
Infliximab bij ernstige, therapieresistente neurosarcoïdose

Vraagstelling

Een zorgverzekeraar heeft een aanvraag ingediend voor een vrijwillig advies betreffende gebruik van infliximab bij de behandeling van ernstige en therapieresistente neurosarcoïdose.

Regelgeving

Infliximab (Remicade®) is in Nederland niet geregistreerd voor de indicatie therapie-resistente neurosarcoïdose. Het betreft dus een niet-geregistreerde toepassing van een geneesmiddel dat wel op de markt is.

Betreffende de toepassing van infliximab bij therapieresistente neurosarcoïdose zijn twee vragen aan de orde:

1. Komt deze vorm van sarcoïdose in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?
2. Is de toepassing van infliximab bij patiënten met therapie-resistente neurosarcoïdose een rationele farmacotherapie?

Na een korte beschrijving van infliximab en (de behandeling van patiënten met) neurosarcoïdose komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

Infliximab

Infliximab is een chimerisch IgG1 monoklonaal antilichaam dat zich met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF- α . Hierdoor worden ontstekingsprocessen geremd. Infliximab wordt intraveneus toegediend in het ziekenhuis.

Neurosarcoïdose

Sarcoïdose (ook bekend als de ziekte van Besnier-Boeck) is een multisysteemaandoening waarvan de oorzaak is gelegen in een ontregeling van de afweermechanismen. Hoe deze tot stand komen is niet goed bekend. Sarcoïdose kan zich op vele plaatsen in het lichaam voordoen, maar treedt het meest op in het lymfatische systeem en in de longen. Het beloop is niet goed voorspelbaar.

De klachten kunnen zeer uiteenlopend zijn. De aandoening wordt soms bij toeval op een routinefoto van de thorax gevonden. De klachten waarmee patiënten zich melden zijn voor een deel afhankelijk van de plaats in het lichaam waar de kenmerkende afwijkingen (niet-verkazende granulomen) zich voordoen (bijv. kortademigheid, hoesten, pijn op de borst). Daarnaast komen algemene klachten voor zoals malaise, gewichtsverlies, verhoging van de lichaamstemperatuur.

Sarcoïdose treft vooral jonge volwassenen in de leeftijd van 20 tot 40 jaar. De incidentie in Nederland wordt geschat op 20 per 100.000 inwoners en de prevalentie op 50 per 100.000 inwoners (Drent et al., 2007).

De behandeling van sarcoïdose bestaat – afhankelijk van de ernst van de klachten – uit afwachten gedurende enkele maanden of uit bestrijding van de symptomen met NSAIDs, glucocorticosteroiden en andere immuunsuppressieve geneesmiddelen zoals methotrexaat, cyclofosfamide en azathioprine. Een nieuwe ontwikkeling is de toepassing van anti-TNF- α -stoffen zoals infliximab, adalimumab en etanercept. Vooral van infliximab zijn gunstige resultaten beschreven (zie Drent et al., 2007; Vahid en Weibel, 2006).

Komt ernstige, therapieresistente neurosarcoïdose in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

Neurosarcoïdose komt bij ongeveer 5-15% van de patiënten met sarcoïdose voor (Ferriby et al., 2001) en wordt gekenmerkt door intracerebrale granulomen en soms hydrocefalus met bepaalde neurologische afwijkingen (neuropathie van de N. opticus, axonale neuropathie, neuropathie van de N. facialis, aseptische meningitis) bij deze patiënten met sarcoïdose. Neurosarcoïdose heeft een minder gunstige prognose dan 'gewone' sarcoïdose. Ervan uitgaande dat bij 10% van de patiënten met sarcoïdose zich neurosarcoïdose voordoet, bedraagt in Nederland de incidentie ervan 2 per 100.000 en de prevalentie 5 per 100.000 inwoners. Het aantal patiënten met therapieresistente neurosarcoïdose wordt geschat op 0,1 per 150.000 inwoners (Drent en van den Bosch, 2007)

De behandeling van neurosarcoïdose komt grotendeels overeen met die van andere vormen van sarcoïdose, maar de resultaten zijn minder gunstig.

