



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/NL/intro>

Medicamenteuze Therapie

Versie 2016

Introductie

In deze sectie wordt informatie gegeven over medicamenteuze therapieën, die gewoonlijk gebruikt worden om kinderreumatische aandoeningen te behandelen. Iedere sectie is onderverdeeld in 4 delen.

Algemene beschrijving

Deze sectie bevat een algemene introductie van het geneesmiddel met het werkingsmechanisme en de te verwachten bijwerkingen.

Dosering/toediening

In deze sectie wordt de dosis van het geneesmiddel gegeven, over het algemeen in mg per kg per dag of mg per lichaamsoppervlak (vierkante meters) en informatie over de toedieningswijze (bijv. pillen, injecties, per infuus).

Bijwerkingen

In deze sectie wordt informatie gegeven over de meest voorkomende bijwerkingen.

Belangrijkste indicaties

In deze laatste sectie wordt een lijst gegeven met de kinderreumatische aandoeningen waar het geneesmiddel voor geïndiceerd is. Geïndiceerd betekent dat het geneesmiddel specifiek onderzocht is voor gebruik bij kinderen en dat regelgevende autoriteiten zoals het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of de Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten het gebruik bij kinderen toestaan. In bepaalde gevallen kan uw arts ook als de specifieke autorisatie niet beschikbaar is besluiten een geneesmiddel voor te schrijven.

Pediatrische wetgeving, het gebruik volgens het etiket, afwijkend gebruik en toekomstige therapeutische mogelijkheden

Tot 15 jaar geleden waren alle geneesmiddelen voor de behandeling van JIA en vele andere pediatrieische aandoeningen niet specifiek onderzocht voor gebruik bij kinderen. Dit betekent dat artsen geneesmiddelen voorschreven op basis van persoonlijke ervaring of op basis van onderzoek uitgevoerd bij volwassen patiënten.

In het verleden was het uitvoeren van klinische studies in de kinderreumatologie moeilijk, vooral vanwege het gebrek aan financiering voor studies bij kinderen en het gebrek aan interesse van farmaceutische bedrijven voor de kleine en niet lonende pediatrieische markt. Deze situatie is een paar jaar geleden dramatisch gewijzigd. Dit gebeurde vanwege de introductie van de Best Pharmaceuticals for Children Act in de VS en specifieke wetgeving voor ontwikkeling van pediatrieische geneesmiddelen (Paediatric Regulation) in de Europese Unie (EU). Deze initiatieven hadden tot gevolg dat farmaceutische bedrijven verplicht werden ook onderzoek uit te voeren in kinderen.

Deze Amerikaanse en Europese initiatieven en het bestaan van 2 grote netwerken, de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO op www.printo.it), die wereldwijd meer dan 50 landen met elkaar verbindt en de Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG op www.prcsg.org), gevestigd in Noord-Amerika, hebben een zeer positieve impact gehad in de kinder reumatologie en specifiek voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor kinderen met JIA. Honderden families met kinderen met JIA die wereldwijd behandeld worden in de PRINTO of PRCSG centra hebben deelgenomen aan deze klinische studies, waardoor alle kinderen met JIA behandeld kunnen worden met speciaal voor hen onderzochte geneesmiddelen. Soms is het gebruik van een placebo noodzakelijk bij deelname aan dergelijke studies (placebo is een tablet of infuus zonder actieve substantie) om er zeker van te zijn dat de onderzochte geneesmiddelen een positief effect bewerkstelligen.

Vanwege deze vooruitgang zijn er nu verschillende geneesmiddelen specifiek goedgekeurd voor JIA. Dit betekent dat regelgevende autoriteiten, zoals de Food and Drug Administration (FDA), het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en verschillende nationale autoriteiten wetenschappelijke informatie afkomstig uit klinische studies hebben aangepast en farmaceutische bedrijven toestemming hebben gegeven om in de bijsluiter aan te geven dat het effectief en veilig is voor kinderen.

