlovid tablet filmomhuld 150 + 100mg.

<https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=PAXLOVID+TABLET+FILMOMHULD+150+%2B+100MG+%2820%2B10TABL%29&id=644f1a938a201eb1ac2e2abca6054dae>

primaire uitkomstmaten.^{267,268} In 2024 kondigde het bedrijf dan ook aan de verdere ontwikkeling stop te zetten wegens teleurstellende resultaten en financiële beperkingen.²⁶⁹

In medio 2024 werd de reCOVER-studie afgerond, uitgevoerd aan de Universiteitskliniek Erlangen. Deze fase-2 randomised, placebo-gecontroleerde dubbelblinde cross-over studie met 30 deelnemers vond wel positieve effecten bij een kleine groep patiënten: er werd een daling in auto-antilichamen gezien en een verbetering in vermoeidheidsscores, maar dit betrof slechts een beperkt aantal deelnemers met specifieke biomarkers.²⁷⁰ De betrouwbaarheid van deze uitkomsten is nog onzeker, omdat de resultaten van de studie niet peer-reviewed zijn en de studie beperkt is in omvang.

Rovunaptabin wordt via infusie toegediend en bleek in beide studies over het algemeen goed te worden verdragen, zonder ernstige bijwerkingen.

Aangezien onderzoeksresultaten grotendeels negatief zijn en de fabrikant de ontwikkeling heeft stopgezet, lijkt toepassing van rovunaptabin bij ME/CVS of post-COVID, in ieder geval op korte termijn, onwaarschijnlijk.

3.7.2 SUL-238

SUL-238 is een experimenteel geneesmiddel dat wordt ontwikkeld door het Groningse biotechbedrijf Sulfateq B.V., in samenwerking met onderzoekers van onder meer het UMCG in Groningen.²⁷¹ Het middel is ontworpen om de functie van mitochondriën te verbeteren. De werkingswijze is geïnspireerd op de natuurlijke processen tijdens winterslaap bij dieren, waarbij het lichaam tijdelijk overgaat op een efficiëntere, energiezuinige toestand zonder dat weefsels beschadigd raken.²⁷²

SUL-238 wordt ontwikkeld voor meerdere chronische ziekten waarbij verstoringen in het energiemetabolisme en ontsteking een rol spelen. De ontwikkeling richt zich in eerste instantie op zes aandoeningen: Alzheimer, chronisch hartfalen, chronische nierziekte, hypertensie, sepsis-AKI en COPD.²⁷³ Het onderzoek voor toepassing bij Alzheimer en andere neurodegeneratieve aandoeningen is het verst gevorderd. Preklinische studies in diersystemen lieten zien dat SUL-238 goed werd verdragen en geen aanwijzingen gaf voor ernstige

²⁶⁷ Berlin Cures. Topline results of Phase 2 long-COVID trial do not show evidence of superior efficacy of BC 007 over placebo arm. <https://www.berlincures.com/en/news/phase-2-long-COVID-results>

²⁶⁸ Altea Long-COVID Network. Berlin Cures: BC 007 does not show superiority over placebo. 13 November 2024. <https://altea-network.com/en/news/226-bc007-results>

²⁶⁹ Access Newswire. Berlin Cures announces changes to board of directors to further propel the development of BC 007. 26 June 2024. <https://www.berlincures.com/en/news/phase-2-long-COVID-results>

²⁷⁰ Hohberger B, Ganslmayer M, Harrer T, et al. Safety, tolerability and clinical effects of BC007 (Rovunaptabin) on fatigue and quality of life in patients with post-COVID syndrome (reCOVER): a prospective, exploratory, randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover phase IIa clinical trial. MedRxiv. 14 December 2024. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.12.13.24318856>

²⁷¹ Tel R. Sul-238: A groundbreaking first-in-class medication targeting mitochondrial dysfunction in multiple chronic diseases. Sulfateq BV. 24 February 2024. <https://www.sulfateqbv.com/sul-238-a-groundbreaking-first-in-class-medication-targeting-mitochondrial-dysfunction-in-multiple-chronic-diseases/>

²⁷² Tel R. Sul-238, a first-in-class medicine, protects from aging. 21 October 2024. <https://www.sulfateqbv.com/sul-238-a-first-in-class-medicine-protects-from-ageing/>. Podcast Episode #28 Hoe maak je medicijnen op basis van de winterslaap? <https://open.spotify.com/episode/11fQkcvHYZ6Ls52a0zFgOe>

²⁷³ Sulfateq BV. Programs & Pipeline. <https://www.sulfateqbv.com/programs-pipeline/>

toxiciteit.²⁷⁴ Op basis hiervan is in februari 2024 een fase I-studie bij gezonde vrijwilligers gestart in samenwerking met het Turkse farmaceutische bedrijf GEN (ClinicalTrials.gov NCT06277492).²⁷⁵ In dit onderzoek wordt gekeken naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van het middel bij mensen. Het onderzoek wordt naar verwachting eind 2025 afgerond.

Daarnaast wordt er gespeculeerd over bredere toepassingen bij aandoeningen die gepaard gaan met mitochondriale disfunctie, zoals verouderingsgerelateerde ziektebeelden. Preklinische dierstudies hebben aangetoond dat SUL-238 bepaalde vormen van veroudering en schade aan bloedvaten remt. In een recent artikel beschreven onderzoekers van het Erasmus MC dat muizen met versneld vaatverlies na behandeling met SUL-238 minder slagaderverstijving en meer vaatverwijding vertoonden.²⁷⁶ Ook verbeterde de elasticiteit en verminderde de beschadiging van elastine in de vaatwanden. Dit suggereert dat SUL-238 de vorming van verouderingstekeningen in de bloedvaten kan tegengaan – een proces dat veel voorkomt bij ouderdom én mogelijk bij chronische ziekten.

Voor ME/ CVS of post-COVID is nog geen specifiek klinisch onderzoek met SUL-238 gestart, maar het onderliggende mechanisme sluit aan bij ziektebeelden waarin energietekort een centrale rol speelt.²⁷⁷ Het middel is op dit moment nog nergens goedgekeurd en is uitsluitend beschikbaar voor deelnemers aan klinisch onderzoek.

3.7.3 Rintatolimod

Rintatolimod, bekend onder de merknaam Ampligen®, is een experimenteel medicijn dat door het Amerikaanse Hemispherx Biopharma (nu AIM ImmunoTech) is ontwikkeld om het immuunsysteem te activeren via de TLR3-receptor. Wat rintatolimod bijzonder maakt, is dat het als enige middel specifiek werd ontwikkeld voor de behandeling van ME/ CVS, in tegenstelling tot middelen die off-label of op basis van symptomatische werking worden toegepast.²⁷⁸

Klinisch bewijs komt voornamelijk uit een fase III-studie bij ME/ CVS-patiënten. In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie (ClinicalTrials.gov NCT00215800) met 234 deelnemers (Holmes en Fukuda criteria²⁷⁹) werd na 40 weken een gemiddelde verbetering van ongeveer 20% in inspanningstolerantie gevonden bij de groep die rintatolimod kreeg.²⁸⁰ Na

²⁷⁴ Swart DH, de Haan M, Stevens J, Henning RH, Adel S, van der Graaf AC, Ulu N, Touw DJ, Krenning G. Safety, tolerability and toxicokinetics of the novel mitochondrial drug SUL-138 administered orally to rat and minipig. *Toxicol Rep.* 2024 Mar 19;12:345-355. doi: 10.1016/j.toxrep.2024.03.009. PMID: 38560508; PMCID: PMC10981007.

²⁷⁵ GEN. GEN initiates Phase 1 study of first-in-class investigational drug SUL-238. 22 February 2024. <https://www.genilac.com.tr/2024/02/22/gen-initiates-phase-1-study-of-the-first-in-class-investigational-drug-sul-238/?lang=en>

²⁷⁶ Jüttner AA, Mohammadi Jouabadi S, van der Linden J, de Vries R, Barnhoorn S, Garrelds IM, Goos Y, van Veghel R, van der Pluijm I, Danser AHJ, Mastroberardino PG, van der Graaf AC, Swart DH, Henning RH, Visser JA, Krenning G, Roks AJM. The modified 6-chromanol SUL-238 protects against accelerated vascular aging in vascular smooth muscle *Ercc1*-deficient mice. *J Cardiovasc Aging.* 2024;4:20. <http://dx.doi.org/10.20517/jca.2024.10>

²⁷⁷ Bizjak DA, Ohmayer B, Buhl JL, Schneider EM, Walther P, Calzia E, Jerg A, Matits L, Steinacker JM. Functional and Morphological Differences of Muscle Mitochondria in Chronic Fatigue Syndrome and Post-COVID Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 30;25(3):1675. doi: 10.3390/ijms25031675. PMID: 38338957; PMCID: PMC10855807.

²⁷⁸ Mitchell WM. Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016 Jun;9(6):755-70. doi: 10.1586/17512433.2016.1172960. PMID: 27045557; PMCID: PMC4917909.

²⁷⁹ Holes criteria zijn afkomstig uit: Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, et al. (1988) Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108: 387–389.

²⁸⁰ Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, Lapp CW, Peterson DL; Chronic Fatigue Syndrome AMP-516 Study Group; Mitchell WM. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the

correctie voor patiënten met verminderde therapietrouw steeg dat naar 28% verbetering. In een vooraf gedefinieerde subgroep met een ziekte duur van twee tot acht jaar liet ongeveer de helft van de patiënten een verbetering van minstens 25% zien. Ondanks deze signalen oordeelde de FDA in 2009, en opnieuw in 2012, dat de data onvoldoende waren voor goedkeuring op de Amerikaanse markt.^{281,282,283}

In Argentinië werd rintatolimod, onder de merknaam Ampligen®, in 2016 wel goedgekeurd voor gebruik bij ernstige ME/CVS, alhoewel de FDA pas in 2019 groen licht gaf voor export naar Argentinië.²⁸⁴ In Europa heeft het middel geen handelsvergunning. Wel kreeg het in 2015 in de EU de status van weesgeneesmiddel voor behandeling van ebola, waarmee de veiligheid en het werkingsmechanisme formeel zijn erkend.²⁸⁵ In 2022 werd hiernaast ook een weesgeneesmiddelstatus toegekend voor behandeling van alvleesklierkanker.²⁸⁶ Onderzoek naar deze toepassingen is gaande maar het is voorsnog onbekend of en wanneer dit zal leiden tot een aanvraag voor een EU-handelsvergunning.^{287,288}

Rintatolimod wordt over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen waren lichte griepachtige klachten kort na toediening, zoals koude rillingen, koorts en milde huidreacties, meestal van voorbijgaande aard.²⁸⁰

Aangezien rintatolimod niet is geregistreerd in Nederland, wordt het ook niet vergoed. Het is hierdoor alleen beschikbaar via import op artsenverklaring of in onderzoeksverband. Voor zover bekend zijn er echter geen actieve studies of toegangsprogramma's voor ME/CVS-patiënten in Nederland.

TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. PLoS One. 2012;7(3):e31334. doi: 10.1371/journal.pone.0031334. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22431963; PMCID: PMC3303772.

