Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Context

Een grote intensieve studie de afgelopen **3 maanden** onder **172 patiënten** toont aan dat:

De **juiste** behandeling

+

met **afweer-onderdrukkende** medicijnen

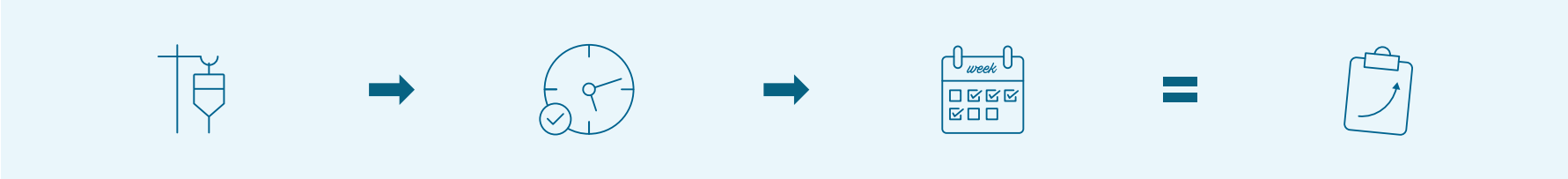
=

de **prognose** van COVID-19 patiënten met cytokinestorm **aanzienlijk verbetert**.

zuyderland

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Het behandelteam in **Zuyderland Medisch Centrum** heeft hierin een **baanbrekende rol** gespeeld waarbij hun **onderzoek** aantoont dat:



Het geven van gerichte immuunsuppressie – **hoge dosis Methylprednisolon, indien nodig gevolgd door Tocilizumab** –

op het **juiste moment**,

gedurende **een aantal dagen**,

enorm **bevorderende resultaten** biedt.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

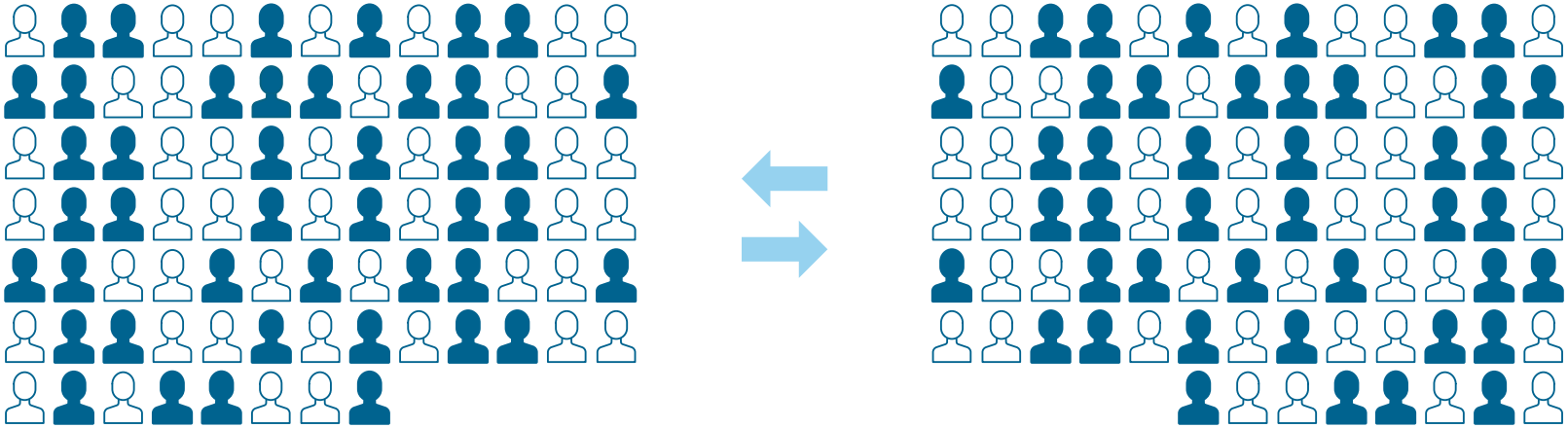
De kans op herstel is 79% hoger en treedt gemiddeld 7 dagen eerder op;

Kans op overlijden is 65% minder;

Kans om op intensive care te moeten worden beademd zelfs 71% lager.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Dit is **wereldwijd** de eerste gepubliceerde en door middel van een controlegroep degelijk onderbouwde **medicamenteuze behandeling** bij COVID-19 met effect op de sterfte.



