



www.printo.it/pediatric-rheumatology/BE_FM/intro

Systemische Lupus Erythematoses

Versie 2016

2. DIAGNOSE EN THERAPIE

2.1 Hoe wordt het gediagnosticeerd?

De diagnose van SLE wordt gesteld op basis van een combinatie van symptomen (zoals pijn), ziekteverschijnselen (zoals koorts) en onderzoeksresultaten van bloed en urine, en nadat elke andere ziekte is uitgesloten. Niet alle symptomen en ziekteverschijnselen zijn altijd aanwezig en daarom is het moeilijk om snel de diagnose SLE te stellen. Om SLE te onderscheiden van andere ziekten, hebben artsen van de 'American College of Rheumatology' een lijst van 11 criteria opgesteld die, in combinatie, wijzen op SLE.

Deze criteria zijn enkele van de meest voorkomende symptomen/afwijkingen die gezien worden bij SLE-patiënten. Om de formele diagnose SLE te stellen, dient de patiënt ten minste aan 4 van deze 11 kenmerken te voldoen vanaf het begin van de ziekte. Ervaren artsen kunnen de diagnose echter ook stellen indien minder dan 4 kenmerken aanwezig zijn. De criteria zijn:

De vlindervormige uitslag

Dit is een rode huiduitslag over de wangen en de brug van de neus.

Gevoeligheid

Lichtgevoeligheid is een buitensporige reactie van de huid op zonlicht. De door kleding bedekte huid wordt hierbij vaak niet aangetast.

Discoïde lupus

Dit is een schilferende, verdikte, muntvormige uitslag op het gezicht, de hoofdhuid, oren, borst of armen. Als deze uitslag verdwijnt, blijft vaak

een litteken over. De muntvormige uitslag komt vaker voor bij zwarte kinderen dan bij andere rassen.

Zweertjes op de slijmvliezen (ulcers of aften)

Dit zijn kleine zweertjes die in de mond of neus voorkomen. Gewoonlijk zijn ze pijnloos, maar neuszweertjes kunnen neusbloedingen veroorzaken.

Artritis

Artritis komt voor bij de meeste kinderen met SLE. Het veroorzaakt pijnlijke en gezwollen gewrichten van de handen, polsen, ellebogen, knieën en andere gewrichten in de armen en benen. De pijn kan zich verplaatsen, wat betekent dat het van het ene naar het andere gewricht gaat en het kan ook in hetzelfde gewricht aan beide kanten van het lichaam optreden. Artritis leidt bij SLE meestal niet tot blijvende veranderingen (misvormingen).

Pleuritis

Pleuritis is de ontsteking van het borstvlies, de bekleding van de longen, terwijl pericarditis een ontsteking is van het hartzakje (pericard), het vlies rond het hart. Ontsteking van deze tere weefsels kan een ophoping van vocht rond het hart en de longen veroorzaken. Pleuritis veroorzaakt een specifiek soort pijn op de borst die erger wordt bij het ademen.

Aantasting van de nieren

Aantasting van de nieren komt voor bij bijna alle kinderen met SLE, in gradaties van heel mild tot heel ernstig. Meestal is het in het begin asymptomatisch en wordt het slechts opgemerkt door urine- en bloedonderzoek met nazicht van nierfunctie. Bij kinderen met een aanzienlijke nierbeschadiging kan er eiwit en/of bloed in de urine aanwezig zijn en ze kunnen opgezwollen voeten en benen hebben.

Centraal zenuwstelsel

Aantasting van het centraal zenuwstelsel omvat hoofdpijn, toevallen en neuropsychiatrische kenmerken zoals concentratie- en geheugenproblemen, stemmingswisselingen, depressie en psychose (een ernstige psychische aandoening waarbij het denken en het gedrag gestoord zijn).

Afwijkingen van de bloedcellen

Deze afwijkingen worden veroorzaakt door auto-antilichamen die de bloedcellen aanvallen. Het afbraakproces van rode bloedcellen (die zuurstof van de longen naar andere delen van het lichaam brengen) wordt hemolyse genoemd en kan hemolytische anemie (bloedarmoede) veroorzaken. Deze afbraak kan zowel langzaam en mild verlopen als heel snel gaan en een noodsituatie veroorzaken.

