

# TOCILIZUMAB IN DE PERS



Matthijs Kox: "Ieder einddoel van onderzoek kan een ander resultaat opleveren."

**Over de inzet van het antireumamiddel tocilizumab bij mensen met Covid-19 is al veel geschreven. Ook in ReumaMagazine verschenen verschillende artikelen over de biological, voornamelijk naar aanleiding van gepubliceerde studieresultaten. Wat opvalt is dat deze studies naar het effect van tocilizumab bij Covid-patiënten verschillende uitkomsten laten zien. Hoe kan dat?**

De jacht op een vaccin en medicijn tegen Covid-19 blijft spannend. In ReumaMagazine 6 vertelde reumatoloog Robert Landewé dat de biological tocilizumab (zie kader) in combinatie met een hoge dosis prednison de ernstig ontspoorde afweerreactie bij sommige mensen met Covid-19 tot rust brengt. Landewé omschreef de ontsporing van het afweersysteem als een cytokinestorm. Dat was niet

iedereen met hem eens. Zo liet IC-onderzoeker Matthijs Kox van het Radboudumc in de daaropvolgende ReumaMagazine weten dat er bij Covid-19 geen cytokinestorm optreedt. Volgens Kox wilde dat niet zeggen dat de combinatietherapie van Landewé niet effectief kan zijn bij ernstig zieke Covid-19 patiënten. Hij wees het succes van de behandeling echter vooral toe aan de corticosteroiden (middelen als prednison en dexamethason) vanwege hun ontstekingsremmende werking lokaal in de longen en hun directe effect op het vormen van littekenweefsel in de longen. Het leek volgens Kox minder waarschijnlijk dat tocilizumab effectief is in de behandeling van Covid-19 patiënten. Kox baseerde zich voor deze conclusie op het feit dat het ontstekings eiwit IL-6, waartegen tocilizumab gericht is, slechts mild verhoogd is bij Covid-19 patiënten. Ook refereerde hij aan de resultaten van een patiëntenstudie met 243 Covid-19 patiënten in Boston (de BACC-Bay studie), die onlangs zijn gepresenteerd. Deze studie heeft aangetoond dat het vroegtijdig behandelen van Covid-patiënten met tocilizumab niet kan voorkomen dat de ziekte verergert. De behandeling leidde niet tot een daling van het aantal mensen dat beademing nodig had. Ook het aantal sterfgevallen nam niet af.

## TOCILIZUMAB

*De biological tocilizumab (RoActemra®) is een van de afweeronderdrukkende medicijnen (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARD's) die worden ingezet bij mensen met een reumatische auto-immuunziekte. Bij deze mensen zorgt het afweersysteem voor een afweerreactie tegen het eigen lichaam. Dit gebeurt meestal in de gewrichten, maar ook op andere plaatsen in het lichaam. Mensen met reuma hebben een verhoogde hoeveelheid van een aantal ontstekings eiwitten (cytokines) in het bloed. Deze eiwitten spelen een rol bij het ontstaan en in stand houden van de gewrichtsontstekingen. Tocilizumab blokkeert de werking van het ontstekings eiwit IL-6. Daardoor worden de gewrichtsontstekingen geremd, nemen de zwelling, pijn en stijfheid af en wordt op langere termijn de kans op onomkeerbare gewrichtsschade kleiner.*

*Tocilizumab wordt onder andere ingezet bij mensen met reumatoïde artritis (RA) en bij Juveniele Idiopathische Artritis (jeugdreuma). Daarnaast is het de enige biological met een officiële behandelindicatie voor een specifieke vorm van cytokinestorm.*

