

Beoordelingsrapport mycofenolaat mofetil (Cellcept®) bij de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis.

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel mycofenolaat mofetil (Cellcept®) bij de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis, in het bijzonder de zogenaamde 'birdshot chorioretinopathie'. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen.

Het aantal patiënten met een ernstige therapieresistente vorm van uveïtis is minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland. De werkzaamheid van mycofenolaat mofetil bij therapieresistente uveïtis is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Behandeling met enig ander voor uveïtis geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding is niet mogelijk. Er is dus aanspraak op deze vorm van behandeling bij patiënten met ernstige therapieresistente uveïtis.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

2. Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar heeft een verzoek gekregen om mycofenolaat mofetil te verstrekken voor de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis, in het bijzonder de zogenaamde 'birdshot chorioretinopathie'.

De betreffende ziektekostenverzekeraar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ over de vergoeding van mycofenolaat mofetil te verstrekken voor de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis, in het bijzonder de zogenaamde 'birdshot chorioretinopathie'.

3. Regelgeving

Mycofenolaat mofetil is niet geregistreerd voor de behandeling van ernstige therapieresistente uveïtis. Het gaat dus om een voor deze indicatie niet geregistreerd geneesmiddel. Hieromtrent is regelgeving van toepassing die is opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (editie 2008, blz. 1179). Zie verder paragraaf 4.b.3.

4. Toelichting

4.a. Toelichting indicatie

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 ontstekings- of auto-immuunziekten (o.a. spondylitis ankylosans, ziekte van Behçet, sarcoïdose, 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. De meeste gevallen van uveïtis betreffen een uveïtis anterior.

Uveïtis medialis betreft ontsteking van de 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 doorgaans aanwezig. De belangrijkste kenmerken zijn troebelingen in het corpus vitreum, choroïditis en chorioretinitis. 'Birdshot chorioretinopathie' is een zeldzaam voorkomende, niet-infectieuze vorm van uveïtis posterior.

De behandeling van niet-infectieuze uveïtis bestaat in het algemeen uit plaatselijke toediening van glucocorticosteroiden. Indien nodig kan daarnaast behandeling plaatsvinden met andere immunosuppressiva zoals azathioprine, methotrexaat, ciclosporine. Indien deze onvoldoende resultaat geven of onaanvaardbare bijwerkingen veroorzaken komt behandeling met mycofenolaat mofetil en soms ook anti-TNF stoffen in aanmerking.

Indien niet of onvoldoende behandeld kan uveïtis leiden tot ernstige, irreversibele vermindering van de visus en zelfs tot blindheid.

Zie voorts 'Richtlijn diagnostiek en behandeling van uveïtis' van het Nederlands Oogheelkundig Genootschap van 15 mei 2007 (www.oogheelkunde.org/uploads/301/322/Richtlijn_voor_diagnostiek_en_behandeling_van_uveitis_15_mei_2007-1.pdf) . Deze richtlijn wordt thans herzien.

4.b. Toelichting mycofenolaat mofetil

4.b.1. Geregistreerde indicaties

Mycofenolaat mofetil (Cellcept®) kent de volgende geregistreerde indicaties: Mycofenolaat mofetil wordt gebruikt samen met ciclosporine en glucocorticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.b.2. CFH-advies

Het huidige CFH-advies luidt als volgt: Mycofenolaatmofetil is in Nederland geregistreerd voor preventie van acute orgaanafstoting na nier-, lever- en harttransplantatie. Op grond van de resultaten van klinisch onderzoek kan mycofenolaatmofetil onderdeel uitmaken van het immunosuppressieve beleid ter voorkoming van transplantaatafstoting kort na de transplantatie en ook als onderhoudsbehandeling en voor 'rescue'-behandeling na falen van eerdere immunosuppressieve therapie.

4.b.3. Nadere voorwaarden

De nadere voorwaarden voor de toepassing van mycofenolaat mofetil luiden als volgt:

1. uitsluitend voor een verzekerde die:
 - a. voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd, of
 - b. 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.

5. Uitgangspunten beoordeling

De toepassing van mycofenolaat mofetil bij de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis betreft een niet-geregistreerde indicatie. Er zijn daarom de volgende drie vragen aan de orde:

- Hoeveel patiënten met therapieresistente uveïtis hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met mycofenolaat mofetil is aangewezen?
- Is de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil bij de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
- Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

5.a. Hoeveel patiënten met therapieresistente uveïtis hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met mycofenolaat mofetil is aangewezen?

