

Beoordelingsrapport infliximab (*Remicade*®), adalimumab (*Humira*®) en etanercept (*Enbrel*®) bij de indicatie therapieresistente ziekte van Behçet

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor de geneesmiddelen infliximab (*Remicade*®), adalimumab (*Humira*®) en etanercept (*Enbrel*®) bij de indicatie therapieresistente ziekte van Behçet. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen:

1. Prevalentie. In Nederland hebben ongeveer 60 patiënten therapieresistente ziekte van Behçet. Dit is minder dan 1: 150.000.

2. Werkzaamheid. a. **INFLIXIMAB.** In een relatief groot aantal open onderzoeken, patiëntenseries en gevalsbeschrijvingen is de werkzaamheid van infliximab bij patiënten met ernstige therapieresistente ziekte van Behçet onderzocht (bewijslast categorie C). Dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek ontbreekt. In de meeste onderzoeken werd infliximab gelijktijdig met andere immunosuppressiva toegediend en telkens na falen van andere immunosuppressiva. De resultaten wijzen op een consistente manier op werkzaamheid van infliximab in gehele of gedeeltelijke remissie van mucocutane symptomen, afname van het aantal aanvallen van uveïtis, toename van de visus, afname van neurologische symptomen en daarbij passende MRI-afwijkingen en het tot stand brengen van remissie bij intestinale ziektemanifestaties, telkens na falen van andere immunosuppressiva. De werkzaamheid van infliximab bij patiënten met ernstige, therapieresistente ziekte van Behçet die niet op andere wijze kunnen worden behandeld, is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Infliximab is voor een aantal indicaties opgenomen in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Omdat het hier om een niet-geregistreerde indicatie gaat is er echter niet zonder meer recht op additionele financiering van infliximab op basis van deze beleidsregel.

b. **ADALIMUMAB.** M.b.t. de behandeling van ernstige therapieresistente ziekte van Behçet met adalimumab zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar, die wijzen in de richting van werkzaamheid. Er zijn series met niet meer dan 11 patiënten, en enkele gevalsbeschrijvingen (bewijslast categorie C). Werkzaamheid van adalimumab kan, vanwege hetzelfde werkingsmechanisme als infliximab, wel verwacht worden. In de praktijk wordt adalimumab ingezet bij patiënten die antistoffen ontwikkelen op behandeling met infliximab na eerdere immunosuppressieve therapie, of bij wie infliximab onvoldoende werkzaam is, of bij wie de toedieningsvorm van infliximab (intraveneuze infusie) op onoverkomelijke bezwaren stuit. Adalimumab (subcutaan) kan een alternatief zijn indien niet wordt uitgekomen met infliximab.

c. **ETANERCEPT.** De werkzaamheid van etanercept bij de mucocutane vorm van de ziekte van Behçet is onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek (bewijslast categorie A2) waarin met etanercept wel en met placebo niet op de korte termijn (weken) remissie van de mucocutane afwijkingen en artritis is bereikt. Daarnaast zijn er case reports die op een mogelijk gunstig effect van etanercept bij systemische complicaties van de ziekte wijzen. Uveïtis kan mogelijk juist opvlammen tijdens behandeling met etanercept. Etanercept was ineffectief en ging met bijwerkingen gepaard bij aandoeningen met deels overeenkomende pathogenese, namelijk de ziekte van Crohn, de ziekte van Wegener en sarcoïdose. De werkzaamheid van etanercept bij deze beperkte groep patiënten die niet op andere wijze kan worden behandeld, is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd.

3. Geregistreerde alternatieven. Na falen van eerdere behandeling met minstens twee immuunmodulerende middelen kan intraveneuze toediening van infliximab worden beschouwd als ultimum refugium. Er is sprake van therapieresistente ziekte van Behçet wanneer twee immuunmodulerende middelen zoals bijvoorbeeld corticosteroiden (lokaal of systemisch), colchicine, azathioprine, ciclosporine (tenzij er betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel is), cyclofosfamide, thalidomide en sulfasalazine, zonder afdoende resultaat zijn toegepast, óf er ontoelaatbare bijwerkingen zijn. Voor therapieresistente ziekte van Behçet zijn geen geregistreerde alternatieven beschikbaar. Noch infliximab, noch adalimumab, noch etanercept zijn voor therapieresistente ziekte van Behçet ter beoordeling aangeboden aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Conclusie. De werkzaamheid van infliximab bij patiënten met ernstige, therapieresistente ziekte van Behçet die niet op andere wijze kunnen worden behandeld, is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Infliximab is voor een aantal indicaties opgenomen in de Beleidsregel Dure

Geneesmiddelen. Omdat het hier om een niet-geregistreerde indicatie gaat is er echter niet zonder meer recht op additionele financiering van infliximab op basis van deze beleidsregel. Over de werkzaamheid van adalimumab bij ernstige, therapieresistente ziekte van Behçet zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. Adalimumab kan echter een alternatief zijn indien niet wordt uitgekomen met infliximab. De werkzaamheid van etanercept bij ernstige, therapieresistente ziekte van Behçet is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd.

Voor uitgebreide informatie omtrent infliximab en adalimumab wordt verwezen naar de preparaatteksten in het Farmacotherapeutisch Kompas 2010 (zie ook www.fk.cvz.nl).

2. Vraagstelling

Een behandelaar heeft tevergeefs aan ziektekostenverzekeraars verzocht om infliximab, adalimumab en etanercept te verstrekken voor de indicatie therapieresistente ziekte van Behçet. De betreffende behandelaar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ over de vergoeding van infliximab, adalimumab en etanercept bij de indicatie therapieresistente ziekte van Behçet.

3. Regelgeving

Infliximab, adalimumab en etanercept zijn opgenomen op Bijlage 2, horend bij de Regeling zorgverzekering, en niet geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Behçet. Het gaat dus om een voor infliximab en voor adalimumab niet geregistreerde indicatie. Hieromtrent is de volgende regelgeving van toepassing.

“In het algemeen komen geneesmiddelen voor vergoeding in aanmerking ongeacht de indicatie waarvoor deze worden voorgeschreven. Voor een aantal geneesmiddelen heeft de minister op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering het recht op vergoeding wél gekoppeld aan indicaties. Dit houdt in dat de op bijlage 2 opgenomen geneesmiddelen slechts bij de door de minister aangewezen indicaties voor vergoeding in aanmerking komen. Zie voor een overzicht van deze nadere voorwaarden Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering van het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

Voor een aantal geneesmiddelen op bijlage 2 heeft de minister naast één of meerdere geregistreerde indicaties de bepaling opgenomen dat ook niet-geregistreerde indicaties voor vergoeding in aanmerking kunnen komen. Van recht op vergoeding is echter alleen sprake indien:

- de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt; én
- de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd; én
- in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

De CFH adviseert de zorgverzekeraars zo nodig over de vraag of een voor een andere indicatie geregistreerd geneesmiddel bij zo'n zelden voorkomende aandoening wel of niet valt onder de verzekerde farmaceutische zorg. De CFH beoordeelt de onderbouwing van de werkzaamheid van de farmacotherapie ten opzichte van de mogelijke andere medicamenteuze behandelingen en het aantal patiënten dat aan de betreffende aandoening lijdt. De CFH geeft betreffende de beoordeling van deze criteria slechts een advies. De zorgverzekeraar neemt de uiteindelijke beslissing. Wanneer over een geneesmiddel nieuwe gegevens worden aangedragen is herbeoordeling mogelijk. Regelmatig wordt bekeken of het advies nog actueel is.”

