



# TWEE NIEUWE MEDICIJNEN TEGEN REUMA

**Het arsenaal aan medicijnen tegen reumatoïde artritis blijft groeien. De nieuwste middelen zijn de zogeheten JAK-remmers. "Ik denk dat dit krachtige middelen kunnen zijn", zegt hoogleraar Tom Huizinga uit Leiden.**

Recent zijn twee nieuwe medicijnen tegen reumatoïde artritis op de markt gekomen, die veel mensen voordelen kunnen bieden. Het gaat om een nieuwe klasse geneesmiddelen onder de naam JAK-remmers. Zij werken volgens een ander fysiologisch principe dan de bestaande medicatie. Dus mogelijk kunnen straks mensen geholpen worden bij wie de huidige medicijnen niet werken. JAK-remmers zijn



ven en apothekers mogen het beschikbaar stellen.

### Cytokines

Prof. dr. Tom Huizinga, reumatoloog aan het LUMC, legt uit hoe de middelen werken: "Ons bloed bevat zogeheten cytokines, een soort boodschappermoleculen. Deze hechten zich aan de oppervlakte van cellen, en maken dat binnen die cel andere genen worden afgelezen dan normaal. Dat noemen we signaaltransductie. Iemand met reumatoïde artritis heeft te veel cytokines in zijn bloed, dus er vindt te veel signaaltransductie plaats. JAK-remmers verminderen de aanmaak van cytokines."

"Ik denk dat de JAK-remmers krachtige middelen kunnen zijn", zegt Huizinga. "Over mogelijke bijwerkingen is de kennis op dit moment uiteraard beperkt. In de testfasen hebben tienduizenden mensen het middel gebruikt, maar slechts voor korte perioden. Eventuele bijwerkingen op de lange termijn komen pas na jaren aan het licht."

### Celkweken

Iemand die onderzoek doet naar het ontstaan van RA en de werking en mogelijke bijwerkingen van baricitinib is arts-onderzoeker Jacqueline Dekkers, LUMC: "Met celkweken in het lab, dus zonder proeven op mensen, kun je al heel veel over een medicijn te weten komen. Zoals: zien we inderdaad dat er minder cytokines worden aangemaakt? Zien we ook verandering in de signaaltransductie? En zien we dat de cellen nu minder antistoffen produceren, die mogelijk de reumatoïde artritis veroorzaken? Dat zijn belangrijke punten als je het nut van JAK-remmers goed in kaart wilt brengen."

Huizinga: "Als we straks over deze middelen beschikken, schrijven we het eerst voor aan de mensen bij wie nu niets lijkt te helpen."

### Hoe nuttig is een medicijn?

Goed onderzoek naar medicijnen combineert meerdere benaderingen, zegt Huizinga. "Allereerst kijk je natuurlijk of een middel bij je patiënten aanslaat of niet. Hoeveel mensen hebben er baat bij, hoeveel niet? Ten tweede kijk je of hierin een patroon te ontdekken valt: bij wie precies slaat het aan en bij wie niet? Soms stuit je daarbij op onverwachte verbanden. Van de ontstekingsremmer ciclosporine bijvoorbeeld ontdekten we ooit dat de dosis hiervan zich in het lichaam verdubbelt wanneer je er grapefruitsap bij drinkt. Dat had niemand voorspeld."

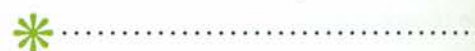
Zulke patronen kunnen vervolgens weer aanleiding zijn het medicijn in het laboratorium nader te onderzoeken. Dekkers: "Wat doet het middel precies in het lichaam? Welke mechanismen in de cel zet het in werking? Dat kun je alleen in een lab goed uitzoeken." Huizinga: "Al deze studies samen geven een goed beeld van het nut van een medicijn."

### Aanvulling

Of de JAK-remmers straks vervangers worden voor MTX, momenteel eerste keus bij reumatoïde artritis, is nog de vraag. MTX is namelijk bij veel mensen effectief en daarbij heel goedkoop, even afgezien van genoemde misselijkheid. "Het is waarschijnlijker dat JAK-remmers een aanvulling gaan worden op de biologicals", zegt Dekkers. Over enige tijd hoopt zij te promoveren op haar onderzoek. Afhankelijk van het type moeten JAK-remmers een of twee keer per dag als tablet worden ingenomen.