De groep patiënten **(86 personen)** bij wie **deze behandelstrategie** is toegepast volgens geldend protocol, is vergeleken met een zo goed mogelijk vergelijkbare groep patiënten **(86 personen)** die de **standaard zorg** hebben gekregen.

Methylprednisolon is **wereldwijd beschikbaar** en **kost weinig.**

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

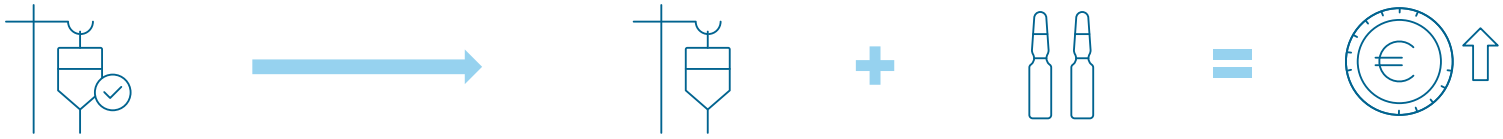
Deze behandeling is vrijwel overal mogelijk, ook in **lage-inkomenslanden**

Midden-Oosten

Azië

Afrika

Zuid-Amerika



Bij de meerderheid van de patiënten volstaat behandeling met **Methylprednisolon**

Bij **onvoldoende effect** wordt de behandeling **uitgebreid**

met een nieuwer en **duurder medicament: tocilizumab**

Context

zuyderland

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Het Zuyderland-team

Samenstelling **Team multidisciplinair overleg** (MDO) COVID-19

dr. R. Mostard

Longarts, Zuyderland MC

prof. dr. R. Landewé

Reumatoloog Zuyderland MC en afdeling klinische immunologie & reumatologie & Rheumatology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam

dr. J. Buijs

Internist, Zuyderland

drs. C. van Dongen

Reumatoloog, Zuyderland

drs. M. Gronenschild

Longarts, Zuyderland

dr. E. van Haren

Longarts, Zuyderland

zuyderland

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Samenstelling **Team multidisciplinair overleg** (MDO) COVID-19

dr. D. van Kraaij

Cardioloog, Zuyderland

dr. C. Magro Checa

Reumatoloog, Zuyderland

dr. R. Peeters

Reumatoloog, Zuyderland

dr. S. Ramiro

Reumatoloog, Zuyderland
MC en Leiden University
Medical Center

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Onderzoeksteam CHIC (Covid High-intensity Immunosuppression in Cytokine release syndrome):

dr. S. Ramiro

Eerste auteur, Reumatoloog, Zuyderland MC en Leiden University Medical Center

dr. R. Mostard

Hoofdonderzoeker, Longarts, Zuyderland MC

dr. C. Magro Checa

Reumatoloog, Zuyderland

drs. C. van Dongen

Reumatoloog, Zuyderland

dr. T. Dormans

Internist-intensivist, Zuyderland

dr. J. Buijs

Internist, Zuyderland

dr. E. van Haren

Longarts, Zuyderland

drs. M. Gronenschild

Longarts, Zuyderland

dr. M. de Kruif

Longarts, Zuyderland

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Onderzoeksteam CHIC (Covid High-intensity Immunosuppression in Cytokine release syndrome):

drs. T. van Kraaij

Afd. Longziekten,
Zuyderland

dr. M. Leers

Klinisch chemicus,
Zuyderland

dr. R. Peeters

Reumatoloog, Zuyderland

dr. D. Wong

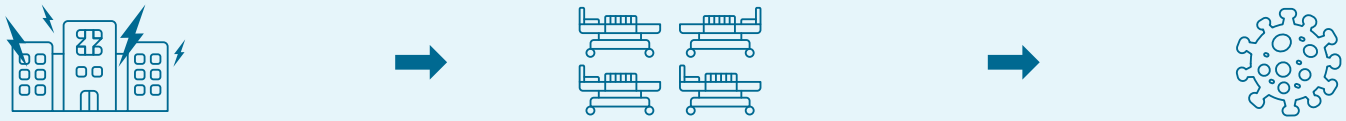
Klinisch farmacoloog,
Zuyderland

prof. dr. R. Landewé

Corresponding author,
Reumatoloog Zuyderland MC en afdeling klinische immunologie & reumatologie & Rheumatology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Situatieschets



Zuyderland Medisch Centrum behoort tot de **zwaarst getroffen** ziekenhuizen van Nederland

zowel in **patiënten-aantal**

als in de **zorgzwaarte** van COVID-19.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

In totaal zijn er in Zuyderland MC vanaf **3 maart 2020** tot en met **10 juni 2020**

ruim **750 COVID-19 patiënten** opgenomen geweest en behandeld,

waarvan **meer dan 120** op de **IC**.