De lijst met specifiek goedgekeurde geneesmiddelen voor JIA omvat

methotrexaat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab en canakinumab.

Verschillende andere geneesmiddelen worden op dit moment onderzocht of zullen nog onderzocht worden bij kinderen, dus uw kind zou door zijn/haar arts gevraagd kunnen worden om deel te nemen aan een dergelijke studie.

Er zijn nog andere geneesmiddelen, die niet specifiek zijn goedgekeurd voor gebruik bij JIA, zoals verschillende niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), azathioprine, cyclosporine, anakinra en infliximab. Deze geneesmiddelen worden gebruikt zonder goedgekeurde indicaties, dit wordt off-label gebruik genoemd. Uw arts kan het gebruik ervan desondanks aanraden, vooral als er geen andere behandelingen beschikbaar zijn.

Therapietrouw

Therapietrouw is van groot belang voor het behoud van een goede gezondheid, zowel op korte als lange termijn.

Therapietrouw betekent dat de door uw arts voorgeschreven behandeling moet worden opgevolgd. De behandeling kan uit verschillende componenten bestaan: het consistent innemen van de medicijnen, routinecontroles in het ziekenhuis, regelmatige fysiotherapie, routine follow-up van laboratoriumonderzoeken, etc. Deze componenten werken samen en creëren zo een totaal-programma dat de ziekte bestrijdt, het lichaam van uw kind sterker maakt en hem/haar gezond houdt. De frequentie van inname en de dosering van medicatie is bedoeld om bepaalde niveaus van het medicijn in het bloed te behouden. Het niet opvolgen van deze aanwijzingen kan resulteren in niet-effectieve, te lage spiegels van het medicijn en verhoogde kans op een verergering van de ziekte. Om dit te voorkomen is het belangrijk om beide shots en de orale medicatie regelmatig in te nemen.

De meest voorkomende reden voor onvoldoende effect van een behandeling is de lage terapietrouw. Het opvolgen van alle aanwijzingen van uw arts en het medische team, doet de kans op ziekte remissie erg stijgen. Het naleven van de alle componenten van de behandeling kan soms zwaar wegen voor ouders en verzorgers.

Desalniettemin hebben ouders natuurlijk de verantwoordelijkheid om te zorgen dat hun kind een zo goed mogelijke kans krijgt om beter te worden. Helaas wordt de terapietrouw vaak minder goed als het kind ouder wordt, vooral gedurende de pubertijd. Tieners weigeren zichzelf

als patiënt te zien en slaan de lastige onderdelen van hun behandeling over. Als gevolg komen ziekte verergeringen vaker voor tijdens deze jaren. Therapietrouw garandeert de beste kansen op remissie en op een hogere levenskwaliteit.

1. NSAID's - niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

1.1 Beschrijving

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waren van oudsher de belangrijkste behandeling voor veel kinderreumatische aandoeningen. Hun rol is ook nu nog belangrijk en NSAID's worden aan de meeste kinderen met een kinderreumatologische aandoening voorgeschreven. NSAIDs zijn ontstekings- en koortsremmende (antipyretische) maar ook pijnstillende (analgetische) geneesmiddelen. Ze kunnen meestal niet het verloop van de ziekte beïnvloeden, de effecten die ze hebben op de progressie van de ziekte zijn waarschijnlijk beperkt, zoals gedocumenteerd is bij volwassenen met reumatoïde artritis, maar ze kunnen de door ontstekingen veroorzaakte symptomen verminderen.