ICD-10 onderscheidt verschillende vormen van sarcoïdose:

D86	Sarcoidosis
D86.0	Sarcoidosis of lung
D86.1	Sarcoidosis of lymph nodes
D86.2	Sarcoidosis of lung with sarcoidosis of lymph nodes
D86.3	Sarcoidosis of skin
D86.8	Sarcoidosis of other and combined sites
	Iridocyclitis in sarcoidosis+ (H22.1*) Multiple cranial nerve palsies in sarcoidosis+ (G53.2*) Sarcoid: · arthropathy+ (M14.8*) · myocarditis+ (I41.8*) · myositis+ (M63.3*) Uveoparotid fever [Heerfordt]
D86.9	Sarcoidosis, unspecified

Hoewel de term 'neurosarcoïdose' niet voorkomt in ICD-10, kan één van de vormen vermeld onder D86.8 ('Multiple cranial nerve palsies in sarcoidosis') als zodanig worden beschouwd.

Is de toepassing van infliximab bij patiënten met therapieresistente neurosarcoïdose een rationele farmacotherapie?

Een literatuuronderzoek in Medline en EMBASE met als zoektermen 'refractory', 'neurosarcoidosis' en 'infliximab' levert geen gerandomiseerde klinische onderzoeken op. Er is slechts een aantal casusbeschrijvingen gepubliceerd. Deze worden hieronder samengevat.

Katz et al. (2003) beschreven twee casussen van patiënten met neurosarcoïdose met zwelling van de discus opticus. De eerste patiënt was een 35-jarige vrouw die klachten had over hoofdpijn en chronische visusvermindering die bleken te berusten op oedeem van de papil en atrofie van de N. opticus kenmerkend voor chronische intracraniale drukverhoging samenhangend met neurosarcoïdose. Ondanks de gewone behandeling met glucocorticosteroiden ging vermindering van de visus door. Door behandeling met infliximab kon een redelijke visus in het rechter oog behouden blijven. De tweede patiënt had soortgelijke klachten die echter goede verbetering vertoonden op behandeling met glucocorticosteroiden.

Carter et al. (2004) berichtten in een Letter to the Editor over een 41-jarige blanke vrouw met klachten over hoofdpijn, moeheid, spier- en gewrichtspijnen, galactorroe en problemen met het korte-termijn geheugen. Na veel onderzoek en zelfs een neurochirurgische ingreep bleken deze klachten te worden veroorzaakt door neurosarcoïdose. Deze werd aanvankelijk behandeld met prednison in een dosering van 60 mg/dag waarop de klachten verbetering toonden. Verlaging van de dosering prednison onder 20 mg/dag bleek in verband met hernieuwd optredende klachten niet mogelijk. Tijdens behandeling met methotrexaat en later cyclofosfamide ontstond

bilateraal acute visusvermindering als gevolg van een recidief van haar neuritis optica. Uiteindelijk werd behandeling met infliximab (5 mg/kg, i.v.) ingesteld die werd herhaald na twee en zes weken en vervolgens elke acht weken. Na vijf maanden was verbetering van hoofdpijn en de gewrichtspijnen opgetreden en hadden zich geen nieuwe visusproblemen of verslechtering van de visus voorgedaan.

