



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/NL/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/NL/intro)

## Medicamenteuze Therapie

Versie 2016

### 13. Biologische geneesmiddelen (biologicals)

Er zijn de afgelopen jaren nieuwe, veelbelovende geneesmiddelen geïntroduceerd in de kinderreumatologie, de zogenaamde biologicals. Biologicals zijn geneesmiddelen die geproduceerd worden met behulp van biologische productiemethoden, die zich anders dan bijvoorbeeld methotrexaat of leflunomide, richten op specifieke moleculen.

Voorbeelden zijn (tumor necrose factor alfa (of TNF- $\alpha$ ), interleukine 1 of interleukine 6 blokkers etcetera. Biologische geneesmiddelen zijn nu zeer belangrijke middelen bij het blokkeren van het ontstekingsproces dat kenmerkend is voor JIA. Er zijn nu verschillende biologische geneesmiddelen specifiek voor gebruik bij JIA goedgekeurd.

Biologische geneesmiddelen zijn in het algemeen erg duur. Er worden momenteel gelijksoortige biologische middelen ontwikkeld als de oorspronkelijke biologicals, die heten biosimilars. Dit kan er toe leiden dat de prijs van biologicals omlaag zal gaan..

In het algemeen gaan biologische geneesmiddelen gepaard met een verhoogd infectierisico. Daarom is het belangrijk om patiënten en hun ouders goed voor te lichten over profylaxe, zoals vaccinaties (wetende dat levende verzwakte vaccins alleen vóór het starten met de behandeling worden aangeraden, terwijl andere vaccinaties ook tijdens de behandeling kunnen worden gegeven). Screenen op tuberculose (tuberculose huidtest of PPD) wordt ten zwaarste aangeraden bij patiënten bij wie een biologische behandeling wordt overwogen. In het algemeen moet de behandeling met biologische geneesmiddelen tenminste tijdelijk gestaakt worden als er een infectie optreedt. Maar het staken van de behandeling gaat altijd in overleg met de behandelend arts en wordt per gebeurtenis beslist.

Zie voor de mogelijke associatie met kwaadaardige tumoren de sectie

---

over anti-TNF hieronder.

Er is slechts beperkt informatie beschikbaar over het gebruik van biologische geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, maar vooralsnog wordt in het algemeen aangeraden om te stoppen met het geneesmiddel; ook hier wordt aangeraden om het per geval te beoordelen.

De TNF blokkers zijn momenteel de meest gebruikte biologicals in de kinderreumatologie, en hierover is dus ook de meeste informatie over bijwerkingen voorhanden. Bijwerkingen, complicaties en risico's van andere biologicals kunnen gelijk zijn aan risico's die hieronder besproken worden voor anti-TNF behandelingen; het aantal behandelde patiënten is nu nog echter kleiner en de follow-up korter. Sommige complicaties die gezien worden bij de behandeling, zoals het optreden van het macrofaag activatie syndroom bij systemische JIA, lijken meer gerelateerd te zijn aan de achterliggende ziekte (systemische JIA voor het macrofaag activatie syndroom) dan aan de behandeling zelf. Anafylactische (ernstige allergische) reacties worden vooral gezien bij intraveneuze behandelingen.

### **13.1 Anti-TNF geneesmiddelen**

Anti-TNF geneesmiddelen blokkeren selectief het TNF, een essentieel ontstekingseiwit, centraal in het ontstekingsproces. Anti-TNF middelen worden alleen of in combinatie met methotrexaat gebruikt en zijn bij de meeste patiënten erg effectief. Hun effect treedt behoorlijk snel op en de veiligheid van het gebruik van deze middelen is in de afgelopen jaren goed gebleken (zie de sectie veiligheid hieronder); er is echter langere follow-up nodig om mogelijke bijwerkingen op lange termijn vast te stellen. Er zijn verschillende types TNF-blokkers, deze verschillen van elkaar onder andere qua toedieningsmethode (subcutaan of intraveneus) en toedieningsfrequentie. Etanercept wordt één tot twee keer per week onderhuids toegediend, adalimumab om de week onderhuids en infliximab meestal maandelijks via intraveneuze infusen. Anderen middelen van deze groep worden nog onderzocht (bijv. golimumab en certolizumab pegol) op hun effectiviteit en veiligheid in de kinderreumatologie.