Afname van het aantal witte bloedcellen wordt leukopenie genoemd en is bij SLE meestal niet gevaarlijk.

Afname van het aantal bloedplaatjes wordt trombocytopenie genoemd. Kinderen met een verminderd aantal bloedplaatjes kunnen last hebben van blauwe plekken op de huid en van bloedingen in verschillende delen van het lichaam, zoals in het spijsverteringskanaal, de urinewegen, de baarmoeder of de hersenen.

Immuunaandoeningen

Deze afwijkingen verwijzen naar de in het bloed aangetoonde auto-antilichamen die wijzen op SLE:

- a) aanwezigheid van anti-fosfolipide antilichamen (bijlage 1);
- b) anti-dubbelstrengs-DNA-antilichamen (auto-antilichamen die het eigen genetisch materiaal in de cellen aantasten). Deze worden vooral bij SLE gevonden. Deze test wordt vaak herhaald, omdat de hoeveelheid antistoffen tegen het dubbelstrengs-DNA hoger schijnt te worden als de SLE actief is. Deze test kan de arts helpen om de mate van ziekteactiviteit vast te stellen.
- c) anti-Sm-antilichamen zijn genoemd naar de eerste patiënt in wiens bloed ze zijn aangetoond (mevrouw Smith). Deze auto-antilichamen worden bijna uitsluitend bij SLE-patiënten gevonden en helpen vaak om de diagnose te bevestigen.

Anti-nucleaire antilichamen (ANA)

Deze auto-antilichamen zijn gericht tegen de celkernen. Zij worden in het bloed van bijna elke SLE-patiënt gevonden. Een positieve ANA-test is echter op zich geen bewijs voor het bestaan van SLE, aangezien de test ook positief kan zijn bij andere ziekten en zelfs zwakpositief kan zijn bij ongeveer 5 procent van de gezonde kinderen.

2.2 Hoe belangrijk zijn de tests?

Laboratoriumonderzoek kan helpen om de diagnose SLE te stellen en aantonen welke inwendige organen eventueel aangetast zijn. Regelmatige bloed- en urineonderzoeken zijn belangrijk om de activiteit en de ernst van de ziekte te controleren en om vast te stellen hoe goed de geneesmiddelen worden verdragen. Er zijn verschillende laboratoriumonderzoeken die kunnen helpen bij het stellen van de diagnose SLE, bij het bepalen van de voor te schrijven medicatie en om te bepalen welke al voorgeschreven medicaties goed werken om de SLE-ontsteking onder controle te houden.

Klinische routineonderzoeken: deze tonen de aanwezigheid aan van een actieve systemische aandoening, waarbij meerdere organen zijn aangetast. De bezinkingsnelheid (ESR) en C-reactieve proteïne (CRP) zijn beiden verhoogd bij een ontsteking. CRP kan normaal zijn bij SLE, terwijl ESR verhoogd is. Een toegenomen CRP kan wijzen op een extra infectieuze complicatie. Een volledig bloedbeeld kan zowel bloedarmoede als een laag aantal bloedplaatjes en/of witte bloedcellen aantonen. Serum proteïne elektroforese kan een verhoogd gammaglobulinegehalte (toegenomen productie van ontstekingsactiviteit en van auto-antilichamen) aantonen. Albumine: lage niveaus kunnen wijzen op aantasting van de nieren. Routine chemische testen kunnen aantasting van de nieren aantonen (verhoogd gehalte in het bloedserum van ureum en creatinine, veranderingen in elektrolytconcentraties), afwijkingen van de leverfunctie onderzoeken en een verhoogde gehalte aan spierenzymen tonen, als de spieren zijn aangetast. Leverfunctie- en spierenzymonderzoeken: als de spieren en/of lever aangetast zijn, zullen de gehalten van deze enzymen verhoogd zijn. Urineonderzoek is erg belangrijk bij de diagnose van SLE en tijdens de follow-up om te kunnen vaststellen of de nieren zijn aangetast. Door urineonderzoek kunnen verschillende tekenen van nierontsteking opgespoord worden, zoals rode bloedcellen of de aanwezigheid van een te hoog gehalte aan proteïnen. Soms wordt aan kinderen met SLE gevraagd de urine gedurende 24 uur te verzamelen. Op die manier kan vroegtijdig een aantasting van de nieren worden opgespoord. Complementgehalten - complementproteïnen maken deel uit van het natuurlijke immuunsysteem. Bepaalde complementeiwitten (C3 en C4) kunnen verbruikt worden bij immunoreacties en lage niveaus van deze proteïnen duiden op de aanwezigheid van een actieve