In een recent epidemiologisch onderzoek (Gritz en Wong, 2004) bedroeg de incidentie van uveïtis 52,4 per 100.000 persoonjaren en de periodeprevalentie in 1 jaar 115,3 per 100.000 personen. Ongeveer 6% van alle patiënten met uveïtis is jonger dan 16 jaar. De incidentie en prevalentie van uveïtis zijn het hoogst in patiënten van 65 jaar en ouder hoewel bij een eerder onderzoek (Curi et al., 2002) zich een hoogste incidentie voordeed tussen de 25 en 44 jaar. De prevalentie is hoger in vrouwen dan in mannen. Nauwkeurige gegevens over aantallen patiënten met ernstige, therapieresistente uveïtis ontbreken, maar het gaat 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 men niet uitkomt met de bestaande bij uveïtis gebruikte, geregistreerde geneesmiddelen.

Conclusie

Het aantal patiënten met een ernstige therapieresistente vorm van uveïtis is minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland.

5.b. Is de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil bij de indicatie therapieresistente uveïtis voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 20 mei 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'uveïtis', 'refractory', 'mycophenolate mofetil', 'birdshot chorioretinopathy'. Er zijn slechts weinig onderzoeken gepubliceerd betreffende de toepassing van mycofenolaat mofetil bij ernstige therapieresistente uveïtis en geen gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken. De gevonden publicaties worden hieronder kort samengevat.

Prospectieve onderzoeken

Kilmartin et al. (1998) verrichtten een niet-gerandomiseerd, open onderzoek bij negen patiënten met therapieresistente uveïtis. De patiënten waren resistent tegen ciclosporine (n=3) of verdroegen ciclosporine niet in verband met nefrotoxiciteit (n=6). Behandeling werd ingesteld met mycofenolaat mofetil (2dd 1 g) als monotherapie (n=1) of in combinatie met reeds bestaande behandeling van glucocorticosteroiden (n=3), ciclosporine (n=3) of beide middelen (n=2). Gebruik van azathioprine werd gestaakt. De visus en troebeling van het corpus vitreum toonden verbetering bij acht van de negen patiënten van wie één de behandeling met mycofenolaat mofetil moest staken in verband met ernstige bijwerkingen (misselijkheid, hoofdpijn, spierpijnen). De auteurs concluderen dat mycofenolaat mofetil mogelijk werkzaam kan zijn om de visus te behouden en de gezichtsscherpte te verbeteren bij patiënten met uveïtis.

Larkin en Lightman (1999) verrichtten een prospectief, open en ongecontroleerd onderzoek naar de waarde van mycofenolaat mofetil bij de behandeling van patiënten met therapieresistente ontstekingsziekten van het oog, onder wie zeven patiënten met een uveïtis. Deze patiënten werden aanvankelijk behandeld met een combinatie van prednison en azathioprine of ciclosporine en hadden daarbij onvoldoende verbetering of recidieven bij verlaging van de dagelijkse dosis prednison tot minder dan 15 mg. Tijdens de behandeling met mycofenolaat mofetil kon bij zes van deze patiënten de dagelijkse dosering van prednison worden verlaagd, ciclosporine kon bij twee worden gestaakt en bij één patiënt kon de dosering van ciclosporine worden verlaagd. De visus toonde bij

twee patiënten een verbetering en bleef bij de overige patiënten onveranderd.

Gastrointestinale bijwerkingen deden zich bij één patiënt in lichte mate voor. De duur van de behandeling liep uiteen van vier tot negen maanden. De resultaten van dit prospectieve, open en ongecontroleerde onderzoek hebben beperkte betekenis maar duiden erop dat mycofenolaat mofetil mogelijk een nuttige aanwinst is bij de behandeling van patiënten met een therapieresistente uveïtis.