Over het algemeen worden anti-TNF middelen voor de meeste subtypes JIA gebruikt met uitzondering van systemische JIA. Voor systemische JIA worden in het algemeen andere biologische geneesmiddelen worden

---

gebruikt, zoals anti IL-1 (anakinra en canakinumab) en anti IL-6 (tocilizumab). Persistent- oligo JIA (1 van de mildere subtypes JIA) wordt normaal gesproken niet behandeld met biologische geneesmiddelen. Net als bij alle andere geneesmiddelen uit de tweede lijn, moeten biologische geneesmiddelen onder strikte medische controle worden toegediend.

Alle biologicals hebben een krachtig ontstekingsremmend effect dat net zo lang duurt als ze worden toegediend. De bijwerkingen zijn voornamelijk de verhoogde kans op infecties in het algemeen en op tuberculose in het bijzonder.

Bij een aangetoonde ernstige infectie moet er (tijdelijk) gestopt worden met het biologische geneesmiddel. Hiervoor is altijd overleg met de voorschrijvend arts op zijn plaats. In sommige zeldzame gevallen gaat de behandeling met biologicals gepaard met de ontwikkeling van andere auto-immuunziektes dan artritis. Er is vooralsnog geen bewijs dat de behandeling met biologicals leidt tot een hogere kans op kanker bij kinderen.

Een aantal jaar geleden waarschuwde de Food and Drug Administration (de Amerikaanse regelgevende overheidsdienst voor toelating en controle van geneesmiddelen) voor een mogelijke toename van tumoren (vooral lymfomen) die geassocieerd werden met het lang gebruiken van deze middelen (anti-TNF biologicals). Er is vooralsnog geen wetenschappelijk bewijs gevonden dat dit risico echt bestaat door het gebruik van biologicals. Er wordt gesuggereerd dat de auto-immuunziekte zelf gerelateerd is aan een kleine verhoogde kans op kwaadaardige tumoren (zoals bij volwassenen). Het is belangrijk dat artsen de risico's en voordelen van het gebruik van deze geneesmiddelen doorspreken met patiënten en hun familie.

Aangezien de ervaring met TNF-remmers nog maar van beperkte duur is, zijn er nog geen echte gegevens over de veiligheid op lange termijn (> 10 jaar bijvoorbeeld). In de volgende sectie worden de anti-TNF beschreven die op dit moment beschikbaar zijn.

### **13.1.1 Etanercept**

**Beschrijving:** Etanercept is een TNF receptor blokker: dit betekent dat het geneesmiddel voorkomt dat TNF aan zijn receptor op afweercellen kan hechten en zo het ontstekingsproces remt of blokkeert.

---

**Dosering/toediening:** Etanercept wordt één keer per week (0,8 mg/kg - maximaal 50 mg - /week) of twee keer per week (0,4 mg/kg - maximaal 25 mg - 2 keer per week) toegediend via een onderhuidse injectie; patiënten en/of hun familieleden kunnen leren om de injecties zelf toe te dienen.

**Bijwerkingen:** Lokale reacties (rode vlek, jeuk, zwelling) kunnen optreden op de plek van de injectie, maar zijn meestal van korte duur en hebben een milde intensiteit.

**Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen:** Juveniele idiopathische artritis met polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere medicijnen zoals methotrexaat.

### 13.1.2 Infliximab

**Beschrijving:** Infliximab is een chimeer (chimeer betekent samengesteld, een deel van het geneesmiddel is afkomstig van muis-eiwit, het andere deel van een mens-eiwit) monoklonaal antilichaam (antistof). Het monoklonale antilichaam hecht aan de TNF zelf, en blokkeert of remt zo het ontstekingsproces dat aan de basis ligt van juveniele idiopathische artritis.

**Dosering/toediening:** Infliximab wordt intraveneus in het ziekenhuis toegediend, normaal gesproken iedere 4-8 weken (tot 6 mg/kg bij ieder infuus) en in combinatie met methotrexaat om de bijwerkingen te verminderen.