Ze werken vooral door een enzym (cyclooxygenase) te blokkeren, dat een belangrijke rol speelt bij de vorming van stofjes die een ontsteking kunnen veroorzaken, de zogenaamde prostaglandines. Deze prostaglandines spelen ook een fysiologische rol in het lichaam, zoals het beschermen van de maag, het reguleren van de bloedstroom in de nieren etc. Deze fysiologische effecten verklaren de meeste van de bijwerkingen van NSAID's (zie hieronder). Aspirine is een NSAID dat in het verleden veel werd gebruikt, omdat het goedkoop en effectief is. Momenteel wordt het minder vaak voorgeschreven vanwege de bijwerkingen. De meest gebruikte NSAID's zijn naproxen, ibuprofen en indomethacin.

Recentelijk zijn er nieuwe generaties NSAID's beschikbaar gekomen, ook wel cyclo-oxygenase (COX)-2 remmers genoemd, maar voor slechts enkele is onderzoek verricht bij kinderen (meloxicam en celecoxib). Desondanks worden al veel van deze middelen aan kinderen voorgeschreven. Deze medicijnen lijken minder bijwerkingen voor de maag te hebben dan andere NSAID's, terwijl ze dezelfde effectiviteit hebben. COX-2 remmers zijn duurder dan andere NSAID's en de discussie over de veiligheid en effectiviteit in vergelijking met de

traditionele NSAID's is nog gaande. De ervaring met COX-2 remmers bij pediatrische patiënten is beperkt. Van meloxicam en celecoxib is in een gecontroleerde studie aangetoond dat ze effectief en veilig zijn bij kinderen. De respons van kinderen op verschillende NSAID's is niet altijd hetzelfde, dus een bepaald type NSAID kan effectief zijn, terwijl een ander dat niet is.

1.2 Dosering/toediening

Om de effectiviteit van een NSAID te kunnen beoordelen is behandeling gedurende tenminste 4 tot 6 weken nodig. Aangezien NSAID's geen geneesmiddelen zijn die het verloop van de ziekte veranderen, worden ze vooral gebruikt voor het behandelen van pijn, stijfheid en koorts die gepaard kunnen gaan met systemische artritis. Ze kunnen in vloeibare vorm of als pil gegeven worden.

Slechts een paar NSAID's zijn goedgekeurd voor gebruik bij kinderen: de bekendste zijn naproxen, ibuprofen, indomethacin, meloxicam en celecoxib.

Naproxen

Naproxen wordt in 2 doses per dag van 10-20 mg per kg toegediend.

Ibuprofen

Ibuprofen wordt toegediend bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar in doses van 30 tot 40 mg/kg/dag verdeeld over 3 tot 4 doses. Kinderen beginnen normaal gesproken met de laagste dosis, die vervolgens indien nodig kan worden verhoogd. Kinderen met een milder ziekteverloop kunnen behandeld worden met 20 mg/kg/dag; doses die hoger zijn dan 40 mg/kg/dag kunnen gepaard gaan met een hoger risico op serieuze bijwerkingen; doses hoger dan 50 mg/kg/dag zijn niet onderzocht en worden niet aangeraden. De maximale dosis is 2,4 g/dag.

Indomethacine

Indomethacine wordt in doseringen van 2 tot 3 mg/kg/dag, verdeeld in 2-4 doses, toegediend aan kinderen in de leeftijd van 2 tot 14 jaar. Deze dosis kan worden opgehoogd tot een maximum van 4 mg/kg/dag of 200 mg per dag. Het zou samen met eten of direct na de maaltijd gegeven moeten worden om maagirritatie te voorkomen.

Meloxicam

Meloxicam wordt één keer per dag oraal toegediend aan kinderen van 2 jaar of ouder in een dosis van 0,125 mg/kg, waarbij de maximale

dagelijkse oraal toegediende dosis 7,5 mg/dag is. Er is in klinische studies geen extra voordeel aangetoond voor een dagelijkse dosis die hoger is dan 0,125 mg/kg.

Celecoxib

Celecoxib wordt gegeven aan kinderen van 2 jaar en ouder: 10 tot max. 25 kg krijgen twee keer per dag een dosis van 50 mg oraal toegediend; kinderen die zwaarder zijn dan 25 kg krijgen twee keer per dag een dosis van 100 mg oraal toegediend.