Zierhut et al. (2001) verrichtten een niet-gerandomiseerd, open, prospectief onderzoek naar de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil (2dd 1 g p.o.) bij tien patiënten met therapieresistente uveïtis (anterior: 3; medialis: 2; panuveïtis: 4; retinale vasculitis: 1). De vervolgperiode was gemiddeld 4,5 maanden (1-12 maanden). Tijdens de behandeling met mycofenolaat mofetil (monotherapie: 4; combinatie met prednison: 5; combinatie met methotrexaat: 1) deden zich bij acht patiënten geen recidieven voor. Bij één patiënt kon een vermindering van de activiteit van de ontsteking pas worden bereikt door behandeling met ciclosporine in combinatie met mycofenolaat mofetil te veranderen in de combinatie methotrexaat en mycofenolaat mofetil. Bij de laatste patiënt met een bilaterale uveïtis was slechts één oog vrij van terugvallen, in het andere was aanvullende behandeling met glucocorticosteroïden noodzakelijk. Bijwerkingen bestonden voornamelijk uit gastro-intestinale symptomen. De auteurs concluderen dat mycofenolaat mofetil een nuttige aanwinst lijkt te zijn voor de behandeling van therapieresistente uveïtis.

Kilmartin et al. (2001) verrichtten een open prospectief onderzoek om na te gaan wat de invloed van mycofenolaat mofetil is op de CD69-positieve CD4 cellen en de activiteit van uveïtis bij patiënten die reeds werden behandeld met mycofenolaat mofetil (groep A; n=10), patiënten met actieve uveïtis die geen of minimale behandeling kregen (groep B; n=10) en gezonde proefpersonen (groep C; n=21). Uit de resultaten bleek dat groep B een hoger percentage CD69-positieve CD4 cellen had dan groep C en dat van groep A alleen de patiënten met matig tot zeer actieve uveïtis voor aanvang van de behandeling met mycofenolaat mofetil een hoger percentage CD69-positieve CD4 cellen had dan groep C. Tijdens behandeling met mycofenolaat mofetil nam in deze laatste groep het percentage CD69-positieve CD4 cellen af ($p < 0,05$). Er bleek een statistisch significante correlatie te zijn tussen de veranderingen van de percentages CD69-positieve CD4 cellen en verandering van de visus en de troebeling van het corpus vitreum. De auteurs concluderen dat het percentage CD69-positieve CD4 cellen een maat is voor de activiteit van de uveïtis en een rol kan spelen bij het instellen van adequate immunosuppressie.

Llinares-Tello et al. (2004) deden een prospectief open onderzoek naar de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil bij de behandeling van uveïtis en naar de plasmaconcentraties van mycofenolzuur bij deze patiënten. Alle patiënten waren voor aanvang van de behandeling met mycofenolaat mofetil al behandeld met glucocorticosteroïden en andere immunosuppressiva. De aanvangsdosering was 1 - 2 g/dag; deze werd verhoogd tot 1,5 - 2,5 g/dag tenzij zich bijwerkingen voordeden. De gemiddelde dosering was uiteindelijk $24,5 \pm 6,3$ mg/kg en de gemiddelde dalconcentratie van mycofenolzuur was $2,9 \pm 1,9$ µg/mL. De behandeling was werkzaam bij tien van de 12 patiënten. De visus toonde verbetering of bleef onveranderd bij 10 patiënten terwijl twee patiënten tijdens de behandeling een aantal terugvallen hadden. Bij drie patiënten moest de dosering worden verlaagd in verband met bijwerkingen (diarree, opwinding en hoesten) die samen bleken te hangen met hoger dan gemiddelde dalconcentraties van mycofenolzuur plasma. De optimale dalconcentratie ligt waarschijnlijk tussen 2 en 4 µg/mL.

Casussen

Leder et al. (2008) berichtten over een 35-jarige blanke vrouw met sinds 1 jaar een birdshot retinochoroidopathie. Behandeling met peri- en intraoculaire glucocorticosteroïden leidde niet tot een goed resultaat. Besloten werd tot behandeling met mycofenolaat mofetil (2dd 1,5 g) en tacrolimus (2dd 2 mg) in combinatie met aanvankelijk hoge (60 mg) en geleidelijk afnemende doseringen prednison. Aldus werd genezing verkregen zonder littekens.

Vianna et al. (2004) behandelden een 62-jarige vrouw met birdshot retinochoroidopathie die onvoldoende verbeterde door behandeling met azathioprine met mycofenolaat mofetil (2 mg/kg/dag). Aldus nam de activiteit van de ontsteking in

belangrijke mate af en verbeterde de gezichtsscherpte. Tijdens de behandeling met mycofenolaat mofetil werden gedurende drie jaar geen terugvallen waargenomen en bleef de visus onveranderd.

