
Betreft : Etanercept bij therapieresistente polymyositis

Vraagstelling

Een zorgverzekeraar vraagt aan het CVZ om te beoordelen of toepassing van etanercept (Enbrel®) voor de indicatie therapieresistente polymyositis kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie. De documentatie betreffende deze indicatie voor etanercept is zeer beperkt.

Regelgeving

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

Betreffende de toepassing van etanercept bij therapie resistente polymyositis zijn twee vragen aan de orde:

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

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

Etanercept

Etanercept is een humaan Tumor Necrosis Factor-receptor p 75 Fc fusie-eiwit geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie. Tumornecrosefactor (TNF) is een belangrijk cytokine in het ontstekingsproces bij reumatoïde artritis. Etanercept bindt zich specifiek en met grote affiniteit aan TNF- α en lymfotoxine, waardoor de biologische werkingen van TNF worden geremd en een door TNF teweeggebrachte cellulaire reactie wordt voorkomen. Etanercept wordt subcutaan toegediend.

Polymyositis

Polymyositis is net als de verwante aandoening dermatomyositis een idiopathische ontstekingsziekte van de spieren. Polymyositis vooral een aandoening van volwassenen en komt naar schatting voor bij minder dan 1 op de 100.000 mensen. De belangrijkste symptomen zijn een progressieve en symmetrische spierzwakte. Daarnaast komen koorts, malaise, gewichtsverlies, gewrichtspijn en het fenomeen van Raynaud voor. Als complicatie kan een interstitiële pneumonitis optreden. Onbehandeld treedt in de loop van weken tot maanden een progressieve en invaliderende spierzwakte op. Polymyositis kan op zichzelf aanwezig zijn zonder andere ziekteverschijnselen maar ook in samenhang met systemische auto-immuun- of bindweefselziekten of met virale of bacteriële infecties. Enkele geneesmiddelen (vooral penicillamine en zidovudine) kunnen een ontstekingsziekte van de spieren veroorzaken die veel gelijkens vertoont met polymyositis (Dalakas, 2001).

De oorzaak van polymyositis is niet goed bekend maar er zijn aanwijzingen dat tumornecrosefactor- α een belangrijke rol speelt in het ontstekingsproces (Efthimiou, 2006).

De behandeling van polymyositis bestaat doorgaans allereerst uit de toediening van glucocorticosteroiden, vooral prednison. Indien hiermee onvoldoende verbetering wordt verkregen of onaanvaardbare bijwerkingen optreden, stelt men behandeling in met andere immuunsuppressiva zoals azathioprine, methotrexaat en cyclofosfamide (Choy et al., 2005; Grogan en Katz, 2004). In sommige gevallen is infliximab toegepast met goed resultaat (Hengstman et al., 2003; Selva-O'Callaghan et al., 2004; Anandacoomarasam et al., 2005).

Komt therapieresistente polymyositis in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

De schattingen voor de incidentie van polymyositis/dermatomyositis lopen uiteen van 7,6 per miljoen inwoners in Zweden (**Weitof, 1997**), 5,5 per miljoen inwoners in Pennsylvania in de Verenigde Staten (**Oddis et al., 1990**) tot 2,18 per miljoen in Israël (**Benbassat et al., 1980**). Het gaat hier om de diagnoses polymyositis en dermatomyositis samen, de incidentie van polymyositis ligt dus lager dan de genoemde getallen. Tevens is het van belang in aanmerking te nemen dat de onderhavige vraag de incidentie van therapieresistente polymyositis betreft. Deze vorm komt voor bij een (klein) deel van de patiënten met polymyositis. Een en ander betekent dat de incidentie van therapieresistente polymyositis in Nederland lager is dan 1 op de 150.000 inwoners en dat therapieresistente polymyositis in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners.

Is de toepassing van etanercept bij patiënten met therapieresistente polymyositis een rationele farmacotherapie?

Er zijn slechts weinig gegevens voorhanden betreffende de toepassing van etanercept bij therapieresistente polymyositis. De beschikbare gegevens zijn één reeks patiënten en één casus. Deze worden hieronder kort samengevat.