Solberger et al. (2004) berichtten eveneens in een Letter to the Editor over een 45-jarige mannelijke patiënt met neurosarcoïdose die aanvankelijk werd behandeld met 50 mg prednison per dag. Hierop trad in de volgende drie maanden geleidelijk verbetering op maar in verband met het ontstaan van het syndroom van Cushing werd behandeling met azathioprine (200 mg/dag) ingesteld met geleidelijke verlaging van de dosering van prednison tot 10 mg/dag. Drie maanden later ontstond een conus-syndroom met arachnoiditis. Intraveneuze toediening van hoge doseringen methylprednisolon (500 mg/dag gedurende drie dagen) met verhoging van de dosering van prednison tot 20 mg/dag had geen resultaat. De klinische toestand verslechterde en behandeling met infliximab werd begonnen (5 mg/kg i.v.) met verlaging van azathioprine tot 50 mg/dag. Infliximab werd opnieuw toegediend na 2, 8, 14, 20 en 26 weken zonder bijwerkingen. De klinische symptomen verbeterden aldus snel.

Doty et al. (2005) behandelden een reeks van 10 patiënten met sarcoïdose die om verschillende redenen behandeling met glucocorticosteroiden of andere geneesmiddelen niet verdroegen met infliximab. Eén van deze patiënten had neurosarcoïdose met afwijkingen in het parenchym van de frontaalkwab en de meningen. Haar klachten van hoofdpijn en de afwijkingen op de MRI toonden goede verbetering bij behandeling met 60 mg prednison per dag. Deze behandeling veroorzaakte echter psychiatrische bijwerkingen zoals manie en depressie. Vermindering van de dosering leidde tot verslechtering van de klachten en de MRI. Een lagere dosering prednison (30 mg/dag) werd ook niet goed verdragen en er traden convulsies op. Hierop werd behandeling met infliximab ingesteld en deze leidde tot verdwijning van de convulsies en verbetering van de hoofdpijn en paresthesieën. Ook de afwijkingen op de MRI beelden toonden na drie maanden enige verbetering. Na 9 maanden behandeling waren de MRI-afwijkingen verdwenen. De behandeling werd voortgezet met infliximab en 10 mg prednison per dag waarop de patiënt in goede conditie bleef.

Salama et al. (2006) maakten melding van een 41-jarige man met diabetes mellitus die een acute en pijnloze vermindering van de visus in één van beide ogen kreeg die bleek te berusten op neurosarcoïdose. Behandeling met alleen glucocorticosteroiden gaf onvoldoende verbetering en ook behandeling met andere immunosuppressiva leidde niet tot verbetering. Vervolgens werd behandeling ingesteld met infliximab waarna de ziekteverschijnselen verdwenen en enige verbetering van de visus optrad.

Toth et al. (2007) behandelden een jonge vrouw met neurosarcoïdose die onvoldoende verbetering en ernstige bijwerkingen toonde tijdens behandeling met glucocorticosteroiden met infliximab. Hierop verbeterden in de loop van enkele maanden haar loopstoornissen zodanig dat zij weer kon lopen. Ook de afwijkingen op de MRI toonden belangrijke afname van de afwijkingen.

Kumar et al. (2007) behandelden een 74-jarige man met ernstige loopstoornissen en moeilijkheden met schrijven als gevolg van neurosarcoïdose aanvankelijk met glucocorticosteroiden en later in verband met de bijwerkingen van de behandeling met glucocorticosteroiden, met infliximab. Vijf maanden later was er een belangrijke verbetering van de symptomen en de MRI beelden.

Kobylecki en Shaunak (2007) berichtten over een 35-jarige man met hoofdpijn en snelle en ernstige verslechtering van de visus in het linker oog. Later kwamen daarbij paresthesieën van de voeten, verminderd inspanningsvermogen, impotentie, mictiestoornissen en ernstige obstipatie met incontinentie voor feces. Deze afwijkingen bleken te worden veroorzaakt door neurosarcoïdose. Behandeling met intraveneuze toediening van methylprednisolon gevolgd door orale toediening van prednisolon (1 mg/kg/dag) en azathioprine leidde tot verbetering. De patiënt ondervond dusdanige

bijwerkingen van azathioprine dat dit middel werd vervangen door mycofenolaat mofetil. Er deden zich enkele exacerbaties voor en er ontstond diabetes mellitus type 2 en gewichtstoename. Uiteindelijk werd besloten tot behandeling met infliximab (5 mg/kg i.v.). Hierbij verbeterde zich de spierkracht en inspanningstolerantie en ook de mictie- en defecatieproblemen verdwenen. De dosering van prednisolon kon worden verlaagd zonder dat een recidief optrad.

