

---

## Anakinra bij therapieresistent Adult Onset Still's Disease (AOSD)

---

### Vraagstelling

Op grond van berichten in de literatuur over goede resultaten van de behandeling van Adult Onset Still's Disease (AOSD) met anakinra wordt de vraag gesteld of de toepassing van de IL-1 antagonist anakinra kan worden beschouwd als verzekerde zorg. Het College voor zorgverzekeringen is verzocht hieromtrent een advies te geven.

### Adult Onset Still's Disease

AOSD is een systemische ontstekingsziekte zonder kenmerkende afwijkingen bij laboratoriumonderzoek. Vaak zijn wel verhoogde concentraties van ferritine en CRP aanwezig. De belangrijkste klinische kenmerken zijn piekende koortsaanvallen, een bepaalde vorm van huiduitslag en artritis.

De koortsaanvallen zijn gekenmerkt door een hoge temperatuur en een piekend verloop. De hoogste temperaturen treden op in namiddag of in de vroege avond. Zonder behandeling kunnen deze koortspereoden geruime tijd duren. De huiduitslag van AOSD is zeer belangrijk voor de diagnose. Het betreft een voorbijgaande maculaire of maculopapulaire zalmroze huiduitslag die kan voorkomen op de ledematen, de romp en het gezicht en meestal aanwezig is wanneer de koorts op zijn hoogtepunt is maar ook wel daarna. Histologisch bezien gaat het om een matig dicht perivasculair infiltraat van neutrofiële granulocyten in de oppervlakkige lagen van de huid. De gewrichtsontstekingen zijn zeer wisselend. Sommige patiënten hebben uitsluitend artralgie, terwijl anderen een artritis hebben die in een of meer gewrichten optreedt. Andere symptomen die minder vaak voorkomen zijn lymfadenopathie, splenomegalie, pericarditis en pleuritis.

Bijna alle patiënten met actieve AOSD hebben een verhoogde ESR, anemie en neutrofiële leukocytose (leukocytenaantallen van  $18 \times 10^9/L$  zijn niet ongebruikelijk). Verhoogde waarden van serum transaminasen en/of alkalische fosfatase komen soms voor. Reumafactor en antinucleaire antilichamen zijn doorgaans niet aanwezig. Men onderscheidt thans drie vormen van AOSD: a) de monocyclische vorm; b) de intermitterende vorm met kortdurende maar hevige gewrichts- en/of systemische symptomen; en c) de chronische vorm gekenmerkt door chronische artritis (Pouchot en Vinceneux, 2004). Voor de diagnostiek past men doorgaans de diagnostische criteria van Yamaguchi toe (zie tabel; Sivakumar et al., 2006).

Yamaguchi's diagnostic criteria for adult onset Still's disease
<b>Major criteria</b>
Fever of 39° for more than 1 week Arthralgia or arthritis for more than 2 weeks Typical evanescent rash Neutrophilia
<b>Minor criteria</b>
Sore throat Lymphadenopathy or splenomegaly Liver dysfunction Negative results for rheumatoid factor and antinuclear antibody
<i>Patients must meet five or more criteria, including at least two major criteria</i>

De etiologie van AOSD is tot dusver onbekend. Chen et al. (2004) vonden bij patiënten met AOSD significant verhoogde waarden van IL-6, IL-8, IL-18 en TNF-alfa in serum en monsters van aangedane weefsels van patiënten met actieve AOSD.

De behandeling bestaat uit de toepassing van NSAID's, glucocorticosteroiden, immunosuppressiva (methotrexaat, leflunomide, goudpreparaten, azathioprine, ciclosporine, cyclofosfamide) en intraveneuze toediening van gammaglobuline. De

toepassing van anti-TNF, anti-IL-1 en anti-IL-6 preparaten, vaak in combinatie met conventionele immunosuppressiva, wordt als veel belovend gezien (Efthimiou, 2006).

De incidentie en prevalentie van AOSD zijn niet bekend maar het is zeker een zeer zeldzame aandoening. De ziekte werd in 1971 voor het eerst beschreven (Bywaters, 1971); in 20 jaar zag hij 14 gevallen. In juni 1982 waren in de gehele literatuur slechts 119 goed gedocumenteerde gevallen beschreven (Lämmle et al., 1983). Evensen en Nossent (2006) publiceerden onlangs gegevens over de incidentie en prevalentie van AOSD in een stabiele, homogene populatie in Noord-Noorwegen. Zij schatten de jaarlijkse incidentie van AOSD op 0,4/100 000 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,11-0,97) en de puntprevalentie in 1990 op 3,4/100 000 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,8-9,4) en in 2000 op 6,9/100 000 (95% betrouwbaarheidsinterval 2,7-14,2).

### Anakinra

Anakinra (Kineret®) kent de volgende therapeutische indicatie):

*Kineret® is geïndiceerd voor de behandeling van de tekenen en symptomen van reumatoïde artritis in combinatie met methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen.*

Anakinra is niet geregistreerd voor de indicatie Adult Onset Still's Disease.