²⁸¹ Dooren JC. Panel rejects drug for chronic fatigue syndrome. The Wall Street Journal. 20 December 2012. <https://www.wsj.com/articles/SB10001424127887324731304578191951426646118>

²⁸² The ME Association. FDA panel rejects Ampligen application for use in Chronic Fatigue Syndrome. 21 December 2012. <https://meassociation.org.uk/2012/12/panel-rejects-drug-for-chronic-fatigue-syndrome-wall-street-journal-20-december-2012/>

²⁸³ Levin J. Hemispherx Biopharma receives complete response letter from FDA on Ampligen® new drug application for chronic fatigue syndrome. Fierce Biotech. 5 February 2013. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/hemispherx-biopharma-receives-complete-response-letter-from-fda-on-ampligen%C2%AE-new-drug>

²⁸⁴ AIM ImmunoTech's Ampligen receives clearance from FDA for exportation to Argentina for the treatment of severe chronic fatigue syndrome. 24 September 2019. <https://www.accesswire.com/newsroom/en/healthcare-and-pharmaceutical/aim-immunotech%E2%80%99s-ampligen-receives-clearance-from-fda-for-exportation-560721>

²⁸⁵ European Medicines Agency. EU/3/15/1480 – orphan designation for treatment of Ebola virus disease. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-15-1480>

²⁸⁶ European Medicines Agency. EU/3/21/2403 – orphan designation for treatment of pancreatic cancer. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2403>

²⁸⁷ Corona A, Strayer D, Distinto S, Daino GL, Paulis A, Tramontano E, Mitchell WM. Ebola virus disease: In vivo protection provided by the PAMP restricted TLR3 agonist rintatolimod and its mechanism of action. Antiviral Res. 2023 Apr;212:105554. doi: 10.1016/j.antiviral.2023.105554. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36804324.

²⁸⁸ Haddaoui HE, van Eijck CW, Doukas M, van den Bosch TP, van Koetsveld PM, Hofland LJ, Mustafa DA, van Eijck CH. Rintatolimod: a potential treatment in patients with pancreatic cancer expressing Toll-like receptor 3. Am J Cancer Res. 2023 Jun 15;13(6):2657-2669. PMID: 37424830; PMCID: PMC10326577.

3.7.4 Suramine

Suramine is een oud geneesmiddel dat al in 1916 werd ontwikkeld voor de behandeling van tropische parasitaire aandoeningen zoals slaapziekte en rivierblindheid.^{289,290} In recente jaren is er hernieuwde wetenschappelijke belangstelling ontstaan, met name door onderzoek van dr. Robert Naviaux en zijn team aan de Universiteit van Californië. Zij toonden aan dat suramine in lage dosering bepaalde cellulaire stressreacties – bekend als de “cell danger response” – kan remmen.²⁹¹ Deze reactie is een fundamentele afweerfunctie waarbij cellen tijdelijk hun stofwisseling en communicatie aanpassen bij infectie of letsel. Bij sommige chronische aandoeningen lijkt deze beschermingsstand echter langdurig actief te blijven, wat kan leiden tot verminderde energieproductie, gestoorde celcommunicatie en aanhoudende ontstekingsactiviteit. Suramine remt dit proces door purinerge P2-receptoren te blokkeren, en kan zo het herstel van normale cellulaire functies bevorderen.

Op basis van dit werkingsmechanisme is preklinisch onderzoek gedaan om te kijken of suramine kenmerken van autistisch gedrag kon verminderen bij muizen. Dit liet zien dat een enkele dosis suramine zowel gedrag als stofwisseling herstelde, en dat daarbij cellen zich weer normaal gingen gedragen.^{292,293} Vervolgens werd suramine getest in een kleine fase I/II-studie (SAT-1 studie) bij tien jongens tussen 5 en 14 jaar met autisme.²⁹⁴ Vijf van hen kregen een eenmalige dosis suramine, en bij alle vijf werd binnen enkele dagen een verbetering gezien in spraak, sociale interactie en gedrag. Deze effecten hielden ongeveer drie weken aan en verdwenen daarna geleidelijk weer. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

Een recent onderzoek uit 2025 keek naar het effect van suramine in een proefdiermodel voor fibromyalgie, een aandoening die – net als ME/CVS – wordt gekenmerkt door chronische pijn en vermoeidheid.²⁹⁵ In dit experiment kregen ratten een behandeling die fibromyalgie-achtige klachten veroorzaakte, zoals verhoogde pijngevoeligheid en stijfheid. Dieren die daarna suramine kregen toegediend, lieten duidelijk minder pijn en betere beweging zien. De onderzoekers vermoedden dat dit komt doordat suramine ontstekingsprocessen in de hersenen remt en zenuwcellen beschermt tegen overprikkeling.

Op basis van deze onderzoeksgegevens is gesuggereerd dat suramine ook bij ME/CVS en post-COVID relevant kan zijn. Het laboratorium van dr. Naviaux is echter inmiddels niet meer

²⁸⁹ ScienceDirect. Neuropathy caused by drugs: Suramin.

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/suramin>

²⁹⁰ Wiedemar N, Hauser DA, Mäser P. 100 Years of Suramin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb 21;64(3):e01168-19. doi: 10.1128/AAC.01168-19. PMID: 31844000; PMCID: PMC7038244.

²⁹¹ Naviaux RK. Metabolic features and regulation of the healing cycle-A new model for chronic disease pathogenesis and treatment. *Mitochondrion*. 2019 May;46:278-297. doi: 10.1016/j.mito.2018.08.001. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30099222.

²⁹² Naviaux JC, Schuchbauer MA, Li K, Wang L, Risbrough VB, Powell SB, Naviaux RK. Reversal of autism-like behaviors and metabolism in adult mice with single-dose antipurinergic therapy. *Transl Psychiatry*. 2014 Jun 17;4(6):e400. doi: 10.1038/tp.2014.33. PMID: 24937094; PMCID: PMC4080315.

²⁹³ Naviaux RK, Zolkipli Z, Wang L, Nakayama T, Naviaux JC, Le TP, Schuchbauer MA, Rogac M, Tang Q, Dugan LL, Powell SB. Antipurinergic therapy corrects the autism-like features in the poly(IC) mouse model. *PLoS One*. 2013;8(3):e57380. doi: 10.1371/journal.pone.0057380. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23516405; PMCID: PMC3596371.

²⁹⁴ Naviaux RK, Curtis B, Li K, Naviaux JC, Bright AT, Reiner GE, Westerfield M, Goh S, Alaynick WA, Wang L, Capparelli EV, Adams C, Sun J, Jain S, He F, Arellano DA, Mash LE, Chukoskie L, Lincoln A, Townsend J. Low-dose suramin in autism spectrum disorder: a small, phase I/II, randomized clinical trial. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 May 26;4(7):491-505. doi: 10.1002/acn3.424. PMID: 28695149; PMCID: PMC5497533.

²⁹⁵ Mohamed MM, Zaki HF, Kamel AS. Possible Interaction of Suramin with Thalamic P2X Receptors and NLRP3 Inflammasome Activation Alleviates Reserpine-Induced Fibromyalgia-Like Symptoms. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2025 May 7;20(1):51. doi: 10.1007/s11481-025-10207-4. PMID: 40329125; PMCID: PMC12055955.

betrokken bij de verdere klinische ontwikkeling en heeft dit volledig overgedragen aan het bedrijf PaxMedica.²⁹⁶ PaxMedica heeft twee aparte vormen van suramine in ontwikkeling: PAX-01, de commerciële versie van intraveneus suramine, en PAX-02, een nieuwe nasale toedieningsvorm waarop het begin 2025 een patent verwierf.²⁹⁷ In 2021 kreeg PaxMedica goedkeuring van de Zuid-Afrikaanse autoriteiten om een fase 1B-studie (PAX-LCS-101) uit te voeren naar toepassing van suramine bij volwassenen met langdurige COVID-klachten.²⁹⁸ Hierbij wordt gekeken naar veiligheid, verdraagbaarheid en werkingsduur van lage doseringen PAX01. De status van deze trial is onbekend en er zijn nog geen resultaten gepubliceerd.

PaxMedica werd onlangs van de beurs gehaald en gaat sinds juni 2025 verder onder de naam Kuvatris Therapeutics.^{299,300} Kort na deze aankondiging werd bekend dat het een samenwerking is aangegaan met het Belgische bedrijf Hyloris voor de verdere ontwikkeling van PAX01 voor toepassing bij slaapziekte.³⁰¹ Er lopen momenteel in de VS ook diverse klinische studies naar toepassing van suramine bij verschillende vormen van kanker.³⁰² Voor zover bekend zijn er echter nog geen lopende onderzoeken naar toepassing specifiek bij ME/CVS.

Suramine wordt via infuus toegediend en heeft een lange halfwaardetijd. Bekende bijwerkingen zijn onder meer misselijkheid, hoofdpijn, huiduitslag en – in zeldzame gevallen – nierschade of bloeddrukdaling.^{290,303} Het middel is in Nederland niet geregistreerd en wordt niet vergoed. Toegang is hierdoor alleen mogelijk in onderzoeksverband. Er zijn hier echter nog geen onderzoeken gestart met suramine.

3.7.5 Meplazumab

Meplazumab is een kunstmatig geproduceerde monoklonale antistof die zich richt op het eiwit CD147, dat zich op het oppervlak van menselijke cellen bevindt. Dit eiwit speelt een rol bij ontstekingsprocessen, maar is ook een alternatieve toegangspoort voor het coronavirus SARS-CoV-2. Door zich te binden aan CD147 kan meplazumab zowel de binnendringing van het virus in cellen als bepaalde ontstekingsreacties afremmen.³⁰⁴ Deze dubbele werking maakte het middel interessant voor de behandeling van COVID-19, en mogelijk ook voor andere

²⁹⁶ Naviaux Lab. Suramin. <https://naviauxlab.ucsd.edu/science-item/suramin/>

²⁹⁷ PaxMedica announces first patent allowance for suramin intranasal formulation in the treatment of Autism Spectrum Disorder and other conditions. Access Newswire. 14 January 2025.

<https://www.accessnewswire.com/968065/paxmedica-announces-first-patent-allowance-for-suramin-intranasal-formulation-in-the-treatment-of-autism-spectrum-disorder-and-other-conditions>

²⁹⁸ Vishnu Priya N. SAPHRA grants approval to begin trial of PaxMedica's long-COVID-19 therapy. ClinicalTrials Arena. 10 January 2022. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/sahpra-paxmedica-covid-trial/>

²⁹⁹ Investing.com. PaxMedica announces board resignations amid transition. 4 April 2025.

<https://www.investing.com/news/sec-filings/paxmedica-announces-board-resignations-amid-transition-93CH-3969113>

³⁰⁰ Marketscreener. PaxMedica, Inc. has changed its name to Kuvatris Therapeutics, Inc. 6 June 2025.