De conclusie betreffende de werkzaamheid van infliximab bij therapieresistente neurosarcoïdose luidt dat er voor toepassing als ultimum refugium bij deze beperkte groep patiënten bewijs is van categorie 3 (Offringa, 2003) en dat er dus sprake is van bewezen werkzaamheid.

Conclusie

Neurosarcoïdose komt in Nederland voor bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners. Op grond van de tot nu toe bekende gegevens kan behandeling met intraveneuze toediening van infliximab van patiënten met ernstige, therapieresistente neurosarcoïdose worden beschouwd als een ultimum refugium waarvan de toepassing bij deze beperkte groep patiënten die niet op andere wijze kan worden behandeld voldoende wetenschappelijk is onderbouwd. Er kan daarom worden gesproken van rationele farmacotherapie.

Literatuur

Agari D, Koide R, Kashiwayama T, Yoshida H, Naito R, Bandoh M. Neurosarcoidosis: a treatable cause of vestibular dysfunction. *Lancet* 2007;369:878.

Carter JD, Valeriano J, Vasey FB, Bogner B. Refractory neurosarcoidosis: a dramatic response to infliximab. *Am J Med* 2004;117:277-279.

Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-1071.

Drenth M, van den Bosch JMM. Richtlijn sarcoïdose en infliximab (Remicade®). Ild care en Centrum interstitiële longziekten. Maastricht, augustus 2007.

Drent M, Grutters JC, Jansen TLThA, van der Heijde D. Sarcoïdose: ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Allergie* 2007;7:82-90.

Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, Wallaert B, Destée A et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology* 2001;57:927-929.

Gullapalli D, Phillips II LH. Neurosarcoidosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:441-447.

Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.

Katz JM, Bruno MK, Winterkorn JMA, Nealon N. The pathogenesis and treatment of optic disc swelling in neurosarcoidosis: a unique therapeutic response to infliximab. *Arch Neurol* 2003;60:426-430.

Kobylecki C, Shaunak S. Refractory neurosarcoidosis responsive to infliximab. *Pract Neurol* 2007;7:112-115.

Kumar G, Kang CA, Giannini C. Neurosarcoidosis presenting as a cerebellar mass. *J Gen Intern Med* 2007;22:1373-1376.

Morcos Z, Pettersen JA, Zochodne DW, Bell RB, Hill MD. Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. *Neurology* 2003;60:1220-1221.

Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). Inleiding in evidence-based medicine, 2^e dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.

Patel AV, Stickler DE, Tyor WR. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9:161-168.

Pettersen JA, Zochodne DW, Bell RB, Martin L, Hill MD. Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. *Neurology* 2002;59:1660-1661.

Salama B, Gicquel JJ, Lenoble P, Dighiero PL. Optic neuropathy in refractory neurosarcoidosis treated with TNF-alpha antagonist. *Can J Ophthalmol* 2006;41:766-768.

Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2007;64:691-696.

Solberger M, Fluri F, Baumann T, Sonnet S, Tamm M, Steck AJ, Brutsche M. Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J Neurol* 2004;251:760-761.

Stern BJ. Neurological complications of sarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:3110316.

Tamagno G, De Carlo E, Martini C, Murialdo G. Neurosarcoidosis. *J R Soc Med* 2005 ;98 :443.

Vahid B, Weibel S. Management of corticosteroid-refractory neurosarcoidosis. *Clin Pulm Med* 2006;13:328-331.

Vinas JMP, Gonzalez MJM, Ribes AG, Exposito RG, Bragado FG. Postencephalitic chronic granulomatous disease. *Pediatr Neurol* 2006;35:297-299.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 26 november 2007.