## REMAP-CAP

*Het REMAP-CAP onderzoek is opgezet als een doorlopende internationale IC-studie naar longontsteking. CAP staat voor community-acquired pneumonia oftewel longontsteking, opgelopen buiten het ziekenhuis. REMAP is de afkorting van Randomised, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform. Jaarlijks overlijden er wereldwijd zo'n drie miljoen mensen aan longontsteking en naar schatting belandt een kwart van alle longontsteking-patiënten op de intensive care. Eén doel van de studie is om verschillende soorten medicatie te testen op effectiviteit tegen longontsteking. De verschillende opties worden gekozen op basis van een inschatting hoe ernstig de ziekte is en wat de mogelijke verwekkers zijn. Het is een gerandomiseerde trial met controlegroep maar dan slimmer en flexibeler. In een traditionele klinische studie krijgen deelnemende patiënten één behandeling uit een korte lijst met alternatieven, meestal één of twee. Tijdens deze studie kunnen meerdere groepen medicijnen tegelijk worden getest. Ook is er sneller resultaat. Onderzoeker Lennie Derde legt uit: "In een gewone studie werk je jarenlang naar het eindpunt toe waarop de resultaten duidelijk worden en je kunt tussentijds niet, of hoogstens één keer, 'onder de motorkap' kijken. Dat kan wel met zo'n adaptive platform-trial en dat is eerlijker voor de deelnemers. Als een bepaald medicijn betere resultaten laat zien, krijgt een groter percentage van de nieuwe patiënten dat middel. Er worden dan minder mensen blootgesteld aan minder belovende medicijnen. Zodoende profiteren patiënten eerder van de kennis die het onderzoek gaandeweg oplevert."*

*De mogelijkheid om met REMAP-CAP meer medicijnen tegelijk te testen betekent voor Covid-19 onder andere dat wordt onderzocht welke antivirale middelen het best werken, welke antistollingsmiddelen en welke immuun-modulerende middelen. De eerste resultaten worden binnenkort verwacht.*

ReumaMagazine 7 was nauwelijks een paar weken uit toen het NOS-journaal enthousiast meldde dat een bestaand reumamedicijn werkt bij ernstig zieke Covid-19-patiënten: tocilizumab. De redactie baseerde zich op de eerste bevindingen uit een deelstudie van het REMAP-CAP-onderzoek van het UMC Utrecht.



Robert Landewé:  
"De ernstig ontspoorde afweerreactie bij sommige mensen met Covid-19 kan tot rust worden gebracht door een behandeling met een hoge dosis prednison, eventueel aangevuld met de biological tocilizumab."

### Direct onderzoek

UMC Utrecht-intensivist en onderzoeker Lennie Derde coördineert samen met arts-microbioloog en UMC Utrecht-collega Marc Bonten het wereldwijde REMAP-CAP-onderzoek in Europa. Dit onderzoek is in meer dan 260 ziekenhuizen wereldwijd opgezet als een doorlopende internationale studie om de behandeling van longontsteking te verbeteren. REMAP-CAP kan meteen worden aangepast als er een pandemie komt. "De meeste pandemieën komen voort uit virussen waardoor patiënten longontsteking krijgen", vertelt Derde. "REMAP-CAP biedt de grootschalige infrastructuur om direct bij de uitbraak wetenschappelijk onderzoek naar mogelijk effectieve medicijnen te kunnen doen. We konden in maart al beginnen met testen bij Covid-19. We denken dat patiënten met Covid-19 die op de IC terechtkomen, niet meer ziek zijn door het virus zelf, maar door de overreactie van het immuunsysteem op het virus. Tocilizumab kan deze overreactie dempen." Bonten: "Juist voor de groep ernstig zieke mensen op de IC hebben we nog niet vaak meegemaakt dat een nieuwe behandeling bewezen effectief is."

Het UMC Utrecht spreekt van een doorbraak en meldt nog ander nieuws: begin september bleek uit een andere deel-

# Zelfstandig thuiswonen

 medipoint maakt het mogelijk

## Met het advies van Medipoint zit u goed

Medipoint helpt om uw woonkamer zo in te richten dat u er makkelijk en veilig kunt blijven bewegen.



Sta-opstoel Riposo

**1.699,-**  
~~1.999,-~~

Nu met zeer aantrekkelijke aanbiedingen tot **25% korting\***



Sta-opstoel Relaxo

**2.069,-**  
~~2.299,-~~

## Interesse of vrijblijvend een afspraak maken?

Neem contact met ons op. Het team van zitexperts helpt u graag.