Een zeer belangrijk probleem bij **COVID-19** is dat het **afweersysteem** soms helemaal **op hol slaat**.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Een **Cytokinestorm**

duidt op een **op hol geslagen afweersysteem**.

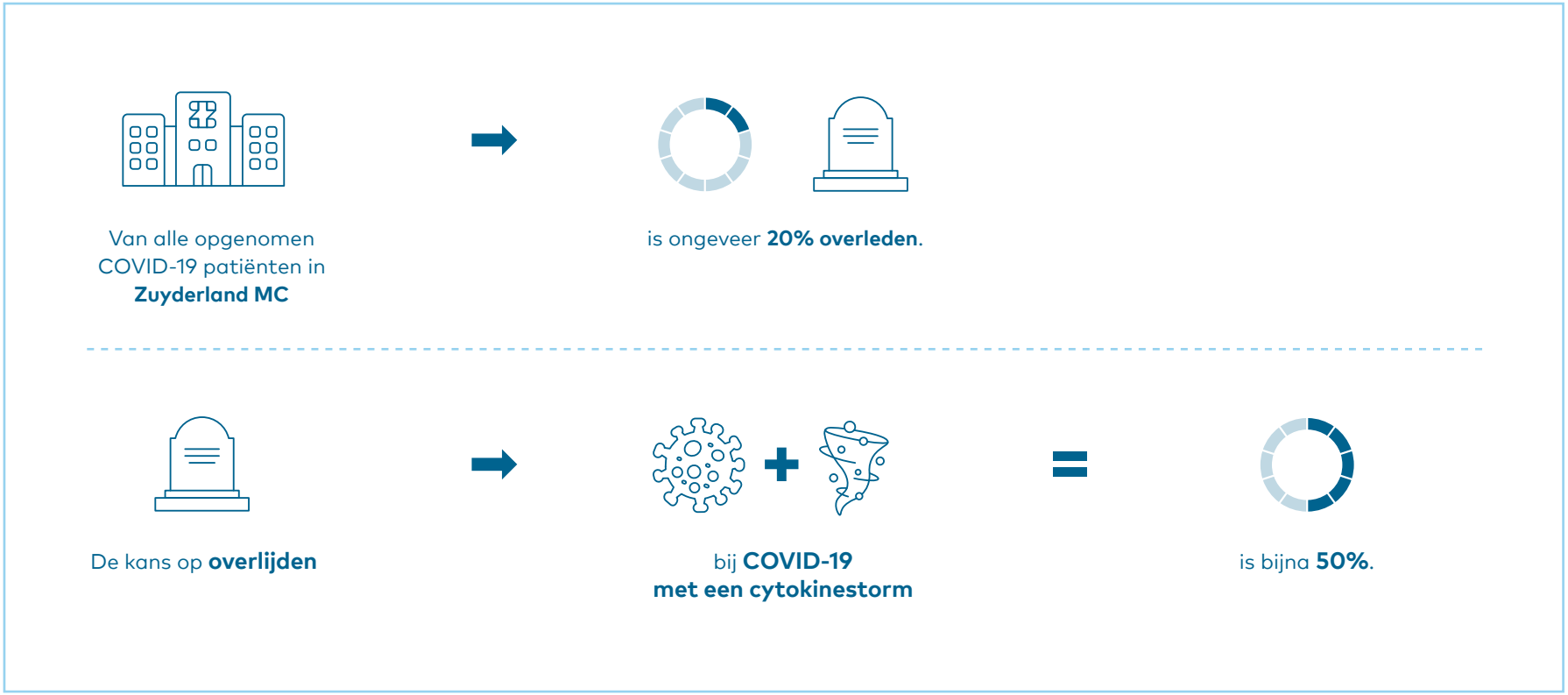
Het doet **meer kwaad dan goed**.

Een **Cytokinestorm**

treedt op bij ongeveer een **kwart (25%)** van alle opgenomen patiënten

met **COVID-19**.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten



Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

In het ziekenhuis kunnen wij het **vermoeden** van cytokinestorm **bevestigen** met behulp van**eenvoudige testen**

Hoe bizar het ook klinkt bij een virusinfectie, **cytokinestorm** moet **soms** worden **afgeremd met afweer-onderdrukkende medicijnen**.

