

## 1. Vraagstelling

De Centrale raad voor Beroep heeft het CVZ verzocht om te beoordelen of van het geneesmiddel etanercept (Enbrel®) effectiviteit mag worden aangenomen bij de behandeling van hidradenitis suppurativa. Het gaat hier om de voor etanercept 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.<sup>(1,2)</sup>

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<sup>ste</sup> jaar treedt vaak genezing op.

Klinisch worden drie stadia van hidradenitis suppurativa onderscheiden:<sup>(3)</sup>

- 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 kunnen amyloidosis en plaveiselcelcarcinoom ontstaan.

### 3. Etanercept

Etanercept is een humaan Tumor Necrosis Factor-receptor p 75 Fc fusie-eiwit geproduceerd met recombinant DNA-technologie. Tumor Necrosis Factor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces bij reumatoïde artritis. Etanercept bindt zich specifiek en met grote affiniteit aan TNF- $\alpha$  en lymfotoxine, waardoor de biologische activiteit van TNF wordt geremd en een door TNF gemedieerde cellulaire respons wordt voorkomen.

De geregistreerde indicaties voor etanercept zijn:

- Behandeling van actieve reumatoïde artritis bij volwassenen in combinatie met methotrexaat indien de respons op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's), waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd) ontoereikend is gebleken. Bij intolerantie voor methotrexaat of indien verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren, kan etanercept als monotherapie worden toegepast.
- Behandeling van ernstige actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.
- Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten van 4-17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat.
- Behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere DMARD-therapie onvoldoende is gebleken.
- Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA.
- Behandeling van ernstige spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was.

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

### 4. Beoordeling werkzaamheid/effectiviteit van etanercept 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 etanercept is aangewezen?
- b) Is de werkzaamheid van etanercept 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 etanercept 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 eenjaars prevalentie op 1,0% (0,4 – 2,2).<sup>(4)</sup> Niet goed bekend is hoeveel van deze patiënten uiteindelijk een zodanig ernstige vorm hebben dat zij in aanmerking zouden komen voor behandeling met etanercept. 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 etanercept bij de indicatie hidradenitis suppurativa voldoende wetenschappelijk onderbouwd?**

Er is een literatuuronderzoek verricht in Medline en Embase (dd. 1 feb. 2008) met als zoektermen 'hidradenitis suppurativa' en 'etanercept'. Na uitsluiting van twee overzichtsartikelen leverde dit drie publicaties op.

**Giamarellou-Bourboulis** ea. onderzochten in een 24 weken durende, open, fase 2 studie de veiligheid en werkzaamheid van etanercept bij tien patiënten met ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa.<sup>(5)</sup> Alle patiënten werden 12 weken behandeld met etanercept. Patiënten met comorbiditeit als reumatoïde artritis of inflammatoire darmziekten waren uitgesloten van deelname. Comedicatie was niet toegestaan tijdens het onderzoek. Uitkomstmaten waren een verbetering van >30 en >50% in ziekteactiviteit en ernst van de aandoening ten opzichte van de uitgangssituatie. Bij ieder bezoek (in week 0, 4, 8, 12 en 24) werden de patiënten geëvalueerd door onafhankelijke twee artsen, die niet geïnformeerd waren over de studie. Zij bepaalden de ernst van de laesies volgens het scoringssysteem van Sartorius. Ook gaven de patiënten zelf de ernst van hun aandoening aan op een visueel analoge schaal (VAS) en werd bij elk bezoek het aantal laesies vastgesteld.

Meer dan 50% verbetering trad na 12 weken op bij 6 patiënten en na 24 weken bij 7 patiënten. Alle patiënten meldden na 4 weken een afname van lokale pijn. Na staken van de etanerceptbehandeling trad bij 8 van de 10 patiënten binnen 4 tot 8 weken opnieuw pusafscheiding op in de aangedane gebieden.