**088 - 10 20 100** (optie 3)



**Winkel**  
Kom langs in een van onze 60 winkels



**Advies aan huis**  
Onze experts geven graag advies bij u thuis



**Adviesdagen**  
Laat u adviseren op onze speciale adviesdagen



**www.medipoint.nl/staopstoelen**  
Bekijk online alle informatie en producten

 medipoint

\*Genoemde acties zijn geldig t/m 15-2-2021. Niet i.c.m. andere actie, korting of waardebon. Vraag de expert naar de voorwaarden.



## WAAR BLIJFT DE LANGE TERMIJN?

studie van REMAP-CAP dat ook de ontstekingsremmer hydrocortison werkt tegen Covid-19.

We vroegen Kox om een reactie op het nieuws uit Utrecht. Die liet weten dat hij over onvoldoende gegevens beschikte om op de studieresultaten te kunnen reageren. Het ging immers om 'eerste bevindingen' en de onderzoeksgegevens waarop deze bevindingen waren gebaseerd waren nog niet naar buiten gebracht. "Ze hebben een positief signaal gevonden, maar zijn nog aan het analyseren waar dit signaal vandaan komt. Veel vragen blijven nu onbeantwoord, bijvoorbeeld de vraag of de onderzochte patiënten alleen tocilizumab hebben gehad of dat ze eerst met corticosteroiden behandeld zijn."

### **Verschillende factoren**

Dat de studies met tocilizumab zulke uiteenlopende resultaten opleveren kan volgens hem van verschillende factoren afhangen. Kox: "De belangrijkste factor is de onderzoekspopulatie. Als je iedereen die zich met een bevestigde Covid-besmetting in het ziekenhuis meldt, tocilizumab toedient, kun je een ander resultaat krijgen dan wanneer je het middel alleen geeft aan ernstig zieke Covid-patiënten op de IC. Ook maakt het voor het resultaat uit wat het eindpunt van de studie is: is het doel om het aantal sterfgevallen te laten dalen of om de lengte van de ziekenhuisopname te verkorten of om het percentage IC-opnames te verminderen? Ieder einddoel kan een ander resultaat opleveren."

Volgens Kox zou ook het uitvoeren van een 'meta-analyse' van alle tocilizumab-studies belangrijk zijn. Dit houdt in dat er op basis van alle beschikbare onderzoeksresultaten die de verschillende studies hebben opgeleverd een betrouwbare eindconclusie wordt geformuleerd.

Zoals elk tijdschrift heeft ook ReumaMagazine een productietijd. Die periode is rond de jaarwisseling langer dan normaal. Het is goed mogelijk dat er alweer nieuwe ontwikkelingen zijn als je dit overzicht leest.

### **Bronnen**

- Baanbrekend onderzoek bij ernstig zieke coronapatiënten, ReumaMagazine 6-2020
- Cytokinstorm niet de oorzaak van ernstige complicaties bij Covid-19, ReumaMagazine 7-2020
- [www.umcutrecht.nl/nieuws/tocilizumab-effectief-tegen-covid-19-op-ic](http://www.umcutrecht.nl/nieuws/tocilizumab-effectief-tegen-covid-19-op-ic)

