

---

## **Mycofenolzuur en mycofenolaatmofetil bij ernstig, therapieresistent constitutioneel eczeem**

---

### **Vraagstelling**

Naar aanleiding van een aanvraag bij een ziektekostenverzekeraar voor vergoeding van mycofenolzuur (Myfortic®) voor de indicatie therapieresistent constitutioneel eczeem vraagt deze verzekeraar thans advies aan het College voor zorgverzekeringen betreffende de toepassing van mycofenolzuur bij deze indicatie. Is er voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de toepassing van mycofenolzuur bij therapieresistent constitutioneel eczeem?

De aanvraag betrof een patiënte met ernstig therapieresistent constitutioneel eczeem. Eerdere behandeling met sterk werkzame lokale glucocorticosteroiden, plaatselijke toepassing van immunomodulatoren en UV-lichttherapie hadden onvoldoende resultaat. Om deze reden werd besloten tot systemische behandeling met immunosuppressiva. Ciclosporine moest echter wegens bijwerkingen (hypertensie, nierfunctiestoornissen) worden gestaakt. Thans ligt de vraag voor of behandeling van ernstig therapieresistent constitutioneel eczeem met mycofenolzuur/mycofenolaatmofetil voor vergoeding in aanmerking komt hoewel het hiervoor niet is geregistreerd.

### **Constitutioneel eczeem**

Constitutioneel eczeem (ook wel atopisch eczeem, atopische dermatitis of neurodermitis genoemd) is een veel voorkomende, chronisch recidiverende en jeukende ontstekingsziekte van de huid; in beginsel kan de aandoening zich op elke leeftijd openbaren maar meestal treedt hij reeds op in de eerste 6 levensmaanden. In 80% van de gevallen begint de ziekte voor het vijfde levensjaar. Ongeveer 75% van de patiënten is jonger dan 20 jaar. Naar schatting heeft ongeveer 2% van alle kinderen een ernstige vorm van constitutioneel eczeem.

De totale prevalentie van constitutioneel eczeem bij kinderen bedraagt ongeveer 15% tot 20%. Na de puberteit daalt de prevalentie sterk. Bij volwassenen is de aandoening vaak ernstiger en meer chronisch dan bij kinderen. In Nederland bedraagt de prevalentie voor de gehele bevolking ongeveer 2,5%.

In de pathogenese van constitutioneel eczeem spelen verschillende factoren een rol, zoals genetische predispositie, de omgeving, immunologische factoren en emotionele belasting. Doorgaans is een hoger dan normale concentratie IgE in serum aanwezig met specificiteit voor inhalatie- en/of voedselallergenen. In de epidermis zijn Langerhanscellen (antigeen presenterende cellen) aanwezig die IgE kunnen binden. Deze Langerhanscellen en CD4-helpercellen (subtype T-helper 2) zijn betrokken bij de pathogenese van constitutioneel eczeem. Geactiveerde CD4-cellen vormen cytokinen die mede aanleiding kunnen geven tot eosinofilie en een verhoogde concentratie van IgE in serum.

Het is opvallend dat bij 90% van de patiënten met constitutioneel eczeem de huid is gekoloniseerd met *S. aureus* terwijl dit percentage bij mensen die niet constitutioneel eczeem hebben slechts 5% is. *S. aureus* kan het eczeem op twee manieren beïnvloeden: door de werking van zogenaamde superantigenen (de bacterie kan toxinen vormen die werken als superantigenen die T-lymfocyten direct kunnen activeren) en door de werking van andere antigenen (de bacterie kan ook antigenen hebben waartegen een door IgE opgewekte immunologische reactie kan ontstaan).

De behandeling van constitutioneel eczeem bestaat uit veel verschillende onderdelen uiteenlopend van psychische en omgevingsfactoren, bacteriële infecties, leefregels, huidverzorging tot de plaatselijke of systemische toepassing van geneesmiddelen. Ook kan men lichttherapie toepassen bij patiënten die niet of onvoldoende verbetering tonen na plaatselijke of systemische behandeling met geneesmiddelen (zie verder).

Voor plaatselijke toepassing van geneesmiddelen komen allereerst glucocorticosteroiden in aanmerking en in tweede instantie teerpreparaten. Voorts kan de plaatselijke toepassing van de immunomodulatoren tacrolimus en pimecrolimus in sommige gevallen zijn aangewezen. Het Farmacotherapeutisch Kompas 2007 vermeldt dat in zeer ernstige, therapieresistente gevallen systemische therapie met ciclosporine nodig kan zijn.