ziekte, vooral van een nieraandoening. Vele andere tests zijn nu beschikbaar om de kijken naar de effecten van SLE in de verschillende delen van het lichaam. Een nierbiopsie (het verwijderen van een klein stukje weefsel) wordt vaak uitgevoerd, als de nier aangetast is. Een nierbiopsie levert waardevolle informatie op over het type, de ernst en de duur van de beschadigingen door SLE en is zeer nuttig bij het bepalen van de juiste behandeling. Een huidbiopsie kan nuttig zijn om de diagnose te stellen van huidvasculitis, discoïde lupus of om de aard van verschillende soorten huiduitslag van een persoon met SLE te bepalen. Andere onderzoeken zijn röntgenfoto's van de borst (hart en longen), echocardiogram, elektrocardiogram (ecg) van het hart, longfuncties, elektro-encefalografie (EEG), magnetische resonantie (MR) of andere hersenscans en mogelijk verschillende weefsel biopsieën.

2.3 Kan het behandeld/genezen worden?

Op dit moment is er geen specifieke medicatie om SLE te genezen. De behandeling van SLE helpt om de symptomen onder controle te houden en om complicaties van de ziekte, zoals permanente schade aan organen en weefsels, te voorkomen. Als SLE net gediagnosticeerd wordt, is de ziekte vaak erg actief. In deze fase kunnen hoge doseringen van bepaalde medicaties nodig zijn om de ziekte onder controle te houden en orgaanbeschadigingen te voorkomen. Bij vele kinderen flakkert de SLE door de behandeling niet meer op en kan de ziekte in remissie gaan, waarbij weinig of geen behandeling meer nodig is.

2.4 Wat zijn de belangrijkste behandelingen?

Er zijn geen goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van SLE bij kinderen. De meeste symptomen van SLE worden veroorzaakt door ontstekingen en daarom is de behandeling gericht op het verminderen van de ontsteking. Vijf groepen geneesmiddelen worden bijna overal gebruikt om kinderen met SLE te behandelen:

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

NSAID's zoals ibuprofen of naproxen worden gebruikt om te pijn van de artritis tegen te gaan. Zij worden gewoonlijk slechts voor een korte tijd voorgeschreven, met daarbij de instructie de dosis af te bouwen

naarmate de artritis minder wordt. Er zijn binnen deze familie geneesmiddelen vele verschillende geneesmiddelen, waaronder aspirine. Aspirine wordt nu nauwelijks meer gebruikt als ontstekingsremmer; het wordt echter wel veel gebruikt bij kinderen met een verhoogd gehalte aan anti-fosfolipide antilichamen om bloedklontering te voorkomen.

Antimalaria geneesmiddelen

Antimalaria geneesmiddelen zoals hydroxychloroquine, zijn heel nuttig bij de behandeling van zonlichtgevoelige huiduitslag, zoals de schijfvormige (discoïde) of de subacute vormen van SLE huiduitslag. Het kan maanden duren voordat deze geneesmiddelen effect hebben. Als ze vroeg toegediend worden, lijken ze ook de opflakkingen van de ziekte te verminderen, verbeteren ze de controle van de nieraandoening en beschermen ze ook de andere orgaansystemen tegen schade. Voor zover bekend, is er geen verband tussen SLE en malaria. Hydroxychloroquine helpt de afwijkingen van het immuunsysteem bij SLE te reguleren, hetgeen ook belangrijk is bij personen met malaria.