Het Farmacotherapeutisch Kompas 2007 bevat onder andere de volgende gegevens over anakinra.

Anakinra is een humane interleukine-1-receptorantagonist, geproduceerd d.m.v. recombinant-DNA-technologie in een E. coli expressiesysteem. Anakinra neutraliseert de biologische activiteit van interleukine-1 alfa (IL-1 alfa) en interleukine-1β (IL-1β) door competitieve remming van hun binding aan de interleukine-1-type-I-receptor (IL-1RI). Interleukine-1 is een belangrijk pro-inflammatoir cytokine in het ontstekingsproces bij reumatoïde artritis.

*Kinetische gegevens:* Tmax = 3-7 uur. T1/2el = 4-6 uur.

*Indicaties:* Behandeling van reumatoïde artritis in combinatie met methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen.

*Dosering:* 100 mg (= 0,67 ml) s.c. eenmaal per dag rond hetzelfde tijdstip. Aanbevolen wordt de injectieplaats af te wisselen om lokale bijwerkingen te voorkomen.

**CFH-Advies:** Er zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar om de juiste plaats vast te stellen van anakinra bij de behandeling van reumatoïde artritis. Anakinra is geregistreerd voor de toepassing samen met methotrexaat. Bij reumatoïde artritis gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar behandeling met sulfasalazine of methotrexaat. Indien er sprake is van onvoldoende respons op sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen of indien het gebruik vanwege bijwerkingen moet worden gestaakt kan worden overgegaan tot de toepassing van een TNF-alfa blokkerend middel, zoals etanercept. Anakinra is niet onderzocht in vergelijking met etanercept. Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid minder, daarnaast ontbreken gegevens over de radiologische progressie en over de veiligheid langer dan een jaar. Anakinra is duur en wat prijs betreft vergelijkbaar met etanercept. Anakinra dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een reumatoloog.

Aan de aanspraak op anakinra zijn voorwaarden verbonden (zie Bijlage 2, horende bij artikel 2.5 van de Regeling zorgverzekering 2005).

R-DNA-interferon, erythropoëtine en analoga, **mycofenolaatmofetil** en **mycofenolzuur**, glatirameer, anagrelide en levodopa/carbidopa, intestinale gel

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde die:

- voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd; of
- voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met

enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

Ongeregistreerde geneesmiddelen vallen niet onder de verzekerde farmaceutische zorg tenzij de verzekerde lijdt aan zodanig ernstige vorm van een aandoening dat deze onvoldoende verbetering toont op behandeling met andere, voor de betreffende indicatie geregistreerde geneesmiddelen ('uitbehandelde gevallen'), de te behandelen ernstige vorm bij slechts een beperkt aantal patiënten (maximaal ca 120) voorkomt, en er voldoende bewijs in de literatuur voorhanden is betreffende de werkzaamheid van het geneesmiddel bij deze ernstige vorm van een aandoening.

### **Zeer ernstige vorm van AOSD die onvoldoende verbetering vertoont op behandeling met andere geneesmiddelen in Nederland**

Indien de incidentie en prevalentie zoals die zijn gepubliceerd zijn voor Noord-Noorwegen ook gelden voor Nederland is de incidentie van AOSD in Nederland 0,4/100.000 en de prevalentie ongeveer 6/100.000. Het aantal nieuwe gevallen van AOSD bedraagt dan ongeveer 60 tot 70 per jaar, terwijl het aantal mensen met AOSD ongeveer 1000 zou bedragen. Nederlandse deskundigen schatten het totale aantal patiënten in Nederland op 200 tot 300. Slechts een kleine minderheid van deze patiënten heeft de ziekte in dusdanig ernstige en/of chronische vorm dat behandeling met anakinra mogelijk is aangewezen. Navraag bij LABAG leert dat voor de indicatie AOSD slechts 1 tot 2 aanvragen per jaar voor anakinra worden ingediend.

### **Werkzaamheid van anakinra bij AOSD**

De wetenschappelijke literatuur betreffende de mogelijke werkzaamheid van anakinra bij patiënten met AOSD is zeer beperkt. PubMed, EMBase en verwante databestanden leveren bij toepassing van de zoektermen 'adult onset Still's disease' en 'anakinra' slechts drie publicaties op.