## Mycofenolzuur

Mycofenolzuur remt selectief het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase dat een belangrijke rol speelt in de 'de novo'-synthese van guanosidenucleotiden, B- en T-lymfocyten zijn voor de proliferatie vooral afhankelijk van deze synthese. De enzymremming is reversibel en niet-competitief. Het directe resultaat is een cytostatisch effect op B- en T-lymfocyten.

Mycofenolzuur (Myfortic®) kent thans de volgende geregistreerde indicaties:

### 4.1 Therapeutische indicaties

*Myfortic is geïndiceerd in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden voor de profylaxe van acute orgaanafstoting bij volwassen patiënten die een allogene niertransplantatie ondergaan.*

Het CFH-Advies voor mycofenolzuur luidt:

Er zijn geen aanwijzingen dat bij niertransplantaties mycofenolzuur minder werkzaam is dan mycofenolaatmofetil, terwijl de bijwerkingen in grote mate overeenkomen. Mycofenolzuur kan bij niertransplantaties als aanvulling op het gebruikelijk immunosuppressieve regime worden gebruikt als alternatief voor mycofenolaatmofetil. Mycofenolzuur is echter niet specifiek onderzocht bij patiënten die vanwege onvoldoende werkzaamheid, contra-indicaties of bijwerkingen mycofenolaatmofetil niet kunnen gebruiken. De ervaring ermee is beperkt terwijl die met mycofenolaatmofetil veel ruimer is.

Aan de toepassing van mycofenolzuur zijn voorwaarden verbonden:

R-DNA-interferon, erythropoëetine 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.

Terzijde zij vermeldt dat mycofenolaatmofetil een prodrug is en na absorptie door plasma-esterasen snel wordt omgezet in het werkzame mycofenolzuur. Om deze reden wordt mycofenolaatmofetil voor de huidige doeleinden therapeutisch als vervangbaar met mycofenolzuur beschouwd.

Mycofenolaatmofetil (Cellcept®) kent thans de volgende geregistreerde indicaties:

### 4.1 Therapeutische indicaties

*Mycofenolaatmofetil wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.*

Mycofenolzuur is in Nederland niet geregistreerd voor toepassing bij de behandeling van ernstig (therapieresistent) constitutioneel eczeem. Indien het daadwerkelijk gaat om ernstig therapieresistent constitutioneel eczeem, het aantal patiënten met een dusdanig

ernstige en therapieresistente vorm van constitutioneel eczeem beperkt is (ten hoogste ongeveer 120), en er voldoende bewijs van werkzaamheid voor de toepassing van mycofenolaatmofetil bij deze therapieresistente vorm van constitutioneel eczeem is, voldoet mycofenolaatmofetil aan de nadere voorwaarden en komt voor verstreking in aanmerking.

### **Hoeveel patiënten zijn er in Nederland met deze ernstige en therapieresistente vorm van constitutioneel eczeem?**

Het aantal patiënten met een ernstige en therapieresistente vorm van constitutioneel eczeem die niet (meer) verbetering tonen op behandeling met ciclosporine of daar zodanige bijwerkingen van ondervinden dat voortzetting van deze behandeling onaanvaardbaar is, bedraagt naar schatting van Nederlandse deskundigen hooguit 100 tot 120. Deze behandeling wordt alleen toegepast in enkele universitaire medische centra.

### **Is de werkzaamheid van mycofenolzuur (mycofenolaatmofetil) bij de indicatie (therapieresistent) constitutioneel eczeem wetenschappelijk onderbouwd?**

In een Letter-to-the-Editor berichtten **Grundmann-Kolmann et al. (1999)** over de behandeling van twee volwassen patiënten (1 man, 1 vrouw) met ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende verbetering hadden getoond na plaatselijke behandeling met glucocorticosteroiden, systemische behandeling met eveneens glucocorticosteroiden, behandeling met PUVA fotherapie en systemische behandeling met ciclosporine. Beide patiënten kregen aanvankelijk dagelijks twee keer 1 g mycofenolaatmofetil als monotherapie. Deze behandeling werd 4 weken voortgezet en gaf geen belangrijke bijwerkingen. De belangrijkste uitkomstparameter was de SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index, die elke week werd door twee onafhankelijke onderzoekers werd bepaald. De SCORAD index van de eerste patiënt daalde in twee weken van 30,4 naar 8,0; die van de tweede patiënt daalde in 3 weken van 36,8 naar 12,8. Gedurende de vervolgperiode van 12 weken had geen van beide patiënten een terugval. De onderzoekers concluderen dat mycofenolaatmofetil mogelijk van waarde is bij de behandeling van constitutioneel eczeem en dat een gerandomiseerd klinisch onderzoek is gerechtvaardigd.