Retrospectieve onderzoeken

Siepmann et al. (2006) verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens van 106 patiënten met verschillende vormen van uveïtis (anterior: 26; medialis: 51; posterior: 23 waaronder drie birdshot chorioretinopathie; panuveïtis: 6) die zij tussen 1998 en 2003 met mycofenolaat mofetil behandelden. De redenen om behandeling met mycofenolaat mofetil in te stellen omvatten onaanvaardbare bijwerkingen van hoge doseringen glucocorticosteroiden, nierfunctiestoornissen bij gebruik van ciclosporine, bloedbeeldveranderingen als gevolg van toepassing van methotrexaat of therapieresistentie bij gebruik van glucocorticosteroiden in combinatie met ciclosporine en/of methotrexaat. Alle patiënten kregen mycofenolaat mofetil 1 g tweemaal daags, bij 95 patiënten in combinatie met prednison, bij acht patiënten als monotherapie en bij 3 patiënten in combinatie met ciclosporine. De duur van de behandeling met mycofenolaat mofetil was ten tijde van de huidige analyse in 77 gevallen langer dan 12 maanden en in 25 gevallen tussen 24 en 41 maanden. De aantallen terugvallen waren nul of één bij 92 patiënten, twee bij zes patiënten en drie of meer bij 8 patiënten. Bij vier patiënten werd mycofenolaat mofetil niet werkzaam beschouwd omdat het aantal terugvallen niet minder was dan in de periode voorafgaand aan de behandeling met mycofenolaat mofetil of omdat zich blijvend maculaoedeem voordeed. De meest voorkomende bijwerkingen waren maagdarmklachten, hoofdpijn, moeheid, eczeem en haaruitval. Deze bijwerkingen waren meestal van voorbijgaande aard. De auteurs concluderen dat bij deze patiënten mycofenolaat mofetil een werkzame en veilige vorm van behandeling is bij patiënten met uveïtis die onaanvaardbare bijwerkingen ondervinden van andere immunosuppressiva.

Greiner et al. (2002) verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens van 18 patiënten met een uveïtis posterior (n=8) of medialis (n=4), of panuveïtis (n=6). Alle patiënten werden behandeld met mycofenolaat mofetil (2dd 1 g p.o.) naast ciclosporine en prednisolon. De reden voor behandeling met mycofenolaat mofetil was onvoldoende werkzaamheid van de bestaande behandeling of aanwezigheid van onaanvaardbare bijwerkingen. Eén patiënt kreeg monotherapie met mycofenolaat mofetil. De werkzaamheid van mycofenolaat mofetil werd beoordeeld aan de hand van de richtlijnen van de International Uveitis Study Group. Daarnaast werden ook de bijwerkingen beoordeeld. De duur van de behandeling met mycofenolaat mofetil liep uiteen van zeven tot 48 maanden. Bij 13 patiënten nam de ontstekingsactiviteit aanmerkelijk af. De frequentie van recidieven tijdens gebruik van mycofenolaat mofetil was statistisch significant lager dan die in de voorafgaande periode. De visus toonde gemiddeld geen verbetering: er waren patiënten bij wie de visus aanmerkelijke verbeterde maar ook enkele bij wie de visus tijdens behandeling met mycofenolaat mofetil verslechterde (bij 2 patiënten door een cataract). Het gebruik van prednisolon kon worden gestaakt bij vier patiënten en de dosis van prednisolon kon worden verlaagd bij 14 patiënten. De belangrijkste bijwerkingen van mycofenolaat mofetil waren myalgie, moeheid, hoofdpijn en gastro-intestinale klachten. De auteurs concluderen dat behandeling van therapieresistente uveïtis met mycofenolaat mofetil een goede tweedelijnsmogelijkheid is.