**Rudinskaya en Trock (2003)** beschrijven in een Letter to the Editor een 37-jarige patiënt met therapieresistente AOSD. Deze patiënt was sinds 1985 bekend met AOSD die aanvankelijk een goede verbetering vertoonde op intensieve behandeling met prednison en indomethacine. Ook een terugval in 1990 kon met deze geneesmiddelen in remissie worden gebracht. De ziekte openbaarde zich echter opnieuw in 2001. Toepassing van hoge doseringen prednison (80 mg/dag) en indomethacine (50 mg 3dd) leidde aanvankelijk tot verbetering maar bij verlaging van de dosering vlamde de ziekte weer op. In januari 2002 volgde opname in het ziekenhuis met ernstige symptomen (dyspnoe, koorts, nachtzweeten, ernstige vermoeidheid, artralgie, algemene pijnklachten) en laboratoriumafwijkingen (leukocyten  $47 \times 10^9/L$ , BSE 120 mm/uur, ferritine 5742 ng/mL [normaal  $\leq 200$  ng/mL], lichte verhoging van transaminasen). Hij werd opnieuw behandeld met hoge doseringen glucocorticosteroiden (aanvankelijk prednisolon [Solu-Medrol®] 240 mg/dag, na 5 dagen prednison 120 mg/dag) en kreeg daarnaast indomethacine en uiteindelijk ook methotrexaat 25 mg/week. Desondanks bleven ernstige symptomen bestaan die werden gecompliceerd door ernstige bijwerkingen van de prednison (o.a. maagbloeding). Vanaf maart 2002 kreeg deze patiënt anakinra (100 mg/dag s.c.) waarna binnen enkele weken het nachtzweeten, de spier- en gewrichtspijnen verdwenen en de vermoeidheid aanmerkelijke verbetering vertoonde. Drie weken na het begin van deze behandeling was het aantal leukocyten  $10,7 \times 10^9/L$ , BSE 10 mm/uur en ferritine 517 ng/mL. Na vier weken behandeling werd de behandeling noodgedwongen onderbroken doordat anakinra niet beschikbaar was. Dit leidde onmiddellijk tot een leukocytose en toegenomen vermoeidheid. Na hervatting van de behandeling trad snel weer verbetering op. De behandeling met anakinra werd goed verdragen. Na 12 maanden behandeling in combinatie met methotrexaat 12,5 mg/week maakt patiënt het goed en verricht zijn normale, lichamelijke redelijk belastende werkzaamheden.

De onderzoekers concluderen dat anakinra een plaats verdient in de behandeling van patiënten met ernstige, therapieresistente AOSD.

**Fitzgerald et al. (2005)** verrichtten een open onderzoek naar de werkzaamheid van anakinra bij patiënten met AOSD die onvoldoende verbetering vertoonde bij behandeling met glucocorticosteroiden, methotrexaat en etanercept. Zij behandelden vier patiënten met AOSD die al prednison en methotrexaat kregen (twee kregen tevens etanercept) met anakinra.

De eerste patiënt verbeterde onvoldoende op behandeling met prednison (30 mg/dag) en methotrexaat. Zij had nog steeds piekende koortsen, huiduitslag, synovitis, een serum ferritineconcentratie van 8400 ng/mL (normaal  $\leq$  200 ng/mL) en een CRP concentratie van 86 mg/L (normaal  $<$  8 mg/L). Voor het begin van de behandeling met anakinra was het aantal leukocyten  $14,6 \times 10^9/L$ , de CRP concentratie 86 mg/L, de ferritine concentratie 573 ng/mL. Er waren dagelijks koortspieken tot  $40^\circ C$ , huiduitslag en gezwollen gewrichten. Binnen enkele uren na de eerste injectie met anakinra (100 mg/dag s.c.) was de patiënt vrij van koorts en andere symptomen. Enkele dagen later waren de aantallen leukocyten alsmede de ferritine en CRP concentraties gedaald tot binnen het normale bereik. Twee keer werd de behandeling met anakinra gestaakt en beide keren steeg binnen enkele dagen het aantal leukocyten tot  $> 20 \times 10^9/L$  met neutrofilie. CRP steeg tot  $> 200$  mg/L en ferritine tot  $> 3000$  ng/L. Nadat de behandeling met anakinra opnieuw was ingesteld, daalden deze parameters tot normale waarden. De tweede patiënt had vergelijkbare afwijkingen die onvoldoende verbeterden bij behandeling met prednison (10 mg/dag) en methotrexaat (17,5 mg/week). Toevoeging van etanercept (25 mg 2x per week) gedurende 10 weken gaf slechts geringe verbetering. De artritiden bleven bestaan. Methotrexaat en etanercept werden gestaakt en behandeling met anakinra (100 mg/dag s.c.) begonnen. Voor aanvang van de behandeling met anakinra was het aantal leukocyten  $16,9 \times 10^9/L$  (84% neutrofiële granulocyten) en de ESR 73 mm/uur. Binnen twee weken was er een grote verbetering van de gewrichtspijnen en -zwellingen. Vier weken na het begin van de behandeling met anakinra was het aantal leukocyten  $7,3 \times 10^9/L$  met normale differentiatie. De ESR was 19 mm/uur. Drie maanden na aanvang van de behandeling met anakinra kon prednison worden gestaakt.

De onderzoekers beschrijven nog twee patiënten met AOSD die onvoldoende verbetering vertoonden op behandeling met prednison, methotrexaat en/of etanercept. Deze patiënten werden eveneens behandeld met anakinra en ondervonden ook kort na het begin van de behandeling met anakinra een grote verbetering van klinische en biochemische afwijkingen.

De onderzoekers concluderen dat met anakinra goede resultaten kunnen worden behaald bij patiënten met therapieresistente AOSD.