**Neuber et al. (2000)** behandelden in een niet-gerandomiseerd open onderzoek tien patiënten (5 vrouwen, 5 mannen) met ernstig constitutioneel eczeem (SCORAD index > 50) met aanvankelijk 1 g mycofenolaatmofetil per dag en na een week met 2 g per dag gedurende nog 11 weken. Deze behandeling werd goed verdragen en geen van de 10 patiënten staakte het onderzoek wegens gebrek aan werkzaamheid of wegens bijwerkingen. Ten opzichte van de SCORAD index bij het begin van de behandeling leidde deze behandeling tot een verbetering van 68%. De mediane index daalde van 68,3 tot 22,0 gedurende de 12 weken van het onderzoek. De mediane concentratie van IgE in het serum daalde van 10.300 kU/L tot 7830 kU/L na 12 weken. Ook de concentratie van IL-10 toonde een daling terwijl de concentratie van IFN-gamma een stijging liet zien. De conclusie luidde dat mycofenolaatmofetil in een dosering van 2 g/dag een werkzame en goed verdragen vorm van immunosuppressieve behandeling is van ernstig constitutioneel eczeem bij volwassen patiënten.

In een niet-gerandomiseerd open onderzoek behandelden **Grundmann-Kolmann et al. (2001)** tien patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem met mycofenolaatmofetil. Aanvankelijk was de dosering tweemaal per dag 1 g; na vier weken werd de dosering verlaagd tot tweemaal per dag 500 mg. De totale behandelingsduur was 8 weken waarna de patiënten nog 12 weken werden gevolgd. De belangrijkste uitkomstparameter was de SCORAD index, die elke twee weken werd bepaald. De ernst van het eczeem nam bij alle patiënten af. Na acht weken was de SCORAD index van  $49,2 \pm 13,8$  gedaald tot  $21,9 \pm 26,5$  ( $p < 0,01$ ). Eén patiënt moest de behandeling na 4 weken staken in verband met herpes retinitis. De overige patiënten verdroegen mycofenolaatmofetil goed. Zes van de 7 patiënten die een goede verbetering toonden op de behandeling met mycofenolaatmofetil hadden gedurende de twaalf weken na het

onderzoek geen terugval van hun constitutioneel eczeem. Bij de 7 patiënten die het onderzoek voltooiden nam de gemiddelde SCORAD index af van  $44,0 \pm 7,8$  voor het begin van de behandeling tot  $11,4 \pm 5,9$  na 20 weken.

In tegenstelling tot de hierboven vermelde onderzoeken vonden **Hansen et al. (2000)** geen goede resultaten van behandeling van 5 patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem met mycofenolaatmofetil in een dosering van tweemaal daags 1 tot 1,25 g gedurende 12 weken. Slechts twee patiënten toonden een kleine verbetering van hun SCORAD index, drie toonden in het geheel geen verbetering. In een Letter-to-the-Editor trachten **Grundmann-Kolmann et al. (2001)** een verklaring te vinden voor deze verschillen. Hoewel de patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken met positieve resultaten tenminste één vorm van behandeling hadden ondergaan, waren zij slechts resistent geweest tegen 1 of 2 van deze vormen van behandeling. De patiënten die werden behandeld door **Hansen et al. (2000)** hadden resistentie getoond ten opzichte van gemiddeld 3,4 verschillende vormen van systemische behandeling en zijn waarschijnlijk een groep patiënten met een veel ernstiger vorm van constitutioneel eczeem. Het is ook mogelijk dat deze groep patiënten om een verbetering te bereiken een hogere dosering mycofenolaatmofetil nodig heeft.