Er zijn geen interacties gedocumenteerd tussen verschillende NSAID's.

1.3 Bijwerkingen

NSAID's worden over het algemeen goed verdragen en bijwerkingen treden minder vaak op dan bij volwassenen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten, door een schadelijk effect aan de maagwand. De symptomen hiervan variëren van lichte buikpijn na het nemen van de medicatie tot ernstige buikpijn en maagbloedingen, die eruit kunnen zien als zwarte en diarreeachtige poep. Ouders en patiënten moet altijd worden aangeraden om de medicatie met eten in te nemen om het risico op maagklachten te verminderen. Het nut van maagzuurremmers, histamine-receptor antagonist, misoprostol en protonpompinhibitoren als profylaxe tegen ernstige complicaties veroorzaakt door NSAID's is bij kinderen met chronische artritis onduidelijk en er bestaat geen officieel advies voor. De bijwerkingen in de lever kunnen zorgen voor een toename aan leverenzymen, maar dit is van verwaarloosbaar belang, behalve in het geval van aspirine. Nierproblemen zijn zeldzaam en komen alleen voor bij kinderen die al eerder nier-, hart- of leverstoornissen gehad hebben.

Bij patiënten met systemische JIA, kunnen NSAID's (net als andere medicatie) het macrofaag activatie syndroom triggeren, dit is een soms levensgevaarlijke activering van het immuunsysteem.

NSAID's kunnen de bloedstolling beïnvloeden, maar deze bijwerking is klinisch meestal niet van belang, behalve bij kinderen die al bloedstollingsproblemen hebben. Aspirine is het medicijn dat de meeste bloedstollingsproblemen veroorzaakt; dit effect wordt gebruikt in ziektes waarbij een verhoogd risico bestaat op trombose (formatie van pathologische bloedproppen in de vaten); in dit geval is aspirine, in lage doses, het voorkeursgeneesmiddel. Indomethacine kan nuttig zijn voor het verlagen van de koorts bij resistente kinderen met systemische

juvenile idiopatische artritis.

1.4 Belangrijkste indicaties van pediatrie reumatische aandoeningen

NSAID's kunnen gebruikt worden bij alle kinderreumatische aandoeningen.

2. Ciclosporine A

2.1 Beschrijving

Ciclosporine A is een immuunsysteem-onderdrukkend geneesmiddel, dat in eerste instantie gebruikt werd ter voorkoming van orgaanafstoting bij patiënten die een transplantatie hadden ondergaan. Nu wordt het ook voorgeschreven bij sommige kinderreumatische aandoeningen. Ciclosporine is een krachtige remmer van (een groep) witte bloedcellen, die een fundamentele rol spelen bij de immunoreactie.

2.2 Dosering/toediening

Ciclosporine kan gegeven worden in vloeibare vorm of als pil met een dosering van 3-5 mg per kg per dag verdeeld over 2 doses.

2.3 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen behoorlijk vaak voor, vooral bij hoge doseringen en kunnen ertoe leiden dat het medicijn gestopt moet worden. Het gaat hierbij onder andere om nierschade, hoge bloeddruk, leverschade, maag-darmaandoeningen, groei van lichaamshaar, misselijkheid en braken.

Bij de behandeling met ciclosporine zijn daarom regelmatige klinische en laboratorium onderzoeken nodig om de bijwerkingen van het geneesmiddel te evalueren. Kinderen moeten hun bloeddruk regelmatig thuis controleren.

2.4 Belangrijkste indicaties van ciclosporine voor

kinderreumatische aandoeningen

Macrofaag activatie syndroom.

Juveniele dermatomyositis.