**Vasques Godinho et al. (2005)** berichten over een patiënte met AOSD die onvoldoende verbetering vertoonde op behandeling met verschillende 'disease modifying antirheumatic drugs [DMARDs]', NSAIDs, prednison, infliximab en etanercept (zie tabel). In oktober 2002 waren ondanks intensieve behandeling de symptomen en biochemische afwijkingen onveranderd aanwezig en werd besloten behandeling met anakinra (100 mg dag s.c.) in te stellen naast voortzetting van methotexaat (25 mg/week), prednisolon (20 mg/dag p.o.) en naproxen (1 g/dag). Daarop trad gedurende de volgende weken een grote verbetering op van de systemische verschijnselen en de gewrichtsklachten op. De concentraties van de acute fase eiwitten daalden tot normale waarden en de dosering van prednisolon kon worden verminderd en uiteindelijk geheel worden gestaakt.

	infliximab		etanercept		anakinra		
	juni 2000	oktober 2000	juni 2001	augustus 2001	september 2002	oktober 2002	maart 2004
Hemoglobine mmol/L)	5,5	5,5	5,8	5,4	5,7	5,7	7,7
Leukocyten ( $10^9/L$ )	18,3	26,3	26,0	17,1	23,6	23,6	8,1
ESR (mm/uur)	112	120	117	120	107	112	13
Trombocyten ( $10^9/L$ )	591	777	703	689	748	748	387
Koorts	ja	ja	ja	ja	ja	ja	neen
Arthritis	ja	ja	ja	ja	ja	ja	neen
Arthralgieën	ja	ja	ja	ja	ja	ja	neen
prednison (mg/dag)	40	30	30	15	20	20	0

Na 18 maanden behandeling met anakinra is de patiënte in volledige remissie zonder NSAIDs of prednison nodig te hebben.

De onderzoekers concluderen dat bij bepaalde patiënten IL-1 een belangrijke rol speelt in het ziekteproces van AOSD en dat behandeling met de IL-1 antagonist anakinra tot grote klinische verbetering kan leiden.

### **Conclusie**

Adult Onset Still's Disease (AOSD) komt in Nederland waarschijnlijk voor bij enkele honderden patiënten. Slechts bij een kleine minderheid van deze patiënten is gebruik van anakinra aangewezen. Het is in zijn chronische vorm een ernstige en invaliderende ziekte waarvan de behandeling bij sommige patiënten ondanks toepassing van thans beschikbare geneesmiddelen niet tot goede resultaten leidt. Doorgaans bestaat de behandeling aanvankelijk uit methotrexaat met of zonder glucocorticosteroiden en zo nodig NSAIDs. Indien deze behandeling onvoldoende verbetering oplevert bestaat de mogelijkheid om anti-TNF $\alpha$  stoffen (zoals infliximab en etanercept) of anti-IL1 stoffen (anakinra) toe te passen. Er zijn thans in totaal gegevens van 6 therapieresistente patiënten gepubliceerd (in 'peer reviewed' tijdschriften; in congresverslagen zijn [goede] resultaten van nog enkele patiënten vermeld) bij wie behandeling met anakinra (100 mg/dag s.c.) tot zeer goede verbetering van klinische symptomen en laboratoriumparameters leidde. Hoewel de beschikbare gegevens betreffende de behandeling van therapieresistente patiënten met anakinra (dat hiervoor niet is geregistreerd) beperkt zijn, lijkt de werkzaamheid van anakinra bij deze subpopulatie van patiënten met therapieresistente AOSD aannemelijk te zijn gemaakt.

### **Literatuur**

Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-133.

Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-2198.

Efthimiou P, Pail P, Bielory L. Diagnosis and management of Adult Onset Still's Disease (AOSD). *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-572.

Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2006;35:48-51.

Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 2005;52:1794-1803.

Lämmle B, Schröder E, Steiger U. Systemische juvenile chronische Arthritis (M. Still) bei Erwachsenen; Übersicht über die Literatur. *Schweiz Med Wschr* 1983;113:126-137.

Pouchot J, Vinceneux P. [Diagnosis, progression and prognosis, aetiology and treatment of adult-onset Still's disease] (artikel in het Frans). *Presse Med* 2004;33:1019-1026.

Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset Still disease with anakinra. *Clin Rheumatol* 2003;9:330-332.

Sivakumar R, Pavulari S, Ellis S. Interactive case report – Fever of unknown origin : case outcome. *Br Med J* 2006;333:691-694.

Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647-648.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 november 2006.*

---

## Anakinra bij erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen

---

### Vraagstelling

In het verleden heeft het College voor zorgverzekeringen adviezen uitgebracht betreffende de toepassing van de interleukine 1 antagonist anakinra (Kineret®) bij het Muckle-Wells syndroom en het CINCA syndroom. Thans ligt de vraag voor bij het CVZ om ook advies uit te brengen betreffende de toepassing van anakinra bij andere erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen.

### Erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen

Er is een aantal erfelijke systemische ontstekingsziekten die worden gekenmerkt door herhaaldelijk optredende koortsaanvallen, anemie en verhoging van de concentraties in het bloed van de zogenaamde acutefase-eiwitten. Het is aannemelijk dat een verhoogde activiteit van interleukine-1 (IL-1) hierbij een grote rol speelt. Bij deze ziekten geeft behandeling met de IL-1 receptor antagonist anakinra doorgaans goede tot zeer goede resultaten: de klachten verdwijnen snel en ook de biochemische afwijkingen verdwijnen binnen enkele dagen.

Tot deze groep ziekten behoren naast het Muckle-Wells syndroom ook het CINCA syndroom (waarover al eerder adviezen werden uitgebracht), Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS), Hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS), TNF-receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS), Schnitzler syndroom en enkele andere verwante ziekten.

Het betreft grotendeels mutaties in een gen dat bekend is onder verschillende aanduidingen (*NALP3*, *CIAS1*, *PYPAF1*) en dat codeert voor een eiwit bekend als NALP3 of cryopyrine. Dit eiwit behoort tot de familie van 'death domain-fold proteins'. Mutaties in *NALP3* werden aanvankelijk vastgesteld bij families met 'familial cold urticaria/familial cold autoinflammatory syndrome' (FCAS). Deze mutaties zijn ook verantwoordelijk voor 'neonatal-onset multisystem inflammatory disease' (NOMID), dat ook bekend is als het 'chronic infantile neurologic, cutaneous, articular (CINCA)' syndroom. Het NALP3 is betrokken bij de vorming van interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), dat een belangrijke ontstekingsmediator is.

De behandeling heeft doorgaans plaats met verschillende ontstekingremmende middelen die overigens slechts in zeer beperkte mate de symptomen van deze ziekte verminderen. Langdurige toepassing van glucocorticosteroiden met alle daaraan verbonden bezwaren is vaak onontkoombaar. Recent is enig onderzoek gepubliceerd betreffende de werkzaamheid van anakinra, een IL-1 receptor antagonist, bij patiënten met deze aandoeningen.

### Anakinra

Het Farmacotherapeutisch Kompas 2007 bevat onder andere de volgende gegevens over anakinra.

Anakinra is een humane interleukine-1-receptorantagonist, geproduceerd d.m.v. recombinant-DNA-technologie in een *E. coli* expressiesysteem. Anakinra neutraliseert de biologische activiteit van interleukine-1 alfa (IL-1 alfa) en interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) door competitieve remming van hun binding aan de interleukine-1-type-I-receptor (IL-1RI). Interleukine-1 is een belangrijk pro-inflammatoir cytokine in het ontstekingsproces bij reumatoïde artritis.

*Kinetische gegevens:* Tmax = 3-7 uur. T1/2el = 4-6 uur.

*Indicaties:* Behandeling van reumatoïde artritis in combinatie met methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen.

*Dosering:* 100 mg (= 0,67 ml) s.c. eenmaal per dag rond hetzelfde tijdstip. Aanbevolen wordt de injectieplaats af te wisselen om lokale bijwerkingen te voorkomen.

*CFH-Advies:* Er zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar om de juiste plaats vast te stellen van anakinra bij de behandeling van reumatoïde artritis. Anakinra is geregistreerd voor de toepassing samen met methotrexaat. Bij reumatoïde artritis gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar behandeling met sulfasalazine of methotrexaat. Indien er sprake is van onvoldoende respons op sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen of indien het gebruik vanwege bijwerkingen moet worden gestaakt kan worden overgegaan tot de toepassing van een TNF-alfa blokkerend middel, zoals etanercept. Anakinra is niet onderzocht in vergelijking met etanercept. Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid minder, daarnaast ontbreken gegevens over de radiologische progressie en over de veiligheid langer dan een jaar. Anakinra is duur en wat prijs betreft vergelijkbaar met etanercept. Anakinra dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een reumatoloog.

Aan de aanspraak op anakinra zijn voorwaarden verbonden (zie Bijlage 2, horende bij artikel 2.5 van de Regeling zorgverzekering 2005).

R-DNA-interferon, erythropoëtine en analoga, **mycofenolaatmofetil** en **mycofenolzuur**, glatirameer, anagrelide en levodopa/carbidopa, intestinale gel

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde die:

- voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd; of
- voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

### **Anakinra en erfelijke systemische ontstekingsziekten**

Betreffende de behandeling van erfelijke systemische ontstekingsziekten met anakinra zijn nog slechts weinig gegevens gepubliceerd. Gerangschikt per aandoening worden deze gegevens hier kort besproken. Volledigheidshalve zijn ook de gegevens betreffende het Muckle-Wells syndroom en het CINCA syndroom opgenomen. Over deze syndromen werd reeds eerder (positief) advies uitgebracht.