Er bestaat volgens de huidige regelgeving in beginsel geen aanspraak op vergoeding van infliximab, adalimumab of etanercept bij niet geregistreerde indicaties zoals therapieresistente ziekte van Behçet. Hierop bestaat een uitzondering. De CFH heeft in 2006 geconcludeerd dat infliximab werkzaam is bij de behandeling van ernstige, therapieresistente, soms visusbedreigende uveïtis die onderdeel kan uitmaken van de ziekte van Behçet.¹ Ook concludeerde de CFH dat de behandeling van deze vorm van uveïtis met infliximab beschouwd moet worden als gebruikelijke medisch-specialistische zorg.¹ In een tweede rapport heeft CVZ de toepassing van adalimumab bij de behandeling van ernstige, therapieresistente, soms visusbedreigende uveïtis als werkzaam beoordeeld.² In dat laatste rapport kwam hoofdzakelijk uveïtis door andere oorzaken dan de ziekte van Behçet, zoals bijvoorbeeld juveniele reumatoïde artritis, aan de orde. In twee van de besproken onderzoeken met adalimumab was echter wel sprake van uveïtis bij de ziekte van Behçet. Deze twee onderzoeken worden verder besproken bij paragraaf 5.b.2. Over toepassing van

etanercept specifiek bij ernstige therapieresistente ziekte van Behçet heeft de CFH nog geen uitspraak gedaan.

In dit rapport wordt beoordeeld of de toepassing van infliximab, adalimumab en etanercept bij de therapieresistente vormen van de ziekte van Behçet voldoet aan de op Bijlage 2 genoemde nadere voorwaarden (en dus tot de verzekerde zorg behoort).

4. Toelichting

4.a. Toelichting indicatie

4.a.1. De ziekte van Behçet

Etiologie. De ziekte van Behçet is net als de andere vormen van systemische vasculitis een auto-immuunziekte. Er is gesuggereerd dat infectieuze en omgevingsfactoren als uitlokkende factoren kunnen optreden, maar er zijn geen micro-organismen op reproduceerbare wijze geïsoleerd uit de betreffende lesies.

Symptomen en pathologie. De ziekte van Behçet is een multi-orgaanziekte met mogelijke betrokkenheid van gewrichten, darm (zweren), bloedvaten (veneuze trombose komt voor bij 30% van de patiënten, arteriële ziekte zoals bijv. aneurysmata bij 3-5%), centraal zenuwstelsel (hoofdpijn, meningitis/meningoencefalitis, epilepsie, uitval van motorische, hersenstam- en hersenzenuwfuncties, psychiatrische symptomen, cerebrale veneuze trombose) en minder frequent nieren (amyloidosis), epididymitis, longen (vasculitis met massaal bloed opgeven). Pijnlijke afteuze mondzweren komen voor bij 98% van de patiënten en genitale zweren bij 60-65%.⁶ Betrokkenheid van vitale organen leidt vooral bij jonge mannelijke patiënten tot ernstige ziekte en verhoogde sterfte. Classificatie-criteria voor de ziekte van Behçet volgens de Internationale Studiegroep omvatten terugkerende orale ulceraties plus twee van de volgende symptomen: terugkerende genitale ulceraties, ooglesies (uveïtis anterior, uveïtis posterior, cellen in het glasachtig lichaam of retinale vasculitis), kenmerkende huidlesies (erythema nodosum, pseudofolliculitis) en een positieve uitslag van een bepaalde test voor overgevoeligheid van de huid (pathergie-test).⁷ De diagnose wordt op grond van het klinische beeld gesteld aangezien er geen specifieke laboratoriumtest bestaat. In ongeveer 50% van de gevallen worden circulerende auto-antilichamen tegen humaan mondslijmvlies gevonden. Histopathologisch wordt vaak een occlusieve vasculitis of perivasculitis met infiltratie van CD+ T-lymfocyten van de kleine venen en arteriën gezien.

Prevalentie. De ziekte van Behçet komt wereldwijd voor met een prevalentie die ligt tussen 1: 10.000 (Japan) en 1: 50.000 (Europa en Verenigde Staten). Het komt vooral voor bij jonge volwassenen en iets vaker bij mannen.^{6,7} Een epidemiologisch onderzoek liet zien dat de prevalentie in diverse Europese landen (Verenigd Koninkrijk, Zweden, Duitsland, Portugal en Italië) uiteen liep van 0,5-2,5/100.000.⁸ In Turkije (met name het oostelijk deel) en Iran liggen schattingen van de prevalentie hoger, tussen 80 en 370/100.000, in de Verenigde Staten lager op 0,1-0,3/100.000.^{8,9} Deskundigen schatten het aantal patiënten met de ziekte van Behçet in Nederland dat niet reageert op ontstekingsremmende medicatie op ongeveer 60, verspreid over drie gespecialiseerde centra. Dit is minder dan 1:150.000 inwoners ofwel ongeveer 110 personen (bij een bevolkingsomvang van 16,5 miljoen¹⁰).

Behandeling. Algemeen. De ziekte van Behçet wordt symptomatisch behandeld met uiteenlopende immunosuppressiva, waarvan corticosteroïden (met name prednison) de basis vormen. Er bestaat geen consensus over een gedetailleerd behandelalgoritme.¹¹ *Mucocutane ulcera* worden in eerste instantie lokaal behandeld met corticosteroïden en eventueel lidocaïnedrank. Bij onvoldoende respons is orale therapie met colchicine, dapson, thalidomide of methotrexaat mogelijk. Bij *arthritis* zijn rust en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) in het algemeen voldoende. *Systemische complicaties* worden onder andere behandeld met azathioprine, cyclofosfamide (bij levensbedreigende ziekteactiviteit) en ciclosporine, vaak (aanvankelijk) in combinatie met corticosteroïden. Ciclosporine wordt niet bij cerebrale ziekte van Behçet gegeven. Thalidomide is effectief, waarbij natuurlijk anticonceptie voor zowel man als vrouw moet zijn gewaarborgd. Het werkingsmechanisme is onbekend, maar berust waarschijnlijk voor een deel op remming van de TNF-alfa productie. Daarnaast past men trombocyten-aggregatieremmers of anticoagulantia toe bij *vasculaire* ziektemanifestaties.^{6,12,13} Bovengenoemde behandelingen worden vermeld in de aanbevelingen van de European League Against Rheumatism (EULAR).¹⁴ In deze grotendeels op expert opinies gebaseerde richtlijn wordt echter geen uitspraak gedaan over de vraag wanneer sprake is van therapieresistentie. Nederlandse deskundigen geven aan dat er sprake is van therapieresistente ziekte van Behçet wanneer twee immuunmodulerende middelen

zoals bijvoorbeeld *corticosteroiden (lokaal of systemisch)*, *colchicine*, *azathioprine*, *ciclosporine* (tenzij er betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel is), *cyclofosfamide*, *thalidomide* en *sulfasalazine*, zonder afdoende resultaat zijn toegepast, óf er ontoelaatbare bijwerkingen zijn. Bij therapieresistente ziekte van Behçet bestaan er momenteel geen geregistreerde alternatieven, zodat in de praktijk veelal off-label gebruik wordt gemaakt van 'biologicals'. Van deze off-label toepassingen zijn het monoclonale antilichaam *infliximab* en de oplosbare TNF-inactiverende receptor *etanercept* het meest onderzocht. Het monoclonale antilichaam *adalimumab* is later beschikbaar gekomen. De werkzaamheid van infliximab, adalimumab en etanercept komt verder aan de orde bij sectie 5.a, 5.b en 5.c.