Baltatzis et al. (2003) behandelden in de periode 1998-2001 54 patiënten met chronische uveïtis (met verschillende oorzaken: o.a. idiopathische uveïtis 7, birdshot retinochoroidopathie 7, panuveïtis 2) met mycofenolaat mofetil (2dd 1 g) in verband met ernstige bijwerkingen of onvoldoende werkzaamheid van andere immunosuppressiva (methotrexaat, ciclosporine, glucocorticosteroiden, cyclofosfamide, azathioprine, leflunomide). Uit de retrospectieve analyse van de gegevens blijkt dat de ontstekingsactiviteit bij 35 patiënten (65%) en in 67 ogen (62%) aanmerkelijk afnam en dat een verlaging van de dosering glucocorticosteroiden mogelijk was bij 29 patiënten (54%). De visus was onveranderd of verbeterd bij 51 patiënten (94%) en in 97 ogen (90%). Tien patiënten staakten het gebruik van mycofenolaat mofetil wegens bijwerkingen. De auteurs concluderen dat mycofenolaat mofetil een nuttige aanwinst is voor de behandeling van patiënten met verschillende vormen van therapieresistente uveïtis.

Kiss et al. (2005) verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens van 28 patiënten met birdshot retinochoroidopathie die zij in de periode van 1980 tot 2003 behandelden met 'steroidsparende' systemische immunosuppressiva. Zij pasten naast ciclosporine en andere immunosuppressiva zoals glucocorticosteroiden, azathioprine en methotrexaat mycofenolaat mofetil toe bij toe bij 26 patiënten. Ten tijde van de verwijzing naar de auteurs van dit artikel was bij alle patiënten de ontstekingsactiviteit onvoldoende onder controle. De vervolgperiode liep uiteen van 12 tot 152 maanden. Aldus kon worden bereikt dat de visus een geringe verbetering toonde en ook andere parameters onveranderd bleven of een verbetering toonden. Hoewel de resultaten van de groep patiënten die met mycofenolaat mofetil werd behandeld niet afzonderlijk zijn vermeld zijn sterke aanwijzingen uit dit onderzoek verkregen dat behandeling van birdshot retinochoroidopathie met mycofenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva tot goede resultaten kan leiden.

Lau et al. (2003) verrichtten een niet-gerandomiseerd, open, niet-vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil (2dd 1 g) gedurende langdurige behandeling (gemiddeld 33 maanden; 14 - 53 maanden) van 14 patiënten met ernstige uveïtis. De redenen voor behandeling met mycofenolaat mofetil waren onvoldoende werkzaamheid van prednisolon in een dosering van meer dan 15 mg/dag (n=3), idem van een combinatie van prednisolon en andere immunosuppressiva (n=10) of toxiciteit van een ander immunosuppressivum (n=1). Uit de resultaten blijkt dat de uveïtis geen terugval toonde bij tien patiënten, onveranderd bleef bij drie en

verslechterde bij één patiënt. De visus verbeterde in zeven ogen, bleef onveranderd in 14 ogen en verslechterde in zeven ogen. Bijwerkingen waren niet ernstig en voorbijgaand (moeheid, hoofdpijn, duizeligheid). De auteurs concluderen dat werkzaam is voor de behandeling van therapieresistente uveïtis en dat langdurige behandeling geen belangrijke bijwerkingen veroorzaakt.

Becker et al. (2005) beschrijven vijf patiënten met therapieresistente birdshot retinochoroidopathie van wie één uiteindelijk werd behandeld met mycofenolaat mofetil (2dd 1 g p.o.). Deze leidde snel tot verbetering; een terugval kon goed worden genezen met gebruik van afnemende doseringen prednison en een verhoging van de dosering van mycofenolaat mofetil tot 2dd 1,5 g.

Doycheva et al. (2007) verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens van 17 kinderen (tien jongens, zeven meisjes; gemiddelde leeftijd 8 jaar; bereik 2-13 jaar) met uveïtis (medialis: n=10; anterior: n=6; panuveïtis: n=1). Alle kinderen waren tevoren reeds behandeld met prednisolon, van wie zes in combinatie met één immunosuppressivum en drie in combinatie met twee of meer immunosuppressiva of 'biologicals'. De dosering van mycofenolaat mofetil was 600 mg/m² en de duur van de behandeling gemiddeld 3 jaar (bereik 2-5 jaar). Bij 15 (88%) kinderen kon aldus een 'steroidsparend' effect worden bereikt. Het gebruik van prednison kon worden gestaakt bij 7 (41%) en de dosering kon worden verlaagd tot minder dan 5 mg bij 7 (41%) kinderen. De visus was verbeterd of onveranderd bij 13 (76%) van de kinderen. Er deden zich lichte bijwerkingen zoals hoofdpijn, huiduitslag en maagdarmklachten voor bij zeven (41%) kinderen. Bijwerkingen waren bij één kind reden om het gebruik van mycofenolaat mofetil te staken. De auteurs komen op grond van deze retrospectieve analyse tot de conclusie dat mycofenolaat mofetil een aanwinst kan betekenen voor de behandel mogelijkheden van kinderen met uveïtis bij wie toepassing van glucocorticosteroiden in verband met de onvermijdelijke bijwerkingen zeer ongewenst is.