*Ze kwamen om elf uur en vertrokken pas tegen zessen. Inspannend, maar wat leuk om te doen. Op zaterdag 5 december mocht ik in Kassa, het consumentenplatform van BNNVARA, vertellen hoe moeilijk het in Nederland is om fysiotherapie vergoed te krijgen. Ik ben thuis gefilmd, onderweg, in de winkel en - daar ging het om - bij mijn fysiotherapeut. Na afloop was ik doodmoe, maar ik heb laten zien dat ik mezelf goed kan redden. Ik kan de winkel inlopen en ik kan van het ene oefenapparaat naar het andere lopen. Ik zit niet de hele dag in de rolstoel, wat op mijn vijfde levensjaar mijn voorland leek te zijn. Ik heb doorgezet, maar eerlijk is eerlijk: ik kan dat niet zonder mijn fysiotherapeut. Sterker nog: zonder fysio maak ik die voorspelling uit het verleden waar en zit ik weer in de rolstoel. Moet ik meer medicijnen slikken en kan ik niet langer zelfstandig wonen. Dat is geen prettig vooruitzicht, niet alleen voor mij, maar ook voor de overheidsinstanties die me dan moeten ondersteunen. Ik kost dan heel veel meer geld. Maar breng dat alle instanties maar eens aan het verstand! Die kijken naar bezuinigingen op de korte termijn en vergeten de langere termijn. Ik mocht dat allemaal uitleggen op de televisie in de tijd van het jaar dat ik bang ben voor wat het nieuwe jaar brengt. Hoe krijg ik mijn kostenplaatje sluitend? Wat gaat de zorgverzekeraar doen? Blijft de gemeente mij via de bijzondere bijstand ondersteunen? Ik vraag geen vergoedingen voor luxe, ik wil functioneren. Mijn fysiotherapeut, Jeroen Prummel, zei het klip en klaar in de camera: "We gaan steeds meer over op Amerikaanse toestanden, waarin mensen die het kunnen betalen wel zorg krijgen en de anderen buiten de boot vallen." Kamerleden van het CDA hebben al beloofd dit onderwerp op te pakken. Nu maar duimen dat er meerdere ogen opengaan. Ik blijf doorgaan met de strijd, voor iedereen die in hetzelfde schuitje zit als ik.*

ANITA SANDERS  
VOORZITTER REUMACTIEF

JUDITH URBAN & NOORTJE KRIKHAAR



# CORONAVIRUS

## CORONA, REUMA EN GENEESMIDDELEN: EEN UPDATE

**Moet ik me wel laten vaccineren als ik geneesmiddelen gebruik? Zijn reumamiddelen werkzaam bij corona? Werkt vitamine D om coronaklachten te voorkomen?**

Het coronavirus beïnvloedt ons dagelijkse leven enorm en roept vele vragen op. Helemaal nu het eerste vaccin is goedgekeurd. Hoewel er al heel veel informatie via televisie, moderne media en kranten over je is uitgestort, ontbreekt veel reuma-specifieke informatie. Het is hoog tijd voor een update van mijn artikel in ReumaMagazine 4/5-2020.

### *Huidige behandeling van corona*

Bij 80 procent van de mensen verloopt corona mild en gaan de klachten vanzelf over. Extra geneesmiddelen zijn dan ook niet nodig en ook niet bewezen beter. Bij de behandeling van corona is het beter geen antibiotica en het reumageneesmiddel hydroxychloroquine voor te schrijven. Heel soms (bij mensen die in het verleden trombose hebben gehad en veel in bed liggen) zal de arts aan mensen met coronaklachten iets voorschrijven om trombose te voorkomen.

Maar bij 20 procent van de mensen met corona is de infectie ernstiger. Deze mensen worden (deels) opgenomen in het ziekenhuis. Als deze patiënten extra zuurstof nodig hebben, zal de specialist dexamethason voorschrijven. Dit middel lijkt sterk op

prednisolon en zorgt ervoor dat ons afweersysteem rustiger wordt. Bij mensen die te weinig zuurstof in het bloed hebben, wordt dexamethason al vroeg in de behandeling gegeven, gecombineerd met een virusremmer (remdesivir). In Nederland zijn dexamethason en remdesivir de enige middelen die standaard in de behandelrichtlijn zijn opgenomen. In Amerika wordt soms aan remdesivir een middel toegevoegd wat wij kennen uit de reumatologie: de JAK-remmer baricitinib. De combinatie remdesivir en baricitinib geeft betere behandelresultaten dan alleen remdesivir.