3. Intraveneuze immunoglobulines

3.1 Beschrijving

Immunoglobuline is een synoniem voor antilichaam of antistof. Intraveneuze immunoglobulines (IVIG) worden geprepareerd uit grote hoeveelheden plasma van gezonde donoren. Plasma is het vloeibare bestandsdeel van menselijk bloed. IVIG's worden gebruikt in kinderen met een tekort aan antilichamen door een probleem in hun immuunsysteem. Het werkingsmechanisme is nog deels onduidelijk en lijkt ook bij verschillende aandoeningen te verschillen. Er is van IVIG's aangetoond dat ze ook nuttig kunnen zijn bij sommige auto-immun en reumatische aandoeningen.

3.2 Dosering/toediening

IVIG worden toegediend via een intraveneus infuus, in verschillende 'doseringen en schema's die afhankelijk zijn van de aandoening waarvoor ze worden gegeven.

3.3 Bijwerkingen

Bijwerkingen van IVIG zijn zeldzaam en omvatten anafylactoïde (allergische) reacties, spierpijn, koorts en hoofdpijn tijdens de toediening, hoofdpijn en braken vanwege niet-infectieve meningale irritatie (die artsen aseptisch noemen, wat betekent dat er een ontsteking is van de membranen rond de hersenen) 24 uur na het infuus.

Deze bijwerkingen gaan vrijwel altijd vanzelf over. Sommige patiënten, vooral diegenen met de ziekte van Kawasaki en hypoalbuminemie, kunnen ernstige hypertensie krijgen bij de toediening van IVIG's; deze patiënten moeten goed gemonitord worden door een ervaren team. IVIG's zijn vrij van HIV, hepatitis en de meeste van de andere bekende virussen.

3.4 Belangrijkste indicatie van kinderreumatische aandoeningen

De ziekte van Kawasaki.
Juveniele dermatomyositis.

4. Corticosteroiden

4.1 Beschrijving

Corticosteroiden zijn een groep chemische substanties (hormonen), die door het menselijk lichaam geproduceerd worden. Dezelfde of soortgelijke substanties kunnen ook synthetisch (kunstmatig) gemaakt worden en worden gebruikt in de behandeling van verschillende ziektebeelden, waaronder kinderreumatische aandoeningen.

De corticosteroiden die aan uw kind wordt gegeven zijn niet dezelfde als de substantie die door atleten gebruikt wordt als doping.

De volledige naam voor de corticosteroiden die gebruikt worden voor ontstekingen is glucocorticosteroiden of afgekort corticosteroiden. Het zijn zeer krachtige en snel werkende geneesmiddelen, die ontstekingen remmen door op een complexe manier te interfereren met immuunreacties. Ze worden vaak gebruikt om een snellere klinische verbetering van de conditie van de patiënt te bewerkstelligen, voordat andere behandelingen die in combinatie met corticosteroiden gebruikt worden effect beginnen te hebben.

Naast hun immuunonderdrukkende en ontstekingsremmende effecten zijn ze ook betrokken bij vele andere processen in het lichaam, zoals bijv. de cardiovasculaire werking en stressreactie, het water-, suiker-, en vetmetabolisme, de bloeddrukregeling etc.

Naast de therapeutische effecten, zijn er veel bijwerkingen bekend van corticosteroiden, vooral bij langdurige behandeling. Het is van groot belang dat het kind behandeld wordt door een arts, die ervaring heeft met het managen van de ziekte en het minimaliseren van de bijwerkingen van dit geneesmiddel.

4.2 Dosering/toediening

Corticosteroiden kunnen systemisch gebruikt worden (ingeslikt of in een

bloedvat geïnjecteerd) of lokaal worden toegediend (door injectie in een gewricht of op de huid of als oogdruppels in geval van uveïtis).

De dosis en toedieningsvorm worden afhankelijk van de te behandelen ziekte en de ernst van de toestand van de patiënt gekozen. Hogere dosis, vooral indien geïnjecteerd via een infuus, zijn krachtig en werken snel.