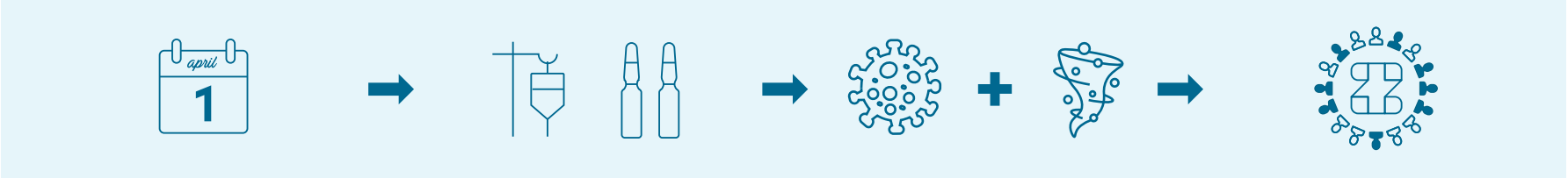
In feite bestrijd je dus het **afweersysteem** van het lichaam.

We kennen veel **afweer-onderdrukkende medicijnen**. De meest bekende is **prednison**, maar veel **anti-reumamedicijnen** (zoals de biologicals) hebben ook een afweer-onderdrukkend effect.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Aanpak

Ingesprongen op het **hoogtepunt van de piek** rond **1 april 2020**:
breed gedragen mening bij de **medisch specialisten:** we moeten **NU iets doen!**



Vanaf **1 april**

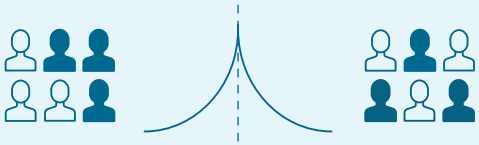
behandeling met **afweer-onderdrukkende medicijnen** gestart

bij **COVID-19** patiënten **met cytokinestorm**.

Sindsdien **meer dan 100** van dergelijke patiënten hiermee behandeld in het **Zuyderland MC**.

zuyderland

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

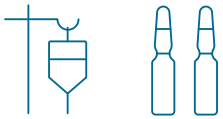


Patiënten uit deze groep werden **vergeleken met "soortgelijke" (identieke) patiënten** uit de groep **COVID patiënten met cytokinestorm** die **vanaf 3 weken vóór 1 april zijn/werden opgenomen**.

2 x 86
patiënten

= 172
patiënten in totaal

Dagelijks (zeven dagen per week, elke week opnieuw)



zijn alle patiënten die **met deze medicijnen behandeld** werden

besproken door het **Team multidiscliplinair overleg (MDO) COVID-19**

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Behandeling met een **korte**, maar **heftige, kuur** met **Methylprednisolon**, indien nodig gevolgd door **Tocilizumab,** bij patiënten met een **cytokinestorm** leidde tot (de data spreken voor zich):

Een sneller en beter herstel bij 79% van de patiënten
van 14 naar 7 dagen

Kans om te overlijden aan COVID-19 met cytokinestorm **was 65% lager (van bijna 50% naar iets meer dan 20%)**
ongeveer 1 extra leven gered bij iedere 3 behandelde patiënten

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Kans om op de **intensive care** te moeten worden beademd **was zelfs 71% lager**

Minder dan de helft van de patiënten met cytokinestorm had na Methylprednisolon **een biological nodig (Tocilizumab);**

COVID-19 patiënten met cytokinestorm moeten intensief en multidisciplinair worden opgevolgd.

Vele **acute complicaties** dreigen

zoals **trombose**

en we weten nog heel weinig over de **langetermijneffecten**.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Een kortdurende intensieve behandeling met Methylprednisolon en Tocilizumab bleek veilig te zijn binnen de duur van de studie.