<https://www.marketscreener.com/quote/stock/PAXMEDICA-INC-112544318/news/PaxMedica-Inc-has-Changed-its-Name-to-Kuvatris-Therapeutics-Inc-50274677/>

³⁰¹ Schoofs N. Farmabedrijf Hyloris investeert in behandeling tegen slaapziekte: 'Creatieve deal'. 23 juni 2025. De Tijd. <https://www.tijd.be/ondernemen/farma-biotech/farmabedrijf-hyloris-investeert-in-behandeling-tegen-slaapziekte-creatieve-deal/10612873.html>

³⁰² ClinicalTrials.gov. Intervention/Treatment=suramin. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=suramin>

³⁰³ Drugs.com. Suramin (injection). <https://www.drugs.com/cons/suramin.html>

³⁰⁴ Ye J, Yang W, Xie Z, Yan Y, Li G, Li X, Ma W, Kang F, Zhang M, Wang J. Safety, Biodistribution, and Dosimetry Study of Meplazumab, a Potential COVID-19 Therapeutic Drug, with ¹³¹I-Labeling and SPECT Imaging. Mol Pharm. 2023 Mar 6;20(3):1750-1757. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00954. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36668905.

aandoeningen waarbij langdurige ontsteking en verstoringen in de afweer een rol kunnen spelen, zoals ME/CVS.

Meplazumab werd oorspronkelijk ontwikkeld door het Chinese biotechbedrijf Jiangsu Pacific Meinuo Biopharmaceuticals. In een eerste fase I-studie (ClinicalTrials.gov NCT04369586) met 59 gezonde Chinese vrijwilligers bleek meplazumab veilig te zijn en goed verdragen te worden.³⁰⁵ De stof bleef tot meer dan twee weken na toediening aantoonbaar in het longweefsel, en er traden geen ernstige bijwerkingen op. Aansluitend werd een kleine fase II-studie uitgevoerd met 17 in het ziekenhuis opgenomen patiënten met een ernstige of zelfs kritieke COVID-19 infectie. Deze patiënten kregen naast de standaardbehandeling een eenmalige infusie van meplazumab. De behandelde groep herstelde sneller, vertoonde snellere viruseliminatie en kon eerder het ziekenhuis verlaten dan patiënten in de controlegroep.

Om deze bevindingen te bevestigen, werd de internationale fase II/III-studie DEFLECT (ClinicalTrials.gov NCT04586153) uitgevoerd in de VS, Brazilië, Pakistan en Mexico.³⁰⁶ Aan deze dubbelblinde studie deden 167 ziekenhuispatiënten met ernstige COVID-19 mee. In 2023 werden de eerste resultaten uit de nog lopende trial gepubliceerd. Deze lieten zien dat toediening van meplazumab leidde tot significant minder sterfte, vaker ontslag zonder zuurstofondersteuning en snellere verbetering van virusniveau en ontstekingsgraad. Het middel werd goed verdragen en gaf geen onverwachte bijwerkingen.

Recent werden resultaten gepubliceerd uit een grotere fase III-studie, uitgevoerd in meerdere ziekenhuizen in China (ClinicalTrials.gov NCT05679479).³⁰⁷ Hierin kregen 108 patiënten met matige tot ernstige COVID-19 meplazumab als aanvullende behandeling. In deze studie had de behandelde groep een hogere kans op ontslag uit het ziekenhuis zonder zuurstofbehoefte, minder ernstige complicaties en een lagere sterfte binnen 28 en 56 dagen. De onderzoekers concludeerden opnieuw dat meplazumab goed werd verdragen en de uitkomsten voor patiënten met ernstige COVID-19 kan verbeteren.

Inmiddels loopt er ook klinisch onderzoek naar het gebruik van meplazumab bij post-COVID (ClinicalTrials.gov NCT05813587).³⁰⁸ In maart 2023 werd in China een gerandomiseerde fase III-studie gestart bij volwassenen met langdurige restklachten, zoals vermoeidheid en

³⁰⁵ Bian H, Zheng ZH, Wei D, Wen A, Zhang Z, Lian JQ, Kang WZ, Hao CQ, Wang J, Xie RH, Dong K, Xia JL, Miao JL, Kang W, Li G, Zhang D, Zhang M, Sun XX, Ding L, Zhang K, Jia J, Ding J, Li Z, Jia Y, Liu LN, Zhang Z, Gao ZW, Du H, Yao N, Wang Q, Wang K, Geng JJ, Wang B, Guo T, Chen R, Zhu YM, Wang LJ, He Q, Yao RR, Shi Y, Yang XM, Zhou JS, Ma YN, Wang YT, Liang X, Huo F, Wang Z, Zhang Y, Yang X, Zhang Y, Gao LH, Wang L, Chen XC, Tang H, Liu SS, Wang QY, Chen ZN, Zhu P. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 May 17;6(1):194. doi: 10.1038/s41392-021-00603-6. PMID: 34001849; PMCID: PMC8127508.

³⁰⁶ Bian H, Chen L, Zheng ZH, Sun XX, Geng JJ, Chen R, Wang K, Yang X, Chen SR, Chen SY, Xie RH, Zhang K, Miao JL, Jia JF, Tang H, Liu SS, Shi HW, Yang Y, Chen XC, Malhotra V, Nasir N, Khanum I, Mahmood F, Hamid S, Stadnik CMB, Itinose K, de Oliveira CCC, Dusilek C, Rivabem L, Cavalcante AJW, Lopes SS, Saporito WF, Fucci FJC, Simon-Campos JA, Wang L, Liu LN, Wang QY, Wei D, Zhang Z, Chen ZN, Zhu P. Meplazumab in hospitalized adults with severe COVID-19 (DEFLECT): a multicenter, seamless phase 2/3, randomized, third-party double-blind clinical trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Jan 30;8(1):46. doi: 10.1038/s41392-023-01323-9. PMID: 36717539; PMCID: PMC9885411.

³⁰⁷ Bian H, Chen L, Zhang Z, Wen AD, Zheng ZH, Song LQ, Yao MY, Liu YX, Zhang XJ, Dong HL, Lian JQ, Pan L, Liu Y, Gu X, Zhao H, Wang JW, Wang QY, Zhang K, Jia JF, Xie RH, Luo X, Fu XH, Jia YY, Hou JN, Tan QY, Chen XX, Yang LQ, Lin YL, Wang XX, Zhang L, Zeng QJ, Li WJ, Wang RX, Zhang Y, Sun XX, Wang B, Yang X, Jiang JL, Li L, Wu J, Yang XM, Zhang H, Shi Y, Chen XC, Tang H, Shi HW, Liu SS, Yang Y, Yang TY, Wei D, Chen ZN, Zhu P. Meplazumab, a CD147 antibody, for severe COVID-19: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Apr 14;10(1):119. doi: 10.1038/s41392-025-02208-9. PMID: 40222976; PMCID: PMC11994814.

³⁰⁸ ClinicalTrials.gov. To evaluate the safety and efficacy of meplazumab in treatment of post-COVID-19. NCT05813587. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05813587>

benauwdheid. De studie is opgezet met 144 deelnemers. Alhoewel de studie al eind 2023 is afgerond zijn de resultaten hiervan nog niet gepubliceerd. Ook loopt momenteel een onderzoek naar toepassing bij malaria (ClinicalTrials.gov NCT06040346).³⁰⁹ Voor deze potentiële toepassing heeft meplazumab in 2019 in de VS een 'orphan drug designation' gekregen.³¹⁰ Er zijn voorsnog geen studies uitgevoerd bij ME/ CVS, maar gezien de overeenkomsten met post-COVID wordt het middel beschouwd als een kandidaat voor toekomstig onderzoek bij ME/ CVS.

In China is meplazumab goedgekeurd voor klinisch gebruik.³¹¹ Tot op heden is het nog niet in de EU of de VS geregistreerd. In Nederland is het middel dan ook niet beschikbaar.

³⁰⁹ ClinicalTrials.gov. Open-label study to assess meplazumab in adult patients diagnosed with Plasmodium Falciparum. NCT06040346. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06040346>

³¹⁰ U.S. Food & Drug Administration. Orphan Drug Designations & Approvals. Meplazumab. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=676218>

³¹¹ Global Times. China-developed new anti-COVID19 drug approved for clinical application. <https://www.globaltimes.cn/page/202212/1282695.shtml>

4 Discussie en aanbevelingen

4.1 Kansrijke medicijnen voor verder onderzoek bij ME/CVS

Op basis van de voor deze studie opgestelde productprofielen komt een gedifferentieerd beeld naar voren van middelen die potentieel kansrijk zijn voor toepassing bij ME/CVS. Sommige middelen laten op basis van voorlopige gegevens of werkingsmechanismen voldoende aanknopingspunten zien voor verder onderzoek. Andere middelen missen voldoende onderbouwing, of zijn praktisch moeilijk toepasbaar.

Middelen die tot nu toe worden voorgeschreven aan ME/CVS patiënten zijn hoofdzakelijk gericht op symptoomverlichting. Onder de voor deze kennissynthese geanalyseerde middelen bevinden zich echter ook enkele medicijnen die wellicht dieper ingrijpen op de oorzaken van ME/CVS en het potentieel hebben voor langdurig resultaat. Dit geldt met name voor enkele medicijnen uit de categorie van immunomodulerende en immunosuppressieve middelen.

Eén zo'n veelbelovende kandidaat voor verder onderzoek is **daratumumab**. Hoewel dit middel momenteel alleen is goedgekeurd voor multipel myeloom en toepassing bij ME/CVS uitsluitend wordt onderzocht in Noorwegen, zijn de resultaten uit een eerdere pilotstudie positief. De lopende fase II-studie zal van cruciaal belang zijn voor verdere besluitvorming omtrent mogelijke toepassing in de praktijk. Indien deze studie positief uitvalt kan ook in Nederland een vervolgstudie worden overwogen, mogelijk in samenwerking met de Noorse onderzoekers.

Een andere interessante kandidaat is **cyclofosfamide**. De toepassing hiervan lijkt weliswaar beperkt tot een subgroep van ME/CVS-patiënten, maar uit onderzoek bleek dat bij goede responders het effect langdurig aan kon houden. De risico's van medicijnen die inwerken op het immuunsysteem zijn echter niet gering, wat pleit voor zorgvuldige selectie en monitoring van patiënten. Toch maakt het potentieel grote effect voor sommige patiënten deze middelen interessant voor gericht vervolgonderzoek, vooral als dit kan worden gecombineerd met onderzoek gericht op de identificatie van biomarkers.

Rapamycine vormt eveneens een relevante onderzoekslijn, zeker omdat er in de VS al grootschalig onderzoek plaatsvindt. Hier ligt echter het initiatief bij buitenlandse groepen en het is verstandig om eerst de uitkomsten van dit lopende onderzoek af te wachten. Pas als daaruit een specifieke subgroep naar voren komt, is aanvullend onderzoek in Nederland zinvol.

Naast deze middelen met een werking op het immuunsysteem zijn er verschillende andere kandidaten voor verder onderzoek. De eerste hiervan is **aripiprazol**. De eerste resultaten uit een retrospectieve studie hiermee waren positief en het wordt in Nederland al off-label voorgeschreven bij ME/CVS. Er is echter nog een opvallend gebrek aan gecontroleerd onderzoek. Dit maakt het een geschikte kandidaat voor een goed opgezette gerandomiseerde studie.

