
Infliximab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis

Vraagstelling

Op grond van gunstige berichten in de literatuur en ervaringen van artsen worden bij zorgverzekeraars in toenemende mate aanvragen ingediend voor verstrekking van infliximab voor de indicatie uveïtis. Infliximab is niet opgenomen in het GVS. De vraagstelling is daarom of de toepassing van infliximab bij uveïtis valt onder de gebruikelijke medisch specialistische zorg. Het College voor zorgverzekeringen is verzocht hieromtrent een advies te geven.

Uveïtis

Uveïtis is een ontsteking van de uvea, het middelste (vasculaire) oogvlies, waarbij ook de andere oogvliezen zoals sclera, cornea en retina kunnen zijn aangedaan. De oorzaak kan een infectie zijn maar ook niet-infectieuze uveïtiden als onderdeel van verschillende systemische ontsteking- of auto-immuunziekten (o.a. spondylitis ankylosans, ziekte van Behçet, sarcoïdose, multiple sclerose) of zonder duidelijke oorzaak (idiopathisch) komen veelvuldig voor. Ook de plaats van de ontsteking kan wisselen. Men onderscheidt uveïtis anterior, uveïtis intermedialis en uveïtis posterior.

Uveïtis anterior betreft doorgaans ontsteking van de iris, de aanhechting daarvan met bijbehorende structuren en het corpus ciliare. Symptomen zijn vaatinjectie, exsudaat in de voorste oogkamer, veranderingen van de iris en verklevingen van de iris en de lens. De intraoculaire druk kan verhoogd of verlaagd zijn.

Uveïtis intermedialis betreft ontsteking van het pars plana, het corpus ciliare en naburige structuren.

Uveïtis posterior betreft ontsteking van de choroïdea, de retina en het corpus vitreum. Vermindering van de gezichtsscherpte is doorgaan aanwezig. De belangrijkste kenmerken zijn troebelingen in het corpus vitreum, choroïditis en chorioretinitis.

Infliximab

Infliximab (Remicade®) is in Nederland niet geregistreerd voor de indicatie uveïtis. Infliximab is een geneesmiddel dat niet in het GVS is opgenomen en daarom blijft alleen de vraag over of de toepassing van infliximab bij uveïtis valt onder de zorg zoals artsen, i.c. oogartsen, die plegen te bieden. Hiervoor is van belang vast te stellen wat de beroepsgroep gewoon is te doen en wat de wetenschappelijke onderbouwing voor deze handelwijze is.

Deze vragen worden in de volgende paragrafen – voor zover mogelijk - beantwoord.

Is de beroepsgroep gewoon behandeling met infliximab voor ernstige, therapieresistente uveïtis aan te bieden?

Uit het feit dat verzekeraars in toenemende mate aanvragen ontvangen voor verstrekking van infliximab voor de indicatie ernstige, visusbedreigende uveïtis wordt afgeleid dat deze zorg inmiddels moet worden gezien als zorg die de beroepsgroep gewoon is te bieden voor deze zeer beperkte groep van patiënten. Hoewel nauwkeurige gegevens ontbreken, gaat het waarschijnlijk slechts om enkele tientallen patiënten per jaar. Er is een landelijke werkgroep betreffende uveïtis doende om criteria en protocollen voor behandeling evenals doseringsrichtlijnen op te stellen.

Blijkt de werkzaamheid/effectiviteit van infliximab bij uveïtis uit de wetenschappelijke literatuur?

Open onderzoeken

El-Shabrawi en Hermann (2002) verrichtten een prospectief, open onderzoek naar de waarde van infliximab bij zeven patiënten met acute uveïtis anterior samenhangend met