Er is bewust gekozen voor de gebruikte onderzoeksopzet en dus afgezien van het verrichten van een gerandomiseerde studie, waarbij in dezelfde periode door middel van loting patiënten onderverdeeld zouden worden in een groep patiënten die de afweeronderdrukkende medicatie gehad zou hebben en een vergelijkingsgroep met alleen ondersteunende maatregelen. *"Wij vonden een dergelijke studie niet ethisch omdat de helft van deze kritiek zieke patiënten dan geen medicamenteuze behandeling zou krijgen en 50% van hen zou overlijden".*

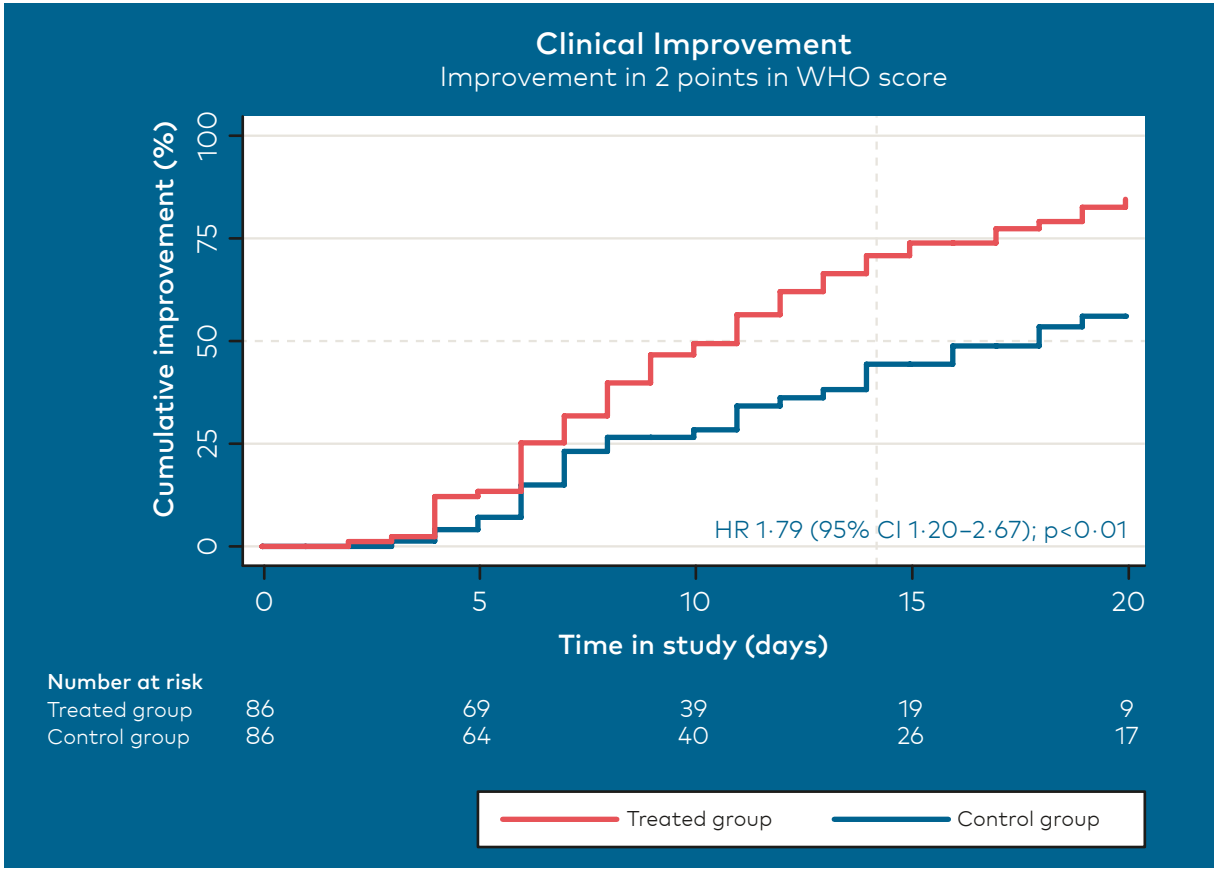
Dit is **wereldwijd de eerste gepubliceerde grondige studie**, die duidelijke positieve resultaten van medicamenteuze behandeling bij COVID-19 aantoont op zowel klinische verbetering als mortaliteit.

Omdat het (te) lang duurt voordat betrouwbare informatie uit gerandomiseerde studies beschikbaar is, en recent ook geluiden van positieve Britse onderzoeksresultaten in de pers verschenen, is het nu zaak om COVID-19 patiënten met cytokinestorm te behandelen op basis van degelijke en goed onderbouwde second-best-information en veel levens te redden, vooral in landen waar de coronacrisis nog niet over zijn hoogtepunt heen is, zoals de Verenigde Staten, Zuid-Amerikaanse landen zoals Brazilië en Mexico, India en delen van Afrika.

