

1. Vraagstelling

De Centrale raad voor Beroep heeft het CVZ verzocht om te beoordelen of van het geneesmiddel adalimumab (Humira®) effectiviteit mag worden aangenomen bij de behandeling van hidradenitis suppurativa. Het gaat hier om de voor adalimumab niet geregistreerde indicatie ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa.

2. Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa is een chronische, veretterende ontsteking van de follikels. Deze aandoening komt meestal voor in de oksels en liezen, minder vaak zijn andere gebieden betrokken zoals de regio pubica, het peri-anogenitale gebied, de nates, submammair, nek, borst, rug, flank en navel. Het verloop is doorgaans chronisch. Terwijl bestaande abcessen genezen ontstaan alweer nieuwe abcessen. Soms gaan zij gepaard met koorts en malaise. Patiënten hebben vaak pijn en ervaren hinder door littekenvorming, pussige afscheiding en geur van de laesies. Hidradenitis suppurativa gaat gepaard met een belangrijke vermindering van de kwaliteit van leven (**Shah**, 2005; **Wolkenstein** et al, 2007).

Naast algemene (zoals hormonale), zijn waarschijnlijk vooral plaatselijke factoren van belang bij het ontstaan van hidradenitis suppurativa, zoals hyperhidrosis gevolgd door maceratie, gebruik van irriterende deodorants en scheren van de betreffende gebieden van de huid. Na het 50^{ste} jaar treedt vaak genezing op.

Klinisch worden drie stadia van hidradenitis suppurativa onderscheiden (**Lam**, 2007):

- I. In het eerste stadium is er sprake van solitaire furunkels en nodulaire, nog niet ontstoken laesies. Er is minimale pijn en er zijn geen abcessen.
- II. In het tweede stadium zijn er multipele recidiverende furunkels met matige pijn, tevens zijn sinussen en pussende abcessen aanwezig en littekenvormige veranderingen tussen de afzonderlijke laesies.
- III. In het derde en meest ernstige stadium domineren diffuse abcessen op multiple plaatsen, littekens en sinussen, waarbij ook chronische ontsteking en pussige afscheiding optreden.

De behandeling is afhankelijk van het ziektestadium. Initiële maatregelen zijn conservatief, zoals het toepassen van zeer zorgvuldige hygiëne (gebruik van germicide zeep) en het beperken van risicofactoren als roken, overgewicht en irritatie van de aangedane gebieden. Medicamenteuze behandeling bestaat uit lokale toepassing van clindamycine of een onderhoudsbehandeling met systemische antibiotica (tetracycline, doxycycline, minocycline, clindamycine, rifampicine). Zonodig kan hormonale anticonceptie toegepast worden met anti-androgenen. Immunosuppressieve therapie wordt gegeven met plaatselijke corticosteroidinjecties of met systemische corticosteroiden. Verder kan overgegaan worden tot chirurgische excisie van het aangedane gebied met genezing ad secundam. In de literatuur wordt verder melding gemaakt van behandeling van hidradenitis suppurativa met onder andere biologicals, dapson, finasteride, cryotherapie of methotrexaat.

Het doel van de behandeling is om bestaande laesies te genezen en het ontstaan van nieuwe laesies te voorkomen. Omdat bestaande laesies vaak gepaard gaan met littekenvorming, zou de nadruk van de behandeling moeten liggen op de preventie van nieuwe laesies, waarbij idealiter ook regressie optreedt van bestaande secundaire veranderingen zoals littekens en sinussen.

Hidradenitis suppurativa komt betrekkelijk vaak voor bij patiënten met o.a. acanthosis nigrans, bepaalde vormen van arthritis, de ziekte van Crohn en het syndroom van Sjögren. Bij langdurige ontstekingen kan amyloidosis en plaveiselcelcarcinoom ontstaan.

3. Adalimumab

Adalimumab is gericht tegen tumor-necrose-factor-alfa (TNF- α), een belangrijk cytokine in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. Uit in vitro onderzoek is gebleken dat de productie van TNF- α verhoogd is in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis. Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische functie door de interactie met p55 en p75 celoppervlak TNF-receptoren te blokkeren.