Corticosteroïden

Corticosteroïden, zoals prednison en prednisolon, worden gebruikt om ontstekingen te remmen en de activiteit van het immuunsysteem te onderdrukken. Zij vormen de belangrijkste therapie bij SLE. Bij kinderen met een lichte vorm kan het zijn dat de behandeling alleen uit corticosteroïden gecombineerd met antimalaria geneesmiddelen bestaat. Als de ziekte ernstiger is en ook de nieren of andere organen aangetast zijn, dan worden ze gebruikt in combinatie met immuunonderdrukkende geneesmiddelen (zie hieronder). Om de ziekte in het begin onder controle te krijgen, is het noodzakelijk dagelijks corticosteroïden toe te dienen gedurende een periode van verscheidene weken tot maanden en de meeste kinderen hebben deze geneesmiddelen vele jaren nodig. De begintosis van de corticosteroïden en de frequentie van de toediening hangen af van de ernst van de ziekte en van de aangetaste organen. Hoge dosissen orale of intraveneuze corticosteroïden worden meestal gebruikt bij de behandeling van ernstige hemolytische anemie, aandoening van het centraal zenuwstelsel en bij ernstige vormen van aantasting van de nieren. Kinderen ervaren binnen enkele dagen na het begin van de

behandeling een duidelijk verbetering en hebben meer energie. Als de eerste symptomen van de ziekte onder controle zijn, worden de corticosteroïden teruggebracht tot het laagst mogelijke niveau waarbij het kind zich goed voelt. Vermindering van de dosis corticosteroïden moet geleidelijk gebeuren om er zeker van te zijn dat de klinische symptomen en de laboratoriumwaarden van de ziekteactiviteit onderdrukt blijven.

Soms hebben jongeren de neiging hun corticosteroïden niet meer in te nemen of verlagen of verhogen ze zelf hun dosis; misschien zijn ze de bijwerkingen moe of voelen ze zich beter of slechter. Het is belangrijk dat de kinderen en hun ouders begrijpen hoe corticosteroïden werken en waarom het stoppen of wijzigen zonder medische begeleiding gevaarlijk is. Sommige corticosteroïden (cortison) worden normaliter door het lichaam geproduceerd. Als de behandeling is begonnen, stopt het lichaam zijn eigen cortisonproductie en worden de bijnieren, die de cortison produceren, traag en lui.

Als corticosteroïden gedurende een langere periode zijn gebruikt en het gebruik plotseling gestopt wordt, is het lichaam niet altijd in staat meteen voldoende cortison te produceren. Het resultaat kan dan een levensbedreigend gebrek aan cortison zijn (bijnierinsufficiëntie).

Bovendien kan door een te snelle vermindering van de dosis corticosteroïden de ziekte weer opflakkeren.

Niet-biologische ziekteveranderende geneesmiddelen (DMARD's)

Deze medicatie omvat middelen zoals azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil en cyclofosfamide. Ze werken op een andere manier dan corticosteroïdgeneesmiddelen en onderdrukken de ontsteking. Deze geneesmiddelen worden gebruikt als met corticosteroïden de SLE niet onder controle kan worden gehouden en zorgen ervoor dat artsen de dagelijkse doses corticosteroïden kunnen verlagen om de bijwerkingen te verminderen, terwijl de symptomen van SLE onder controle gehouden blijven.

Mycofenolaat mofetil en azathioprine worden in tabletvorm gegeven, terwijl cyclofosfamide in tabletvorm of intraveneus gegeven kan worden. De behandeling met cyclofosfamide wordt ingezet bij kinderen met ernstige aantasting van het centraal zenuwstelsel. Methotrexaat wordt toegediend in tabletvorm of als onderhuidse injectie.

Biologische DMARD's

Biologische DMARD's (vaak gewoon biologische geneesmiddelen genoemd) zijn middelen die de productie van antilichamen of de werking van een bepaald molecuul blokkeren. Een van deze geneesmiddelen is rituximab, dat vooral gebruikt wordt wanneer de ziekte met de standaardbehandeling niet onder controle gehouden kan worden. Belimumab is een biologisch geneesmiddel dat gericht tegen antilichaam producerende types B-cellen werkt en is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met SLE. In het algemeen is het gebruik van biologische middelen bij kinderen en jongeren met SLE nog experimenteel.