Zie ook pagina 38.

JOS OVERBEEKE



Tom Huizinga en Jacqueline Dekkers: "Soms stuit je op onverwachte verbanden." (Foto: Studio Kastermans Hilversum)

tabletten, dus zelf inspuiten zoals bij MTX, waar veel gebruikers een dag misselijk van zijn, is dan niet nodig.

Baricitinib en tofacitinib, de twee nieuwe middelen, zijn inmiddels goedgekeurd door de EMA, de European Medicines Agency. Dat betekent dat ze voldoende effectief en veilig zijn bevonden. De producenten, de Amerikaanse bedrijven Eli Lilly en Pfizer, zijn met een prijs gekomen, en het Zorginstituut Nederland heeft bepaald dat het medicijn op vergoeding mag rekenen. Artsen kunnen het dus voorschrij-



# NIEUWE REUMAREMMERS BIJ REUMATOÏDE ARTRITIS

**Dit voorjaar komen twee nieuwe reumaremmers (DMARDs) beschikbaar voor de behandeling van reumatoïde artritis (zie ook het artikel op pagina 14). De nieuwe reumaremmers zijn geen biologicals die als een injectie of infuus worden gegeven, het zijn tabletten. Dat is voor het eerst sinds 2001: in dat jaar werden leflunomide (Arava)-tabletten geïntroduceerd bij de behandeling van ontstekingsreuma.**

De nieuwe middelen werken heel specifiek op een enzym dat Janus Kinase (JAK) wordt genoemd. De middelen lijken even goed te werken als de bestaande biologicals. Net zoals bij de biologicals is de kans op infecties bij deze middelen met ongeveer een factor twee verhoogd. Deze middelen hebben echter als voordeel dat ze niet geïnjecteerd hoeven te worden en dat er daardoor nauwelijks toedienklachten optreden. Een nadeel is onder andere dat de kans op specifieke infecties (milde gordelroos) net wat groter is dan bij de traditionele biologicals.

## *Synthetisch versus doelgericht*

Tot dit jaar was het leven best overzichtelijk: je had synthetische reumaremmers (DMARDs) zoals methotrexaat, hydroxychloroquine, sulfasalazine en leflunomide. Deze middelen zijn effectieve reumaremmers, maar ze werken niet specifiek. Er is niet één stofje dat ze remmen, maar vaak meerdere stofjes tegelijk waardoor de ontstekingsreuma minder wordt. De middelen worden synthetisch genoemd omdat ze in het laboratorium door middel van chemische reacties worden gemaakt. Sinds ruim vijftien jaar hebben we daarnaast ook biologische reumaremmers. Dit zijn geneesmiddelen die heel doelgericht één stofje remmen; zo remmen de TNF-blokkers etanercept (Enbrel/Benepali) en adalimumab (Humira) het stofje TNF, abatacept (Orencia) remt T-cellen en tocilizumab ((Roactemba) het stofje interleukine 6. Deze biologicals zijn allemaal eiwitten, ze worden door levende cellen gemaakt (vandaar de



*Dit voorjaar komen twee nieuwe reumaremmers op de markt in de vorm van tabletten. (De afbeelding dient ter illustratie. De afgebeelde medicijnen zijn niet de nieuwe reumaremmers.)*



*Bart van den Bemt is apotheker van de Sint Maartensapotheek in Nijmegen. De Sint Maartensapotheek is de enige openbare apotheek in Nederland, die in reumatologie, orthopedie en revalidatie is gespecialiseerd. Kijk voor meer informatie op [www.maartenskliniek.nl](http://www.maartenskliniek.nl).*

naam biological). Een eiwit kun je niet als tabletje geven, want dan zou het maagzuur na het inslikken van het tabletje het eiwit meteen kapot maken. Vandaar dat de biologicals als infuus of als injectie worden toegediend.

### **Synthetische reumaremmers**

Sinds dit jaar hebben we twee middelen die in het laboratorium worden gemaakt. Het zijn de synthetische reumaremmers tofacitinib (Xeljanz) en baricitinib (Olumiant). Deze middelen die als tablet worden gegeven, remmen het stofje JAnus Kinase.

