
Rapport mycofenolaatmofetil bij ernstige, therapieresistente myasthenia gravis

Vraagstelling

Het CVZ is door een zorgverzekeraar om advies gevraagd of mycofenolaatmofetil (Cellcept®) voor de behandeling van ernstige, therapieresistente myasthenia gravis voldoet aan de voorwaarden van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis is een neuromusculaire aandoening gekenmerkt door zwakte en snelle vermoeidheid van skeletspieren. De oorzaak is een verminderd aantal acetylcholine receptoren in de 'motorische eindplaat', dat wil zeggen de plaats van de neuromusculaire prikkeloverdracht, als gevolg van een auto-immuunaandoening waarbij antilichamen worden gevormd die specifiek gericht zijn tegen de acetylcholine receptor in de motorische eindplaat. Als gevolg hiervan neemt het aantal (functionerende) acetylcholine receptoren op drie verschillende manieren af: a. door versnelde omzetting van deze receptoren door 'cross linking' en toegenomen endocytose; b. door blokkering van de acetylcholine receptoren door deze antilichamen; en c. door beschadiging van de postsynaptische membraan door het antilichaam in samenwerking met complement.

De behandeling van myasthenia gravis bestaat uit acetylcholinesteraseremmers, immunosuppressiva, thymectomie en plasmaferese of intraveneuze toediening van immunoglobuline (Skeie et al., 2006).

Soms is langdurige toepassing van hoge doseringen prednison in combinatie met azathioprine nodig. Desondanks zijn er enkele patiënten die ondanks deze behandeling onvoldoende herstellen en ernstig invalide blijven. Er zijn thans enkele publicaties die wijzen op een gunstige werking van mycofenolaatmofetil bij deze 'uitbehandelde' patiënten.

Mycofenolaatmofetil

Mycofenolaatmofetil is een 'Prodrug' en wordt na absorptie in het bloed door plasma-esterasen snel omgezet in het werkzame mycofenolzuur. Mycofenolzuur remt selectief het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase, dat een belangrijke rol speelt in de 'de novo'-synthese van guanosidenucleotiden. De enzymremming is reversibel en niet-competitief. Het directe resultaat is een cytostatisch effect op vooral B- en T-lymfocyten.

Geregistreerde indicaties

Mycofenolaatmofetil (Cellcept®) kent de volgende geregistreerde indicaties:

CellCept wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

CFH-advies

Het huidige CFH-advies (Farmacotherapeutisch Kompas 2007, blz. 1104) 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.*

Nadere voorwaarden

De nadere voorwaarden voor de toepassing van mycofenolaatmofetil luiden als volgt (Farmacotherapeutisch Kompas 2007, blz. 1141):

28. *R-DNA-interferon, erythropoëtine en analoge, mycofenolaatmofetil en mycofenolzuur, glatirameer, anagrelide en levodopa/carbidopa, intestinale gel, anakinra.*

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 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.

Voorts heeft de CFH voor het geneesmiddel mycofenolaatmofetil de volgende ongeregistreerde indicaties beoordeeld op de in Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering gestelde voorwaarden onder 28 b. De volgende ongeregistreerde indicaties voldoen aan de gestelde voorwaarden:

- secundaire profylaxe na falen van eerdere immunosuppressieve therapie bij orgaantransplantatie;
- glomerulonefritis, niet (meer) reagerend op eerdere immunosuppressieve therapie of waar deze niet meer kan worden gebruikt;
- refractaire auto-immuunziekten, zoals ANCA geassocieerde vasculitis en gesystematiseerde lupus erythematosus.
- ernstig, therapieresistent constitutioneel eczeem.

De toepassing bij ernstige en therapieresistente myasthenia gravis betreft dus een niet-geregistreerde indicatie.

Er zijn daarom de volgende drie vragen aan de orde:

1. Hoeveel patiënten met myasthenia gravis hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met mycofenolaatmofetil aangewezen is?
2. Is de werkzaamheid van mycofenolaatmofetil bij de indicatie ernstige myasthenia gravis voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
3. Is behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

1. Hoeveel patiënten met myasthenia gravis hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met mycofenolaatmofetil aangewezen is?

Hoewel betrouwbare gegevens niet voorhanden zijn is dit aantal in Nederland, naar schatting van Nederlandse deskundigen, waarschijnlijk beperkt tot hooguit 20 patiënten per jaar.

2. Is de werkzaamheid van mycofenolaatmofetil bij de indicatie ernstige, therapieresistente myasthenia gravis voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Casussen, voorlopige onderzoeken, retrospectieve analyses

Een gunstige werking van mycofenolaatmofetil bij myasthenia gravis werd aanvankelijk beschreven in enkele casussen of kleine reeksen patiënten (Hauser et al., 1998; Mowzon et al., 2001; Schneider et al., 2001). Vervolgens verschenen publicaties over retrospectieve analyses en eerste voorlopige klinische onderzoeken (Chaudry et al., 2001; Ciafaloni et al., 2001; Meriggioli et al., 2003; Prakash et al., 2006).