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Figuur 1A

Klinische verbetering



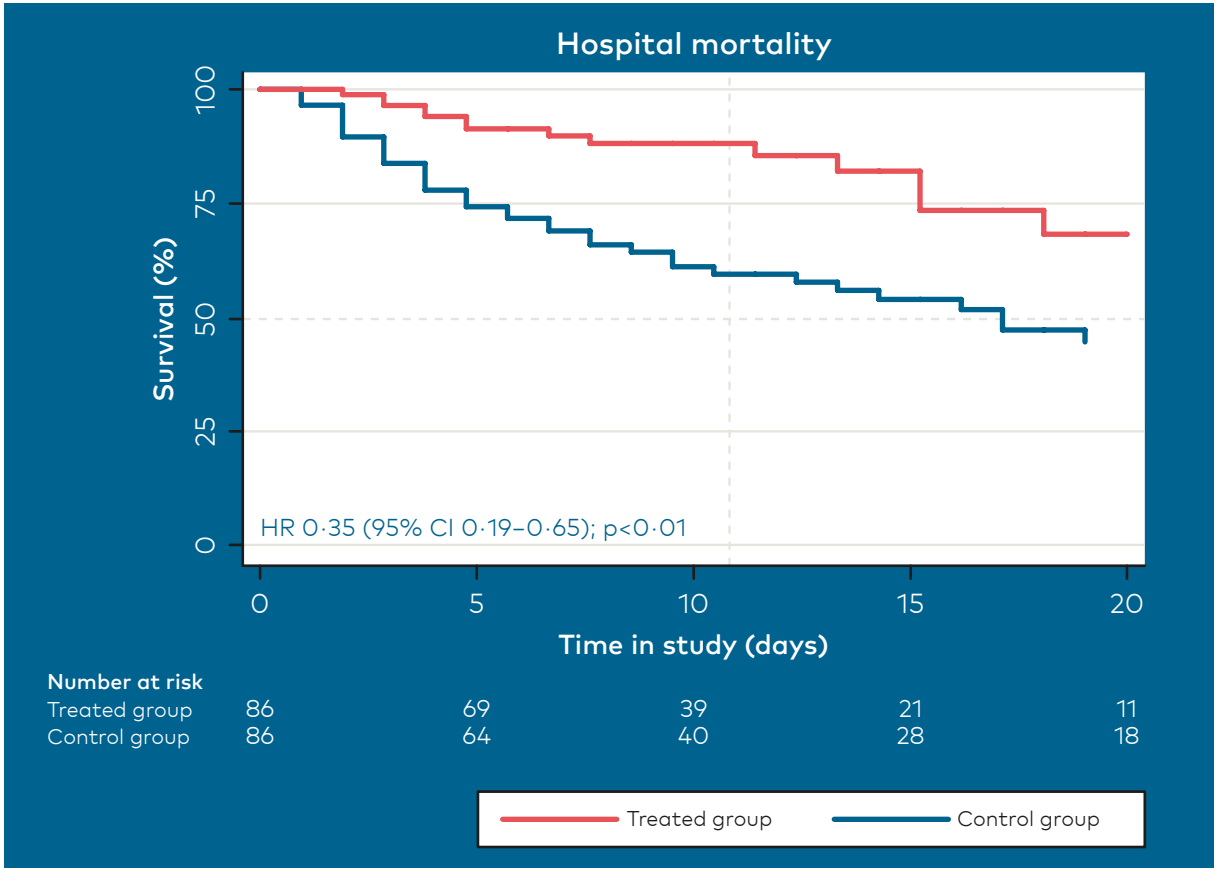
Hier zien wij het **aantal patiënten** dat in elke groep de **klinische verbetering bereikt**. Klinische verbetering is gemeten als een **verbetering van 2 punten op een schaal van 2-7**, waar 2 was ontslagen, 3 opgenomen zonder zuurstof suppletie, 4 opgenomen met zuurstof suppletie, 5 nasal high flow zuurstoftherapie (soort van extra-zuurstof machine), 6 invasieve beademing, 7 overlijden. In **vergelijking met de controle groep**: hadden patiënten in de **behandelde groep** een **79% hogere kans op een klinische verbetering**. Indien een patiënt klinische verbetering bereikt, gebeurt dit op een mediaan van **14 dagen in de controle groep** en **7 dagen in de behandelde groep**, dus 7 dagen eerder in de behandelde groep.