Interferon alfa voldoet aan de nadere voorwaarden volgens de CFH, voor de niet-geregistreerde indicatie uveïtis bij ziekte van Behçet.¹⁵ Remissies tijdens behandeling met *interferon-alfa* zijn in enkele case reports sinds de jaren '90 beschreven. In een overzichtsartikel van 22 onderzoeken (waaronder één geërandomiseerde trial) bij in totaal 338 patiënten wordt remissie beschreven bij meer dan 85% van de patiënten met o.a. mucocutane lesies, artritis en oculaire ziekteverschijnselen.¹⁶ In het dubbelblinde placebogecontroleerd onderzoek (bewijslast *categorie A2*) naar toepassing van interferon alfa voor de niet-oculaire ziekteverschijnselen bereikten slechts 2 van de 20 behandelde patiënten een complete remissie.¹⁷ Daarnaast is lokale toepassing van interferon alfa onderzocht in de behandeling van de orale ulcera onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek, zonder dat significante verbetering kon worden aangetoond.¹⁸ De toepassing van interferon alfa wordt beperkt door de bijwerkingen. Bij 78% van de patiënten ontstaat een griepachtig beeld, voorts worden ernstige depressies gemeld tijdens de behandeling. Natuurlijk beloop. Zonder behandeling heeft de ziekte van Behçet, afhankelijk van de orgaanbetrokkenheid, vaak een ernstig beloop en soms een fatale afloop. De mortaliteit in een 20-jarsohort in Turkije bij 428 patiënten was 9,8%, meestal aan vasculaire ziektemanifestaties en neurologische betrokkenheid. De overgrote meerderheid van de overleden patiënten was man. Ofschoon de meeste (mucocutane en gewrichts-) orgaanschade vooral plaatsvindt in de eerste jaren na het stellen van de diagnose, kan vasculaire en neurologische ziekte van Behçet soms 5-10 jaar later beginnen. Ernstig verlies van de visus bij ziekte van Behçet leidt niet altijd tot blindheid, vooral niet bij later begin van de uveïtis.¹⁹

4.b. Toelichting infliximab, adalimumab en etanercept

4.b.1. Geregistreerde indicaties

Infliximab (*Remicade*®) kent de volgende geregistreerde indicaties:

- Reumatoïde artritis
- Spondylitis ankylopoëtica
- Artritis psoriatica
- Plaque psoriasis
- De ziekte van Crohn
- Colitis ulcerosa.

Adalimumab (*Humira*®) kent de volgende geregistreerde indicaties:

- Reumatoïde artritis
- Spondylitis ankylopoëtica
- Artritis psoriatica
- Psoriasis
- De ziekte van Crohn
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

Etanercept (*Enbrel*®) kent de volgende geregistreerde indicaties:

- Reumatoïde artritis
- Spondylitis ankylopoëtica
- Artritis psoriatica
- Plaque psoriasis
- Plaque psoriasis bij kinderen
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

Noch infliximab, noch adalimumab, noch etanercept zijn voor de indicatie ziekte van Behçet of therapieresistente ziekte van Behçet ter beoordeling aangeboden aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

4.b.2. CFH-advies

Voor het huidige CFH-advies van infliximab, adalimumab en etanercept wordt verwezen naar de Farmacotherapeutische Rapporten en naar het Farmacotherapeutisch Kompas.[www.cvz.nl, www.fk.cvz.nl]

4.b.3. Nadere voorwaarden

De nadere voorwaarden voor de toepassing van infliximab, adalimumab en etanercept luiden als volgt:

Infliximab:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder

- a. met actieve reumatoïde artritis met onvoldoende respons op, of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder tenminste methotrexaat, in optimale doseringen,
- b. met matig tot ernstige plaques psoriasis met onvoldoende respons op, intolerantie voor of een contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine,
- c. met ernstige actieve spondylitis ankylopoetica met onvoldoende respons op ten minste 2 prostaglandinesynthetaseremmers in optimale doseringen en andere conventionele behandeling,
- d. met artritis psoriatica met onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen,
- e. met matige tot ernstige colitis ulcerosa met onvoldoende respons op de conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en azathioprine of 6-mercaptopurine, of bij wie dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdraagt,
- f. met de ziekte van Crohn met onvoldoende respons op de optimale inzet van thans beschikbare middelen, of
- g. die voor dit geneesmiddel een niet-geregistreerde 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.

Adalimumab

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. 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 ten minste methotrexaat, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat,
- b. van achttien jaar of ouder met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken,
- c. van achttien jaar of ouder met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling,
- d. van achttien jaar of ouder met de ziekte van Crohn waarbij er sprake is van onvoldoende respons op de maximale inzet van corticosteroiden en/of immunosuppressiva; of die dergelijke behandelingen niet verdraagt of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat,
- e. van achttien jaar of ouder met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij er sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een absolute contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine,
- f. met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop, bij onvoldoende respons op één of meerdere disease modifying antirheumatic drugs, of
- g. die voor dit geneesmiddel een niet-geregistreerde 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.

Etanercept

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder ten minste methotrexaat tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat,
- b. met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop, bij onvoldoende respons op één of meerdere disease modifying antirheumatic drugs,

- c. die de leeftijd van achttien jaar heeft bereikt, met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken,
- d. met ernstige actieve spondylitis ankylopoetica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling, of
- e. met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij er sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine, of
- f. die 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.

5. Uitgangspunten beoordeling

De toepassing zowel van infliximab, adalimumab als van etanercept bij therapieresistente ziekte van Behçet betreft een niet-geregistreerde indicatie.

Er zijn daarom –zowel voor infliximab, adalimumab als voor etanercept- de volgende drie vragen aan de orde:

- Hoeveel patiënten met therapieresistente ziekte van Behçet hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met infliximab, adalimumab en/of etanercept is aangewezen?
- Is de werkzaamheid van infliximab, adalimumab en/of van etanercept bij de indicatie ziekte van Behçet 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 voor infliximab, adalimumab en voor etanercept aan de orde.

5.a. Infliximab

5.a.1. Hoeveel patiënten met therapieresistente ziekte van Behçet hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met infliximab is aangewezen?

Deskundigen schatten het aantal patiënten met de ziekte van Behçet in Nederland dat niet reageert op ontstekingsremmende medicatie op ongeveer 60.

Conclusie. Het aantal patiënten is kleiner dan 1:150.000.

5.a.2. Is de werkzaamheid van infliximab bij de indicatie therapieresistente ziekte van Behçet voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 9 februari 2010. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'Behçet AND (infliximab OR Remicade)'. Daarnaast is gezocht in de referentielijsten van overzichtsartikelen.^{12,20,21} De resultaten zijn teruggebracht tot (gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde) klinische onderzoeken, patiëntenseries en gevalbeschrijvingen.

Klinisch onderzoek. In totaal zijn er 47 onderzoeken naar behandeling met infliximab voor therapieresistente ziekte van Behçet verricht. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek naar deze toepassing ontbreekt. De bevindingen van 27 open-label trials en patiëntenseries met ten minste twee ingesloten patiënte worden samengevat in tabel 1, gegroepeerd naar de belangrijkste betrokken orgaansysteem. De meeste onderzoeken hadden geen controlegroep (tabel 1).