HLA B27. De voorste oogkamer moest tenminste 3+ cellen bevatten. De behandeling bestond uit infliximab i.v. in een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht. Andere ontstekingsremmende geneesmiddelen waren niet toegestaan. De belangrijkste uitkomstparameter was het aantal cellen in de voorste oogkamer en de hevigheid van de ontstekingsreactie. CRP (C-reactive protein) werd gemeten voor de toediening van infliximab en op nieuw na een week. De patiënten werden gemiddeld gedurende $17 \pm 0,8$ maanden gevolgd. Zeven patiënten kregen één infusie, één patiënt kreeg drie weken na de eerste infusie een tweede infusie met infliximab in verband met een opvlamming van de ontsteking. De mediane duur van de uveïtis was 8 ± 12 (SD) dagen. Alle patiënten toonden na de toediening van infliximab een goede verbetering van de klinische symptomen en een snelle afname van het aantal cellen in de voorste oogkamer. De uveïtis verdween geheel bij zes van de zeven patiënten; de patiënt bij wie dit niet lukte had ook symptomen van systemische ontstekingsactiviteit blijvend uit een sterk verhoogde waarde voor CRP. Vier patiënten toonden een terugval na een mediane periode van $5 \pm 6,4$ maanden.

De onderzoekers concluderen dat infliximab bij uveïtis mogelijk een werkzaam geneesmiddel is en een alternatief kan zijn voor of een aanvulling kan zijn op behandeling met glucocorticosteroiden. Grotere klinische onderzoeken bij patiënten met acute en ook bij patiënten met chronische uveïtis moeten dit bevestigen.

Joseph et al. (2003) onderzochten in een open onderzoek zonder controlegroep een reeks van vijf patiënten (3 met ziekte van Behçet, 2 met idiopathische uveïtis posterior) de waarde van infliximab bij de behandeling van uveïtis posterior. Deze patiënten hadden een dusdanig ernstige en therapieresistente vorm van uveïtis posterior dat hun visus erdoor werd bedreigd. De belangrijkste parameters om de effecten te meten waren intraoculaire ontsteking (waarvan de ernst werd bepaald met de score bij binoculaire indirecte oftalmoscopie), retinale vasculitis en de visus. Binnen twee weken na de eerste infusie toonden 4 van de 5 patiënten een belangrijke verbetering van de troebeling van het corpus vitreum en ook van de gezichtsscherpte. Na zes maanden hadden deze zelfde vier patiënten een remissie van hun uveïtis posterior bereikt en met goed gevolg alle andere immunosuppressieve geneesmiddelen gestaakt. Bij drie patiënten waren naderhand nog meer infusies met infliximab nodig. Eén patiënt kreeg tuberculose in een oog en ook systemische tuberculose die goed kon worden behandeld met tuberculostatika.

De conclusie van de onderzoekers luidt dat infliximab werkzaam is bij visusbedreigende uveïtis posterior. De patiënten moeten echter voor het begin van de behandeling goed worden onderzocht op tuberculose en van tijd tot tijd te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met infliximab.

Murphy et al. (2004) behandelden in een open onderzoek zonder controlegroep zeven patiënten met therapieresistente uveïtis en scleritis met infliximab. Het betrof één patiënt met idiopathische retinale vasculitis en panuveïtis, één patiënt met uveïtis medialis, één patiënt met chronische juveniele uveïtis anterior, drie patiënten met scleritis en één patiënt met scleritis en perifere ulceratieve keratitis. Vier van deze patiënten hadden een onderliggende systeemziekte die bij drie van hen in remissie was. De belangrijkste uitkomstparameters waren de klinische reactie, gezichtsscherpte, mate van sclerale vaatinjectie, verdunning van de cornea, ontstekingsactiviteit in de voorste oogkamer en in het achterste segment, vermindering van de immunosuppressieve geneesmiddelen en bijwerkingen. De dosering van infliximab was 200 mg in intraveneus infuus per 4 tot 8 weken, afhankelijk van de klinische reactie. Het gemiddeld aantal infusen per patiënt bedroeg 7 (2-19) en de gemiddelde vervolgdur was 12 maanden (4-22 maanden). Zes patiënten toonden een klinische verbetering; vijf van hen kwamen in remissie met aanzienlijke vermindering van de immunosuppressieve medicatie. Eén patiënt had aanvankelijk een goede reactie maar ontwikkelde later een overgevoelighedsreactie die verdere behandeling uitsloot. Andere bijwerkingen deden zich niet voor.

