

---

Betreft : Etanercept bij ernstige, therapieresistente sarcoïdose

---

### **Vraagstelling**

In het CVZ rapport van 26 november 2007 is geconstateerd dat de behandeling van sarcoïdose met infliximab als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd. Naar aanleiding van een vraag van prof. Drent is onderzocht of ook de behandeling van sarcoïdose met etanercept als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd.

### **Regelgeving**

Etanercept (Enbrel®) is in Nederland niet geregistreerd voor de indicatie therapieresistente sarcoïdose. Het betreft dus een niet-geregistreerde toepassing van een geneesmiddel dat wel op de markt is.

Betreffende de toepassing van etanercept bij therapieresistente sarcoïdose 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 etanercept bij patiënten met therapieresistente sarcoïdose een rationele farmacotherapie?

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

### **Etanercept**

Etanercept is een humaan Tumor Necrosis Factor-receptor p 75 Fc fusie-eiwit geproduceerd met recombinant DNA-technologie. Etanercept bindt zich specifiek en met grote affiniteit aan TNF- $\alpha$  en lymfotoxine, waardoor de biologische activiteit van TNF wordt geremd en een door TNF gemedieerde cellulair respons wordt voorkomen. Etanercept wordt toegediend per subcutane injectie en kan door de patiënt zelf worden toegediend.

Etanercept bindt alleen aan oplosbaar TNF- $\alpha$ , terwijl infliximab en adalimumab ook binden aan de membraan gebonden TNF- $\alpha$ .

### **Sarcoïdose**

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 komt 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 en verhoging van de lichaamstemperatuur.

De behandeling van sarcoïdose bestaat – afhankelijk van de ernst van de klachten – uit afwachten gedurende enkele maanden of uit bestrijding van de symptomen met NSAID' s (als gewrichtsklachten op de voorgrond staan) en behandeling met corticosteroiden. Bij onvoldoende resultaat van corticosteroiden of wanneer deze niet worden verdragen, worden andere immuunsuppressieve geneesmiddelen zoals methotrexaat, cyclofosfamide en azathioprine, aan de behandeling toegevoegd. Andere middelen, waarvan de toepasbaarheid is beschreven, zijn hydroxychloroquine, pentoxifylline en macroliden (mogelijk immunomodulerend effect). Het cytokine TNF- $\alpha$  speelt een belangrijke rol bij het ziekteproces van sarcoïdosepatiënten. Gebleken is dat de verschillende middelen die effectief zijn in de behandeling van sarcoïdose (o.a. prednison, methotrexaat en azathioprine) de vrijzetting van TNF- $\alpha$  door alveolaire macrofagen onderdrukken.

Hierdoor is belangstelling ontstaan voor de toepassing van TNF-a blokkerende middelen zoals infliximab, adalimumab en etanercept. Vooral van infliximab zijn gunstige resultaten beschreven (zie CVZ-rapport infliximab bij therapieresistente sarcoïdose 2007; Drent et al., 2007; Vahid en Weibel, 2006).

### **Komt deze vorm van sarcoïdose in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?**

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 en van den Bosch 2007). Er zijn in Nederland dus ongeveer 8000 patiënten met sarcoïdose. Volgens Drent komt ongeveer de helft hiervan op enigerlei tijdstip in aanmerking voor behandeling met geneesmiddelen, dat wil zeggen ongeveer 4000 mensen, en van deze 4000 25% voor behandeling met immunomodulerende geneesmiddelen, dat wil zeggen ongeveer 1000 mensen. Van deze 1000 mensen toont waarschijnlijk ongeveer 10% (100 mensen) onvoldoende verbetering op behandeling met immunomodulerende geneesmiddelen of dusdanig ernstige bijwerkingen dat behandeling niet kan worden voortgezet. Deze groep patiënten komt in beginsel in aanmerking voor behandeling met TNF-a blokkerende middelen. Het gaat dus uiteindelijk om minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland.

### **Is de toepassing van etanercept bij patiënten met therapieresistente sarcoïdose een rationele farmacotherapie?**

Een literatuuronderzoek in Medline en EMBASE met als zoektermen 'refractory', sarcoidosis' en 'etanercept' levert één gerandomiseerd klinisch onderzoek op, een open onderzoek en een casusbeschrijving.