Efthimiou et al. (2006) verrichtten een retrospectieve analyse van acht patiënten met dermatomyositis of polymyositis die onvoldoende baat hadden bij behandeling met glucocorticosteroiden en andere immuunsuppressiva en werden behandeld met anti-TNF- α -stoffen in de periode 1998-2004. Vijf (drie vrouwen en twee mannen) van deze acht patiënten hadden een polymyositis. Behandeling met glucocorticosteroiden (oraal en intraveneus), intraveneuze toediening van immuunglobuline G, en immuunsuppressiva (methotrexaat, azathioprine, mycofenolaatmofetil, leflunomide) leidde niet tot voldoende verbetering. Terwijl de bestaande behandeling werd voortgezet kregen deze vijf patiënten met polymyositis etanercept toegediend (25 mg s.c. tweemaal per week). Vier van hen toonden een verbetering van de spierkracht en een afname van de vermoeidheid terwijl de vijfde geen baat had van deze behandeling. Deze resultaten wijzen erop dat toepassing van etanercept bij therapieresistente polymyositis tot verbetering kan leiden. Terzijde zij vermeld dat één patiënt met dermatomyositis die ook werd behandeld met etanercept (de anderen kregen infliximab) daarvan eveneens baat ondervond.

Sprott et al. (2004) berichtten over een 50-jarige vrouw met polymyositis die aanvankelijk een goede verbetering vertoonde op behandeling met 50 mg prednison per dag in combinatie met 12,5 mg methotrexaat i.m. per week. Verlaging van de dosering van prednison tot 30 mg per dag leidde opnieuw tot spierzwakte en in verband met verhoging van de concentratie van creatinine kon de behandeling met methotrexaat niet worden voortgezet. Behandeling met immuunglobuline (2 g/kg i.v.) leidde niet tot verbetering. Vervolgens werd behandeling met etanercept (25 mg s.c. tweemaal per week) ingesteld met een snelle verbetering van de spierkracht als resultaat. De dagelijkse dosering van prednison kon worden verlaagd en uiteindelijk geheel worden gestaakt.

Ter informatie wordt ook het onderzoek van **Iannone et al. (2006)** vermeld. Zij behandelden vijf patiënten met *dermatomyositis* die onvoldoende verbetering toonden op behandeling met glucocorticosteroiden en cytotoxische immunosuppressiva, met etanercept (25 mg s.c. tweemaal per week gedurende tenminste drie maanden). Alle vijf patiënten kregen een exacerbatie van hun ziekte met toename van de spierzwakte, verhoging van de concentraties van 'spierenzymen' en onveranderde huiduitslag. Hierop werd de behandeling met etanercept gestaakt en na het begin van de behandeling met methotrexaat en azathioprine trad bij alle patiënten een verbetering op.

Conclusie

Therapieresistente polymyositis komt in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Er zijn slechts enkele gegevens beschikbaar betreffende de toepassing van etanercept bij therapieresistente polymyositis: een retrospectieve analyse van de gegevens van vijf patiënten die werden behandeld met etanercept van wie vier een verbetering toonden, en een casus van een patiënt die eveneens een verbetering liet zien. Hoewel de toepassing van anti-TNF-a-stoffen past bij de huidige opvattingen over het ontstaan van de symptomen van polymyositis, zijn de beschikbare gegevens te beperkt om te concluderen dat de toepassing van etanercept bij therapieresistente polymyositis een rationele farmacotherapie is.

Literatuur

Anandacoomarasamy A, Howe G, Manolios N. advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatol* 2005;44:562.

Benbassat J, Geffel D, Zlotnick A. Epidemiology of polymyositis-dermatomyositis in Israel, 1960-76. *Isr J Med Sci* 1980;16:197-200.

Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst rev* 2005 Jul 20;(3):CD003643.

Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. In: Harrison's Principles of internal medicine (Braunwald E et al., eds). McGraw-Hill, New York 2001.

Efthimiou P. Tumor necrosis factor- α in inflammatory myopathies: pathophysiology and therapeutic implications. *Sem Arthr Rheum* 2006;36:168-172.

Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1233-1236.

Grogan PM, Katz JS. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6:155-161.

Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, van Engelen BG. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumour-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003;50:10-15.

Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990;17:1329-1334.

Selva-O'Callaghan A, Martínez-Costa X, Solans-Laqué R, Mauri M, Capdevila JA, Vilardell-Tarrés M. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cytoidea intestinalis treated with infliximab. *Rheumatol* 2004;3:1196-1197.

Sprott H, Glatzel M, Michel BA. Treatment of myositis with etanercept (Enbrel®), a recombinant human soluble fusion protein of TNF- α type II receptor and IgG1. *Rheumatol* 2004;43:524-526.

Weitof T. Occurrence of polymyositis in the county of Gävleborg, Sweden. *Scand J Rheumatol* 1997;26:104-106.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 28 januari 2008