Tabletten met corticosteroiden zijn verkrijgbaar in verschillende formaten, die verschillende hoeveelheden van het geneesmiddel bevatten. Prednison of prednisolon zijn de twee die het vaakst gebruikt worden.

Er is geen algemeen aanvaarde regel voor de dosering van het geneesmiddel en de frequentie van toediening.

Eén dagelijkse dosis (vaak in de ochtend), over het algemeen tot een maximum van 2 mg per kg per dag (maximaal 60 mg per dag) of om de dag, heeft minder bijwerkingen maar ook minder effect dan een dagelijkse dosis, die verdeeld wordt over meerdere kleine doses, wat soms nodig is om de ziekte onder controle te houden. Bij ernstige ziekte kan uw arts de voorkeur hebben voor een hoge dosis

methylprednisolon, dat in het ziekenhuis per infuus in het bloedvat wordt toegediend (intraveneus), over het algemeen een keer per dag gedurende meerdere opeenvolgende dagen (tot 30 mg per kg per dag met een maximum van 1 g per dag).

Soms wordt er gekozen voor een dagelijkse intraveneuze toediening van kleinere doses, als de opname van de orale medicatie een probleem is.

Injectie van langwerkende (depot) corticosteroiden in ontstoken gewrichten (intra-articulair) is een belangrijk onderdeel van de behandeling bij juveniele idiopathische artritis. Bij een depot corticosteroiden (normaal gesproken triamcinolone hexacetonide) is de actieve stof aan kleine kristallen gebonden; als ze eenmaal in de gewrichtsholte geïnjecteerd zijn verspreiden ze zich over het binnenste gewrichtsoppervlak en geven ze gedurende een langer periode corticosteroiden af, waardoor ze vaak een langdurig ontstekingsremmend effect hebben.

De werkingsduur van dit middel varieert heel erg, maar over het algemeen werkt het enkele maanden. De toediening van deze medicijnen in een prik in het gewricht (of meerdere gewrichten als dat nodig is) kan, afhankelijk van het aantal te behandelen gewrichten en de leeftijd van de patiënt, onder lokale pijnstillers (bijv. een verdovende

crème of spray voor de huid), lokale anesthesie (verdoving), sedatie (midazolam, entonox) of algemene anesthesie worden gedaan.

4.3 Bijwerkingen

Er kunnen twee belangrijke soorten bijwerkingen optreden: bijwerkingen als gevolg van lang gebruik van hoge doses en bijwerkingen als gevolg van het stoppen van de therapie. Indien corticosteroiden gedurende langer dan een week continu worden ingenomen, dan kan er niet abrupt mee worden gestopt, omdat dit tot ernstige problemen zou kunnen leiden. Deze problemen ontstaan door de ontoereikende productie van steroiden door het eigen lichaam, omdat dit onderdrukt werd door de toediening van het synthetische medicijn. De effectiviteit en het type en de ernst van de bijwerkingen van corticosteroiden is persoonlijk en daardoor moeilijk te voorspellen. Bijwerkingen van corticosteroiden zijn vaak gerelateerd aan de dosis en het toedieningsregime; bijv. dezelfde dosis heeft meer bijwerkingen indien het gegeven wordt in meerdere doses verdeeld over de dag, dan een dosis in de ochtend. De belangrijkste zichtbare bijwerking is toename van de eetlust met daaraan gerelateerde gewichtstoename en het ontstaan van striae op de huid. Het is voor kinderen zeer belangrijk om een goed uitgebalanceerd dieet te volgen met weinig suikers en vetten en veel vezels om de gewichtstoename onder controle te houden. Acne in het gezicht kan behandeld worden met een lokale huidbehandeling. Slaapproblemen en stemmingswisselingen, zoals het nerveus of trillerig voelen komen ook vaak voor. Bij een langdurige behandeling met corticosteroiden wordt de lengtegroei vaak onderdrukt; om deze belangrijke bijwerking bij kinderen te voorkomen schrijven doktoren corticosteroiden het liefst voor een zo kort mogelijke periode en met een zo laag mogelijke dosering voor. Een dosering van minder dan 0,2 mg per kg per dag (of een maximum van 10 mg per dag, die in elk geval lager is) wordt geacht groeiproblemen te voorkomen.