Suhler et al. (2005) verrichtten een open prospectief onderzoek zonder controlegroep met infliximab bij 23 patiënten met therapieresistente visusbedreigende uveïtis. Therapieresistentie was gedefinieerd als onvoldoende werkzaamheid of onaanvaardbare

bijwerkingen van prednison en tenminste één ander immunosuppressief geneesmiddel. De patiënten kregen drie infusen met infliximab (5 mg/kg; indien zij ook andere immunosuppressiva gebruikten 3 mg/kg) bij het begin van het onderzoek en na 2 en na 6 weken. Indien patiënten een positieve reactie toonden in week 10 kregen zij opnieuw een infuus met infliximab in week 14 en vervolgens iedere 8 weken gedurende de 12 maanden van het onderzoek. Achttien van de 23 patiënten toonden in week 10 een goede reactie op de behandeling. De 'goede reactie' was tevoren vastgesteld als een composiet van gezichtsscherpte, vermindering van de intraoculaire ontsteking, de mogelijkheid om de immunosuppressieve medicatie te verminderen en verbetering van de tekenen van ontsteking op het fluorescentieangiogram en/of tomografie van het oog. Ten tijde van het schrijven van de publicatie waren 14 patiënten tenminste een jaar in behandeling. Zeven van deze patiënten kregen infliximab volgens protocol en behielden de goede reactie die in week 10 werd waargenomen. Vijf patiënten staakten de behandeling in verband met bijwerkingen en 2 verlieten het onderzoek om redenen die geen verband hielden met het onderzoek. Ernstige bijwerkingen die mogelijk verband hielden met de toediening van infliximab waren longembolie, hartfalen, lupusachtige reactie bij 2 patiënten en bloeding in het corpus vitreum bij 2 patiënten. Antinucleaire antilichamen werden gevormd bij 15 van de 20 patiënten die drie of meer infusen kregen.

De onderzoekers concluderen dat voor de korte termijn infliximab een werkzaam geneesmiddel is voor de behandeling van patiënten met therapieresistente visusbedreigende uveïtis. Voor zover bijwerkingen de behandeling op langere termijn niet in de weg stonden was infliximab ook bij behandeling gedurende 50 weken werkzaam. Het aantal ernstige bijwerkingen was onverwacht hoog.

Lindsted et al. (2005) verrichtten ook een open onderzoek zonder controlegroep bij een reeks van 13 patiënten met therapieresistente visusbedreigende uveïtis. Zes van deze patiënten leden aan de ziekte van Behçet, 5 hadden idiopathische uveïtis posterior, één had sarcoidose en één had 'birdshot' retinochoroiditis. Het verloop van de ontstekingsactiviteit en de gezichtsscherpte werden – naast een aantal andere parameters – gevolgd gedurende de behandeling. De patiënten kregen een infuus met 200 mg infliximab (ongeveer 3 mg/kg) en afhankelijk van het klinische beloop werden meer infusen gegeven. Bij alle patiënten leidde de toepassing van infliximab tot een onderdrukking van de ontstekingsactiviteit. Bij 6 van de 7 patiënten met een andere aandoening dan de ziekte van Behçet verbeterde de visus of trad stabilisatie in; dit gold ook voor 5 van de 6 patiënten met de ziekte van Behçet.

De onderzoekers concluderen dat infliximab een waardevolle aanvulling is bij de behandeling van ernstige therapieresistente uveïtis.

Bodaghi et al. (2005) beschrijven in een Letter-to-the-Editor een reeks van 12 patiënten met ernstige, visusbedreigende therapieresistente uveïtis die werden behandeld met infliximab-infusen (5 mg/kg) bij aanvang van de behandeling en na 2 en 6 weken en indien nodig daarna elke 8 weken. Ook zij berichtten goede resultaten die aansluiten bij de resultaten van de hierboven vermelde onderzoeken.