zuyderland

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Figuur 1B

Mortaliteit



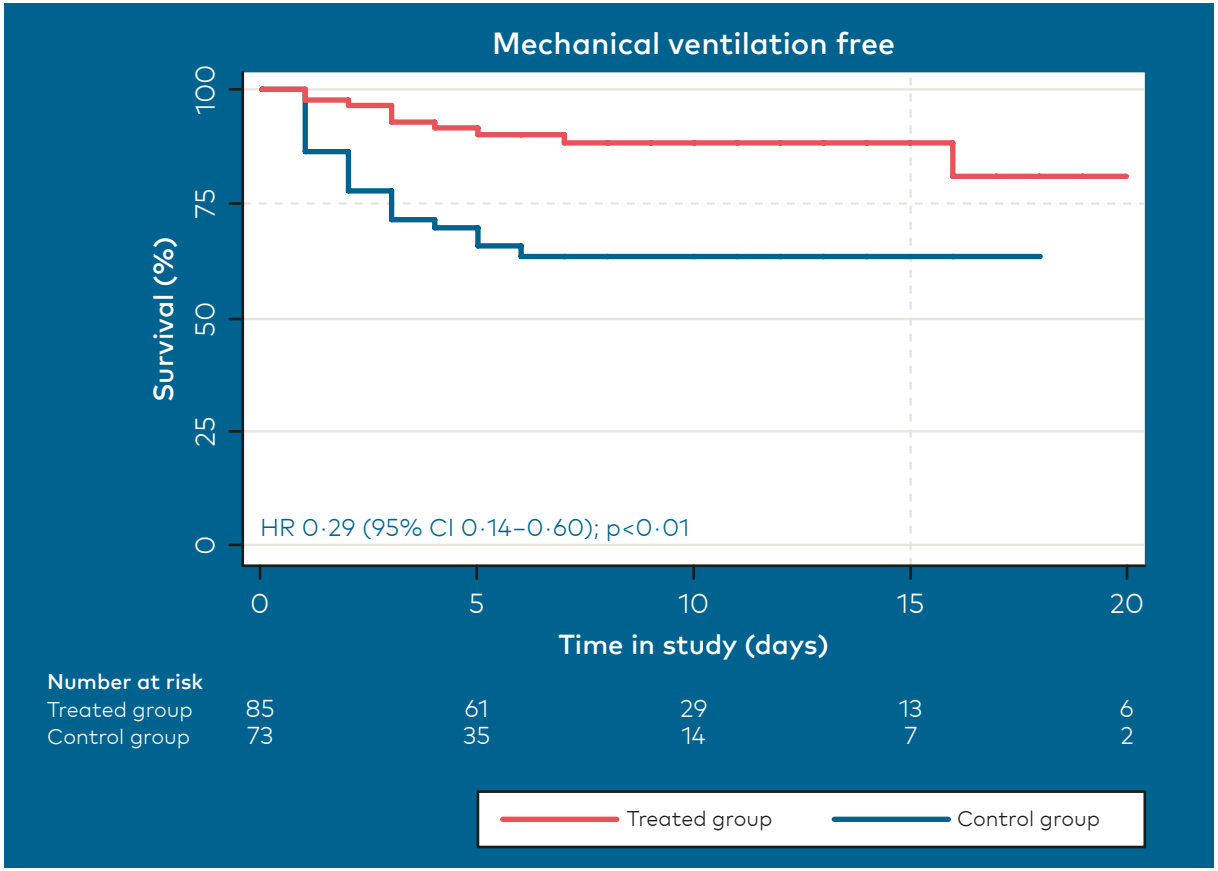
Hier zien wij het **aantal patiënten** dat in elke groep **is overleden tijdens opname**. Mortaliteit was **65% lager in de behandelde groep** in vergelijking met de **controle groep** (HR 0.35 betekent een 65% lagere kans; 100%-65%=35%, 0.35

zuyderland

Belangrijke nieuwe inzichten bij behandeling van ernstig zieke COVID-19 patiënten

Figuur 1C

Invasieve beademing



Hier zien wij het **aantal van patiënten** dat in elke groep **invasief beademd moest worden na het moment van inclusie in de studie**. Het risico op invasieve beademing is **71% lager** in de **behandelde groep** in vergelijking met de **controle groep**.

zuyderland