De geregistreerde indicaties voor adalimumab zijn:

- Behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen waarbij de respons op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) inclusief methotrexaat ontoereikend is gebleken.
- Behandeling van ernstige actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Voor maximale werkzaamheid adalimumab in combinatie met methotrexaat gebruiken. Indien dit niet mogelijk of wenselijk is kan adalimumab als monotherapie worden toegepast.
- Behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere DMARD-therapie onvoldoende is gebleken.
- Behandeling van ernstige spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was.
- Behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij volwassenen met onvoldoende respons op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroid en/of immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling bij voorkeur geven in combinatie met corticosteroiden; tenzij corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer doorgaan met de behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is.

De toepassing van adalimumab bij hidradenitis suppurativa betreft dus een niet-geregistreerde indicatie.

4. Beoordeling werkzaamheid/effectiviteit van adalimumab bij hidradenitis suppurativa

Hierbij zijn de volgende drie vragen aan de orde:

- a) Hoeveel patiënten met hidradenitis suppurativa hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met adalimumab is aangewezen?
- b) Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie hidradenitis suppurativa voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
- c) Is behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apothekbereiding mogelijk?

Hieronder worden deze vragen, voor zover mogelijk, beantwoord.

4a. Hoeveel patiënten met hidradenitis suppurativa hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met adalimumab is aangewezen?

Er zijn weinig gegevens over de epidemiologie van hidradenitis suppurativa voorhanden. Jemec et al. (1996) schatten de puntprevalentie op 4,1% (95% betrouwbaarheidsinterval 3,0 – 6,0) en de éénjaars prevalentie op 1,0% (0,4 – 2,2) (Jemec et al., 1996). Niet goed bekend is hoeveel van deze patiënten uiteindelijk een zodanig ernstige vorm hebben dat zij in aanmerking zouden komen voor behandeling met adalimumab. Gelet op het geringe aantal gepubliceerde casussen wordt aangenomen dat het aantal in aanmerking komende patiënten met een ernstige vorm vermoedelijk zeer gering is.

4b. Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie hidradenitis suppurativa voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Er is een literatuuronderzoek verricht in Medline en Embase met als zoektermen 'hidradenitis suppurativa' en 'adalimumab'. Dit leverde twee publicaties op.

Moul en Kormann (2006) berichten over een casus van een 67-jarige patiënt met ernstige hidradenitis suppurativa sinds 20 jaar die zij uiteindelijk behandelden met adalimumab (40 mg s.c. om de week). Reeds na de eerste injectie trad verbetering op van de uitvloed van pus. Na 4 maanden behandeling was deze purulente uitvloed geheel verdwenen en waren ook de ontstekingsverschijnselen verdwenen.

Scheinfeld (2006) behandelde een 41-jarige patiënt met ernstige overgewicht, seronegatieve artritis en therapieresistente hidradenitis suppurativa met adalimumab (40 mg s.c. om de week). Na één maand behandeling was verslechtering opgetreden. Dit was reden om de dosering te verhogen tot 40 mg per week. In de volgende maanden namen de pijn en zwelling af. Nadat door de verzekering deze behandeling niet meer werd vergoed en de toediening van adalimumab werd gestaakt, keerden de pijn en zwelling weer terug.

4c. Is behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding mogelijk?

Er zijn geen geneesmiddelen specifiek voor de behandeling van hidradenitis suppurativa in Nederland geregistreerd en er zijn geen rationele apotheekbereidingen voor deze aandoening bekend.

5. Conclusie

Over toepassing van adalimumab bij ernstige hidradenitis suppurativa zijn twee publicaties verschenen over in totaal twee patiënten. Bij beide patiënten wordt verbetering waargenomen. Er is echter geen gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek verricht. Er zijn dus te weinig aanwijzingen voor werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa. Op grond van deze gegevens luidt de conclusie dat de toepassing van adalimumab bij deze ongeregistreerde indicatie (ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa) voorsnog niet kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

6. Literatuur

Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. J Am Acad Dermatol 1996;35:191-4.

Lam J, Krakowski AC, Friedlander SF. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): management of a recalcitrant disease. Pediatr Dermatol. 2007;24(5):465-73.

Moul DK, Korman NJ. The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. Arch Dermatol 2006;142:1110-1112.

Scheinfeld N. Treatment of coincident seronegative arthritis and hidradenitis suppurativa with adalimumab. J Am Acad Dermatol 2006;55:163-164.

Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. Am Fam Physician 2005;72:1547-52.

Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K et al. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. J Am Acad Dermatol 2007;56:621-3.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 25 februari 2008.