Door **Baughman et al (2005)** is in een gerandomiseerd onderzoek de werkzaamheid van etanercept 25 mg subcutaan tweemaal per week vergeleken met placebo bij 18 patiënten met oculaire sarcoïdosis en actieve ontsteking toegevoegd aan een behandeling met methotrexaat en corticosteroiden. Primaire uitkomstparameters waren verbetering na 6 maanden volgens oordeel van de oogarts en verlaging van de dosis corticosteroiden. Twee patiënten met etanercept en drie met placebo verbeterden. Geconcludeerd werd dat gebruik van etanercept niet leidt tot een klinisch significante verbetering.

In een prospectief open fase II onderzoek door **Utz et al (2003)** bij 17 patiënten met progressieve pulmonaire sarcoïdosis stadium II en III (aangetoond met biopsie) die behandeld werden met etanercept vertoonden 11 patiënten geen respons (aangetoonde verslechtering longfunctie). Bij de 5 patiënten die wel responderden was er geen uniforme verbetering van alle parameters. Er was geen relatie tussen de TNF-alfa activiteit in serum of BAL (bronchoalveolaire lavage) vloeistof. Gedurende 6 maanden was de bloedspiegel van TNF-alfa juist gestegen; ook was er geen verschil in TNF-alfa spiegel tussen responders en non-responders. De studie werd voortijdig gestaakt vanwege therapiefalen. Bovendien traden 2 ernstige bijwerkingen (intestinaal lymfoom en nasofaryngeaal extramedullair plasmacytoom) op.

**Kahna (2003)** beschrijft een casus van een 50-jarige Afro-amerikaanse vrouw met sarcoïdosis van de huid en gewrichten die zonder succes werd behandeld met prednison tot 60 mg/dag, hydroxychloroquine 200 mg tweemaal per dag gedurende 5 jaar, rofecoxib 25 mg/dag en oraal methotrexaat tot 17.5 mg/week. Behandeling met etanercept 25 mg tweemaal per week werd toegevoegd aan prednison 30 mg/dag, hydroxychloroquine 200 mg tweemaal per dag en methotrexaat 15 mg/week. Na 3 maanden kon de prednison en hydroxychloroquine worden gestaakt en de methotrexaat verminderd tot 5 mg/week.

In de **Richtlijn voor de toepassing van TNF-alfa blokkerende middelen bij de behandeling van Sarcoïdose** (opgesteld door de hoogleraren interstitiële longaandoeningen in Nederland prof dr. JMM van den Bosch, longarts en prof dr. M Drent, longarts en prof dr. C Neef, ziekenhuisapotheker, in samenspraak met de NVALT en de NVR) wordt gesteld dat

etanercept minder effectief lijkt bij granulomateuze aandoeningen en dat er tot nu toe met etanercept geen positief effect aangetoond is.

Door **Haraoui (2005)** wordt als hypothese voor het verschil in effect van etanercept t.o.v. infliximab bij sarcoidosis het verschil in bindingkarakteristiek en het verschil in farmacokinetisch profiel (grotere fluctuaties in plasmaconcentratie van infliximab door toedieningswijze dan van etanercept) voorgesteld.

### **Conclusie**

Therapieresistente sarcoïdose komt in Nederland voor bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners. In haar rapporten van 26 november 2007 heeft het CVZ geconcludeerd dat op grond van de tot nu toe bekende gegevens behandeling met intraveneuze toediening van infliximab van patiënten met ernstige, therapieresistente (neuro)sarcoïdose kan 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.

Met etanercept zijn de resultaten in klinische onderzoeken negatief. Toepassing van etanercept bij sarcoïdosis is geen rationele farmacotherapie.

### **Literatuur**

Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- $\alpha$  therapies. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 296-302.

Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005; 128(2): 1062-47.

Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, et al. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF- $\alpha$  the answer? *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 281-289.

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

Drent M, Bosch JMM. Richtlijn voor de toepassing van TNF- $\alpha$  blokkerende middelen bij de behandeling van Sarcoïdose 2007.

Haraoui B. Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol Suppl* 2005; 74: 3-7

Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003; 30(8): 1864-7.

Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, Schroeder DR. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124(1): 177-85.

CVZ rapport infliximab bij therapieresistente sarcoïdose 2007

CVZ rapport infliximab bij therapieresistente neurosarcoïdose 2007

**Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 28 april 2008**