Tabel 1. Resultaten van onderzoeken met minimaal twee ingesloten patiënten naar behandeling van therapieresistente ziekte van Behçet met infliximab na falen van conventionele immunosuppressieve therapie, naar belangrijkste betrokken orgaansysteem				
Eerste auteur jaar, referentie (orgaansysteem)	Aantal patiënten	Duur	Resultaat	Bijzonderheden*
<i>(Oog)</i>				
Sfikakis 2004 ²²	25	1 dosis	complete, langdurige remissie (100%)	open trial; 15 patiënten therapieresistent
Ohno 2004 ²³	13	10 weken	verbetering visus en afname aanvallen	open trial; dosis 5-10 mg/kg
Tugal-Tutkun 2005 ²⁴	13	54 weken	aanvalsvrij (30%); significante toename gemiddeld visus, afname aantal aanvallen, dosisreductie van corticosteroiden	open trial; orogenitale afwijkingen verbeterden ook significant
Nakamura 2005 ²⁵	13	10 weken (effectiviteit) 24 weken (veiligheid)	remissie oogaanvallen (n=10/13)	open trial, dosis 5-10 mg/kg
Niccoli 2007 ²⁶	12	1 jaar	complete langdurige remissie (75%), partiële remissie (8%), geen respons (17%)	open trial; 9 doses
Accorinti 2007 ²⁷	12	15 maanden (mediaan)	significante afname aantal aanvallen (92%)	open trial; extra-oculaire manifestaties werden bij alle patiënten onderdrukt
Bodaghi 2005 ²⁸	12		verbetering of stabilisatie visus en ziekteactiviteit	3 doses/6 weken, dan 1 dosis/8 weken ¹
Al-Rayes 2008 ²⁹	10	2 weken	complete langdurige remissie (30%), recidief na staken (70%)	open trial; bij recidief na staken infliximab in alle gevallen opnieuw remissie na herbeginnen
Tabbara 2008 ³⁰	10	30 maanden	significante afname aanvallen en toename visus	open trial; vergeleken met 33 kinderen met alleen conventionele therapie
Tognon 2007 ³¹	7	1- 30 maanden	complete remissie	open trial; dosis 3-5 mg/kg
Abu El-Asrar 2005 ³²	6	16-36 maanden	aanvalsvrij (50%), tijdelijke terugval (50%, aantal terugvallen 1-5)	
Lindstedt 2005 ³³	6		verbetering of stabilisatie visus en ziekteactiviteit (n=5)	6 uit een reeks van 13 met uveïtis; dosis 200 mg ¹
Sfikakis 2001 ³⁴	5	1 dosis	complete remissie	
Benitez-del-Castillo 2005 ³⁵	5	6 weken-21 maanden	complete, langdurige remissie (100%)	5 met ziekte van Behçet uit een reeks van 7 met uveïtis ¹
Arayssi 2005 ³⁶	5	eenmalig	verbetering	
Lanthier 2005 ³⁷	4	2-29 maanden	partiële respons (50%), geen respons (50%)	
Joseph 2003 ³⁸	3	> 2 weken	verbetering visus en troebeling (n=4 van 5); tuberculose (n=1)	3 uit een reeks van 5 met uveïtis ¹
Mansour 2004 ³⁹	2	36 maanden	géén effect op lange-termijn remissie	commentaar op Joseph et al., 2003
<i>(CZS)</i>				
Pipitone 2008 ⁴⁰	8	> 12 weken	sterke verbetering (75%), complete langdurige remissie (25%)	3 doses in eerste 3-6 weken, dan 1 dosis elke 6-8 weken; 1 patiënt met afwijkend schema
Kikuchi 2008 ⁴¹	5	14 weken	sterke verbetering (60%), geen respons (40%)	
<i>(Orogentaal/Mucocutaan)</i>				
Katsiari 2003 ⁴²	2	'lange termijn'	remissie	
<i>(Intestinaal)</i>				
Iwata 2009 ⁴³	10	36 maanden	complete remissie (50%) partiële remissie (50%)	3 doses in eerste 6 weken, dan 1 dosis elke 8 weken; Letter-to-the-Editor

Tabel 1. Resultaten van onderzoeken met minimaal twee ingesloten patiënten naar behandeling van therapieresistente ziekte van Behçet met infliximab na falen van conventionele immunosuppressieve therapie, naar belangrijkste betrokken orgaansysteem				
Eerste auteur jaar, referentie (orgaansysteem)	Aantal patiënten	Duur	Resultaat	Bijzonderheden*
Naganuma 2008 ⁴⁴	6	> 12 weken	complete, langdurige remissie (66%)	3 doses in eerste 6 weken, dan 1 dosis elke 6-8 weken; non-responders afwijkend schema
Travis 2001 ⁴⁵	2	12 maanden	langdurige partiële remissie	ook remissie orogeenitaal, huid
Aeberli 2002 ⁴⁶	2	ongeveer 1 jaar	complete, langdurige remissie	3 patiënten met z.v. Behçet van wie 2 met infliximab behandeld, uit een groep van 14 met auto-immuunziekten.
Yücel 2004 ⁴⁷	2	3 doses	verslechtering visus (na aanvankelijke verbetering); verergering van erythema nodosum	geen effect op periaanaal fistel ook oog- en mucocutane klachten
<i>(Vasculair)</i>				
Seyahi 2007 ⁴⁸	3	enkele weken	dood (n=2), ineffectief (n=1)	levervene trombose (Budd-Chiari syndroom) bij z.v. Behçet; infliximab leidde tot coma/ verhoogde hersendruk

Daarnaast zijn er 21 gevalsbeschrijvingen van behandeling met infliximab voor therapieresistente ziekte van Behçet. Hiervan hadden er negen betrekking op oculaire betrokkenheid⁴⁹⁻⁵⁷, twee op mucocutane⁵⁸⁻⁵⁹, vijf op cerebrale^{20,60-63}, drie op intestinale⁶⁴⁻⁶⁶ en één op vasculaire orgaanbetrokkenheid⁶⁷. De behandelduur liep in deze beschrijvingen uiteen van een enkele dosis infliximab⁶⁴ tot een onderhoudsbehandeling van 36 maanden⁵⁴. Met infliximab werden remissies bereikt, waarin bij in 12 gevallen sprake was van complete of duurzame remissie gedurende periodes van enkele weken⁶² tot maximaal 14 maanden⁶⁷.