Conclusie

Er zijn verschillende prospectieve open onderzoeken, enkele casussen en enkele retrospectieve onderzoeken waaruit blijkt dat behandeling met mycofenolaat mofetil verbetering of geen verslechtering, of vermindering van de dosering van glucocorticosteroiden tot stand kan brengen bij patiënten met therapieresistente uveïtis. Er is dus bewijs van werkzaamheid van niveau 3 (**Offringa et al., 2003**). De werkzaamheid van mycofenolaat mofetil bij therapieresistente uveïtis is derhalve voldoende wetenschappelijk onderbouwd.

5.c. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?

Er zijn in Nederland geen geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van uveïtis. Evenmin zijn voor deze indicatie rationele apotheekbereidingen beschikbaar.

Conclusie

Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding is niet mogelijk.

6. Eindconclusie

Het aantal patiënten met een ernstige therapieresistente vorm van uveïtis is minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland. De werkzaamheid van mycophenolaat mofetil bij therapieresistente uveïtis is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding is niet mogelijk. Er is dus aanspraak op deze vorm van behandeling bij patiënten met therapieresistente uveïtis.

7. Literatuur

- Baltatzis S, Tufail F, Yu EN, Vredeveld CM, Foster CS. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmol* 2003;110:1061-1065.
- Becker MD, Wertheim MS, Smith JR et al. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with systemic immunosuppression. *Ocular Immunol Inflammation* 2005;13:289-293.
- Curi A, Matos K, Pavesio C. Acute anterior uveitis. *Clin Evid* 2002;7:555-9. Review.
- Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2007;91:180-184.
- Greiner K, Varikkara M, Santiago C, Forrester JV. Effizienz von Mycophenolat-Mofetil bei der Therapie der intermediären und posterioren Uveitis. *Ophthalmologie* 2002;99:691-694.
- Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111:491-500.
- Kiss S, Ahmed M, Letko E, Foster CS. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmol* 2005;112:1066-1071.
- Kilmartin DJ, Fletcher ZJ, Almeida JA et al. CD69 expression on peripheral CD4 T cells parallels disease activity and is reduced by mycophenolate mofetil therapy in uveitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 2001;42:1285-1292.
- Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Rescue therapy with mycophenolate mofetil in refractory uveitis. *Lancet* 1998;352:35-36.
- Larkin G, Lightman S. Mycophenolate mofetil – a useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 1999;106:370-74.
-
- Lau CH, Comer M, Lightman S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Exper Ophthalmol* 2003;(6):487-491.

- Leder HA, Galor A, Thorne JE et al. Disappearance of classic birdshot spots after immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil. Br J Ophthalmol 2008;92:291.
- Llinares-Tello F, Hernandez-Prats C, Oz-Ruiz C et al. Monitoring trough plasma concentrations of mycophenolate mofetil in patients with uveitis. J Clin Pharm Ther 2004;29:53-58.
- Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). Inleiding in evidence-based medicine, 2e dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.
- Siepmann K, Huber M, Stübiger N, Deuter C, Zierhut M. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressant agent for the treatment of uveitis. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:7888-94.
- Vianna RNG, Al-Kharusi N, Deschenes J. The succesful use of mycophenolate mofetil in a patient with active birdshot chorio-retinopathy refractory to azathioprine therapy: case report. Arq Bras Oftalmol 2004;67:957-959.
- Zierhut M, Stubiger N, Abolachamat W et al. Immunosuppressive treatment with mycophenolate mofetil in the therapy of uveitis. Ophthalmologie 2001;98:647-651.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 augustus 2008.