Er wordt intensief onderzoek gedaan op het gebied van auto-immuunziekten en in het bijzonder naar SLE. De doelstelling is om te bepalen welke specifieke mechanismen ontsteking en auto-immuniteit veroorzaken, zodat de therapieën gericht kunnen werken en niet het volledige immuunsysteem onderdrukken. Op dit moment worden er vele klinische studies verricht waarbij SLE betrokken is. Hierbij worden nieuwe therapieën getest en wordt onderzoek gedaan om de verschillende aspecten van SLE bij kinderen beter te kunnen begrijpen. Door deze onderzoeken zal de toekomst voor kinderen met SLE er beter uitzien.

2.5 Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de behandeling met geneesmiddelen?

De geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van SLE zijn vrij doeltreffend voor de behandeling van de symptomen. Net als alle geneesmiddelen kunnen ze ook verschillende bijwerkingen hebben (zie voor een gedetailleerde beschrijving het deel over de geneesmiddelen).

NSAID's kunnen bijwerkingen veroorzaken zoals maagklachten (de geneesmiddelen moeten bij voorkeur tijdens of na de maaltijd worden ingenomen), blauwe plekken en, in zeldzame gevallen, veranderingen in de nier- en leverfuncties. Antimalaria geneesmiddelen kunnen veranderingen in het netvlies van het oog veroorzaken, daarom moeten patiënten regelmatig gecontroleerd worden door een oogarts (1x/6 maanden).

Corticosteroiden kunnen zowel op korte als op lange termijn vele

verschillende bijwerkingen veroorzaken. De risico's van deze bijwerkingen nemen toe als hoge doses corticosteroïden nodig zijn en als ze gedurende langere tijd worden gebruikt. De belangrijkste bijwerkingen zijn: Veranderingen in het uiterlijk (bijv. gewichtstoename, bolle wangen, bovenmatige haargroei, striae, acne en blauwe plekken). Gewichtstoename kan beperkt worden door een dieet met weinig calorieën en lichaamsbeweging. Een verhoogd risico op infecties, vooral tuberculose en waterpokken. Een kind dat corticosteroïden gebruikt en in contact is geweest met waterpokken, moet zo snel mogelijk door een arts gezien worden. Door toediening van antilichamen kan onmiddellijk bescherming tegen waterpokken worden geboden (passieve immunisering). Maagproblemen zoals dyspepsie (slechte spijsvertering) of brandend maagzuur. Hiervoor kan maagbescherming gegeven worden. Vertraagde groei. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn: Hoge bloeddruk. Spierzwakte (kinderen kunnen problemen hebben met traplopen of opstaan uit een stoel). Stoornissen in het glucosemetabolisme, in het bijzonder wanneer er een genetische aanleg bestaat voor suikerziekte (diabetes). Stemningsveranderingen, waaronder depressie en stemningswisselingen. Oogproblemen zoals vertroebeling van de ooglens (cataract) en glaucoom. Botontkalking (osteoporose). Deze bijwerking kan worden verminderd door voldoende lichaamsbeweging, calciumrijke voeding en extra hoeveelheden calcium en vitamine D. Met deze preventieve maatregelen dient gelijk met de toediening van de hoge dosis corticosteroïden begonnen te worden. Het is belangrijk te weten dat de meeste bijwerkingen van corticosteroïden omkeerbaar zijn en verdwijnen als de dosis wordt verminderd of als het gebruik wordt gestaakt. DMARD's (biologisch of niet-biologisch) hebben ook bijwerkingen, die ernstig kunnen worden.

2.6 Hoelang zou de therapie moeten duren?

De behandeling moet net zo lang duren als de ziekte aanhoudt. Men is het erover eens dat de meeste kinderen met SLE slechts met veel moeite helemaal van de corticosteroïden afkomen. Ook een langdurige onderhoudstherapie met een zeer lage dosis corticosteroïden kan op de lange termijn opflakkingen van de ziekte minimaliseren en de ziekte onder controle houden. Voor vele patiënten is dit de beste oplossing om een opflakking van de ziekte te voorkomen. Dergelijke lage

doseringen corticosteroiden hebben zeer weinig en over het algemeen milde bijwerkingen.