Uveïtis. In 2006 heeft de CFH geconcludeerd dat infliximab werkzaam is bij de behandeling van ernstige, therapieresistente en soms visusbedreigende uveïtis.¹ Deze conclusie was gebaseerd op een achttal onderzoeken (ongecontroleerde interventiestudies, observationele onderzoeken en een vervolgonderzoek van minimaal 36 maanden) waarvan er zeven betrekking hadden op patiënten met de ziekte van Behçet.^{28,33,35,38,55-57} De resultaten van de diverse onderzoeken wijzen zeer consistent op werkzaamheid van infliximab bij de meeste vormen van ernstige, therapieresistente en soms visusbedreigende vormen van uveïtis. Naast deze onderzoeken zijn patiëntseries beschreven m.b.t. uveïtis bij ziekte van Behçet. In een onderzoek werden 13 patiënten met ziekte van Behçet en refractaire uveoretinitis behandeld met infliximab 5 mg/kg of 10 mg/kg (i.v.) op week 0, 2, 6 en 10.²³ In deze dosisgroepen nam de frequentie van aanvallen van uveïtis af van respectievelijk van 3,96/14 weken tot 0,98/14 weken en van 3,79/14 weken tot 0,16/14 weken. In een tweede onderzoek zijn 13 patiënten ingesloten met ten minste twee aanvallen van uveïtis posterior of panuveïtis of retinale uveïtis in 6 maanden ondanks voorafgaande behandeling met corticosteroiden, azathioprine en cyclofosfamide.²⁴ Infliximab infusies (5 mg/kg) op week 0, 2, 6 en 14 leidde bij 4 patiënten (30,8%) tot aanvalsvrij zijn in de daaropvolgende observatieperiode tot week 54. Bij 9 patiënten traden in totaal 13 uveïtis aanvallen op. Gedurende de infusieperiode was het gemiddelde aantal aanvallen en de dagelijkse dosis corticosteroiden significant lager dan de periodes ervoor en erna. De visus nam tijdens infusie significant en op consistente wijze (zonder tussentijdse terugval) toe tot van $0,36 \pm 0,33$ tot $0,65 \pm 0,72$ (rechter ogen) en van $0,54 \pm 0,52$ tot $0,68 \pm 0,58$ (linker ogen). Orogeenitale afwijkingen verbeterden ook significant. In een volgend onderzoek werden 12 patiënten die refractair waren op andere immunosuppressiva ingesloten.²⁷ Bij behandeling met infliximab gedurende een mediane follow-upduur van 15 maanden toonden 11 (91,6%) patiënten een reductie van het aantal oculaire aanvallen/terugvallen (aantal aanvallen per maand $0,35 \pm 0,17$ to $0,12 \pm 0,17$, $P < 0,001$). In een open-label prospectief 24-maanden durend vervolgonderzoek is de lange-termijn effectiviteit van infliximab onderzocht bij uveïtis.²⁶ Er werden 12 patiënten gevolgd met de ziekte van Behçet en therapieresistente uveïtis posterior bij wie behandeling met minimaal 1 immunosuppressief middel had gefaald. Negen infliximab infusies (5 mg/kg) gedurende 12 maanden plus initiële behandeling met prednison leidde bij 9/12 (75%) van de patiënten tot complete remissie die bij 7 van deze 9 patiënten aanhield gedurende de

onderzoeksperiode en leidde tot complete stop van gebruik van corticosteroiden vanaf week 22. De visus verbeterde significant van $0,2 \pm 0,8$ tot $0,5 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) bij het einde van de behandeling. Infliximab werd goed verdragen zonder ernstige bijwerkingen. Ook extra-oculaire manifestaties werden bij alle patiënten onderdrukt. In de overige onderzoeken werden vergelijkbare resultaten gevonden.

Cerebrale ziekte van Behçet. Sterke verbetering dan wel langdurige complete remissie bij behandeling met infliximab bij patiënten met therapieresistente cerebrale manifestaties van de ziekte van Behçet is gevonden in een patiëntenserie⁴⁰ en in een viertal gevalbeschrijvingen. Ook in een tweede patiëntenserie bleek infliximab effectief in het onderdrukken van klinische, immunologische (IL-6 in serum en liquor) en MRI-verschijnselen van cerebrale ziekte van Behçet.⁴¹

Overige (intestinale, vasculaire, systemische) ziekte van Behçet. In een patiëntenserie worden 10 patiënten met therapieresistente intestinale ziektebetrokkenheid beschreven waarbij behandeling met infliximab leidde tot complete (50%) of partiële (50%) remissie.⁴³ Remissies gedurende 12 maanden⁴⁵ en overeenkomstige resultaten worden weergegeven in tabel 1. Er zijn twee patiënten met therapieresistente intestinale, oculaire en mucocutane ziektebetrokkenheid (erythema nodosum) beschreven, bij wie behandeling met infliximab na een tijdelijke verbetering juist verergering van de uveïtis en het erythema nodosum gaf.⁴⁷ Van de vasculaire complicaties is één serie bekend van 2 patiënten met het zg. Budd-Chiari syndroom (levervene trombose met slechte prognose) waarbij na behandeling met o.a. infliximab beide patiënten overleden.⁴⁸

Kosten. De kosten berekend aan de hand van een gemiddeld gebruik van 0,56 eenheden (flacon) voor 15 dagen (15 daily defined doses) en exclusief aflevertarief voor infliximab (poeder voor oplossing voor infusie 100mg) bedragen € 378,61.⁶⁸

Conclusie. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (bewijslast *categorie A2*) ontbreekt. Ook ontbreekt een vergelijking met een adequate controlegroep (placebo of andere behandeling zoals bijvoorbeeld ciclosporine, interferon alfa) (bewijslast *categorie A2 of B*). Zowel voor uveïtis als voor extra-oculaire manifestaties van de ziekte van Behçet is er echter veel retrospectief en prospectief onderzoek (bewijslast *Categorie C*, Niet-vergelijkend onderzoek), dat consistent wijst in de richting van een gunstig, meestal tijdelijk effect van infliximab. Infliximab wordt in het algemeen goed verdragen. Therapie met infliximab bij refractaire patiënten kan corticosteroid-sparend zijn en latere complicaties voorkomen. De behandeling van therapieresistente ziekte van Behçet met infliximab is voldoende wetenschappelijk onderbouwd.

5.a.3. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel mogelijk?

Bij therapieresistente ziekte van Behçet zijn er geen geregistreerde alternatieve behandelingen. Er is sprake van therapieresistente ziekte van Behçet wanneer twee immuunmodulerende middelen zoals bijvoorbeeld *corticosteroiden (lokaal of systemisch)*, *colchicine*, *azathioprine*, *ciclosporine* (tenzij er betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel is), *cyclofosfamide*, *thalidomide* en *sulfasalazine*, zonder afdoende resultaat zijn toegepast, óf er ontoelaatbare bijwerkingen zijn.

Conclusie. De behandeling van ernstige therapieresistente ziekte van Behçet met infliximab is met gegevens van betrekkelijk lage kwaliteit onderbouwd (bewijslast *categorie C*). Met name dubbelblind gerandomiseerd onderzoek ontbreekt (*categorie A2 of B*). Toch is voldoende wetenschappelijk onderbouwd dat infliximab bij deze indicatie werkzaam is, omdat de beschikbare gegevens bij deze zeldzame indicatie consistent wijzen in de richting van werkzaamheid. Dit geldt zowel voor oculaire als diverse extra-oculaire vormen van de ziekte. In de meeste onderzoeken met infliximab ging verbetering van de oculaire ziekteverschijnselen gepaard met verbetering bij andere orgaansystemen. Overwegingen hierbij zijn het zeer geringe aantal patiënten met therapieresistente ziekte van Behçet en de moeilijkheid om gerandomiseerd onderzoek met adequate vergelijkende behandeling uit te voeren. De toepassing van infliximab binnen deze indicatie is niet beperkt tot patiënten met therapieresistente uveïtis, maar betreft ook patiënten met andere therapieresistente vormen van de ziekte van Behçet.

5.b. Adalimumab

5.b.1. Hoeveel patiënten met therapieresistente ziekte van Behçet hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met adalimumab is aangewezen?

Deskundigen schatten het aantal patiënten met de ziekte van Behçet in Nederland dat niet reageert op ontstekingsremmende medicatie op ongeveer 60.