**Bijwerkingen:** Tijdens het infuus kunnen allergische reacties optreden, die variëren van milde reacties (rode huiduitslag, jeuk) die eenvoudig behandeld kunnen worden, tot ernstige allergische reacties met hypotensie (verlaging van de bloeddruk, ademhalingsproblemen) en het risico op shock. Deze allergische reacties treden vaker op na de eerste infusen en worden meestal veroorzaakt door een allergie tegen het muizendeel van het geneesmiddel. Indien er een allergische reactie optreedt, wordt er gestopt met het geneesmiddel. Het gebruik van een lagere dosering (3 mg/kg/infuus), kan ook effectief zijn maar gaat vaak gepaard met een hogere frequentie van bijwerkingen, die ook van ernstige aard kunnen zijn.

**Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen:** Infliximab is niet geregistreerd of goedgekeurd voor juveniele idiopathische artritis maar wordt soms off-label gebruikt bij juveniele idiopathische artritis.

---

### 13.1.3 Adalimumab

**Beschrijving:** Adalimumab is een volledig humaan (menselijk) monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen hechten aan TNF en blokkeren of remmen zo het ontstekingsproces dat aan de basis ligt van juveniele idiopathische artritis.

**Dosering/toediening:** Adalimumab wordt om de week via een onderhuidse injectie toegediend (24 mg/vierkante meter per injectie tot maximaal 40 mg per injectie), en wordt over het algemeen gebruikt in combinatie met methotrexaat (om het effect te vergroten en het risico op neutraliserende antistoffen te verlagen, zie verderop in deze sectie).

**Bijwerkingen:** Lokale reacties (rode vlek, jeuk, zwelling) kunnen optreden op de plek van de injectie, maar zijn meestal van korte duur en hebben een milde intensiteit.

**Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen:** Juveniele idiopathische arthritis met polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere medicijnen zoals methotrexaat. Adalimumab wordt ook gebruikt (off-label) om JIA geassocieerde uveïtis te behandelen, wanneer methotrexaat en lokale behandeling met steroïden niet voldoende zijn.

## 13.2 Andere biologische middelen

### 13.2.1 Abatacept

**Beschrijving:** Abatacept is een geneesmiddel met een ander werkingsmechanisme dan de TNF remmers. Het is gericht tegen een molecuul (CD80-CD86) op antigeen presenterende immuuncellen, dat belangrijk is voor de activatie van andere witte bloedcellen genaamd T-lymfocyten. Het wordt op dit moment gebruikt om kinderen te behandelen met polyarthritis die niet reageren op methotrexaat of andere biologische geneesmiddelen.

**Dosering/toediening:** Abatacept wordt maandelijks (10 mg/kg bij ieder infuus) intraveneus in het ziekenhuis toegediend en in combinatie met methotrexaat om de bijwerkingen te verminderen. Onderhuidse toediening van abatacept wordt momenteel onderzocht voor dezelfde indicatie.

**Bijwerkingen:** Behalve de algemene mogelijk bijwerkingen van

---

biologicals zoals een verhoogd infectie risico en een risico op allergische reactie bij of tijdens toediening zijn tot nu toe geen andere belangrijke bijwerkingen gezien van abatacept.

**Belangrijkste indicaties van kinderreu­matische aandoeningen:** Juvenile idiopathische artritis met polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere medicijnen zoals methotrexaat of anti-TNF geneesmiddelen.

### 13.2.2 Anakinra

**Beschrijving:** Anakinra is de recombinante versie van een natuurlijk molecuul (IL-1 receptor antagonist) dat de werking van IL-1 in het ontstekingsproces blokkeert. Anakinra wordt vooral gebruikt bij systemische juvenile idiopathische artritis en autoinflammatoire syndromen, zoals cryopirine geassocieerde periodieke syndromen (CAPS).

**Dosering/toediening:** Anakinra wordt dagelijks onderhuids toegediend (normaal gesproken 1 tot 2 mg/kg tot max. 5mg/kg bij sommige kinderen met laag gewicht die een ernstig fenotype hebben). In zeldzame gevallen kan worden opgehoogd tot meer dan 100 mg per dag via een dagelijks infuus, bij systemische juvenile idiopathische artritis.