Om te begrijpen hoe deze middelen werken is het belangrijk om te weten dat ons lichaam allemaal afweercellen heeft, die als een soort leger ervoor waken dat er geen vreemde bacteriën/virussen in ons lichaam komen die ons ziek maken. Als zo'n ziekteverwekker toch in ons lichaam komt, proberen deze cellen de ziekteverwekkers kapot te maken. Al die afweercellen werken nauw samen. In feite 'praten' ze met elkaar door allerlei stofjes ('cytokines') af te scheiden. Deze cytokines zwemmen door het bloed naar een andere afweercel en kunnen daarmee een bericht doorgeven van de ene afweercel naar de andere. Wanneer een cytokine overzweemt van afweercel naar afweercel, moet die opgevangen worden door de andere afweercel. Hiervoor hebben afweercellen een soort antennes.

Zodra er een cytokine op de antenne aan de buitenkant van de afweercel gaat zitten,

komt JAnus Kinase in actie. JAnus Kinase merkt dat er een cytokine op de antenne aan de buitenkant van de cel zit, en geeft vervolgens het signaal door naar de binnenkant van de afweercel. Wanneer JAnus Kinase wordt geremd door deze nieuwe middelen, komt het signaal van het cytokine niet door bij de afweercel waardoor het afweer wordt geremd. Dat is precies wat we willen, omdat zo de ontstekingsreuma minder wordt.

Er is veel onderzoek gedaan naar de nieuwe middelen baricitinib en tofacitinib. Uit al dit onderzoek blijkt dat deze nieuwe middelen even effectief zijn als de bestaande biologicals zoals etanercept, adalimumab, rituximab, tocilizumab en abatacept. Pijn, zwelling, ochtendstijfheid en vermoeidheid worden minder en ook de schade aan de gewrichten wordt geremd.

### **Bijwerkingen**

Qua bijwerkingen en veiligheid ontlopen de biologicals en de nieuwe JAK-remmers elkaar niet veel, beide middelen vergroten de kans op luchtweg- en blaasinfecties. Speciale aandacht verdient gordelroos. Deze infectie wordt door hetzelfde virus veroorzaakt als waterpokken. De kans dat je gordelroos krijgt is klein, maar komt bij baricitinib en tofacitinib wel vaker voor in vergelijking tot de biologicals: bij ongeveer vijf op de honderd mensen die een jaar lang baricitinib of tofacitinib gebruiken komt gordelroos voor. De klachten zijn echter meestal mild.

Wanneer wordt gekeken naar andere bijwerkingen, dan vallen de toedienklachten bij de biologicals op: pijn bij het toedienen, rode huid en gezwollen huid. Deze klachten treden niet op bij baricitinib of tofacitinib. Wanneer tofacitinib wordt gebruikt, is het belangrijk ook te kijken welke geneesmiddelen nog meer worden gebruikt. Sommige geneesmiddelen kunnen namelijk de hoeveelheid tofacitinib in het bloed doen toenemen, dit kan de kans op bijwerkingen vergroten.

### **Veel gebruikt?**

Met de komst van baricitinib en tofacitinib is de 'gereedschapskist' van de reumatoloog weer verder uitgebreid met een heel ander soort geneesmiddel dat ook nog eens als tablet kan worden gebruikt. Dat klinkt goed. Wel is het noodzakelijk dat de introductie van deze geneesmiddelen behoedzaam gaat. Miljoenen mensen zijn immers behandeld met biologicals zodat we vrij precies de effectiviteit en de bijwerkingen (ook zeldzame bijwerkingen) weten. Dat moet voor baricitinib en tofacitinib nog verder worden onderzocht.

Daarnaast zal ook de prijs van baricitinib of tofacitinib een rol spelen. Wanneer de middelen qua effectiviteit en veiligheid gelijk zijn aan de bestaande biologicals (waar meer ervaring mee is), zullen deze middelen ongeveer evenveel moeten kosten als de biologicals. Anders zou je meer betalen voor een geneesmiddel dat even goed is. Kortom, de komende maanden zullen baricitinib of tofacitinib eerst een bescheiden plek innemen bij de behandeling van reumatische aandoeningen, maar hoe meer ervaring met deze middelen wordt opgedaan des te duidelijker zal de plaats van deze middelen worden.

BART VAN DEN BEMT