Conclusie. Het aantal patiënten is minder dan 1 op de 1:150.000.

5.b.2. Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie therapieresistente ziekte van Behçet voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 9 februari 2010. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'Behçet AND (adalimumab OR Humira)'. De resultaten zijn teruggebracht tot (gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde) klinische onderzoeken, gevalbeschrijvingen en patiëntenseries. Onderzoeken die in de vorm van een abstract of 'conference proceeding' zijn gepubliceerd zijn niet meegenomen.⁶⁹

Klinisch onderzoek. In onderstaande tabel wordt het beschikbare bewijs met betrekking tot de toepassing van adalimumab bij therapieresistente ziekte van Behçet samengevat.

Tabel 2. Resultaten van onderzoeken met minimaal twee ingesloten patiënten naar behandeling van therapieresistente ziekte van Behçet met adalimumab na falen van conventionele immunosuppressieve therapie, naar belangrijkste betrokken orgaansysteem				
Onderzoek	Aantal patiënten	Orgaan-betrokkenheid	Resultaat	Bijzonderheden
<i>(Oog)</i>				
Bawazeer 2010 ⁷⁰	11	oog	Verbetering visus bij 10 patiënten; verminderen/staken immunosuppressiva	retrospectief onderzoek van medische dossiers, follow-up 10,8 maanden; 1 patiënt verbeterde na overstap van infliximab op adalimumab
Callejas-Rubio 2008 ⁷¹ , 26 maanden	3	oog	Verbetering visus en uitblijven terugval	Adalimumab 1x 40 mg/2 weken, vervolg 26 maanden
Van Laar 2007 ⁷²	2 (van 6 patiënten met uveïtis)	oog	Verbetering symptomen, toename visus en afname ontstekingscellen; bij 1 patiënt complete remissie en staken adalimumab; bij alle patiënten vermindering overige immunosuppressiva	Na staken infliximab (met goed resultaat) terugkeer van klachten die behandeld werden met adalimumab 40 mg/2 weken, vervolg 4 maanden
<i>(Cerebraal/systemisch)</i>				
Van Laar 2006 ¹³	2	cerebraal/systemisch	Vermindering symptomen en vermindering dosis immunosuppressiva, minder bijwerkingen	Adalimumab na falen infliximab en colchicine, thalidomide, steroïden, cyclofosfamide, ciclosporine
Mushtaq 2006 ⁷³	3	systemisch	Remissie	Na staken infliximab i.v.m. 'problemen infusie in ziekenhuis'. Adalimumab sc. 1x 40 mg/2 weken

De bovengenoemde onderzoeken (zie tabel 2) zijn deels^{72,73} besproken in het eerdere CVZ-rapport 'Adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis'.² In een serie van 28 patiënten met chronische non-infectieuze uveïtis door diverse oorzaken (niet in tabel 2

opgenomen) had één patiënt uveïtis bij de ziekte van Behçet.⁷⁴ Elf van deze patiënten werden behandeld met infliximab en twee met adalimumab.

Daarnaast zijn er enkele gevallen beschreven waarbij behandeling met adalimumab bij therapieresistente ziekte van Behçet heeft geleid tot stabilisatie of verbetering van de klachten. Dit betrof één geval met mucocutane orgaanbetrokkenheid⁷⁵, één geval van oculaire⁷⁶, twee van intestinale^{77,78}, en één van vasculaire betrokkenheid⁷⁹. Deze laatste gevalsbeschrijving had betrekking op levensbedreigende bilaterale aneurysmata van de pulmonaire aorta, waarbij stabilisatie werd bereikt bij toevoeging van adalimumab aan de behandeling met o.a. prednisolon en cyclofosfamide. De overige gevalsbeschrijvingen geven gehele of gedeeltelijke remissies weer na tijdens behandeling met adalimumab na falen van colchicine, sulfasalazine en prednison dan wel azathioprine en prednison. Bij de intestinale orgaanbetrokkenheid hield de remissie aan tot 22 maanden na start van de therapie met adalimumab monotherapie.⁷⁸

Bijzonderheden. Op grond van het werkingsmechanisme is gelijke werkzaamheid te verwachten van adalimumab en infliximab. Adalimumab geeft minder vaak reacties gerelateerd aan de toediening dan infliximab en leent zich door de subcutane toedieningsvorm veel beter voor poliklinische toepassing. Aangezien de behandeling van therapieresistente ziekte van Behçet in Nederland slechts in enkele centra plaatsvindt betekent klinische toepassing een lange reistijd en vrij nemen van het werk. In dit geval kan de toedieningsvorm daarom een argument zijn om te kiezen voor adalimumab.

Kosten. De kosten berekend aan de hand van een gemiddeld gebruik van 1,09 eenheden voor 15 dagen (15 daily defined doses) en exclusief aflevertarief voor adalimumab (injectievloeistof 50 mg/ml) bedragen € 619,06.⁶⁸

Conclusie. M.b.t. de behandeling van ernstige therapieresistente ziekte van Behçet met adalimumab zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar. Er zijn gegevens van enkele patiëntseries met niet meer dan 11 patiënten, en enkele gevalsbeschrijvingen (bewijslast categorie C). Het weinige aanwezige bewijs wijst wel in de richting van een mogelijke werkzaamheid. Werkzaamheid van adalimumab kan, vanwege hetzelfde werkingsmechanisme als infliximab, verwacht worden. Adalimumab geeft minder vaak reacties gerelateerd aan de toediening dan infliximab. In de praktijk wordt adalimumab ingezet bij patiënten die antistoffen ontwikkelen op behandeling met infliximab na eerdere immunosuppressieve therapie, of bij wie infliximab onvoldoende werkzaam is, of bij wie de toedieningsvorm van infliximab (intraveneuze infusie) op onoverkomelijke bezwaren stuit. Adalimumab (subcutaan) kan daarom een alternatief zijn indien niet wordt uitgekomen met infliximab.

5.b.3. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel mogelijk?
Bij therapieresistente ziekte van Behçet zijn er geen geregistreerde alternatieve behandelingen. Voor de omschrijving van therapieresistente ziekte zie de tekst bij 5a.3.

5.c. Etanercept.

5.c.1. Hoeveel patiënten met therapieresistente ziekte van Behçet hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met etanercept is aangewezen?

Deskundigen schatten het aantal patiënten met de ziekte van Behçet in Nederland dat niet reageert op ontstekingsremmende medicatie op ongeveer 60.

Conclusie. Het aantal patiënten is minder dan 1 op de 1:150.000.

5.c.2. Is de werkzaamheid van etanercept bij de indicatie therapieresistente ziekte van Behçet voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Eén dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar korte-termijn toepassing van *etanercept* liet gedeeltelijke remissie zien.⁸⁰ Daarnaast zijn er vier gevalsbeschrijvingen⁸¹⁻⁸⁴ die samen met de klinische ervaring wijzen op een mogelijk gunstig effect van etanercept bij met name de mucocutane afwijkingen en artritis bij therapieresistente ziekte van Behçet.