#### *Muckle-Wells syndroom*

**Hawkins et al.** (2003) beschreven recent twee patiënten met het Muckle-Wells syndroom die zij tevergeefs hadden behandeld met colchicine, laaggedoseerde glucocorticosteroiden, chloorambucil, antihistaminica, dapson, azathioprine, mycofenolaatmofetil en infliximab. Zowel de klinische symptomen als de concentratie van amyloïd A in het plasma bleven nagenoeg onveranderd. Hoge doseringen glucocorticosteroiden en, bij één van de twee patiënten, thalidomide waren in beperkte mate werkzaam. Op grond van de bovengenoemde overwegingen behandelden zij beide patiënten met anakinra in een dosering van 100 mg/dag. De ontstekingsverschijnselen verdwenen binnen enkele uren na de eerste injectie en de concentratie van amyloïd A in het plasma daalde binnen 3 dagen naar waarden binnen de norm. Ook de nierfunctie toonde belangrijke verbetering. Deze werkzaamheid was gedurende een half jaar onveranderd aanwezig.

Dezelfde groep onderzoekers (**Hawkins et al.**, 2004) beschreven later drie leden van één familie met het Muckle-Wells syndroom, bij wie behandeling met anakinra dezelfde grote verbetering opleverde als eerder beschreven. Ter illustratie volgen enkele laboratoriumparameters van deze patiënten in de volgende tabel.

Patiënt, parameter	Vóór behandeling	Behandeling met anakinra		
		Eén week	Vier weken	Twaalf weken
Moeder				
Serum amyloïd A (mg/l)	146	<1,0	<1,0	1,3
C-reactieve proteïne (mg/l)	56	2,2	1,1	1,3
Hemoglobine (g/dl)	11,5		12,3	14,4

Leukocyten (10 <sup>9</sup> /l)	13,8		8,5	9,9
Trombocyten (10 <sup>9</sup> /l)	312		154	198
Zoon				
Serum amyloid A (mg/l)	264	2,8	2,3	2,2
C-reactieve proteïne (mg/l)	129	4,1	4,3	4,3
Hemoglobine (g/dl)	12,1		13,3	14,1
Leukocyten (10 <sup>9</sup> /l)	13,2		6,2	5,9
Trombocyten (10 <sup>9</sup> /l)	421		231	246
Dochter				
Serum amyloid A (mg/l)	193	2,9	1,9	1,8
C-reactieve proteïne (mg/l)	59	1,7	0,9	0,9
Hemoglobine (g/dl)	7,3		9,4	11,5
Leukocyten (10 <sup>9</sup> /l)	14,5		10,5	9,8
Trombocyten (10 <sup>9</sup> /l)	659		327	331

**Alexander et al. (2005)** pasten met succes anakinra toe bij de behandeling van een patiënt met het Muckle-Wells syndroom en acuut visusverlies. Na begin van de behandeling met anakinra verdwenen de huiduitslag en de koorts en de patiënt meldde een sterke verbetering van het subjectief welbevinden. Naast de verbetering van de visus was er tevens een daling van de aanvankelijk sterk verhoogde plasmaconcentratie van amyloid A tot waarden binnen de norm.

#### *CINCA syndroom*

CINCA syndroom (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular, ook bekend als Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease [NOMID]) is gekenmerkt door een a) in de tijd wisselend erytheem (maculopapulaire urticaria) dat vaak reeds bij de geboorte aanwezig is; b) gewrichtsafwijkingen zoals voorbijgaande zwellingen of abnormale kraakbeengroei; c) afwijkingen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn en neurologische verschijnselen. Het is een zeer zeldzame erfelijke aandoening; er zijn thans ongeveer 100 gevallen in de medisch-wetenschappelijke literatuur beschreven. De behandeling is moeizaam en teleurstellend. NSAIDs worden toegepast, zo nodig ook glucocorticosteroiden. DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) en immunosuppressiva zijn niet werkzaam. Recent is een casus beschreven van een 4-jarig kind bij wie behandeling met etanercept, een anti-TNF- $\alpha$  stof, zeer werkzaam bleek te zijn (**Frederico et al., 2003**). Ook thalidomide is werkzaam gebleken. Bij een meisje van 17 jaar met het CINCA-syndroom waren andere geneesmiddelen niet werkzaam, maar tijdens behandeling met thalidomide verbeterden de gewrichtsklachten sterk; ook maanden nadat het gebruik van thalidomide was gestaakt waren de klachten nog steeds grotendeels afwezig (**Kallinich T et al., 2005**).

**Granel et al. (2005)** beschrijven een geval van het CINCA syndroom waarbij de toepassing van anakinra leidde tot een enorme verbetering van de klachten. Het betrof een 36-jarige man die sinds zijn geboorte bekend was met het Muckle-Wells syndroom. Hij werd behandeld met hoge doseringen glucocorticosteroiden indien de klachten ernstig waren. Colchicine en celecoxib hielpen slechts in zeer beperkte mate om de artritis van polsen, knieën en enkels, de huiduitslag en vermoeidheid te verbeteren. Heroverweging van de diagnose leidde tot de diagnose CINCA syndroom. Behandeling met anakinra (100 mg s.c.) leidde tot een dramatische klinische verbetering. Ook de laboratoriumparameters normaliseerden zich (zie tabel).

