
Infliximab bij therapieresistente sarcoïdose

Vraagstelling

Een zorgverzekeraar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend betreffende de aanspraak op infliximab bij de niet-geregistreerde indicatie 'sarcoïdose na gebleken therapieresistentie voor immunomodulerende middelen'.

Regelgeving

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

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

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

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

Infliximab

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

Sarcoïdose

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

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

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

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

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

Hoewel nauwkeurige cijfers niet voorhanden zijn, schat men dat in Nederland de incidentie van sarcoïdose 30 per 150.000 inwoners is en de prevalentie 75 per 150.000

inwoners (Wirnsberger et al., 1998). Er zijn in Nederland dus ongeveer 8000 patiënten met sarcoidose. Volgens Drent en van den Bosch (2007) komt ongeveer de helft hiervan op enigerlei tijdstip in aanmerking voor behandeling met geneesmiddelen, dat wil zeggen ongeveer 4000 mensen, en van deze 4000 25% voor behandeling met immunomodulerende geneesmiddelen, dat wil zeggen ongeveer 1000 mensen. Van deze 1000 mensen toont waarschijnlijk ongeveer 10% (100 mensen) onvoldoende verbetering op behandeling met immunomodulerende geneesmiddelen of dusdanig ernstige bijwerkingen dat behandeling niet kan worden voortgezet. Deze groep patiënten komt in beginsel in aanmerking voor behandeling met anti-TNF- α middelen zoals infliximab. Het gaat dus uiteindelijk om minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland.

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

Er is een literatuuronderzoek verricht in Medline met als trefwoorden 'sarcoidosis' (Mesh term), 'refractory', 'treatment-resistant' en/of 'infliximab'. Dit leverde een groot aantal publicaties op. De waarde van behandeling met infliximab bij therapieresistente sarcoidose is onderzocht in een betrekkelijk groot aantal casussen en reeksen van casussen en in één dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek.

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek

Baughman et al. (2006) onderzochten in een gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek twee doseringen infliximab (3 en 5 mg/kg) bij 138 patiënten (gemiddelde leeftijd ongeveer 47 jaar; 55% mannen) met chronische sarcoidose. Vóór deelname aan het onderzoek waren de patiënten gedurende drie of meer maanden behandeld met prednison (= 10 mg/dag of equivalent) of één of meer immuunsuppressiva. Gedurende het onderzoek kon de dosering van enige medicatie niet worden veranderd. Na randomisatie werden de patiënten behandeld met placebo, 3 mg/kg infliximab of 5 mg/kg infliximab per intraveneus infuus. De infusen werden toegediend bij het begin van het onderzoek en vervolgens na 2, 6, 12, 18, en 24 weken. De primaire uitkomstparameter was de verandering van de FVC uitgedrukt in procent van de voorspelde waarde ten opzichte van de uitgangswaarde na 24 weken. Secundaire uitkomstparameters waren Saint George's Respiratory Questionnaire, de 6-min loopafstand, de dyspnoe score CR10 van Borg en het percentage patiënten met een voldoende verbetering op de Lupus Pernio Physician's Global Assessment. Uit de resultaten blijkt dat de patiënten die met 3 mg/kg werden behandeld na 24 weken een verbetering ten opzichte van placebo lieten zien van 2,8% ($p=0,041$) en die met 5 mg/kg werden behandeld een verbetering van 2,2% ($p=0,116$). Na samenvoeging van de data van beide infliximabgroepen (die niet statistisch significant van elkaar verschilden) was het verschil ten opzichte van de placebogroep 2,5% ($p=0,038$). Deze verbeteringen waren al na twee weken aanwezig. Er waren geen belangrijke verschillen tussen de groepen betreffende bijwerkingen; de meest voorkomende bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties, hoesten, dyspnoe en bronchitis.

Conclusie: Het gebruik van infliximab gaf aanleiding tot een statistisch significante verbetering van primaire uitkomstmaat, namelijk de FVC. De secundaire uitkomstparameters gaven geen statistisch significante verschillen te zien. Explorerende post-hoc analyses duiden erop dat de grootste verbeteringen werden gezien bij de patiënten met de ernstigste vormen van de ziekte.

Drent en van den Bosch (2007) merken in de Richtlijn sarcoidose en infliximab over dit onderzoek op dat Baughman et al (2006) primaire en secundaire eindpunten hebben gekozen die niet zo geschikt zijn voor het vervolg en beoordeling van patiënten met sarcoidose. Bovendien is volgens hen geen geschikte vragenlijst gebruikt om de kwaliteit van leven vast te stellen.