Gegevens van twee registers van bijwerkingen tonen een hogere incidentie van uveïtis juist als bijwerking van behandeling met etanercept (voor diverse indicaties) in vergelijking met infliximab en adalimumab, ook wanneer rekening werd gehouden met de kans op uveïtis door de

onderliggende ziekte.⁸⁵ Verschillende vormen van vertekening van de uitkomsten zijn echter mogelijk met database-onderzoek dat is gebaseerd op spontane meldingen van bijwerkingen.⁸⁶ Voorts is etanercept niet effectief bij auto-immuunziekten die gelijkenissen vertonen met de ziekte van Behçet, zoals de ziekte van Crohn, sarcoidose en de ziekte van Wegener. Onderzoek naar etanercept bij sarcoidose is in een vroege fase gestopt wegens falen van deze behandeling⁸⁷ en de resultaten ook in andere klinische onderzoeken waren negatief.⁴ Toepassing van etanercept bij de ziekte van Wegener was in een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek bij 180 patiënten gedurende een follow-up van gemiddeld 27 maanden ook ineffectief en gaf ernstige late therapie-gerelateerde bijwerkingen (solide tumoren).^{88,89} Er is daarnaast een gevalsbeschrijving van een patiënt met de ziekte van Behçet die gunstig reageerde op infliximab nadat eerdere therapie met etanercept had gefaald.⁹⁰

Bijzonderheden. In tegenstelling tot infliximab en adalimumab inactieveert etanercept niet het receptorgebonden TNF-alfa, wat ertoe zou kunnen leiden dat etanercept minder werkzaam is dan infliximab en adalimumab.

Kosten. De kosten berekend aan de hand van een gemiddeld gebruik van 4,2 eenheden (voor 15 dagen (15 daily defined doses) en exclusief aflevertarief voor etanercept (poeder voor injectievloeistof 25 mg met toebehoren) bedragen € 597,74.⁶⁸

Conclusie. De werkzaamheid van etanercept is onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (bewijslast categorie A2). Dit onderzoek betrof slechts de kortetermijn toepassing van etanercept en bleef beperkt tot patiënten met mucocutane verschijnselen van de ziekte van Behçet en artritis. De mogelijke nadelen van behandeling met etanercept bij ernstige therapieresistente ziekte van Behçet, zoals bijwerkingen en mogelijk opvlammen van uveïtis, zijn niet in vergelijkende studies onderzocht. De werkzaamheid van etanercept bij ernstige therapieresistente ziekte van Behçet is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd.

5.c.3. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel mogelijk? Patiënten met alleen de mucocutane verschijnselen kunnen in principe behandeld worden met lokale corticosteroiden en de eerder genoemde immuunmodulerende middelen. Bij therapieresistente ziekte van Behçet (al dan niet met mucocutane ziekteverschijnselen) zijn er geen geregistreerde alternatieve behandelingen. Voor de omschrijving van therapieresistente ziekte zie de tekst bij 5a.3.

6. Eindconclusie

1. Aan het getalscriterium wordt voldaan.

2. **a. INFlixIMAB.** De behandeling van ernstige therapieresistente ziekte van Behçet met infliximab is met gegevens van betrekkelijk lage kwaliteit onderbouwd. Met name dubbelblind gerandomiseerd onderzoek ontbreekt. Toch is voldoende wetenschappelijk onderbouwd dat infliximab bij deze indicatie werkzaam is, omdat de beschikbare gegevens bij deze zeldzame indicatie consistent wijzen in de richting van werkzaamheid. Overwegingen hierbij zijn het zeer geringe aantal patiënten met therapieresistente ziekte van Behçet en de moeilijkheid om gerandomiseerd onderzoek met adequate vergelijkende behandeling uit te voeren. De toepassing van infliximab binnen deze indicatie is niet beperkt tot patiënten met therapieresistente uveïtis, maar betreft ook patiënten met andere therapieresistente vormen van de ziekte van Behçet. De toepassing van infliximab bij de ziekte van Behçet *voldoet* aan de op Bijlage 2 genoemde nadere voorwaarden. Het aantal patiënten dat uiteindelijk deze behandeling behoeft is zeer beperkt, waarschijnlijk hooguit enkele tientallen per jaar. Infliximab is voor een aantal indicaties opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Omdat het hier om een niet-geregistreerde indicatie gaat is er echter niet zonder meer recht op additionele financiering van infliximab op basis van deze beleidsregel.

b. ADALIMUMAB. M.b.t. de behandeling van ernstige therapieresistente ziekte van Behçet met adalimumab zijn beperkt gegevens beschikbaar. Er zijn gegevens van enkele patiëntseries met niet meer dan 11 patiënten, en enkele gevalsbeschrijvingen (bewijslast categorie C). Het weinige aanwezige bewijs wijst wel in de richting van een mogelijke werkzaamheid. Werkzaamheid van adalimumab kan, vanwege hetzelfde werkingsmechanisme als infliximab, verwacht worden. Adalimumab geeft minder vaak reacties gerelateerd aan de toediening dan infliximab. In de praktijk wordt adalimumab ingezet bij patiënten die antistoffen ontwikkelen op behandeling met infliximab na eerdere immunosuppressieve therapie, of bij wie infliximab onvoldoende werkzaam

is, of bij wie de toedieningsvorm van infliximab (intraveneuze infusie) op onoverkomelijke bezwaren stuit. Adalimumab (subcutaan) kan daarom een alternatief zijn indien niet wordt uitgekomen met infliximab.

c. ETANERCEPT. De werkzaamheid van etanercept bij therapieresistente ziekte van Behçet is als enige TNF-alfablokker onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek (bewijslast categorie A2) waarbij met etanercept ten opzichte van placebo op de korte termijn (weken) remissie van de mucocutane afwijkingen en artritis werd bereikt. Daarnaast zijn er case reports die op een mogelijk gunstig effect van etanercept bij systemische complicaties van de ziekte wijzen. Desondanks is terughoudendheid bij het voorschrijven van etanercept gewenst, omdat uveïtis mogelijk juist kan opvlammen tijdens behandeling, en omdat etanercept ineffectief was en met bijwerkingen gepaard ging bij aandoeningen met deels overeenkomende pathogenese als de ziekte van Behçet, namelijk de ziekte van Crohn, de ziekte van Wegener en sarcoidose. De werkzaamheid van etanercept bij deze beperkte groep patiënten die niet op andere wijze kan worden behandeld, is *onvoldoende* wetenschappelijk onderbouwd.

3. Er zijn bij de indicatie ernstige therapieresistente ziekte van Behçet geen geregistreerde alternatieven voor infliximab, adalimumab en etanercept. Na falen van eerdere behandeling met minstens twee immunomodulerende middelen kan intraveneuze toediening van infliximab worden overwogen. Indien niet wordt uitgekomen met infliximab kan adalimumab (subcutaan) een alternatief zijn als *ultimum refugium*.

