

Adalimumab 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 adalimumab voor de indicatie uveïtis. Het CVZ is verzocht hieromtrent een advies te geven. Het CVZ heeft eerder advies uitgebracht betreffende de toepassing van een farmacologisch verwante stof, infliximab, voor toepassing bij dezelfde indicatie.

Uveïtis

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

Adalimumab

Adalimumab (Humira®) is een geneesmiddel dat in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) is opgenomen met nadere voorwaarden. Humira® is in Nederland niet geregistreerd voor de indicatie uveïtis en deze indicatie maakt ook geen deel van de voorwaarden.

Dit betekent dat het middel in beginsel alleen voor vergoeding in aanmerking kan komen als andere therapeutische mogelijkheden onvoldoende resultaat hebben ('uitbehandelde patiënten'), het aantal voor behandeling in aanmerking komende patiënten beperkt is (< 1:150.000 patiënten per jaar) en er voldoende bewijs voor de werkzaamheid is in de wetenschappelijke literatuur.

Deze vragen worden in de volgende paragrafen – voor zover mogelijk - beantwoord. Het Farmacotherapeutisch Kompas 2007 vermeldt o.a. de volgende gegevens over adalimumab.

Adalimumab is gericht tegen tumornecrosefactoralfa (TNF- α), een belangrijk cytokine in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. Uit in vitro onderzoek is gebleken dat de productie van TNF- α verhoogd is in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis. Adalimumab bindt zich specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische functie door de interactie met p55 en p75 celoppervlak TNF-receptoren te blokkeren.

Indicaties

Behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen waarbij de respons op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) inclusief methotrexaat ontoereikend is gebleken. Behandeling van ernstige actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Voor maximale werkzaamheid adalimumab in combinatie met methotrexaat gebruiken. Indien dit niet mogelijk of wenselijk is kan adalimumab als monotherapie worden toegepast. Behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere DMARD-therapie onvoldoende is gebleken.

Behandeling van spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen, die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie.

CFH-Advies

Bij reumatoïde artritis komt behandeling met TNF- α -blokkerende middelen in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op voorgaande DMARD's als sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen. Met adalimumab zijn nog weinig gepubliceerde gegevens. Adalimumab dient dan bij voorkeur in combinatie met methotrexaat te worden toegepast. Monotherapie bij reumatoïde artritis moet worden gereserveerd voor methotrexaat intolerante patiënten. Bij artritis psoriatica moet er sprake zijn van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen. Bij spondylitis ankylopoëtica komt behandeling met adalimumab in aanmerking bij ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica en indien er sprake is van onvoldoende respons op tenminste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandelingen: bij perifere artritis dient eerst sulfasalazine te zijn geprobeerd. Er is op dit moment geen reden om aan één van de TNF- α -blokkerende middelen de voorkeur te geven. Indien binnen drie maanden geen of onvoldoende respons op adalimumab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt. Adalimumab dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring in het voorschrijven van TNF- α -blokkerende middelen.

Aan de aanspraak op adalimumab zijn voorwaarden gesteld. De huidige nadere voorwaarden luiden:

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder tenminste methotrexaat, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat, of

met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken, of

met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op tenminste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling.

Hoeveel patiënten zijn er met een ernstige, visusbedreigende en therapieresistente vorm van uveïtis?

Uit het feit dat verzekeraars in toenemende mate aanvragen ontvangen voor verstrekking van adalimumab voor de indicatie ernstige, therapieresistente, visusbedreigende uveïtis wordt afgeleid dat er behoefte is aan gebruik van adalimumab bij deze ongeregistreerde indicatie. Verder kan hieruit worden geconstateerd 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. Met therapieresistent wordt bedoeld dat niet kan worden uitgekomen met de bestaande bij uveïtis gebruikte, geregistreerde geneesmiddelen.

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

In een onlangs verschenen overzichtsartikel betreffende de behandeling van visusbedreigende uveïtis (**Becker et al., 2005**) wordt melding gemaakt van de toepassing van adalimumab bij de behandeling van reumatoïde artritis. Daarbij wordt vermeld dat voorbereidingen worden getroffen voor onderzoek naar de toepassing van adalimumab bij uveïtis. De resultaten van deze onderzoeken zijn nog niet in de wetenschappelijke literatuur verschenen. Er zijn wel enkele andere publicaties over de toepassing van adalimumab bij uveïtis.