Overige onderzoeken

Drent et al. (2007) maken in een overzichtsartikel melding van resultaten van behandeling van 15 patiënten met sarcoidose in de longen en ook daarbuiten met infliximab (St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein). De dosering was 5 mg/kg i.v. per zes weken gedurende 6 maanden. Elf van deze patiënten toonden een aanmerkelijke verbetering, zowel klinisch als radiologisch (indien van toepassing). De kwaliteit van leven nam duidelijk toe en de moeheid nam af. In het Academisch ziekenhuis Maastricht

werden eveneens 15 patiënten behandeld met infliximab in een enigszins aangepaste dosering (5 mg/kg per 4,5 weken gedurende 12 maanden). De patiënten hadden sarcoïdose die niet voldoende verbetering toonde op de gebruikelijke behandeling (glucocorticosteroiden en andere immunosuppressiva) en soms ook dunnevezelneuropathie met autonome disfunctie (zie ook Hoitsma et al., 2006). Alle patiënten toonden een aanmerkelijke verbetering, zowel klinisch als betreffende de kwaliteit van leven.

Saleh et al. (2006) behandelden in een open, niet-gerandomiseerd onderzoek 12 patiënten (9 vrouwen, drie mannen; leeftijd van 45 tot 70 jaar) met ernstige en uitgebreide sarcoïdose die niet of onvoldoende verbetering vertoonde op behandeling met glucocorticosteroiden of andere immunosuppressiva, met 3 mg/kg infliximab i.v. Deze behandeling werd herhaald na 2, 4, 6, 10 en 14 weken. Alle 12 patiënten toonden een goede verbetering.

Eerder waren (reeksen van) casussen van patiënten met therapieresistente sarcoïdose gepubliceerd door Baughman en Lower (2001), Roberts et al. (2003), Ulbricht et al. (2003), Haley et al. (2004), Pritchard en Nadarajah (2004), Fouchier et al. (2004), Doty et al. (2005), Hefferman en Anadkat (2005), Milman en Sørensen (2006) en Ahmed et al. (2007).

Baughman en Lower (2001) behandelden in een open, niet-gerandomiseerd onderzoek drie patiënten met infliximab. Deze patiënten hadden ondanks behandeling met glucocorticosteroiden en andere immunosuppressiva nog steeds klachten van hun sarcoïdose. Twee patiënten hadden lupus pernio en één patiënt had restrictieve longziekte. De patiënten kregen 5mg/kg infliximab i.v. met herhaalde toediening na 2, 4 en 12 weken. Beoordeling van het verschil ten opzichte van de toestand voor het begin van de behandeling had plaats na 16 weken. De beide patiënten met huidafwijkingen vertoonden een goede verbetering en de patiënt met de longziekte had een toename van 26% van de vitale capaciteit. Infliximab lijkt een veelbelovende nieuwe mogelijkheid te bieden om chronische therapieresistente sarcoïdose te behandelen, aldus de conclusie van de onderzoekers.

Roberts et al. (2003) maakten melding van een casus van een 50-jarige blanke vrouw die al enkele jaren bekend was met een ernstige therapieresistente sarcoïdose die ondanks intensieve behandeling met glucocorticosteroiden, methotrexaat, azathioprine, en thalidomide geleidelijk verslechterde. Uiteindelijk werd zij behandeld met infliximab (5 mg/kg i.v.) waarop een aanmerkelijke verbetering optrad.

Ulbricht et al. (2003) behandelden eveneens een patiënt (51-jarige vrouw) met infliximab. Deze patiënt had multi-orgaan sarcoïdose die verder verergerde ondanks behandeling met glucocorticosteroiden, azathioprine, methotrexaat, cyclofosfamide en pentoxifylline. Zij kreeg 3 mg/kg infliximab i.v. en deze dosering werd nogmaals toegediend na 2 en 6 weken. De arthritis en de long- en leverafwijkingen toonden aanmerkelijke verbetering en de dosering van de glucocorticosteroiden kon worden verlaagd en de overige immunosuppressiva gestaakt.

Haley et al. (2004) berichtten over een casus van een patiënt met ernstige, verminkende sarcoïdose van de huid (lupus pernio) die slechts geringe verbetering had vertoond op behandeling met verschillende immunosuppressiva en cytostatica en die als gevolg van de behandeling met glucocorticosteroiden ernstige bijwerkingen ondervond. Na behandeling met infliximab trad snel verbetering van de huidafwijkingen op.

Pritchard en Nadarajah (2004) behandelden vijf patiënten met verschillende vormen van therapieresistente sarcoïdose met infliximab. (3 mg/kg i.v.). Deze werd herhaald na 2 en 6 weken en vervolgens elke 4 tot 8 weken. Bij alle patiënten trad aanmerkelijke verbetering op zonder noemenswaardige bijwerkingen.

Fouchier et al. (2004) maken melding van een 35-jarige man met klachten over kortademigheid en moeheid als gevolg van sarcoïdose die onvoldoende verbetering

toonde op behandeling met glucocorticosteroiden en methotrexaat. De toestand werd gecompliceerd door de gelijktijdige aanwezigheid van de ziekte van McArdle (glycogeenstapelingsziekte door myofosforylasetekort) die door de optredende onderverzadiging van zuurstof werd verergerd. Om deze reden werd besloten tot behandeling met infliximab 5 mg/kg i.v. Deze behandeling werd herhaald na 2 en 6 weken en vervolgens om de 5 weken. Hierop nam de moeheid af, de eetlust nam toe evenals zijn lichaamsgewicht. Op de thoraxfoto namen de parenchymateuze longafwijkingen af, de diffusiecapaciteit nam toe met 16%. Na drie jaar is er nog steeds sprake van een duidelijk verbeterde toestand.