7. Literatuur

1. CVZ. Infliximab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Diemen, 2006. www.cvz.nl
2. CVZ. Adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Diemen, 2006. www.cvz.nl
3. CVZ. Beoordelingsrapport adalimumab (Humira®) bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener. College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Diemen, 2009. www.cvz.nl
4. CVZ. Etanercept (Enbrel) bij ernstige, therapieresistente sarcoidose. College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Diemen, 2008. www.cvz.nl
5. CVZ. Etanercept bij therapieresistente polymyositis. College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Diemen, 2008. www.cvz.nl
6. Wechsler B, Font J. Behçet's disease. 2001, www.orpha.net.
7. Anonymous. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
8. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in German and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-422.
9. Idil A, Gurler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 325-331.
10. Centraal Bureau voor de Statistiek CBS. Statline. [http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37296ned&D1=a&D2=0,10,20,30,40,50,\(I-1\)-I&HD=100412-1536&HDR=G1&STB=T](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37296ned&D1=a&D2=0,10,20,30,40,50,(I-1)-I&HD=100412-1536&HDR=G1&STB=T) CBS: Voorburg/Heerlen, 2010.
11. Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 299-312.
12. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 736-741.
13. Van Laar JAM, Jamnitski A, Baarsma GS, et al. De ziekte van Behçet en de mogelijkheden van moderne tumornecrosisfactor-remmende medicatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 705-709.
14. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 : 1656-1662.
15. CVZ. Vergoeding van extramurale geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties. College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Diemen, 2006. www.cvz.nl
16. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behçet disease: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 320-335.
17. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 467-471.
18. Hamuryudan V, Yurdakul S, Rosenkaimer F, et al. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 395-396.[Letter]

19. Kural-Seyahi E, Fresco I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients at a dedicated center. *Medicine* 2003; 82: 60-76.
20. Donghi D, Mainetti C. Infliximab for the treatment of refractory Adamantiades- Behçet disease with articular, intestinal, cerebral and ocular involvement. *Dermatology*. 2010 Jan 29 [Epub ahead of print]
21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine* 2008; 87: 345-364.
22. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet's disease. *Lancet* 2004; 140: 404-406.
23. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1362-1368.
24. Tugal-Tutkun I, MudunA, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. An open-label trial. *Arthritis Reum* 2005; 52: 2478-2484.
25. Nakamura S, Ohno S. Anti-tumor necrosis factor alpha antibody in the treatment of Behçet's disease. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 179-189.
26. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1161-1164.
27. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, et al. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 191-6.
28. Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, et al. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 962-964.
29. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Al-Balawi M, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in active Behçet's uveitis: an open-label trial. *Rheumatol Int* 2008;29:53-7.
30. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 146: 845-850.e1.
31. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 474-484.
32. Abu El-Asrar AM, Abboud EB, Aldibhi H, Al-Arfaj A. Long-term safety and efficacy of infliximab therapy in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Int Ophthalmol*. 2005; 26: 83-92.
33. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, et al. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89: 533-536.
34. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis on Behçet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295-296.
35. Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, Mendez-Fernandez R, Lopez-Abad C, Matilla M et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye* 2005;19:841-845.
36. Arayssi T, Hamra R, Homeidan F, et al. The efficacy of a single dose of infliximab in the treatment of Behçet's disease uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23: 427.
37. Lanthier N, Parc C, Scavennec R, Dhôte R, Brézin AP, Guillevi L: Infliximab in the treatment of posterior uveitis in Behçet's disease: longterm follow-up in four patients. *Presse Méd* 2005; 34: 916-918.
38. Joseph A, Raj D, Dua HS, et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1449-1453.
39. Mansour AM. Infliximab treatment of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2004; 111: 197-198; author reply 198.
40. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, et al. Infliximab for the treatment of neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 285-290.
41. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci*. 2008 Sep 15;272(1-2):99-105.
42. Katsiari CG, Theodossiadis PG, Kaklamanis PG, et al. Successful long-term treatment of refractory Adamantiades-Behçet's disease (ABD) with infliximab: report of two patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 551-555.
43. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, et al. Effects of anti-TNF-alpha antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1012-3.

44. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1259-1264.
45. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, et al. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001; 49: 725-728.
46. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, et al. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 414-422.
47. Yücel AE, Kart-Köseoglu H, Akova YA, et al. Failure of infliximab treatment and occurrence of erythema nodosum during therapy in two patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 394-396.
48. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1213-1214.
49. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, et al. Effect of infliximab on threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001; 358: 1644.
50. Takamoto M, Kaburaki T, Numaga J, et al. Longterm infliximab treatment for Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 239-240.
51. Sayarlioglu M, Cinal A, Topcu N, et al. Effect of infliximab on refractory uveitis in Behçet's disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 901-902.
52. Olivieri I, Latanza L, Siringo S, Peruz G, Di Iorio V: Successful treatment of severe Behçet's disease with infliximab in an Italian Olympic athlete. *J Rheumatol* 2008; 35: 930-932.
53. Olivieri I, Padula A, Leccese P, D'Angelo S, Giasi V: Long-lasting remission of severe Behçet's disease after the end of infliximab therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 855.
54. Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, et al. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS* 2008; 12: 611-61.
55. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-356.
56. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27- associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 2342-2346.
57. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 903-912.
58. Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 637.
59. Kasugai C, Watanabe D, Mizutani K, et al. Infliximab treatment of severe genital ulcers associated with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:162-4.
60. Ribí C, Sztajzel R, Delavelle J, et al. Efficacy of TNF α blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behçet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1733-1735.
61. Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, et al. Successful treatment of refractory neuro- Behçet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 136-137.
62. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of longstanding neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32: 181-183.
63. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 280-281.
64. Ju JH, Kwok SK, Seo SH, et al. Successful treatment of life-threatening intestinal ulcer in Behçet's disease with infliximab: rapid healing of Behçet's ulcer with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1383-1385.
65. Lee JH, Kim TN, Choi ST, et al. Remission of intestinal Behçet's disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab). *Korean J Intern Med* 2007; 22: 24-27.
66. Kram MT, May LD, Goodman S, et al. Behçet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 118-121.
67. Baki K, Villiger PM, Jenni D, et al. Behçet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1531-1532.
68. www.medicijnkosten.nl

69. Estrach C, Mpofo S, Moots RJ. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S450.
70. Bawazeer A, Raffa LH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 226-232.
71. Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Serrano JL, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24: 613-614.
72. van Laar J A M , Missotten T, van Daele P L A , Jamnitski A , Baarsma G S , van Hagen P M . Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007;66:565-566.
73. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, et al. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007; 21: 824-825.
74. Petropoulos IK, Vaudaux JD, Guex-Crosier Y. Anti-TNF-alpha therapy in patients with chronic non-infectious uveitis: the experience of Jules Gonin Eye Hospital. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 May;225(5):457-61.
75. Yildiz N, Alkan H, Ardic F, Topuz O. Successful treatment with adalimumab in a patient with coexisting Behçet's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009; Published online 25 Aug 2009
76. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int* 2009; Oct 9. [Epub ahead of print]
77. Aikawa NE, Gonçalves C, Silva CA, Gonçalves C, Bonfá E, de Carvalho JF. Late response to anti-TNF-alpha therapy in refractory mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2009 Dec 11. [Epub ahead of print]
78. Ariyachaipanich A, Berkelhammer C, Nicola H. Intestinal Behçet's disease: maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1769-1770. [Letter]
79. Lee SW, Lee SY, Kim KN, Jung JK, Chung WT. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 91-93.
80. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
81. Scheinberg MA. Treatment of recurrent oral aphthous ulcers with etanercept. *Clin Exp rheumatol* 2002; 20: 733-734.
82. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Capsoni F, et al. Successful treatment of resistant Behçet's disease with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 729.
83. Sommer A, Altmeyer P, Kreuter A. A case of mucocutaneous Behçet's disease responding to etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 717-719.
84. Alty JE, Moaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNF-alpha blockade. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 279-281.
85. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-3252.
86. Sheane BJ, Howard D, Doran MF, et al. Link between tumor necrosis factor inhibitors and onset of uveitis: comment on the article by Lim et al. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1554. author reply 1556-7 [Letter]
87. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-185.
88. Stone JH for the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.
89. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1608-1618.
90. Estrach C, Mpofo S, Moots RJ. Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1213-1214.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 31 mei 2010.