Eén klasse medicijnen die in het bijzonder aandacht verdient is de groep van **histamineremmers**. Op basis van positieve onderzoeksresultaten en praktijkervaringen, is verder onderzoek gerechtvaardigd, met name bij de subgroep ME/CVS-patiënten met MCAS-achtige klachten. Deze middelen hebben daarnaast als belangrijk voordeel dat ze goedkoop, veilig en potentieel breed inzetbaar zijn.

Er zijn ook middelen waarvoor positieve resultaten zijn gerapporteerd, maar waar momenteel geen duidelijke noodzaak is voor aanvullend klinisch onderzoek. Wel kan behoefte bestaan aan andere vormen van onderzoek. Zo geldt dat voor **oxaloacetaat** en **carnitine** er met name behoefte is aan biomedisch onderzoek waarin wordt getracht te achterhalen welke subgroepen van patiënten hier mogelijk goed op reageren. De resultaten hiervan kunnen dan

eventueel richting geven aan verder klinisch onderzoek. In het geval van oxaloacetaat zou een sterkere wetenschappelijke onderbouwing en duidelijke stratificatie van patiënten kunnen helpen om deze dure behandeling opgenomen te krijgen in de verzekerde zorg. Een bijzonder geval in deze categorie betreft **intraveneus gammaglobuline**. Hier is weliswaar al vrij uitgebreid onderzoek naar gedaan, maar de resultaten zijn niet eenduidig. Er is recent een RCT gestart in de VS waar IVIG onderzocht zal worden in post-COVID patiënten. Verder klinisch onderzoek zou weliswaar meer inzicht kunnen geven in welke patiënten hier goed op reageren, maar dit vereist de identificatie van relevante biomarkers. Zonder dit is het onwaarschijnlijk dat nog meer klinisch onderzoek een doorbraak zal opleveren. Ook **pyridostigmine**, **ivabradine** en **low-dose naltrexon** worden in de praktijk al gebruikt bij ME/CVS. Met name voor die eerste twee middelen is ook al goed inzicht in voor welke subgroepen patiënten dit zinvol is (patiënten met POTS). De meerwaarde ligt hier nu vooral in het verzamelen en analyseren van 'real world' gegevens via bijvoorbeeld een patiëntenregister.

Wat betreft middelen die voorlopig geen aanleiding geven tot vervolgonderzoek, zijn rituximab en modafinil de duidelijkste voorbeelden. **Rituximab** is goed onderzocht bij ME/CVS en de grootste studie liet geen effect zien, terwijl het gebruik ernstige risico's kent. Ook **modafinil** laat in klinisch onderzoek geen overtuigende resultaten zien bij ME/CVS, al geven deskundigen aan in de praktijk subgroepen van patiënten te kennen die hier wel baat bij hebben. **Amisulpride** is een ander voorbeeld: een enkele kleinschalige studie liet weliswaar enig effect zien, maar dit is nooit opgevolgd en de praktijkervaring is nihil. Er is op dit moment geen reden om hier verdere publieke onderzoeksinspanningen op te richten.

Voor middelen zoals baricitinib, guanfacine, rivaroxaban, enoxaparine en nirmatrelvir/ritonavir geldt dat er momenteel nog te weinig wetenschappelijke onderbouwing is om verder onderzoek bij ME/CVS te rechtvaardigen. Bij **baricitinib** en **rivaroxaban** wordt momenteel onderzoek gedaan bij post-COVID; het is verstandig de resultaten daarvan af te wachten voordat initiatieven voor ME/CVS worden opgestart. **Guanfacine** toont weliswaar voorzichtige positieve signalen bij post-COVID, maar is nog niet onderzocht bij ME/CVS. Hier is mogelijk toekomstig onderzoek te rechtvaardigen, mits de onderliggende rationale verder wordt uitgewerkt. Voor **enoxaparine** is toepassing voornamelijk theoretisch en nog niet voldoende onderbouwd. **Nirmatrelvir/ritonavir** heeft inmiddels negatieve fase II-resultaten laten zien bij post-COVID, wat verdere studie bij ME/CVS op dit moment niet zinvol maakt. Ook voor toediening van hoge doseringen **vitamine C** is onvoldoende onderbouwing.

BTK-remmers behoren eveneens tot de groep middelen waarvoor het werkingsmechanisme theoretisch relevant zou kunnen zijn, maar waarvoor nog geen enkel klinisch onderzoek of praktijkervaring bij ME/CVS beschikbaar is. De hoge kosten en intramurale toediening maken het daarnaast onwaarschijnlijk dat ze op korte termijn een haalbare behandeloptie vormen. In de huidige fase lijkt verder onderzoek hiernaar dan ook niet opportuun.

COX-2-remmers worden al veel gebruikt voor pijnbestrijding, onder meer bij fibromyalgie, en zijn relatief veilig. Voor ME/CVS is er echter nog geen klinisch onderzoek gedaan, en het is onzeker of ze ook effect hebben op kernsymptomen zoals post-exertionele malaise. Hoewel ze relatief laagdrempelig in te zetten zijn, ligt de prioriteit van onderzoek voorlopig elders.

Samenvattend verdienen daratumumab, cyclofosfamide, rapamycine, aripiprazol en histamine-remmers de hoogste prioriteit voor toekomstig onderzoek, afhankelijk van de uitkomsten van lopende internationale studies en de mogelijkheid tot subgroep-identificatie. Voor andere middelen is het bewijs te zwak of tegenvallend, en ontbreekt de rechtvaardiging voor nieuw onderzoek. Middelen die al in de praktijk worden gebruikt, zoals pyridostigmine, ivabradine of LDN, vragen eerder om systematische monitoring dan om nieuwe klinische trials.

Andere middelen zijn momenteel nog onvoldoende uitgewerkt om als prioriteit te gelden, maar kunnen bij nieuwe inzichten alsnog in beeld komen.

4.2 Overige, niet onderzochte middelen

Als startpunt voor deze studie is een inventarisatie gedaan van geneesmiddelen die momenteel in gebruik of in onderzoek en ontwikkeling zijn als (mogelijke) behandeling voor ME/CVS patiënten. Na verwijdering van duplicaten, exclusie van middelen buiten de afgesproken criteria, en een scoringsysteem voor relevantie en haalbaarheid, focust deze kennissynthese op 23 medicijnen of medicijnklassen (zie Hoofdstuk 2).

Deze kennissynthese richt zich op de meest kansrijke en veelbelovende medicamenteuze behandelingen voor ME/CVS voor verder onderzoek, ontwikkeling en toepassing bij patiënten in Nederland. De gehanteerde methodologie is voor deze kennissynthese ontwikkeld. De mogelijke relevantie en effectiviteit voor ME/CVS van de behandelingen die niet in de lijst van 23 meegenomen zijn wordt niet uitgesloten.

5 Conclusie

Gelet op de huidige stand van wetenschap en praktijkervaring rondom farmacologische behandeling van ME/CVS, adviseert dit rapport een selectieve en doelgerichte onderzoeksstrategie. De volgende uitgangspunten kunnen bij het toekennen van financiering worden meegenomen:

1. **Prioriteit geven aan middelen met voorlopig bewijs én klinische toepasbaarheid.**

Op basis van beschikbare data verdienen de volgende middelen prioriteit voor verder klinisch onderzoek:

- *Daratumumab*, bij bevestiging van effectiviteit in de lopende Noorse studie;
- *Cyclofosfamide*, mits gecombineerd met biomarker-stratificatie om de doelgroep te preciseren;
- *Rapamycin*, afhankelijk van uitkomsten van lopend grootschalig biomarkeronderzoek in de VS;
- *Aripiprazol*, vanwege positieve retrospectieve gegevens en actueel off-label gebruik in Nederland;
- *Histamine-remmers*, gericht op ME/CVS-patiënten met vermoede MCAS-component.

2. **Monitoring van middelen die reeds in de praktijk worden toegepast.**

Voor middelen zoals *low-dose naltrexon*, *pyridostigmine* en *ivabradine*, die breed en off-label worden voorgeschreven, is grootschalig aanvullend klinisch onderzoek momenteel niet nodig. Wel is het wenselijk om praktijkgegevens systematisch te verzamelen via patiëntregisters of real-world-data-initiatieven.

3. **Voorwaardelijke ondersteuning voor opkomende kandidaten.**

Middelen zoals *guanfacine*, *ketamine*, *BTX-remmers* en *COX-2-remmers* kunnen interessant zijn bij verdere onderbouwing, maar kennen op dit moment te veel onzekerheden of praktische obstakels. Eventuele ondersteuning zou kunnen kijken naar verkennend of preklinisch onderzoek voor deze middelen.

4. **Geen prioriteit voor middelen met tegenvallende of onvoldoende onderbouwing.**

Middelen zoals *rituximab*, *modafinil*, *baricitinib*, *nirmatrelvir/ritonavir*, *enoxaparine* en *amisulpride* hebben op basis van huidige studies geen overtuigend effect aangetoond of brengen belangrijke risico's met zich mee. Financiering van aanvullend onderzoek naar deze middelen wordt op dit moment niet aanbevolen.

5. **Praktische haalbaarheid en toedieningsvorm meewegen.**

Intraveneuze middelen zoals *daratumumab*, *cyclofosfamide*, *IVIG*, *ketamine* en *vitamine C* vereisen ziekenhuisinfrastructuur en zijn voor ernstig zieke patiënten vaak moeilijk toegankelijk. Focus op onderzoek met goed gedefinieerde subgroepen en/of de ontwikkeling van alternatieve toedieningsvormen waar mogelijk zou interessant kunnen zijn.

Gericht investeren in middelen met een gunstige balans tussen biologisch plausibele werking, voorlopige effectiviteit en praktische toepasbaarheid biedt de meeste kans op impactvolle behandelopties voor ME/CVS-patiënten. Tegelijkertijd is het verzamelen van systematische

praktijkgegevens essentieel om off-label gebruik beter te onderbouwen en subgroepen te identificeren die baat kunnen hebben bij gerichte interventies.

De analyses in dit rapport geven duidelijke richting aan welke kansen er liggen voor verder onderzoek voor geneesmiddelen voor ME/CVS patiënten. Tegelijkertijd is er echter enige terughoudendheid op zijn plaats tegen al te strikte interpretatie van de aanbevelingen. Het is immers belangrijk om ook de capaciteiten en expertises van het Nederlandse onderzoeksveld in het oog te houden. Nederland is immers een klein land met een beperkt aantal onderzoeksgroepen die zich toeleggen op ME/CVS.