	januari 2004	mei 2004	augustus 2004	september 2004	december 2004
Leukocyten	13,7	21,5	10,4	13	8,8
Hb (g/dL)	12,4	12,3	15,7	15,8	15,4
Thrombocyten	429	425	246	267	308
CRP	102	57	6	13	15
Anakinra	neen	begin	ja	ja	ja
Celecoxib mg/dag)	200	0	0	0	0
Colchicine (mg/dag)	1	1	1	1	1

**Rosen-Wolff et al. (2003)** beschrijven twee patiënten met het CINCA syndroom met we verschillende mutaties in het CIAS1 gen: respectievelijk een 1709A->G, Y570C mutatie en



een 1043C->T, T438M mutatie. Deze laatste was tot dusver alleen beschreven bij patiënten met het Muckle-Wells syndroom. In deze waarnemingen vinden deze onderzoekers steun voor de hypothese dat het CINCA syndroom en het Muckle-Wells syndroom eigenlijk dezelfde ziekte zijn met verschillende graden van ernst.

#### *Syndroom van Schnitzler*

Het syndroom van Schnitzler is een *verworven* – dus niet erfelijke – auto-inflammatoire aandoening met chronische urticaria, monoklonale gammopathie, koortsaanvallen, artralgie of artritis en botpijn. **De Koning et al. (2005)** beschreven zeer recent drie patiënten met het syndroom van Schnitzler. Bij één van deze patiënten werd volledige remissie verkregen door behandeling met thalidomide die later echter moest worden gestaakt in verband met neuropathie. Bij alle drie patiënten leidde de toediening van 100 mg anakinra per dag binnen 24 uur tot volledige verdwijning van de koorts en huidafwijkingen. Na een vervolperiode van 6 tot 18 maanden zijn alle 3 patiënten geheel vrij van symptomen.

#### *HIDS*

Het 'Hyper-IgD and periodic fever syndrome' (HIDS) is een erfelijke auto-inflammatoire aandoening veroorzaakt door mutaties in het gen coderend voor mevalonaat kinase. Hierdoor is de functionele activiteit van dit enzym minder dan normaal. Voor zover bekend zijn er in Nederland thans 49 patiënten met deze aandoening.

**Bodar et al. (2005)** rapporteren gunstige resultaten van de behandeling met etanercept en anakinra bij patiënten met het hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS). Anakinra had een beter effect op de aanvallen van ontstekingsverschijnselen dan etanercept. Aanvullende maar tot dusver ongepubliceerde gegevens bevestigen deze gunstige resultaten.

#### *SOJIA*

'Systemic onset juvenile idiopathic arthritis' (SOJIA) betreft een aantal chronische gewrichtsontstekingen bij kinderen. Er zijn verschillende genetische factoren bekend die de kans op deze aandoeningen groter maken.

**Pascual et al. (2005)** onderzochten de rol van IL-1 bij SOJIA evenals de effecten van behandeling met anakinra. Zij dienden anakinra toe bij 9 patiënten in een dosering van 2 mg/kg s.c. tot een maximum van 100 mg. "The striking improvement in clinical symptoms upon IL-1Ra [IL-1 receptor antagonist] treatment was associated with a parallel improvement in the inflammatory markers" aldus de onderzoekers. De leukocytose en trombocytose verdwenen bij alle 9 patiënten, de chronisch anemie bij 8 van de 9. De ESR werd normaal bij 8/9 patiënten binnen 2 maanden na het begin van de behandeling. Bij de meeste patiënten kon de onderhoudsbehandeling met glucocorticosteroïden geleidelijk worden verminderd of gestaakt. De behandeling werd goed verdragen.

#### *FCAS*

Het 'familial cold autoinflammatory syndrome' (FCAS) is nauw verwant aan het Muckle-Wells syndroom en het CINCA syndroom. Alle drie syndromen behoren tot de zogenaamde 'cryopyrine-associated periodic syndromes' (CAPS).

**Hoffmann et al. (2004)** gingen de preventieve werking van anakinra na bij 4 patiënten met FCAS. Onbehandelde patiënten kregen na de koudeprovocatietest binnen enkele uren huiduitslag, koorts en artralgie. Deze verschijnselen werden geheel voorkomen door de toediening van anakinra (100 mg s.c. 24 h en 1 h voor de provocatietest). Ook de toename van het aantal leukocyten en de IL-6 concentratie in serum werd tegengegaan.

#### *TRAPS*

"Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome' (TRAPS) is ook een erfelijk syndroom met langduriger aanvallen met symptomen dan het HIDS. Er zijn naar schatting in Nederland ongeveer 25 patiënten met deze aandoening.