Post-hoc data analyse

Braun et al. (2005) verrichtten een analyse van 4 placebogecontroleerde onderzoeken met anti-TNF- α stoffen bij patiënten met spondylitis ankylosans. Twee van deze onderzoeken werden uitgevoerd met etanercept en twee met infliximab. Ook de resultaten van 3 open onderzoeken werden in de analyse betrokken. Doel van de analyse was om de prevalentie van uveïtis anterior bij het begin van de behandeling vast te stellen evenals de incidentie van recidieven tijdens de behandeling. In totaal betrof het 717 patiënten. Gegevens over het verloop van de uveïtis waren beschikbaar van 397 patiënten; van deze patiënten kregen 297 etanercept (430 patiëntjaren) en 90 infliximab (146,4 patiëntjaren). Ter vergelijking waren gegevens van 190 patiënten die met placebo werden behandeld beschikbaar (70,5 patiëntjaren). De incidentie van recidieven van uveïtis anterior bedroeg in de placebogroep 15,5 (95% betrouwbaarheidsinterval 7,8-27,9) per 100 patiëntjaren, in de groepen die werden behandeld met anti-TNF- α stoffen gemiddeld 6,8 ($p < 0,01$). Voor infliximab was deze incidentie 3,4 en voor etanercept 7,9 per 100 patiëntjaren.

De conclusie luidt dat behandeling met anti-TNF- α stoffen van patiënten met spondylitis ankylosans leidt tot een afname van het aantal recidieven van uveïtis anterior. Hoewel de gegevens er op duiden dat infliximab mogelijk werkzaam is dan etanercept was het verschil niet statistisch significant.

Behandeling gedurende lange termijn

Benitez-del-Castillo et al. (2005) volgden 7 patiënten die in een open onderzoek zonder controlegroep met infliximab werden behandeld voor hun uveïtis gedurende tenminste 36 maanden. Het betrof therapieresistente patiënten met de ziekte van Behçet (5), sarcoïdose (1) en chronische idiopathische multifocale choroiditis. Zes van de 7 patiënten toonden snel verbetering na het eerste infuus met infliximab (5 mg/kg), na 2 en 6 weken werd steeds nog een infuus met dezelfde dosering gegeven. Eén patiënt (chronische idiopathische multifocale choroiditis) toonde geen verbetering na de eerste drie infusen en werd uit het onderzoek genomen. Na de aanvankelijke drie infusen werd de dosering aangepast aan het klinische resultaat en was dus per patiënt anders. Eén patiënt kreeg elke 8 weken een infuus. Plaatselijke of algemene bijwerkingen werden niet waargenomen. De gegevens laten zien dat toepassing van infliximab gedurende tenminste 36 maanden werkzaam en veilig is.

Hoewel grote, placebogecontroleerde en gerandomiseerde onderzoeken ontbreken, wijzen de resultaten van de hierboven besproken open klinische onderzoeken zeer consistent op werkzaamheid infliximab bij de meeste vormen van ernstige, therapieresistente en soms visusbedreigende uveïtis. Ernstige bijwerkingen lijken daarbij ook bij behandeling gedurende langere tijd (gegevens tot 36 maanden zijn van enkele patiënten gepubliceerd) niet frequent op te treden.

Algemene conclusie

Op grond van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat infliximab werkzaam is bij de behandeling van ernstige, therapieresistente en soms visusbedreigende uveïtis en dus moet worden beschouwd als gebruikelijke medisch-specialistische zorg. Het aantal patiënten dat uiteindelijk deze behandeling behoeft is zeer beperkt, waarschijnlijk hooguit enkele tientallen per jaar. Infliximab is voor een aantal indicaties opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Omdat het hier om een niet-geregistreerde indicatie gaat is er echter geen aanspraak op vergoeding op basis van deze beleidsregel.

Literatuur

Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, Mendez-Fernandez R, Lopez-Abad C, Matilla M et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF-alpha (infliximab). *Eye* 2005;19:841-845.

Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, Tran THC, Cassoux N, Le Thi Huong D et al. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis* 2005;64:962-964.

Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-2451.

El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002;109:2342-2346.

Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powel RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003;110:1449-1453.

Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van Hagen PM. Anti-TNF- α therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89:533-536.

Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004;111:352-356.

Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, Saari KM. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:76-81.

Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903-912.

Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:1-13.

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