Bijlage A Longlist van 107 middelen (alfabetisch)

- | | | |
|--|---|---|
| 1. 5B8 | 38. Gammaglobuline / immunoglobuline | 75. Nirmatrelvir and Ritonavir |
| 2. Acyclovir | 39. Glatiramer acetate | 76. Nortriptyline |
| 3. Acylcarnitine (ALC, L-carnitine, propionyl carnitine (PLC)) | 40. Guanfacine | 77. Ondansetron |
| 4. Amitriptyline | 41. Guanidinoacetic acid (GAA) | 78. OSU6162 |
| 5. Anakinra | 42. Histamine-blockers (H1 +H2) | 79. Oxaloacetate |
| 6. Aripiprazol | 43. Hydrocortisone | 80. Paroxetine |
| 7. Atenolol | 44. Ibudilast | 81. Pentoxifylline |
| 8. Atorvastatin | 45. Imipramine | 82. Phenelzine |
| 9. B12 injecties | 46. Interferon | 83. Polynutrient supplement |
| 10. B3/nad+ /nadh | 47. Intramusculair magnesium sulfaat | 84. Prednisolone / prednison |
| 11. Baricitinib | 48. Isoprinosine | 85. Pregabalin |
| 12. Benzodiazepines | 49. Ivabradine | 86. Propranolol |
| 13. BTK inhibitors | 50. Ketamine | 87. Pyridostigmine |
| 14. Bupropion | 51. Lisdexamphetamine / lisdexamfetamine dimesylate (LDX) | 88. Rapamycin |
| 15. CD19 monoclonal antilichamen | 52. Lithium | 89. Rintatolimod |
| 16. CD20 monoclonal antilichamen | 53. Loratidine | 90. Rituximab |
| 17. Clomipramine | 54. Lorazepam | 91. Rivaroxaban |
| 18. Clonazepam | 55. Low dose naltrexone (LDN) | 92. Rovunaptabin |
| 19. Clonidine (clonidine-hydrochloride) | 56. Low dose amisulpride | 93. S-citalopram |
| 20. Codeine | 57. Meplazumab | 94. Sertraline |
| 21. Colchicine | 58. Metformine | 95. Sodium phenylbutyrate/ursodolicolaurine |
| 22. COX-2 inhibitoren | 59. Methylphenidate | 96. SUL-238 Sulfateq |
| 23. Cyclophosphamide | 60. Methylprednisolone | 97. Suramin |
| 24. Daratumumab | 61. Metoprolol ER | 98. Temelimab |
| 25. Desipramine | 62. Midodrine | 99. Tramadol |
| 26. Dexamethason | 63. Minocycline | 100. Tryptophan pathway |
| 27. Dexamphetamine / dextroamphetamine | 64. Mirtazapine | 101. TTFD/Benfotiamine |
| 28. Dichloroacetic acid (DCA) | 65. Moclobemide | 102. Valacyclovir |
| 29. Doxepin | 66. Modafinil | 103. Valganciclovir |
| 30. Duloxetine | 67. Montelukast | 104. Vericiguat |
| 31. Efgartigimod | 68. Morphine | 105. Vitamin C |
| 32. Enoxaparin (low dose) | 69. Naloxone | 106. Vitamin E |
| 33. Fampridine | 70. Nattokinase (and serrapeptase) | 107. Vortioxetine |
| 34. Fludrocortisone | 71. NE3107 | |
| 35. Fluoxetine | 72. Nefazodone | |
| 36. Gabapentine | 73. Neomycin | |
| 37. Galantamine hydrobromide | 74. Nicotine | |

Bijlage B Lijst van 23 medicijnen/medicijn categorieën voor verder diepteonderzoek

Immunomodulatie en immunosuppressie	
1	Daratumumab
2	Rituximab
3	Cyclofosfamide
4	Baricitinib
5	Rapamycin
6	Low dose naltrexon (LDN)
7	BTK inhibitors
8	COX-2 inhibitoren
9	Gammaglobuline / immunoglobuline
10	Histamine-blockers (H1 + H2)
Neuroactivatie/stimulatie	
11	modafinil
12	Aripiprazol
13	Ketamine (IV)
14	low-dose amisulpride
Metabole/mitochondriale modulatie	
15	Oxaloacetate
16	Acylcarnitine (ALC, L-carnitine, propionyl carnitine (PLC))
17	Vitamine C
Autonome / cardiovasculaire modulatie	
18	Ivabradine
19	pyridostigmine
20	Guanfacine
Stolling	
21	Enoxaparin (low dose)
22	Rivaroxaban
Antiviraal	
23	Nirmatrelvir and ritonavir

Bijlage C Tabel met gevonden studies in diepteonderzoek voor 23 medicijnen/medicijn categorieën

Medicijn	Trial titel	Trial registratie code ³¹²	Studie type (zoals geregistreerd in CTIS of ClinicalTrials.gov, waar mogelijk)	Land	Sponsor	Trial jaar	Publicatie
Daratumumab	A pilot study using subcutaneous injections of the anti-CD38 antibody daratumumab in ten patients with moderate to severe Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)	EudraCT 2022-000281018 CTIS 2024-512500-19-00	Prospective, open-label pilot trial	Noorwegen	Haukeland University Hospital (Helse Bergen HF)	2024	Fluge Ø, Rekeland IG, Sørland K, Alme K, Risa K, Bruland O, Tronstad KJ and Mella O (2025) Plasma cell targeting with the anti-CD38 antibody daratumumab in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome—a clinical pilot study. Front. Med. 12:1607353. doi: 10.3389/fmed.2025.1607353
	Study on Daratumumab for Reducing Symptoms in Patients with Moderate to Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome	CTIS 2024-520094-13-00	Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study	Noorwegen	Haukeland University Hospital (Helse Bergen HF)	2025 – present	Nog niet beschikbaar.
Rituximab	B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome	ClinicalTrials.gov NCT01156909	Phase II open-label study	Noorwegen	Haukeland University Hospital (Helse Bergen HF)	2010 - 2014	Fluge, Ø., Risa, K., Lunde, S., Alme, K., Rekeland, I. G., Sapkota, D., ... Mella, O. (2015). B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. PLoS ONE, 10(7), e0129898. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129898
	B-lymphocyte Depletion Using Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalopathy (CFS/ME). A Randomized Phase-III Study. (RituxME)	ClinicalTrials.gov NCT02229942	Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study	Noorwegen	Haukeland University Hospital (Helse Bergen HF)	2014 – 2017	Fluge, Ø., Rekeland, I. G., Lien, K., Thürmer, H., Borchgrevink, P. C., Schäfer, C., ... Mella, O. (2019). B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Annals of Internal Medicine, 170(9), 585–593. https://doi.org/10.7326/M18-1451 .

³¹² Waar mogelijk worden de registratienummers van de studies vermeld. Deze registers zijn in 2000 gestart, dus eerder uitgevoerde studies hebben geen nummer (aangegeven met N/A). Sommige studies kunnen in meer dan één register geregistreerd staan.

	Sub-study of the RituxME trial	N/A	Phase III National, multicenter, randomized, double- blind, placebo- controlled phase III study	Noorwegen	Haukeland University Hospital (Helse Bergen HF)	2014 – 2017	Sandvik, M. S., Sorland, K., Leirgul, E., Rekeland, I. G., Stavland, C. S., Mella, O., Fluge, O. (2023). Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. PLOS One. doi: 10.1371/journal.pone.0280942. eCollection 2023.
Cyclophosphamide	Cyclophosphamide in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) (CycloME)	ClinicalTrials.gov NCT02444091	Phase II Open-label trial	Noorwegen	Haukeland University Hospital (Helse Bergen HF)	2015 - 2019	Rekeland IG, Fosså A, Lande A, Ktoridou-Valen I, Sørland K, Holsen M, Tronstad KJ, Risa K, Alme K, Viken MK, Lie BA, Dahl O, Mella O, Fluge Ø. Intravenous Cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study. Front Med (Lausanne). 2020 Apr 29;7:162. doi: 10.3389/fmed.2020.00162. PMID: 32411717; PMCID: PMC7201056.
Baricitinib	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19 (COV-BARRIER)	ClinicalTrials.gov NCT04421027 EudraCT 2020-001517-21	Phase III Double-blind, randomised, placebo- controlled trial	Meerdere	Eli Lilly and Company	2020 - 2021	Marconi, V. C., Ramanan, A. V., de Bono, S., Kartman, C. E., Krishnan, V., Liao, R., Piruzeli, M. L. B., Goldman, J. D., Alatorre-Alexander, J., de Cassia Pellegrini, R., Estrada, V., Som, M., Cardoso, A., Chakladar, S., Crowe, B., Reis, P., Zhang, X., Adams, D. H., Ely, E. W., & COV-BARRIER Study Group (2021). 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. The Lancet. Respiratory medicine, 9(12), 1407–1418. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3
	Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial Evaluating Baricitinib on PERSistent Neurologic and Cardiopulmonary Symptoms of Long COVID (REVERSE-LC)	ClinicalTrials.gov NCT06631287	Randomized double-blind placebo-controlled trial	Verenigde Staten	Vanderbilt University Medical Center	2024 - 2027	Nog niet beschikbaar.
Rapamycine	Low Dose Rapamycin in ME/ CFS, Long-COVID, and Other Infection Associated Chronic Conditions	ClinicalTrials.gov NCT06257420	Decentralized, uncontrolled trial	Verenigde Staten	Simmaron Research Inc.	2025	Ruan BT, Bulbule S, Reyes A, Chheda B, Bateman L, Bell J, Yellman B, Grach S, Berner J, Peterson DL, Kaufman D, Roy A, Gottschalk CG. Low Dose Rapamycin Alleviates Clinical Symptoms of Fatigue and PEM in ME/CFS Patients via Improvement of Autophagy. Res Sq [Preprint]. 2025 Jun 3;rs.3.rs-6596158. doi: 10.21203/rs.3.rs-6596158/v1. PMID: 40502741; PMCID: PMC12155199.
	Low Dose Rapamycin in ME/ CFS, Long-COVID, and Other Infection Associated Chronic Conditions	ClinicalTrials.gov NCT06257420	Observational study	Verenigde Staten	Simmaron Research Inc.	2023 - 2026	Nog niet beschikbaar.
Low dose Naltrexon	N/A	N/A	Retrospective study	Finland	N/A	2010 - 2014	Polo, O., Pesonen, P., & Tuominen, E. (2019). Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior, 7(4), 207–217. https://doi.org/10.1080/21641846.2019.1692770
	Effects of Low Dose Naltrexone in Fibromyalgia	ClinicalTrials.gov NCT00568555	Placebo-controlled, double-blind, cross-over drug trial	Verenigde Staten	Stanford University	2007 - 2010	Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. Arthritis Rheum. 2013 Feb;65(2):529-38. doi: 10.1002/art.37734. PMID: 23359310.