Chaudry et al. (2001) gingen de werkzaamheid en veiligheid na van de toepassing van 2xdaags 1 g mycofenolaatmofetil bij 32 patiënten met myasthenia gravis. Twee en twintig van deze patiënten (63%) toonden verbetering op deze behandeling betreffende

hun functioneren of de mogelijkheid om de dosering van glucocorticosteroiden te verlagen. Ciafaloni et al. (2001) verrichtten een klein open oriënterend onderzoek naar de werkzaamheid van mycofenolaatmofetil bij 12 patiënten (van wie 11 een thymectomie hadden ondergaan) met myasthenia gravis die niet of onvoldoende verbetering vertoonden op behandeling met glucocorticosteroiden. Mycofenolaatmofetil werd toegediend in een dosering van tweemaal daags 1 g gedurende 6 maanden. Na 2 weken tot 2 maanden toonden 8 patiënten verbetering op grond van een kwantitatieve myasthenia gravis score, onderzoek van spierkracht, of vermindering van de dosering van glucocorticosteroiden.

Meriggioli et al. (2003) verrichtten een retrospectieve analyse van de gegevens van 85 patiënten die met 1 tot 3 g mycofenolaatmofetil per dag werden behandeld naast andere immunosuppressieve geneesmiddelen zoals glucocorticosteroiden, ciclosporine, azathioprine en/of methotrexaat. Remissie of grote verbetering kon worden vastgesteld bij 62 (73%) van deze patiënten. Objectieve verbetering trad na gemiddeld 10,7 weken op. De dosering van glucocorticosteroiden kon bij 23 patiënten met 50% of meer worden verlaagd. Van de 85 patiënten ondervond 27% bijwerkingen zoals misselijkheid, braken, diarree en infecties, maar in slechts 5 gevallen (6%) leidde dit tot uitval uit het onderzoek.

Prakash et al. (2006) berichtten over hun ervaring met mycofenolaatmofetil bij de behandeling van 5 patiënten met ernstige, therapieresistente myasthenia gravis die afhankelijk waren van hoge doseringen glucocorticosteroiden. Bij alle patiënten werd mycofenolaatmofetil toegevoegd aan de bestaande immunosuppressieve medicatie. Alle patiënten toonden een klinische relevante verbetering en crises waarvoor opname op een intensive care afdeling nodig was deden zich niet meer voor. Gedurende perioden van ongeveer 11 maanden tot 2 jaar traden geen belangrijke bijwerkingen van mycofenolaatmofetil op.

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken

Tot dusver is één betrekkelijk klein gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd. **Meriggioli et al. (2003)** onderzochten de therapeutische waarde van mycofenolaatmofetil bij 12 patiënten (leeftijd 18 – 80 jaar) met of zonder thymectomie die onvoldoende verbetering toonden op behandeling met prednison of ciclosporine. Gebruik van azathioprine was niet toegestaan. Gedurende de eerste maand van het onderzoek werd nagegaan of het ziektebeeld stabiel was met behulp van kwantitatieve myasthenia gravis scores. Vervolgens werden de patiënten gerandomiseerd naar behandeling met mycofenolaatmofetil (2dd 1 g) of placebo. Gedurende de volgende 5 maanden werd elke maand o.a. de kwantitatieve myasthenia gravis score vastgesteld en onderzoek verricht naar de spierkracht. 'Single Fiber EMG' werd voor de aanvang van het onderzoek en na vier maanden behandeling uitgevoerd. De primaire uitkomstparameter was de kwantitatieve myasthenia gravis score; de meting van de spierkracht, de titer van de anti-AChR antilichamen en de verandering van de grootte van de SFEMG waren secundaire uitkomstparameters. Uit de resultaten blijkt dat 14 patiënten werden gerandomiseerd en dat 11 patiënten (5 placebo, 6 mycofenolaatmofetil) het onderzoek voltooiden volgens protocol. De behandeling met mycofenolaatmofetil leidde tot grotere verbeteringen dan behandeling met placebo maar een statistisch significant verschil werd alleen waargenomen op de SFEMG (Meriggioli en Rowin, 2003). De kwantitatieve myasthenia gravis score toonde op behandeling met mycofenolaatmofetil een verbetering van 2,86 punten en op behandeling met placebo 0,29 punten. Voor meting van de spierkracht waren deze getallen 3,71 resp. -1,14; voor de titer van de anti-AChR antilichamen 1,1 resp. 0,1 nmol/L. en voor de SFEMG 15,37 resp. -4,02 μ s. Belangrijke bijwerkingen deden zich niet voor.