**Bijwerkingen:** Lokale reacties (rode vlek, jeuk, zwelling) kunnen optreden op de plek van de injectie, maar zijn meestal van korte duur en hebben een milde intensiteit. Ernstige ongewenste voorvallen zijn zeldzaam bij langduriger behandeling; ze omvatten enkele ernstige infecties, in sommige gevallen hepatitis. Bij patiënten met systemische JIA is in sommige gevallen het macrofaag activatie syndroom beschreven tijdens behandeling met anakinra, maar er zijn ook meerdere patiënten (case-series) beschreven bij wie macrofaag activatie syndroom met succes is behandeld middels anakinra in combinatie met steroïden.

**Belangrijkste indicaties van kinderreu­matische aandoeningen:** Anakinra is geïndiceerd voor patiënten met cryopirine geassocieerde periodieke syndromen (CAPS), ouder dan 2 jaar. Er is verder ruime ervaring (off-label) bij kinderen met systemische idiopathische artritis patiënten, die afhankelijk zijn van corticosteroïden. Soms wordt het gebruikt bij andere autoinflammatoire aandoeningen.

---

### 13.2.3 Canakinumab

**Beschrijving:** Canakinumab is een monoklonaal antilichaam tegen interleukine 1 (IL1) en remt daardoor het ontstekingsproces, in het specifiek bij systemische juveniele idiopatische artritis en autoinflammatoire syndromen, zoals cryopirine geassocieerde periodieke syndromen (CAPS).

**Dosering/toediening:** Canakinumab wordt iedere maand onderhuids toegediend (4 mg/kg bij iedere injectie) bij systemische juveniele idiopatische artritis.

**Bijwerkingen:** Lokale reacties (rode vlek, jeuk, zwelling) kunnen optreden op de plek van de injectie, maar zijn meestal van korte duur en hebben een milde intensiteit. Net als anakinra kan gebruik van canakinumab een verhoogd infectie risico geven.

**Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen:** Canakinumab is recentelijk goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met systemische juveniele idiopatische artritis, die afhankelijk zijn van corticosteroiden en bij kinderen met cryopirine geassocieerde periodieke syndromen (CAPS).

### 13.2.4 Tocilizumab

**Beschrijving:** Tocilizumab is een monoklonaal antilichaam specifiek voor de receptor van een molecuul genaamd interleukine 6 (IL6); het remt het ontstekingsproces bij systemische juveniele idiopatische artritis alsook bij poly-artculaire JIA.

**Dosering/toediening:** Tocilizumab wordt intraveneus in het ziekenhuis toegediend. Bij systemische JIA wordt tocilizumab iedere 14 dagen toegediend (8 mg/kg bij kinderen zwaarder dan 30 kg of 12 mg/kg bij kinderen lichter dan 30 kg) en over het algemeen in combinatie met methotrexaat of corticosteroiden. Bij niet systemische JIA met een polyarticulair verloop wordt tocilizumab iedere 4 weken toegediend (8 mg/kg bij kinderen zwaarder dan 30 kg of 10 mg/kg bij kinderen lichter dan 30 kg).

**Bijwerkingen:** Er kunnen allergische reacties optreden. Andere ernstige ongewenste voorvallen zijn zeldzaam bij de behandeling; ze omvatten een verhoogd risico op ernstige infecties, in sommige gevallen hepatitis en bij patiënten met systemische JIA in sommige gevallen het macrofaag activatie syndroom. Soms worden

---

laboratoriumafwijkingen gezien bij gebruik van tocilizumab, met name verhoogde leverenzymen (transaminasen), veranderingen in lipideniveaus, en een afname van het aantal witte bloedcellen (vooral neutropenie) en bloedplaatjes of.

**Belangrijkste indicaties van kinderreuatische aandoeningen:** Tocilizumab is recentelijk goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met systemische juveniele idiopatische artritis die afhankelijk zijn van corticosteroiden en bij juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere medicijnen, zoals methotrexaat.

### **13.3 Andere beschikbare of nu in onderzoek zijnde biologische geneesmiddelen**

Er zijn andere biologische middelen, zoals rilonacept (anti IL-1 voor onderhuidse toediening), rituximab (anti-CD20 voor intraveneuze infusen), tofacitinib (JAK-3 remmer in pilvorm) en andere die gebruikt worden bij de behandeling van sommige reumatische aandoeningen bij volwassenen en slechts experimenteel worden toegepast bij kinderen. Studies naar hun effectiviteit en veiligheid zullen in de komende jaren van start gaan. Op dit moment is er zeer weinig informatie beschikbaar over de toepassing bij kinderen.