	N/A	N/A	Quasi-experimental study	Noorwegen	N/A	2017	Raknes G, Småbrekke L. Low dose naltrexone in multiple sclerosis: Effects on medication use. A quasi-experimental study. PLoS One. 2017 Nov 3;12(11):e0187423. doi: 10.1371/journal.pone.0187423. PMID: 29099849; PMCID: PMC5669439.
	N/A	N/A	Retrospective cohort study	Verenigde Staten	N/A	2023	Tamariz L, Bast E, Klimas N, Palacio A. Low-dose Naltrexone Improves post-COVID-19 condition Symptoms. Clin Ther. 2024 Mar;46(3):e101-e106. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.12.009. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38267326.
	N/A	N/A	Retrospective cohort study	Verenigde Staten	N/A	2023	Bonilla H, Tian L, Marconi VC, Shafer R, McComsey GA, Miglis M, Yang P, Bonilla A, Eggert L, Geng LN. Low-dose naltrexone use for the management of post-acute sequelae of COVID-19. Int Immunopharmacol. 2023 Nov;124(Pt B):110966. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110966. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37804660; PMCID: PMC11028858.
	Pilot Study Into LDN and NAD+ for Treatment of Patients With Post-COVID-19 Syndrome	ClinicalTrials.gov NCT04604704	Pilot study	Verenigde Staten	AgelessRx	2021 – 2023	Isman A, Nyquist A, Strecker B, Harinath G, Lee V, Zhang X, Zalazala S. Low-dose naltrexone and NAD+ for the treatment of patients with persistent fatigue symptoms after COVID-19. Brain Behav Immun Health. 2024 Feb 1;36:100733. doi: 10.1016/j.bbih.2024.100733. PMID: 38352659; PMCID: PMC10862402.
	Low Dose Naltrexone for the treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Long COVID Condition	ACTRN12624001162505	Phase I Randomised controlled trial	Australië	Griffith University	2024 - 2029	Nog niet beschikbaar.
	Life Improvement Trial (LIFT)	ClinicalTrials.gov NCT06366724	Phase II Double-blind, placebo-controlled study	Verenigde Staten	Brigham and Women's Hospital	2024 - 2026	Nog niet beschikbaar.
BTK-remmers	A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared With Teriflunomide, in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety (evolutionRMS 1)	ClinicalTrials.gov NCT04338022 EudraCT 2019-004972-20	Phase III Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study	Meerdere	Merck Healthcare KGaA	2020 – 2023 (Early termination)	Montalban X, Vermersch P, Arnold DL, Bar-Or A, Cree BAC, Cross AH, Kubala Havrdova E, Kappos L, Stuve O, Wiendl H, Wolinsky JS, Dahlke F, Le Bolay C, Shen Loo L, Gopalakrishnan S, Hyvert Y, Javor A, Guehring H, Tenenbaum N, Tomic D; evolutionRMS investigators. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Neurol. 2024 Nov;23(11):1119-1132. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00328-4. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39307151.
	A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared With Teriflunomide, in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety (evolutionRMS 2)	ClinicalTrials.gov NCT04338061 EudraCT 2019-004980-36	Phase III Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study	Meerdere	Merck Healthcare KGaA	2020 – 2023 (Early termination)	

	A Study to Investigate the Efficacy of Fenebrutinib in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (FENopta)	ClinicalTrials.gov NCT05119569 CTIS 2022-502619-13-00 EudraCT 2021-003772-14	Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Meerdere	Hoffmann-La Roche	2023 -2026	Amit Bar-Or, Jiwon Oh, Michal Dufek, Hrvoje Budincevic, Mario Habek, Maresa Caunt, Piia Thomas, Malgorzata Sierzega, David Clayton, Ying-Fang Chen, John N. Ratchford, Alexandra Goodyear, Jelena Drulovic, 177. Fenebrutinib Maintains Low Disease Activity in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the FENopta Trial Open-label Extension, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 92, 2024, 106138, ISSN 2211-0348, https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.106138 .
COX-2-remmers	A Study of IMC-1 In Patients With Fibromyalgia	ClinicalTrials.gov NCT01850420	Phase IIa Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Verenigde Staten	Innovative Med Concepts, LLC	2013 - 2014	Pridgen WL, Duffy C, Gendreau JF, Gendreau RM. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia. J Pain Res. 2017;10:451-460 https://doi.org/10.2147/JPR.S127288
Gammaglobuline	A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome	N/A	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Australië	Prince Henry and Prince of Wales Hospitals (Sydney, Australia)	1990	Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. Am J Med. 1990 Nov;89(5):561-8. doi: 10.1016/0002-9343(90)90173-b. PMID: 2146875.
	A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome	N/A	Double-blind, placebo-controlled trial	Verenigde Staten	Hennepin County Medical Center (Minnesota, US)	1990	Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, Lurie N. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. Am J Med. 1990 Nov;89(5):554-60. doi: 10.1016/0002-9343(90)90172-a. PMID: 2239975.
	Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome	N/A	Double-blind, randomized, and placebo-controlled trial	Australië	University of New South Wales, (Sydney, Australia)	1997	Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Tymms K, Wakefield D, Dwyer J, Lloyd A. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. Am J Med. 1997 Jul;103(1):38-43. doi: 10.1016/s0002-9343(97)90045-0. PMID: 9236484.
	RECOVER-AUTONOMIC Platform Protocol	ClinicalTrials.gov NCT06305780	Phase II Prospective, multi-center, multi-arm, randomized, controlled platform trial	Verenigde Staten	Duke University	2024 - present	Nog niet beschikbaar.
Histamineremmers	Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of oral terfenadine in the treatment of chronic fatigue syndrome	N/A	Double-blind, placebo-controlled trial	Verenigde Staten	Hennepin County Medical Center (Minnesota, US)	1996	Steinberg P, McNutt BE, Marshall P, Schenck C, Lurie N, Pheley A, Peterson PK. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of oral terfenadine in the treatment of chronic fatigue syndrome. J Allergy Clin Immunol. 1996 Jan;97(1 Pt 1):19-26. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70290-7. PMID: 8568124.
	Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines	N/A	Observational study	Verenigd Koninkrijk	N/A	2022	Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. J Investig Med. 2022 Jan;70(1):61-67. doi: 10.1136/jim-2021-002051. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34611034; PMCID: PMC8494538.
Modafinil	N/A	N/A	Randomized, double-blind, crossover study	Verenigd Koninkrijk	Cephalon UK Ltd	2001 - 2003	Randall DC, Cafferty FH, Shneerson JM, Smith IE, Llewelyn MB, File SE. Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. J Psychopharmacol. 2005 Nov;19(6):647-60. doi: 10.1177/0269881105056531. PMID: 16272188.

	Treatment of Orthostatic Intolerance	ClinicalTrials.gov NCT00262470	Phase I and II Randomized, placebo-controlled trial	Verenigde Staten	Vanderbilt University	1997 - 2027	Kpaeyeh J Jr, Mar PL, Raj V, Black BK, Arnold AC, Biaggioni I, Shibao CA, Paranjape SY, Dupont WD, Robertson D, Raj SR. Hemodynamic profiles and tolerability of modafinil in the treatment of postural tachycardia syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 2014 Dec;34(6):738-41. doi: 10.1097/JCP.000000000000221. PMID: 25222185; PMCID: PMC4239166.
	N/A	N/A	Retrospective nonrandomized analysis	Verenigde Staten	N/A	2003 - 2010	Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Preliminary observations suggesting that treatment with modafinil improves fatigue in patients with orthostatic intolerance. Am J Ther. 2011 Nov;18(6):449-52. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181da0763. PMID: 20393343.
	N/A	N/A	Systematic review and meta-analysis	N/A	N/A	2024	Ghazanfar S, Farooq M, Qazi SU, Chaurasia B, Kaunzner U. The use of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Brain Behav. 2024 Jul;14(7):e3623. doi: 10.1002/brb3.3623. PMID: 38988104; PMCID: PMC11237168.
Aripiprazol	N/A	N/A	Retrospective study	Verenigde Staten	Stanford University	2021	Crosby, L.D., Kalanidhi, S., Bonilla, A. et al. Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. J Transl Med 19, 50 (2021). https://doi.org/10.1186/s12967-021-02721-9
Ketamine	N/A	N/A	Exploratory analysis of data obtained from two double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trials	N/A	N/A	2016	Saligan LN, Luckenbaugh DA, Slonena EE, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr. An assessment of the anti-fatigue effects of ketamine from a double-blind, placebo-controlled, crossover study in bipolar disorder. J Affect Disord. 2016 Apr;194:115-9. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.009. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26807672; PMCID: PMC4769920.
	Ketamine for Treatment of MS Fatigue	ClinicalTrials.gov NCT03500289	Phase I and II Double-blind, randomized, active placebo-controlled trial	Verenigde Staten	Johns Hopkins University	2018 - 2019	Fitzgerald KC, Morris B, Soroosh A, Balshi A, Maher D, Kaplin A, Nourbakhsh B. Pilot randomized active-placebo-controlled trial of low-dose ketamine for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. Mult Scler. 2021 May;27(6):942-953. doi: 10.1177/1352458520936226. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633662; PMCID: PMC7790846.
	Ketamine for Multiple Sclerosis Fatigue (INKLING-MS)	ClinicalTrials.gov NCT05378100	Phase II Randomized, double-blind, active-placebo-controlled, single-center, phase II trial	Verenigde Staten	Johns Hopkins University	2023 - 2026	Ghajarzadeh M, Roman S, Vega L, Nourbakhsh B. Low-dose ketamine infusion for the treatment of multiple sclerosis fatigue (INKLING-MS): Study protocol for a randomized, double-blind, active placebo-controlled phase II trial. Contemp Clin Trials. 2023 Mar;126:107106. doi: 10.1016/j.cct.2023.107106. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36738917.
	De invloed van farmacologische conditionering met S-ketamine op pijn sensitiviteit bij patiënten met Fibromyalgie	NL-OMON54449	Randomized controlled trial	Nederland	Universiteit Leiden	2023 – present	Nog niet beschikbaar.
Low-dose amisulpride	Amisulpride vs. fluoxetine treatment of Chronic Fatigue Syndrome: A pilot study	N/A	Pilot study	Italië	N/A	2010	Pardini M, Guida S, Primavera A, Krueger F, Cocito L, Gialloreti LE. Amisulpride vs. fluoxetine treatment of chronic fatigue syndrome: a pilot study. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Mar;21(3):282-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.10.008. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21112746.