**Simon et al. (2004)** beschrijven een casus van een 19-jarige vrouw met het (genetisch bevestigde) 'treatment-resistant tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome' (TRAPS). Sinds haar 1<sup>e</sup> jaar had zij perioden met koorts, algemene malaise,

buikpijn, myalgie, and pijnlijke erythemateuze huidafwijkingen. Laboratoriumonderzoek toonde steeds de kenmerken van een heftige acutefasereactie. Behandeling met NSAIDs, methotrexaat en ciclosporine was steeds teleurstellend. Slechts hoge doseringen prednison waren enigszins werkzaam ter bestrijding van haar klachten. Ook etanercept was slechts in zeer beperkte mate werkzaam zonder dat de dosering van prednison kon worden verlaagd. Toepassing van anakinra (100 mg/dag s.c.) leidde tot een zeer opvallende afname van de symptomen en sterke daling van CRP en de aantallen leukocyten. Na een maand was de patiënte voor het eerst sinds vele jaren vrij van klachten. De injecties veroorzaakten echter pijn en roodheid op de plaats van de injectie.

### **Conclusie**

Er zijn slechts betrekkelijk weinig gegevens betreffende de werkzaamheid van anakinra bij erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen. Deze gegevens zijn voor het Muckle-Wells syndroom en het - waarschijnlijk verwante - CINCA syndroom overtuigend. Voor de overige aandoeningen is de hoeveelheid klinische gegevens nog geringer dan voor het Muckle-Wells syndroom en het CINCA syndroom. De resultaten zijn echter vaak goed. Klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van geneesmiddelen is echter moeizaam in verband met de geringe aantallen patiënten met deze aandoeningen. Het aantal mensen met ernstige vormen van deze aandoeningen die onvoldoende baat hebben bij behandeling met andere geneesmiddelen is zeer beperkt (in Nederland waarschijnlijk ten hoogste enkele tientallen patiënten). Indien beperkt tot deze groep patiënten kan behandeling met anakinra bij erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen (waarvoor het niet is geregistreerd) worden beschouwd als redelijk voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Behandeling van deze ernstige vormen van erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen dient plaats te vinden door specialisten met diagnostische en therapeutische ervaring met deze aandoeningen.

### **Literatuur**

Alexander T, Klotz O, Feist E, Ruther K, Burmester GR, Pleyer U. Successful treatment of acute visual loss in Muckle-Wells syndrome with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1245-1246.

Appels CW, Kloppenburg M. Het muckle-wells-syndroom: een zeldzame vorm van periodieke koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1628-1631.

Boschan C, Witt O, Lohse P, Foeldvari I, Zappel H, Schweigerer L. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) due to a novel S331R mutation of the CIAS1 gene and response to interleukin-1 receptor antagonist treatment. *Am J Med Genet A* 2006;140:883-886.

Callejas JL, Oliver J, Martin J, Ortego N. Anakinra in mutation-negative CINCA syndrome. *Clin Rheumatol* 2006;27:1-2.

Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005;201:1355-1359.

Dybowski F, Jakobs B, Altmeyer P, Braun J. Successful treatment of clinical manifestations of Muckle-Wells syndrome with anakinra. [artikel in het Duits]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1863-1866.

Frederico G, Rigante D, Pugliese AL, Ranno O, Catania S, Stabila A. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003;32:312-314.

Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory diseases responsive to interleukin-1 beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-592.

Granel B, Serratrice J, Disdier P, Weiller PJ. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. *Rheumatology* 2005;44:689-690.

- Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:13.
- Hawkins PN, Bybee A, Aganna E, McDermott MF. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2708-2709.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-612.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *New Engl J Med* 2003;348:2583-2584.
- Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, Anderson JP, Wanderer AA, Firestein GS. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779-1785.
- Kallinich T, Hoffman HM, Roth J, Keitzer R. The clinical course of a child with CINCA/NOMID syndrome improved during and after treatment with thalidomide. *Scan J Rheumatol* 2005;34:246-249.
- Koning HD de, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JC, Netea MG, van der Meer JWM. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzel's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:542-544.
- Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukin-a blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1283-1286.
- Matsubara T, Hasegawa M, Shiraishi M, Hoffman HM, Ichiyama T, Tanaka T et al. A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2006;54:2314-2320.
- Matsubayashi T, Sugiura H, Arai T, Oh-Ishi T, Inamo Y. Anakinra therapy for CINCA syndrome with a novel mutation in exon 4 of the CIAS1 gene. *Acta Paediatr* 2006;95:246-249.
- Metyas SK, Hoffmann HM. Anakinra prevents symptoms of familial cold autoinflammatory syndrome and Raynaud's disease. *J Rheumatol* 2006;33:2085-2087.
- Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 2006;54:1697-1700.
- Mirkinson LJ, Nagle D, Kadom N, Jones OY. *J Clin Rheumatol* 2006;12:83-86.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-1486.
- Ramos E, Arostegui J, Campuzano S, Rius J, Bousono C, Yague J. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 30yr-old patient with cryopyrine-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatol* 2005;44:1072-1073.
- Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, Pugliese AL, Avallone L, Federico G et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. *Rheumatol Int* 2006;Jul 27; [Epub ahead of print].

Rynne M, Maclean C, Bybee A, McDermott MF, Emery P. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2006;65:533-534.

Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JCH, van der Meer JWM, Fiselier TJW, Cuppen MPJM, Drenth JPH. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med* 2004;117:208-210.

Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2071-2075.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 november 2006.*