Biester et al. (2006) verrichtten een retrospectieve analyse van de werkzaamheid van adalimumab bij 18 kinderen met ernstige uveïtis bij 17 van hen samenhangend met idiopathische juveniele artritis. Bij één kind was geen onderliggende ziekte aantoonbaar. De leeftijd waarop de artritis zich openbaarde wisselde van 6 maanden tot 15 jaar en die waarop de uveïtis begon van 2 tot 19 jaar. Indien andere ontstekingsremmende of immunosuppressieve behandeling (systemische glucocorticosteroiden [n=18], ciclosporine [n=18], methotrexaat [n=18], azathioprine [n=12], mycofenolaat mofetil [n=4], cyclofosfamide [n=2], leflunomide [n=3], etanercept [n=8], infliximab [n=5]) onvoldoende resultaat hadden werd behandeling ingesteld met adalimumab (20-40 mg elke 2 weken; indien onvoldoende werkzaam dezelfde dosering elke week). De toediening van adalimumab leidde tot een goede verbetering bij 16 van deze patiënten, een matige verbetering bij 1 patiënt en geen verbetering bij 1 patiënt. Goede verbetering was gedefinieerd als geen terugvallen of meer dan 2 terugvallen minder dan voor deze behandeling; matige verbetering als 1 terugval minder dan voor deze behandeling; geen verbetering: evenveel terugvallen als voor de behandeling; en verslechtering als het optreden van meer terugvallen dan voor het begin van de behandeling. Zeven van de kinderen kregen aanvullende immunosuppressieve behandeling. Bij één van de patiënten, die ook methotrexaat gebruikte, moest de toediening van adalimumab worden gestaakt. Er deden zich geen anafylactische reacties of een verhoogde incidentie van infecties voor. De onderzoekers concluderen dat in deze patiënten met een langdurige ziektegeschiedenis adalimumab voor wat betreft de artritis werkzaam was bij 81% van de patiënten en voor wat betreft de uveïtis bij 88% van de patiënten. De resultaten met adalimumab bij artritis zijn vergelijkbaar met die van andere anti-TNF- α -blokkers (etanercept) maar bij uveïtis zijn deze veel beter dan die van behandeling met etanercept. Betreffende de optimale dosering en behandelingsduur blijven nog vragen open staan.

Vazques et al. (2006) berichtten over 14 kinderen met uveïtis (9 samenhangend met idiopathische juveniele artritis, 5 idiopathisch) die in een open onderzoek gedurende een periode van gemiddeld 18,1 maanden werden behandeld met adalimumab. De ontstekingsverschijnselen namen af in 21 van de 26 aangedane ogen, zij bleven onveranderd in 4 ogen en verslechterden in één oog. Er traden geen belangrijke bijwerkingen op.

Mushtaq et al. (2006) beschrijven drie patiënten met visusbedreigende uveïtis bij de ziekte van Behçet. Deze patiënten waren ingesteld op infliximab en werden omgezet op adalimumab. De redenen hiervoor zijn niet vermeld. Alle drie patiënten bleven vrij van terugvallen en de onderzoekers concluderen dat adalimumab in staat is om bij patiënten met de ziekte van Behçet terugvallen van de uveïtis te voorkomen.

Guignard et al (2006) verrichtten een retrospectief onderzoek naar de werkzaamheid van anti-TNF α -blokkers toegepast ter vermindering van het aantal terugvallen van uveïtis bij patiënten met een spondylartropathie. Het betrof de analyse van de gegevens van alle patiënten met een spondylartropathie die tenminste één periode van uveïtis hadden doorgemaakt die werd behandeld met een anti-TNF α -blokker (adalimumab, etanercept, infliximab) in de periode van december 1997 tot december 2004. De aantallen terugvallen per 100 patiëntjaren werden vergeleken in de perioden voorafgaand aan resp. tijdens de behandeling met een anti-TNF α -blokker. De gegevens van 46 patiënten waren beschikbaar voor analyse; 71% van hen was mannelijk. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de eerste symptomen van de spondylartropathie was ongeveer 26 jaar; de patiënten waren gedurende gemiddeld 15,2 jaar gevolgd voor het begin van de behandeling met een anti-TNF α -blokker en gemiddeld gedurende 1,2 jaar tijdens behandeling met een anti-TNF α -blokker.