	Amisulpride in the treatment of fibromyalgia: an uncontrolled study	N/A	Open-label, uncontrolled study	Spanje	N/A	2012	Rico-Villademoros F, Rodriguez-Lopez CM, Morillas-Arques P, Vilchez JS, Hidalgo J, Calandre EP. Amisulpride in the treatment of fibromyalgia: an uncontrolled study. Clin Rheumatol. 2012 Sep;31(9):1371-5. doi: 10.1007/s10067-012-2012-6. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22664828.
Oxaloacetate	Anhydrous Enol-Oxaloacetate (AEO) on Improving Fatigue in Post-COVID-19 Survivors (AEO)	ClinicalTrials.gov NCT04592354	Double arm, randomized, double-blinded placebo controlled trial	Verenigde Staten	Terra Biological LLC	2020	Cash A, Kaufman DL. Oxaloacetate treatment for mental and physical fatigue in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and post-COVID fatigue patients: a non-randomized controlled clinical trial. J Transl Med. (2022) 20:295. DOI: 10.1186/s12967-022-03488-3.
	RESTORE ME -- RCT of Oxaloacetate on Improving Fatigue in ME/CFS	ClinicalTrials.gov NCT05273372	Randomized, double blinded, placebo controlled trial	Verenigde Staten	Terra Biological LLC	2022 - 2024	Cash A, Vernon SD, Rond C, Bateman L, Abbaszadeh S, Bell J, Yellman B, Kaufman DL. RESTORE ME: a RCT of oxaloacetate for improving fatigue in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Front Neurol. 2024 Nov 27;15:1483876. doi: 10.3389/fneur.2024.1483876. PMID: 39664752; PMCID: PMC11632837.
Carnitine	N/A	N/A	Systematic review en meta-analysis	N/A	N/A	2023	Jinushi R, Masuda S, Tanisaka Y, Nishiguchi S, Shionoya K, Sato R, Sugimoto K, Shin T, Shiomi R, Fujita A, Mizuide M, Ryozaawa S. Comparison of serum acylcarnitine levels in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2023 Jun 19;21(1):398. doi: 10.1186/s12967-023-04226-z. PMID: 37337273; PMCID: PMC10280864.
	N/A	N/A	Cross-over study	Verenigde Staten	Sigma Tau Pharmaceutical Company	1997	Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of Chronic Fatigue Syndrome. Neuropsychobiology. 1997;35(1):16-23. doi: 10.1159/000119325. PMID: 9018019.
	N/A	N/A	Open randomized study	Nederland	N/A	2004	Vermeulen RC, Scholte HR. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. Psychosomatic Medicine. 2004 Mar-Apr;66(2):276-282. DOI: 10.1097/01.psy.0000116249.60477.e9. PMID: 15039515.
Vitamine C	N/A	N/A	Review	N/A	N/A	2019	Björklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. Biomed Pharmacother. 2019 Jan;109:1000-1007. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.076. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30551349.
	N/A	N/A	Systematic review en meta-analysis	N/A	N/A	2021	Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID. Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. Nutrients. 2021 Mar 31;13(4):1154. doi: 10.3390/nu13041154. PMID: 33807280; PMCID: PMC8066596.
	N/A	N/A	Epidemiological multicentre cohort study	Duitsland	N/A	2011	Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. In Vivo. 2011 Nov-Dec;25(6):983-90. PMID: 22021693.
	N/A	N/A	Mini review	N/A	N/A	2014	Carr AC, Visser MC, Cook JS. The effect of intravenous vitamin C on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life. Front Oncol. 2014 Oct 16;4:283. doi: 10.3389/fonc.2014.00283. PMID: 25360419; PMCID: PMC4199254.

	N/A	N/A	Systematic review	N/A	N/A	2021	Hoppe C, Freuding M, Büntzel J, Münstedt K, Hübner J. Clinical efficacy and safety of oral and intravenous vitamin C use in patients with malignant diseases. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Oct;147(10):3025-3042. doi: 10.1007/s00432-021-03759-4. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34402972; PMCID: PMC8397678.
Ivabradine	Effect of Ivabradine on Patients With Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)	ClinicalTrials.gov NCT03182725	Phase III Double-blind placebo-parallel group trial	Verenigde Staten	University of California, San Diego	2017 - 2021	Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 23;77(7):861-871. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.029. PMID: 33602468.
	N/A	N/A	Prospective study	Verenigde Staten	N/A	2023	Abdelnabi M, Saleh Y, Ahmed A, Benjanuwattra J, Leelaviwat N, Almaghraby A. Ivabradine effects on COVID-19-associated postural orthostatic tachycardia syndrome: a single center prospective study. Am J Cardiovasc Dis. 2023 Jun 25;13(3):162-167. PMID: 37469536; PMCID: PMC10352820.
	N/A	N/A	Case study	Ierland	N/A	2021	O'Sullivan JS, Lyne A, Vaughan CJ. COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine. BMJ Case Rep. 2021 Jun 14;14(6):e243585. doi: 10.1136/bcr-2021-243585. PMID: 34127505; PMCID: PMC8204164.
	Ivabradine for Long-Term Effects of COVID-19 With POTS Cohort (COVIVA)	ClinicalTrials.gov NCT05481177	Phase IV Nested, randomized controlled trial	Verenigde Staten	Uniformed Services University of the Health Sciences	2023 - present	Nog niet beschikbaar.
	RECOVER-AUTONOMIC Platform Protocol	ClinicalTrials.gov NCT06305780	Phase II Prospective, multi-center, multi-arm, randomized, controlled platform trial	Verenigde Staten	Duke University	2024 - present	Nog niet beschikbaar.
Pyridostigmine	N/A	N/A	Randomised crossover study	Verenigde Staten	National Institutes of Health	2005	Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Harris PA, Robertson D. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. Circulation. 2005 May 31;111(21):2734-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.497594. Epub 2005 May 23. PMID: 15911704.
	N/A	N/A	Retrospective study	Verenigde Staten	N/A	2011	Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, Elmer L, Kanjwal Y, Saeed B, Grubb BP. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. Pacing Clin Electrophysiol. 2011 Jun;34(6):750-5. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03047.x. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21410722.
	The Exercise Response to Pharmacologic Cholinergic Stimulation in Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome	NCT03674541	Phase II Single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Verenigde Staten	Brigham and Women's Hospital	2020 - 2021	Joseph P, Pari R, Miller S, Warren A, Stovall MC, Squires J, Chang CJ, Xiao W, Waxman AB, Systrom DM. Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. Chest. 2022 Nov;162(5):1116-1126. doi: 10.1016/j.chest.2022.04.146. Epub 2022 May 6. PMID: 35526605.

	Life Improvement Trial (LIFT)	ClinicalTrials.gov NCT06366724	Phase II Double-blind, placebo-controlled study	Verenigde Staten	Brigham and Women's Hospital	2024 - 2026	Nog niet beschikbaar.
Guanfacine	N/A	N/A	Uncontrolled open-label study	Verenigde Staten	Vanderbilt Autonomic Dysfunction Center	2024	Okamoto LE, Urechie V, Rigo S, Abner JJ, Giesecke M, Muldowney JAS, Furlan R, Shibao CA, Shirey-Rice JK, Pulley JM, Diedrich A, Biaggioni I. Hyperadrenergic Postural Tachycardia Syndrome: Clinical Biomarkers and Response to Guanfacine. Hypertension. 2024 Nov;81(11):2237-2247. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23035. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39109428; PMCID: PMC11483201.
	N/A	N/A	Uncontrolled study	Verenigde Staten	Yale University	2023	Fesharaki-Zadeh, A., Lowe, N., Arnsten, A.F.T. (2023). Clinical experience with the α_2A -adrenoceptor agonist, guanfacine, and N-acetylcysteine for the treatment of cognitive deficits in "Long-COVID19". Neuroimmunology Reports, Volume 3, 2023, 100154, ISSN 2667-257X, https://doi.org/10.1016/j.nerep.2022.100154 .
Rivaroxaban	Medically Ill Hospitalized Patients for COVID-19 THrombosis Extended Prophylaxis With Rivaroxaban Therapy: The MICHELLE Trial (MICHELLE)	ClinicalTrials.gov NCT04662684	Phase III Open-label, multicentre, randomised, controlled trial	Brazilië	Science Valley Research Institute	2020 - 2021	Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, Lins Dos Santos J, Volpiani GG, Sobreira ML, Joviliano EE, Bohatch Júnior MS, da Fonseca BAL, Ribeiro MS, Dusilek C, Ilinoze K, Sanches SMV, de Almeida Araujo Ramos K, de Moraes NF, Tierno PFGMM, de Oliveira ALML, Tachibana A, Chate RC, Santos MVB, de Menezes Cavalcante BB, Moreira RCR, Chang C, Tafur A, Fareed J, Lopes RD; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2022 Jan 1;399(10319):50-59. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34921756; PMCID: PMC8673881.
	A Study of Rivaroxaban to Reduce the Risk of Major Venous and Arterial Thrombotic Events, Hospitalization and Death in Medically Ill Outpatients With Acute, Symptomatic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection (PREVENT-HD)	ClinicalTrials.gov NCT04508023	Phase III Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Pragmatic Study	Verenigde Staten	Janssen Research & Development, LLC	2020 - 2022	Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, Goldin M, Towner WJ, Go AS, Bull TM, Weng S, Lipardi C, Barnathan ES, Bonaca MP; PREVENT-HD Investigators. Rivaroxaban for Prevention of Thrombotic Events, Hospitalization, and Death in Outpatients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023 Jun 20;147(25):1891-1901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063901. Epub 2023 May 8. PMID: 37154020; PMCID: PMC10270282.
	N/A	N/A	Single center, retrospective analysis	N/A	N/A	2020	Fiedler L, Motloch LJ, Dieplinger A, et al. Prophylactic rivaroxaban in the early post-discharge period reduces the rates of hospitalization for atrial fibrillation and incidence of sudden cardiac death during long-term follow-up in hospitalized COVID-19 survivors. Front. Pharmacol., 30 May 2023. Sec. Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology. Volume 14. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1093396 .
	STIMULATE-ICP: A pragmatic, multi-centre, cluster randomised trial of an integrated care pathway with a nested, Phase III, open-label,	EudraCT 2021-006598-47 ISRCTN10665760	Phase III Multi-centre, cluster randomised trial	Verenigd Koninkrijk	Lancashire Clinical Trials Unit (UK) National Institute for Health	2022 - 2024	Forshaw D, Wall EC, Prescott G, Dehbi HM, Green A, Attree E, Hismeh L, Strain WD, Crooks MG, Watkins C, Robson C, Banerjee R, Lorgelly P, Heightman M, Banerjee A; STIMULATE-ICP trial team. STIMULATE-ICP: A pragmatic, multi-centre, cluster randomised trial of an integrated care pathway with a nested,

	adaptive platform randomised drug trial in individuals with Long COVID				Research (NIHR) (UK) UK Research and Innovation (UK) Perspectum (UK)		Phase III, open label, adaptive platform randomised drug trial in individuals with Long-COVID: A structured protocol. PLoS One. 2023 Feb 15;18(2):e0272472. doi: 10.1371/journal.pone.0272472. PMID: 36791116; PMCID: PMC9931100.
Nirmatrelvir/ritonavir	Paxlovid for Treatment of Long Covid (STOP-PASC)	ClinicalTrials.gov NCT05576662	Phase II Randomised trial	Verenigde Staten	Stanford University	2022 - 2023	Geng LN, Bonilla H, Hedlin H, Jacobson KB, Tian L, Jagannathan P, Yang PC, Subramanian AK, Liang JW, Shen S, Deng Y, Shaw BJ, Botzheim B, Desai M, Pathak D, Jazayeri Y, Thai D, O'Donnell A, Mohaptra S, Leang Z, Reynolds GZM, Brooks EF, Bhatt AS, Shafer RW, Miglis MG, Quach T, Tiwari A, Banerjee A, Lopez RN, De Jesus M, Charnas LR, Utz PJ, Singh U. Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2024 Sep 1;184(9):1024-1034. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2007. Erratum in: JAMA Intern Med. 2024 Sep 1;184(9):1137. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.3735. PMID: 38848477; PMCID: PMC11161857.
	A Decentralized, Randomized Phase 2 Efficacy and Safety Study of Nirmatrelvir/Ritonavir in Adults with Long COVID	ClinicalTrials.gov NCT05668091	Phase II Randomized, double-blind, superiority, placebo-controlled trial	Verenigde Staten	Yale University	2023 – 2023	Paper 1: Krumholz HM, Sawano M, Bhattacharjee B, Caraballo C, Khera R, Li SX, Herrin J, Coppi A, Holub J, Henriquez Y, Johnson MA, Goddard TB, Rocco E, Hummel AC, Al Mouslmani M, Putrino DF, Carr KD, Carvajal-Gonzalez S, Charnas L, De Jesus M, Ziegler FW 3rd, Iwasaki A. The PAX LC Trial: A Decentralized, Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Nirmatrelvir/Ritonavir Compared with Placebo/Ritonavir for Long-COVID. Am J Med. 2025 May;138(5):884-892.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.04.030. Epub 2024 May 10. PMID: 38735354. Paper 2: Sawano M, Bhattacharjee B, Caraballo C, Khera R, Li SX, Herrin J, Christian D, Coppi A, Warner F, Holub J, Henriquez Y, Johnson MA, Goddard TB, Rocco E, Hummel AC, Mouslmani MA, Hooper WB, Putrino DF, Carr KD, Charnas L, De Jesus M, Nepert D, Abreu P, Ziegler FW 3rd, Spertus JA, Iwasaki A, Krumholz HM. Nirmatrelvir-ritonavir versus placebo-ritonavir in individuals with long-COVID in the USA (PAX LC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, decentralised trial. Lancet Infect Dis. 2025 Apr 3:S1473-3099(25)00073-8. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00073-8. Epub ahead of print. PMID: 40188838.