De onderzoekers concluderen dat deze gegevens weliswaar wijzen op een gunstig effect van behandeling met mycofenolaatmofetil maar dat meer en grootschaliger onderzoek nodig is om deze effecten te bevestigen, om de vereiste duur van de behandeling vast te stellen en om de optimale dosering van mycofenolaatmofetil voor deze indicatie vast te stellen.

Aanbevelingen, richtlijnen, overzichtsartikelen

Yuel en Massey (2005) komen op grond van de hierboven vermeldde gegevens tot het oordeel dat de werkzaamheid van mycofenolaatmofetil bevestiging in grotere klinische onderzoeken behoeft maar ook dat het op grond van zijn milde bijwerkingen op termijn ciclosporine kan vervangen als middel voor de behandeling van therapieresistente myasthenia gravis.

Skeie et al. (2006) publiceerden recent namens de European Federation of Neurological Societies (EFNS) richtlijnen voor de behandeling van auto-immuunziekten van de neuromusculaire prikkeloverdracht. Zij concluderen dat in enkele onderzoeken inclusief een klein dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek is aangetoond dat mycofenolaatmofetil werkzaam is bij de behandeling van patiënten met therapieresistente myasthenia gravis en ook als middel om de dagelijkse behoefte aan glucocorticosteroiden te verminderen. Zij bevelen aan om mycofenolaatmofetil toe te passen bij patiënten die resistent zijn tegen behandeling met azathioprine of dit immunosuppressivum niet verdragen.

Schneider-Gold et al. (2006) concluderen dat mycofenolaatmofetil waarschijnlijk een werkzaam immunosuppressivum is voor bepaalde patiënten met myasthenia gravis die onvoldoende verbetering tonen op behandeling met azathioprine of ciclosporine. Zij vermelden tevens dat er thans twee prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken lopen om de waarde van mycofenolaatmofetil nader vast te stellen.

Cahoon en Kockler (2006) concluderen dat mycofenolaatmofetil een veilig en mogelijk werkzaam immunosuppressivum is voor de behandeling van therapieresistente myasthenia gravis.

Ciafaloni (2005) geeft dezelfde conclusie en bevestigt dat er twee grote klinische onderzoeken onderweg zijn.

3. Is behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding mogelijk?

Hoewel verschillende geneesmiddelen zijn geregistreerd voor de behandeling van myasthenia gravis zoals pyridostigmine, neostigmine en distigmine, zijn deze middelen niet voor alle patiënten toereikend. Vaak is combinatie nodig met glucocorticosteroiden en andere immunosuppressiva maar zelfs dan is het resultaat van de behandeling niet altijd bevredigend. Er is daarom een groep patiënten die met de huidige gebruikelijke geneesmiddelen niet bevredigend kan worden behandeld.

Conclusie

Er is een kleine groep patiënten met myasthenia gravis die onvoldoende baat heeft bij de thans toegepaste geneesmiddelen. Op grond van de tot nu toe beschikbare gegevens, kan geconcludeerd worden dat gebruik van mycofenolaatmofetil bij patiënten met ernstige, therapieresistente myasthenia gravis gunstige resultaten op kan leveren. Dit houdt in dat mycofenolaatmofetil bij deze patiënten alleen in aanmerking komt indien andere immunosuppressiva zoals azathioprine en ciclosporine hebben gefaald.

Literatuur

Cahoon WD Jr, Kockler DR. Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. *Ann Pharmacother* 2006;40:295-298.

Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil and myasthenia gravis. *Lupus* 2005;14 suppl 1:s46-s49.

Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001;56:97-99.

Chaudry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DR. Mycophenolate mofetil – a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.

Durand F, Camdessanche JP, Jomir L, Antoine JC, Cathebras P. [Myasthenia in elderly patients] [Article in French] *Rev Med Interne* 2005;26:924-930.

Hauser RA, Malet AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology* 1998;51:912-913.

Juel VC, Massey JM. Autoimmune myasthenia gravis: recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:3-14.

Levin N, Mali A, Karussis D. Severe skin reaction related to mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:152-153.

Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, Rowin J, Tucker-Lipscomb B, Massey JM et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61:1438-1440.

Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. *Muscle Nerve* 2000;23:1287-1289.

Meriggioli MN, Rowin J. Single fiber EMG as an outcome measure in myasthenia gravis: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:382-385.

Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:494-499.

Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (Cell-Cept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001;185:119-122.

Prakash KM, Ratnagopal P, Puvendran K, Lo YL. Mycophenolate mofetil as an adjunctive immunosuppressive therapy in refractory myasthenia gravis: the Singapore experience. *J Clin Neurosci* 2006; Apr 3; Epub ahead of print.

Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2001;46:79-82.

Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological disease. *Muscle Nerve* 2006;34:284-292.

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006;13:691-699.

Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O'Neill BP. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 2005;65:639-641.

Juel VC, Massey JM. Autoimmune myasthenia gravis: recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr Treatm Options Neurol* 2005;7:3-14.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 12 februari 2007.