**Henderson** beschrijft de casus van een 24-jarige vrouw met een sinds het 12<sup>e</sup> jaar optredende hidradenitis suppurativa.<sup>(6)</sup> Na verwijzing naar de afdeling dermatologie werd een behandeling gestart met minocycline en lokale antibiotica. Dit gaf slechts een minimale verandering na 12 weken, terwijl in de oksels nieuwe abscessen bleven ontstaan. Voor deze abscessen was incisie en drainage noodzakelijk, tevens werden intralaesionale corticosteroidinjecties gegeven. Dit leidde niet tot enige verbetering van betekenis en drie maanden later werd behandeling met etanercept (50 mg s.c. per week ingesteld naast de toepassing van antibiotica (systemisch en plaatselijk). Na een maand trad verbetering op; er ontwikkelden zich geen nieuwe abscessen. Een poging om de antibiotica te staken leidde tot een nieuw abces; de behandeling met antibiotica (minocycline 100 mg/dag en clincamycine oplossing 1% plaatselijk) werd hervat. Opnieuw trad verbetering op die gedurende 10 maanden aanwezig bleef totdat de toediening van etanercept in verband met een verzekeringskwestie moest worden gestaakt. Er trad een recidief op dat na hervatting van de toepassing van etanercept weer onder controle kon worden gebracht. Aldus is patiënte opnieuw gedurende zes maanden vrij van klachten gebleven.

**Cusack** ea. verrichtten een open, niet gerandomiseerd onderzoek naar de werkzaamheid van etanercept bij zes patiënten met ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa.<sup>(7)</sup> Inclusiecriteria waren ernstige (Hurley stadium 2 of hoger), chronische hidradenitis suppurativa, niet reagerend op ten minste twee conventionele behandelingen. Patiënten met (een anamnese van) tuberculose of maligniteit werden uitgesloten. Alle patiënten kregen tweemaal per week 25 mg etanercept s.c. toegediend. Voor de aanvang van de behandeling stelden zij zelf de toestand van hun hidradenitis suppurativa vast en vulden zij de "Dermatology Life Quality Index" (DLQI) vragenlijst in. Hierin wordt de impact van de huidziekte op zes verschillende domeinen gescoord, met een minimum van 0 (geen beperking) en een maximum van 30. Twee patiënten vulden de scorelijst opnieuw in na 12 weken behandeling en de overige vier na 24 weken. Er bleek een belangrijke vermindering (61% na 24 weken) van de zelf vastgestelde ziekteactiviteit te zijn, een daling van de DLQI (64% na 24 weken) en een vermindering van het aantal recidieven. Belangrijke bijwerkingen deden zich niet voor. Alle patiënten waren van mening dat dit de meest werkzame vorm van behandeling was die zij tot dusver hadden gekregen.

Tabel 1: Studies en case reports van behandeling met etanercept bij hidradenitis suppurativa

Auteur	Type studie	n	Behandeling	Resultaten
Giamarellou-Bourboulis	open fase 2	10	etanercept 50 mg s.c., 1x/week	>50% verbetering na 24 weken bij 70%; afname pijn bij alle patiënten na 4 weken.
Henderson	case report	1	etanercept 50 mg s.c., 1x/week minocycline 100 mg/dag oraal clindamycine 1% lokaal	verbetering binnen 1 maand en gedurende 10 maanden ziektevrij; opvlammingen na staken antibiotica of etanercept; daarna 6 maanden ziektevrij
Cusack	open (health related quality of life)	6	etanercept 25 mg s.c., 2x/week	64% reductie DLQI; 61% afname van ziekte-activiteit; afname aantal recidieven.

#### 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 etanercept bij ernstige hidradenitis suppurativa zijn drie publicaties verschenen over in totaal 17 patiënten. Bij de meerderheid van de patiënten wordt verbetering waargenomen. Er is echter geen gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek verricht. Er zijn dus aanwijzingen voor werkzaamheid van etanercept bij de indicatie ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa (met of zonder M. Crohn).<sup>(8)</sup>

Op grond van deze gegevens luidt de conclusie dat etanercept bij deze ongeregistreerde indicatie (ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa) kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

### 6. Literatuur

1. Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. Am Fam Physician 2005;72:1547-52.
2. 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.
3. Lam J, Krakowski AC, Friedlander SF. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): management of a recalcitrant disease. Pediatr Dermatol 2007;24:465-73.
4. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. J Am Acad Dermatol 1996;35:191-4.
5. Giamarellou-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2007;
6. Henderson RLJ. Case reports: treatment of atypical hidradenitis suppurativa with the tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein etanercept. J Drugs Dermatol 2006;5:1010-1.
7. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2006;154:726-9.
8. Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). Inleiding in evidence-based medicine, 2<sup>e</sup> dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 25 februari 2008