**Tocilizumab en sarilumab**

De discussie wordt gevoerd of tocilizumab en sarilumab effectief zijn bij corona en in de richtlijn opgenomen moeten worden (zie ook het artikel op pagina 6, 7 en 9). Zowel tocilizumab als sarilumab remmen het stofje interleukine-6. Dit stofje wordt door ons lichaam gebruikt als boodschappersstofje. Wanneer afweercellen elkaar iets willen zeggen, scheiden ze boodschappersstofjes uit (cytokines). Zo'n stofje 'zwemt' door het bloed naar een andere afweercel en plakt vervolgens aan die cel vast om een signaal door te geven.

Aankankelijk werd gedacht dat bij mensen met corona te veel van deze boodschappersstofjes door in het bloed gingen stromen (een zogenaamde cytokinestorm) waardoor er te veel afweercellen werden geactiveerd. Maar Nijmeegse onderzoekers die gingen meten of er teveel van deze stofjes in het bloed zaten, konden zo'n cytokinestorm niet aantonen. Wil dat dan zeggen dat tocilizumab en sarilumab niet werken bij corona? Nee. Het wil vooral zeggen dat we nog meer kennis nodig hebben. Zo lijkt het er op dat sommige geneesmidde-

*Bart van den Bemt is apotheker van de Sint Maartens-apotheek in Nijmegen. De Sint Maartensapotheek is de enige openbare apotheek in Nederland, die in reumatologie, orthopedie en revalidatie is gespecialiseerd. Kijk voor meer info maartenskliniek.nl.*

len alleen werken als ze heel vroeg worden ingezet bij mensen met milde klachten. Andersom zijn er ook geneesmiddelen die alleen maar werken bij mensen met ernstige klachten die op de IC zijn opgenomen. Per geneesmiddel moet dus worden uitgezocht of en wanneer het kan worden ingezet. Tot nu toe lijkt het er op dat tocilizumab en sarilumab vooral werken bij mensen die op de intensive care liggen. Bij deze mensen zouden deze middelen een beperkt effect hebben. Meer onderzoeksgegevens zijn echter nodig om definitieve conclusies te trekken.

**Vitamine D**

In het nieuws komt vitamine D veelvuldig aan bod. Er zijn mensen die beweren dat vitamine D kan helpen bij corona. Laten we de feiten op een rijtje zetten. Vitamine D speelt wel degelijk een rol in ons afweersysteem. Als je vitamine D gaat slikken wordt ons immuunsysteem geactiveerd en neemt de kans op nieuwe luchtweginfecties af. Dus mogelijk kan vitamine D worden gebruikt om een infectie te voorkomen. Maar in twee onderzoeken bij mensen die al een infectie hebben, laat vitamine D geen voordelen zien. Wat de invloed van vitamine D op het krijgen van corona en het genezen van corona is, is nog onvoldoende bekend. Daarom wordt vitamine D nu nog niet aangeraden om corona te voorkomen dan wel te genezen.

**Het coronavaccin en reuma**

Afgelopen maand is het vaccineren ook in Nederland begonnen. Mensen met reuma vragen zich af of het coronavaccin wel veilig is als je reumageneesmiddelen gebruikt. Het antwoord is ja. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie en ook buitenlandse richtlijnen geven aan dat er geen enkele reden is om mensen die reumageneesmiddelen krijgen, niet te vaccineren.

**Tot slot**

Juist in tijden van corona, is het belangrijk dat jouw ziekteactiviteit zo laag mogelijk blijft. Verander daarom niets aan jouw geneesmiddelengebruik zonder overleg met arts of apotheker. Het gebruik van reumamiddelen vergroot de kans op corona niet of nauwelijks. Als je (zeer) milde klachten krijgt, kun je jouw reumamiddelen blijven gebruiken. Heb je matige tot ernstige infectie (toenemende kortademigheid en/of koorts), neem dan contact op met jouw behandelaar. Bij matige/ernstige klachten kun je jouw volgende dosering uitstellen tot je contact hebt gehad met de arts. Let op: dit geldt niet voor prednisolon: een prednisolon dosering mag je nooit zonder overleg met uw arts overslaan.

BART VAN DEN BEMT