Bijlage D Tabel met gevonden studies voor 5 onderzoeksgeneesmiddelen

Medicijn	Trial titel	Trial registratie code ³¹³	Studie type (zoals geregistreerd in CTIS of ClinicalTrials.gov, waar mogelijk)	Land	Sponsor	Trial jaar	Publicatie
Rovunaptabin	To Investigate Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of BC 007 in Participants With Long COVID (BLOC)	EudraCT 2022-003452-14 ClinicalTrials.gov NCT05911009	Phase II Interventional, randomized, multinational, multicenter, double-blind study	Meerdere	Berlin Cures GmbH	2023 - 2024	None
	Study to investigate tolerability and possible effects of BC007 in patients with post-COVID syndrome (reCOVer)	EudraCT 2022-001781-35	Phase IIa Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over clinical trial	Duitsland	Federal Ministry of Research, Technology and Space. (BMBF), Germany	2023 - 2024	Hohberger B, Ganslmayer M, Harrer T, et al. Safety, tolerability and clinical effects of BC007 (Rovunaptabin) on fatigue and quality of life in patients with post-COVID syndrome (reCOVer): a prospective, exploratory, randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover phase IIa clinical trial. MedRxiv. 14 December 2024. doi: https://doi.org/10.1101/2024.12.13.24318856
SUL-238	A First-In-Human Study of Single and Multiple Ascending Doses of Oral SUL-238 in Healthy Subjects	ClinicalTrials.gov NCT06277492	Phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center study	Turkije	GEN ilaç ve Sağlık Ürünleri A.Ş.	2024 – 2025	Nog niet beschikbaar.
Rintatolimod	The Study of the Safety and Efficacy of Ampligen in Chronic Fatigue Syndrome	ClinicalTrials.gov NCT00215800	Phase III multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study	Verenigde Staten	AIM ImmunoTech Inc.	1998 – 2004	Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, Lapp CW, Peterson DL; Chronic Fatigue Syndrome AMP-516 Study Group; Mitchell WM. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. PLoS One. 2012;7(3):e31334. doi: 10.1371/journal.pone.0031334. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22431963; PMCID: PMC3303772.
Suramine	University of California, San Diego (UCSD) Suramin Autism Treatment-1 (SAT1) Trial (SAT1)	ClinicalTrials.gov NCT02508259	Phase I and II	Verenigde Staten	University of California, San Diego	2015 – 2016	Naviaux RK, Curtis B, Li K, Naviaux JC, Bright AT, Reiner GE, Westerfield M, Goh S, Alaynick WA, Wang L, Capparelli EV, Adams C, Sun J, Jain S, He F, Arellano DA, Mash LE, Chukoskie L, Lincoln A, Townsend J. Low-dose suramin in autism spectrum disorder: a small, phase I/II, randomized clinical trial. Ann Clin

³¹³ Waar mogelijk worden de registratienummers van de studies vermeld. Deze registers zijn in 2000 gestart, dus eerder uitgevoerde studies hebben geen nummer (aangegeven met N/A). Sommige studies kunnen in meer dan één register geregistreerd staan.

							Transl Neurol. 2017 May 26;4(7):491-505. doi: 10.1002/acn3.424. PMID: 28695149; PMCID: PMC5497533.
	N/A	N/A	N/A	Egypte	Science, Technology & Innovation Funding Authority (STDF) and Egyptian Knowledge Bank (EKB)	20025	Mohamed MM, Zaki HF, Kamel AS. Possible Interaction of Suramin with Thalamic P2X Receptors and NLRP3 Inflammasome Activation Alleviates Reserpine-Induced Fibromyalgia-Like Symptoms. J Neuroimmune Pharmacol. 2025 May 7;20(1):51. doi: 10.1007/s11481-025-10207-4. PMID: 40329125; PMCID: PMC12055955.
	PAX-LCS-101	N/A	Phase I Prospective, double-blind, randomised, multiple-dose, placebo-controlled trial	Zuid-Afrika	PaxMedica	2022 - present	Nog niet beschikbaar.
Meplazumab	A Phase I Clinical Trial of Meplazumab in Healthy Volunteer	ClinicalTrials.gov NCT04369586	Phase I Single center, double-blinded, placebo-controlled clinical trial	China	Xijing Hospital	2020	Bian H, Zheng ZH, Wei D, Wen A, Zhang Z, Lian JQ, Kang WZ, Hao CQ, Wang J, Xie RH, Dong K, Xia JL, Miao JL, Kang W, Li G, Zhang D, Zhang M, Sun XX, Ding L, Zhang K, Jia J, Ding J, Li Z, Jia Y, Liu LN, Zhang Z, Gao ZW, Du H, Yao N, Wang Q, Wang K, Geng JJ, Wang B, Guo T, Chen R, Zhu YM, Wang LJ, He Q, Yao RR, Shi Y, Yang XM, Zhou JS, Ma YN, Wang YT, Liang X, Huo F, Wang Z, Zhang Y, Yang X, Zhang Y, Gao LH, Wang L, Chen XC, Tang H, Liu SS, Wang QY, Chen ZN, Zhu P. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. Signal Transduct Target Ther. 2021 May 17;6(1):194. doi: 10.1038/s41392-021-00603-6. PMID: 34001849; PMCID: PMC8127508.
	Study to Assess the Effect of Meplazumab on COVID-19	ClinicalTrials.gov NCT04586153	Phase II and III Multicenter, seamless, randomized, third-party-blind, study	Meerdere	Jiangsu Pacific Meinuoke Bio Pharmaceutical Co Ltd	2021 - 2022	Bian H, Chen L, Zheng ZH, Sun XX, Geng JJ, Chen R, Wang K, Yang X, Chen SR, Chen SY, Xie RH, Zhang K, Miao JL, Jia JF, Tang H, Liu SS, Shi HW, Yang Y, Chen XC, Malhotra V, Nasir N, Khanum I, Mahmood F, Hamid S, Stadnik CMB, Itinose K, de Oliveira CCC, Dusilek C, Rivabem L, Cavalcante AJW, Lopes SS, Saporito WF, Fucci FJC, Simon-Campos JA, Wang L, Liu LN, Wang QY, Wei D, Zhang Z, Chen ZN, Zhu P. Meplazumab in hospitalized adults with severe COVID-19 (DEFLECT): a multicenter, seamless phase 2/3, randomized, third-party double-blind clinical trial. Signal Transduct Target Ther. 2023 Jan 30;8(1):46. doi: 10.1038/s41392-023-01323-9. PMID: 36717539; PMCID: PMC9885411.
	Study on the Safety and Efficacy of Meplazumab for Injection in Severe Patients With COVID-19	ClinicalTrials.gov NCT05679479	Phase III Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Loaded Study	China	Jiangsu Pacific Meinuoke Bio Pharmaceutical Co Ltd	2023 -2024	Bian H, Chen L, Zhang Z, Wen AD, Zheng ZH, Song LQ, Yao MY, Liu YX, Zhang XJ, Dong HL, Lian JQ, Pan L, Liu Y, Gu X, Zhao H, Wang JW, Wang QY, Zhang K, Jia JF, Xie RH, Luo X, Fu XH, Jia YY, Hou JN, Tan QY, Chen XX, Yang LQ, Lin YL, Wang XX, Zhang L, Zeng QJ, Li WJ, Wang RX, Zhang Y, Sun XX, Wang B, Yang X, Jiang JL, Li L, Wu J, Yang XM, Zhang H, Shi Y, Chen XC, Tang H, Shi HW, Liu SS, Yang Y, Yang TY, Wei D, Chen ZN, Zhu P. Meplazumab, a CD147 antibody, for severe COVID-19: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. Signal Transduct Target Ther. 2025 Apr 14;10(1):119. doi: 10.1038/s41392-025-02208-9. PMID: 40222976; PMCID: PMC11994814.

	To Evaluate the Safety and Efficacy of Mepazumab in Treatment of Post-COVID-19	ClinicalTrials.gov NCT05813587	Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, loading phase III clinical study.	China	Jiangsu Pacific Meinuoke Bio Pharmaceutical Co Ltd	2023	Nog niet beschikbaar.
--	--	--------------------------------	---	-------	--	------	-----------------------

Bijlage E Auteurs

Thyra de Jongh is zelfstandig adviseur met meer dan 20 jaar ervaring in onderzoek en beleidsadvisering. Ze is eigenaar van adviesbureau Thyra Health Insights en associate consultant bij Technopolis B.V. in Amsterdam, waar ze van 2014 tot 2023 in vaste dienst was. Haar expertise ligt op de terreinen zorgbeleid, gezondheidsonderzoek en innovatie en mondiale gezondheidszorg. Ze heeft dan ook vele projecten geleid rond geneesmiddelenonderzoek en farmaceutisch beleid.

Bregtje Kamphuis is Principal Consultant in Health & Life Sciences en ervaren projectleider bij Technopolis Amsterdam met 13 jaar ervaring in onderzoek en beleidsadvisering. Haar expertisegebieden zijn farmaceutisch beleid en regelgeving, toegang tot medicijnen, vergelijkend gezondheidszorgbeleid, gezondheidszorgsystemen, en duurzame financiering van de gezondheidszorg. Haar onderzoek omvat onderzoek en ontwikkeling, markttoegang (bijvoorbeeld prijs- en vergoedingsbeleid, beoordeling van gezondheidstechnologie) en access, behandeling en patiënt empowerment.

Jules van de Meulengraaf is Senior Consultant bij Technopolis Amsterdam. Zijn focusgebieden zijn duurzame ontwikkeling, innovatie, opkomende markten en de groene economie. Jules beschikt over sterke analytische vaardigheden en heeft ruime ervaring met zowel kwalitatieve onderzoeksmethoden als kwantitatieve methoden met behulp van (econometrische) modellen.

Britt Jacobs is Masters student Healthcare Policy, Innovation and Management aan de Universiteit van Maastricht en Consulting Intern bij Technopolis Amsterdam.