**Benez en Fierlbeck (2001)** beschrijven – eveneens in een Letter-to-the-Editor- drie patiënten met constitutioneel eczeem die gedurende langere tijd met succes werden behandeld met mycofenolaatmofetil. Patiënt 1 was een man van 42 jaar die sinds zijn kinderjaren leed aan ernstig constitutioneel eczeem. Hij was intensief plaatselijk en systemisch behandeld met glucocorticosteroiden en kon UV-licht niet verdragen. De glucocorticosteroiden moesten worden gestaakt in verband met bijwerkingen waarna een zeer ernstige exacerbatie optrad. Hij kreeg 2 g mycofenolaatmofetil per dag en na 5 weken was de erythrodermie geheel verdwenen, plaatselijke behandeling bestond slechts uit indifferente middelen. Na 5 maanden werd de dosering mycofenolaatmofetil verlaagd tot 1 g per dag. Deze behandeling werd na 16 maanden gestaakt wegens de goede resultaten van de behandeling. De toestand bleef tot dusver stabiel, kleinere exacerbaties werden met plaatselijke glucocorticosteroiden behandeld. Patiënt 2 was een vrouw van 28 jaar die al 15 jaar bekend was met ernstig constitutioneel eczeem dat nu niet meer verbeterde door toepassing van betamethason. Drie weken na het begin van de behandeling met mycofenolaatmofetil in een dosering van 2 g per dag was het eczeem nagenoeg verdwenen. Deze behandeling werd gedurende 12 maanden voortgezet. Plaatselijke behandeling bestond slechts uit indifferente middelen en kleinere exacerbaties werden met plaatselijke glucocorticosteroiden behandeld. Patiënt 3 was een 41-jarige man die sinds zijn kinderjaren constitutioneel eczeem had. Hij werd verwezen in verband met gegeneraliseerd eczeem en ernstige jeuk. Hij was systemisch behandeld met prednison (40 mg/dag) gedurende enkele weken tot 3 weken voor verwijzing, en tevens met plaatselijk betamethason (tweemaal daags gedurende 15 jaar). Hij kreeg 2 g mycofenolaatmofetil per dag waarna zijn eczeem in ongeveer 3 weken nagenoeg verdween. Na 12 maanden werd de dosering mycofenolaatmofetil verlaagd tot 1 g per dag en na nog 2 maanden werd de toediening van mycofenolaatmofetil geheel gestaakt. Acht weken later deed zich een exacerbatie van het eczeem voor. In verband hiermee werd de toepassing van mycofenolaatmofetil hervat waarna de exacerbatie verdween en de patiënt in een stabiele toestand kwam bij voortzetting van deze dosering van mycofenolaatmofetil. Na 29 maanden is de toestand nog steeds stabiel. In tegenstelling tot wat **Satchel en Barnettson (2000)** berichtten, deden zich bij deze drie patiënten geen systemische bacteriële infecties voor. Men dient hierop uiteraard verdacht te blijven. De conclusie van **Benez en Fierlbeck (2001)** luidt dat behandeling met mycofenolaatmofetil voor patiënten met ernstig constitutioneel eczeem een belangrijke aanwinst kan betekenen.

Er zijn belangrijke aanwijzingen voorhanden dat de toepassing van mycofenolaatmofetil bij ernstig en therapieresistent constitutioneel eczeem gunstige resultaten kan opleveren. Er zijn echter tot dusver geen gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo en/of actief gecontroleerde klinische onderzoeken.

## Conclusie

Ernstig en therapieresistent constitutioneel eczeem waarvoor ciclosporine onvoldoende resultaat oplevert of niet meer kan worden toegepast, komt in Nederland voor bij ongeveer 100-120 patiënten. Ter onderbouwing van de werkzaamheid van mycofenolzuur/mycofenolaatmofetil bij de indicatie therapieresistent constitutioneel eczeem zijn resultaten van enkele kleine onderzoeken beschikbaar die erop wijzen dat mycofenolzuur/mycofenolaatmofetil mogelijk werkzaam is bij de behandeling van therapieresistent constitutioneel eczeem. Gerandomiseerde, placebo en/of actief gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken ontbreken tot dusver in de medisch-wetenschappelijke literatuur. Gelet op de betrekkelijk geringe aantallen patiënten die onvoldoende baat hebben bij andere geneesmiddelen voor hun ernstig en therapieresistent constitutioneel eczeem en daarom aan deze vorm van behandeling behoefte hebben, lijkt het verantwoord de toepassing van mycofenolzuur/mycofenolaatmofetil voor deze indicatie, alhoewel niet hiervoor geregistreerd, te beschouwen als voldoende wetenschappelijk onderbouwd.

### Literatuur

Akhavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. Clin Dermatol 2003;21:225-240.

Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol 2001;144:638-639.

Bodemer C. How should severe and chronic atopic dermatitis in children be managed? [Article in French]. Ann Dermatol Venereol 2005;132 Spec No. 1:1S121-130. Br J Dermatol 2001;145:351-352.)

Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krahn G, Kaufmann R, Peter RU, Kerscher M. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol 1999;141:175-176.

Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol 2001;137:870-873.

Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol 2000;143:1324-1326.

Hantash B, Fiorentino D. Liver enzyme abnormalities in patients with atopic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. Arch Dermatol 2006; 142:109-110.

Hartmann M, Enk A. Mycophenolate mofetil and skin diseases. Lupus 2005;14 Suppl 1:s58-63.

Heratizadeh A, Breuer K, Kapp A, Werfel T. Systemic therapy of atopic dermatitis [article in German]. Hautarzt 2003;54:937-945.

Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. Br J Dermatol 2000;143:385-391.

Satchel AC, Barnetson RS. Staphylococcal septicaemia complicating treatment of atopic dermatitis with mycophenolate. Br J Dermatol 2000;143:202-203.

Sauder DN. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. J Cutan Med Surg 2004;8:Suppl 3:3-12.

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