Doty et al. (2005) verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens van 10 patiënten die werden behandeld met infliximab omdat hun sarcoïdose onvoldoende verbetering toonde tijdens behandeling met glucocorticosteroiden en andere immunosuppressiva of omdat zij van de ingestelde behandeling onaanvaardbare bijwerkingen ondervonden. Het betrof negen vrouwen en één man met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 37 jaar (bereik 16 – 44). Infliximab werd toegediend in een dosering van 5 mg/kg i.v. Deze behandeling werd herhaald na twee en zes weken en daarna in het algemeen om de acht weken. Negentien van deze patiënten toonden na het begin van deze behandeling een goede verbetering. Bij vijf van de zes patiënten die glucocorticosteroiden gebruikten, kon de dosering worden verlaagd. Bij één patiënt ontwikkelde zich na enkele maanden behandeling een anafylactische reactie op de toediening van infliximab, bij een andere patiënt deed zich orale candidiasis voor en bij een derde die al meer dan 20 jaar bekend was met een niet goed gedefinieerde lymfoproliferatieve aandoening een angio-immunoblastisch lymfoom.

Heffernan en Anadkat (2005) behandelden een 51-jarige vrouw met therapieresistente sarcoïdose van de huid. Zij ondervond weinig tot geen baat bij plaatselijk toegediende geneesmiddelen en ernstige bijwerkingen van systemische toediening van glucocorticosteroiden en andere immunosuppressiva. Infliximab werd toegediend in een dosering van 5 mg/kg i.v. Deze behandeling werd herhaald na twee en zes weken, waarna zowel de subjectieve symptomen (pijn en jeuk) als de zichtbare huidafwijkingen vrijwel geheel waren verdwenen. De behandeling werd goed verdragen en er deden zich geen bijwerkingen voor.

Milman en Sørensen (2006) behandelden een 29-jarige man met sarcoïdose en aanmerkelijke vergroting van de perifere lymfklieren die onvoldoende verbetering vertoond op behandeling met glucocorticosteroiden en methotrexaat met infliximab (3 mg/kg i.v.). De patiënt kreeg vier infusen waarop de klinische toestand zich sterk verbeterde en de lymfklieren kleiner werden. Deze gunstige werking bleef zonder verdere behandeling tenminste twee jaar gehandhaafd.

Ahmed et al. (2007) beschreven een 57-jarige patiënt voorbijgaande polyartritis en acute nierinsufficiëntie die bleek te berusten op sarcoïdose met een geïsoleerde aantasting van het nierparenchym. Hoewel behandeling met hoge doseringen prednison (60 mg per dag) tot goede verbetering leidde bleek verlaging van de dosering recidieven te veroorzaken. Omdat de hoge dosering prednison ernstige bijwerkingen veroorzaakten (gewichtstoename, verergering van al bestaande hypertensie) werd behandeling met infliximab 3 mg/kg/maand i.v.) begonnen. Vervolgens kon zonder verdere recidieven de dosering van prednison worden verlaagd tot 10 mg/dag.

Conclusie

Therapieresistente sarcoïdose komt in Nederland voor bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners. Er is een vrij groot aantal gunstige berichten over de werkzaamheid van intraveneuze toediening van infliximab bij therapieresistente sarcoïdose uit open onderzoeken en casussen. In een gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd onderzoek wordt dit (voor een deel) bevestigd. Op grond van de tot nu toe bekende gegevens kan behandeling met infliximab van patiënten met therapieresistente sarcoïdose worden beschouwd als een ultimum refugium waarvan de toepassing bij deze beperkte groep patiënten die niet op andere wijze kan worden behandeld voldoende wetenschappelijk is onderbouwd. Er kan daarom worden gesproken van rationale farmacotherapie.

Literatuur

Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoyj NR. Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26:1346-1349.

Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;174:795-802.

Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-74.

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

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

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

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

Fouchier SM, Möller GM, van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Smeenk FWJM, Drent M. Succesvolle behandeling met infliximab van een patiënt met therapieresistente sarcoïdose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2446-2450.

Haley H, Cantrell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol* 2004;150:146-149.

Heffernan MP, Anadkat MJ. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to infliximab. *Arch Dermatol* 2005;141:910-911.

Hoitsma E. Faber CG, van santen-Hoeufft M, de Vries J, Reulen JPH, Drent M. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:73-77.

Milman N, Sørensen TB. [Treatment of severe sarcoidosis using TNF-alpha-inhibitor (infliximab)] [artikel in het Deens]. *Ugeskr Laeger* 2006;168:484-485.

Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor a inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:318-320.

Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, Knox KS. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003;124:2028-2031.

Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006;100:2053-2059.

Ulbricht KU, Stoll M, Bierwirth J, Witte T, Schmidt RE. Successful tumor necrosis factor a blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3542-3543.

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

Wirnsberger RM, de Vries J, Wouters EFM, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in the Netherlands. An epidemiological study. Neth J Med 1998;53:53-60.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 26 november 2007.