2.7 Hoe zit het met onconventionele/aanvullende therapieën?

Er zijn vele aanvullende en alternatieve therapieën beschikbaar en dit kan verwarrend zijn voor de patiënten en hun families. Denk goed na over de voordelen en risico's die verbonden zijn aan het uitproberen van deze therapieën, aangezien er weinig voordeel is aangetoond en ze kostbaar kunnen zijn wat betreft tijd, belasting van het kind en geld. Mocht u aanvullende en alternatieve therapieën willen uitproberen, overleg deze mogelijkheden dan met de kinderreumatoloog. Sommige therapieën kunnen een wisselwerking hebben met de door de arts voorgeschreven medicatie. De meeste artsen zullen er niets op tegen hebben, zolang u ook het medisch advies blijft opvolgen. Het is van groot belang dat er niet gestopt wordt met het nemen van de voorgeschreven medicatie. Als medicatie nodig is om de ziekte onder controle te houden, dan kan het zeer gevaarlijk zijn om hiermee te stoppen als de ziekte nog actief is. Overleg in het geval u zich zorgen maakt over de medicatie altijd met de arts van uw kind.

2.8 Wat voor soort periodieke controles zijn nodig?

Het is belangrijk om frequent op controle te komen, want vele symptomen die bij SLE kunnen optreden, kunnen voorkomen of beter behandeld worden als ze vroeg opgespoord worden. Over het algemeen moeten kinderen met SLE minimaal iedere drie maanden naar de reumatoloog. Mocht het nodig zijn, dan worden ook andere specialisten geraadpleegd: kinderdermatologen (huidverzorging), kinderhematologen (bloedafwijkingen) of kindernefrologen (nieraandoeningen). Maatschappelijk werkers, psychologen, voedingsdeskundigen en andere zorgverleners zijn ook betrokken bij de zorg van kinderen met SLE.

Bij kinderen met SLE moet regelmatig de bloeddruk gemeten worden en moeten er urineonderzoeken gedaan worden. Verder moet het volledige bloedbeeld bepaald worden, moeten er bloedsuikeranalyses en stollingstests gedaan worden en de gehalten complement en anti-dubbelstrengs-DNA-antilichamen gecontroleerd worden. Ook zijn regelmatige bloedonderzoeken verplicht tijdens de behandeling met

immuunonderdrukkende stoffen om er zeker van te zijn dat het aantal bloedcellen, die door het beenmerg geproduceerd worden, niet te laag worden.

2.9 Hoelang duurt de ziekte?

Zoals hierboven al gezegd werd, kan SLE niet genezen worden. De symptomen van SLE kunnen minimaal of afwezig zijn als de geneesmiddelen volgens de voorschriften van de kinderreumatoloog ingenomen worden. Een aantal factoren zoals het niet regelmatig nemen van de medicatie, infecties, stress en zonlicht kunnen de SLE verergeren; deze verergering wordt een opflakking van de SLE genoemd. Het is vaak erg moeilijk om te voorspellen hoe de ziekte zal verlopen.

2.10 Hoe is het verloop op lange termijn (prognose) van de ziekte?

De langetermijneffecten van de SLE verbeteren enorm als de ziekte snel en lang onder controle gehouden kan worden met behulp van hydroxychloroquine, corticosteroiden en DMARD's. Vele patiënten waarbij de ziekte in de kinderjaren gestart is, komen er goed vanaf. De ziekte kan desondanks ernstig en levensbedreigend verlopen en kan ook tijdens de tienerjaren en als ze volwassen zijn nog aanwezig zijn. De prognose van SLE tijdens de kinderjaren hangt af van hoe ernstig de organen aangetast zijn. Kinderen met ernstige aandoeningen aan de nieren of het centraal zenuwstelsel hebben een agressieve behandeling nodig. Milde uitslag en artritis kunnen in tegenstelling eenvoudig onder controle worden gehouden. De prognose is echter per kind vrij onvoorspelbaar.

2.11 Is het mogelijk om volledig te genezen?

Indien vroeg vastgesteld en juist behandeld in een vroege fase, komt de ziekte in de meeste gevallen tot rust en gaat in remissie (afwezigheid van alle symptomen van SLE). Zoals al genoemd, is SLE echter een zeer onvoorspelbare chronische ziekte en kinderen met de diagnose SLE blijven normaal gesproken onder medische controle en blijven medicatie gebruiken. Vaak neemt een specialist voor volwassenen de

zorg voor de SLE-patiënt over wanneer hij/zij volwassen wordt.