De resultaten van deze analyse zijn als volgt:

	Periode vóór anti-TNF α blokker			Periode tijdens anti-TNF α blokker		
	Duur van de periode (gemiddelde \pm SD; jaren)	Aantal uveïtis terugvallen per patiënt (gemiddelde \pm SD)	Aantal uveïtis terugvallen per 100 patiëntjaren (gemiddelde \pm SD)	Duur van de behandeling (gemiddelde \pm SD; jaren)	Aantal uveïtis terugvallen per patiënt (gemiddelde \pm SD)	Aantal uveïtis terugvallen per 100 patiëntjaren (gemiddelde \pm SD)
Adalimumab (n=8)	16,2 \pm 8,7	7,2 \pm 7,8	60,5 \pm 70,4	0,6 \pm 0,2	0	0
Etanercept (n=13)	11,5 \pm 10,4	3,6 \pm 4,1	54,6 \pm 78,2	1,2 \pm 1,1	0,5 \pm 0,8	58,5 \pm 121,9
Infliximab (n=25)	16,8 \pm 10,4	7,3 \pm 12,1	47,4 \pm 58,9	1,4 \pm 1,3	0,2 \pm 1,2	9,0 \pm 45,2

Hoewel de waarde van een dergelijk retrospectief onderzoek niet mag worden overschat wekken de resultaten de indruk dat behandeling met adalimumab (en ook infliximab) het aantal terugvallen van uveïtis in belangrijke mate verlaagt. Interessant is dat dit niet lijkt te gelden voor etanercept. Hierbij moet wel worden vermeld dat de patiënten die met etanercept werden behandeld minder vaak gelijktijdig werden behandeld met DMARD's en glucocorticosteroiden. De onderzoekers concluderen dat deze resultaten weliswaar belangrijk zijn maar bevestiging behoeven in prospectief onderzoek.

Van Laar et al. (2007) vermelden gegevens van een reeks van 6 patiënten met de ziekte van Behçet in een ernstige en therapieresistente vorm, die bij 2 patiënten gepaard ging met ernstige uveïtis. Alle patiënten toonden een goede verbetering na toepassing van adalimumab (40 mg s.c. elke 2 weken). De uveïtis toonde eveneens goede verbetering waarbij het aantal ontstekingscellen afnam en de visus toenam. De toepassing van andere immunosuppressiva kon worden verminderd. De onderzoekers concluderen dat adalimumab een veelbelovend en veilig geneesmiddel is voor de behandeling van ziekte van Behçet.

Conclusie

Betreffende de werkzaamheid van adalimumab bij de behandeling van uveïtis zijn slechts beperkte gegevens in de literatuur voorhanden. De beschikbare gegevens zijn afkomstig uit retrospectieve analyses en duiden erop dat de toepassing van adalimumab tot goede resultaten van de behandeling kan leiden. Waarschijnlijk zijn er per jaar slechts enkele tientallen patiënten, die voor deze vorm van behandeling in aanmerking komen. De toepassing van adalimumab voor de behandeling van ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis kan vooralsnog als rationeel worden beschouwd. Gezien de ernst van de klachten is het raadzaam de toepassing van adalimumab voor deze patiënten alleen in gespecialiseerde oogheelkundige centra te laten plaatsvinden.

Literatuur

- Becker MD, Smith JR, Max R, Fiehn C. Management of sight-threatening uveitis. *Drugs* 2005;65:497-519.
- Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D et al., Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2006 Oct 11 (Epub ahead of print).
- Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Dougados M. Efficacy of Tumor Necrosis Factor blockers in reducing uveitis flares in spondylarthropathy patients: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006 Aug 10 (Epub ahead of print).
- Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2006;Apr 7 (Epub ahead of print).
- Van Laar JAM, Missotten T, van Daele PLA, Jamnitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Behçet's disease and anti-TNF-alpha treatment with adalimumab, a single center experience. *Ann Rheum Dis* 2007; aanvaard voor publicatie.
- Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006 ; 149 :572-575.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 18 december 2006