Corticosteroiden kunnen ook de afweer tegen infecties aantasten, hetgeen resulteert in veelvuldigere en ernstigere infecties. Infecties als de waterpokken kunnen een ernstiger verloop hebben bij kinderen met een onderdrukt immuunsysteem, dus het is heel erg belangrijk om de arts te waarschuwen wanneer uw kind de eerste tekenen heeft van deze ziekte of wanneer u zich realiseert dat hij/zij in contact is geweest

met iemand die daarna de ziekte bleek te hebben.

Afhankelijk van de individuele situatie kan pasieve vaccinatie, met antilichamen tegen het waterpokkenvirus, en/of anti-virale antibiotica worden gegeven.

Veel zeldzame of "stille" bijwerkingen van geneesmiddelen kunnen worden opgemerkt door nauwkeurige monitoring tijdens de behandeling. Deze omvatten bijvoorbeeld het verlies van botmineralen, waardoor de botten zwakker en gevoeliger voor breuken worden (osteoporose). Osteoporose kan aangetoond en in de gaten worden gehouden door beeldvorming, zogenaamde osteodensitometrie. Er wordt gedacht dat extra of ruim voldoende toediening van calcium (circa 1000 mg/dag) en vitamine D nuttig kan zijn om osteoporose te verminderen.

Bijwerkingen van corticosteroiden aan de ogen omvatten cataract en een toegenomen intraoculaire druk (glaucoom). Indien een verhoogde bloeddruk optreedt (hypertensie), dan is een dieet met weinig zout belangrijk. Ook kunnen bloedsuikersniveaus stijgen, wat steröid-geïnduceerde diabetes tot gevolg heeft; in dit geval is een dieet met weinig suiker en vet noodzakelijk.

Intra-articulaire steröide injecties worden niet vaak geassocieerd met bijwerkingen. Er bestaat een risico op extravasatie van het geneesmiddel met lokale atrofie van de huid of kalkjicht. Het risico op een steröide-injectie geïnduceerde infectie is extreem laag (zo'n 1 op de 10.000 intra-articulaire injecties, indien uitgevoerd door een ervaren arts).

4.4 Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen

Corticosteröiden kunnen gebruikt worden bij alle kinderreumatische aandoeningen; ze worden voornamelijk voor een zo kort mogelijke periode met een zo laag mogelijke dosering gebruikt.

5. Azathioprine

5.1 Beschrijving

Azathioprine is een geneesmiddel dat de immuniteit of afweer onderdrukt.

Azathioprine werkt door te interfereren met de productie van DNA; een proces dat alle cellen moeten ondergaan om te kunnen delen. Het remmen van de immunofunctie is dan ook het resultaat van het effect van het geneesmiddel op de groei van een soort witte bloedcellen (lymfocyten).

5.2 Dosering/toediening

Azathioprine wordt oraal toegediend met een dosering van 2-3 mg/kg per dag, tot maximaal van 150 mg per dag.

5.3 Bijwerkingen

Ook al wordt azathioprine beter getolereerd dan bijvoorbeeld cyclofosfamide, toch kan azathioprine enige bijwerkingen hebben die goed in de gaten gehouden moeten worden. Bijwerkingen van het maag-darmkanaal (mondzweren, misselijkheid, braken, diarree, epigastralgie) komenniet zo vaak voor. Levertoxiteit kan voorkomen, maar is zeldzaam. Er kan een afname van het aantal circulerende witte bloedcellen (leukopenie) optreden wat in de meeste gevallen gerelateerd is aan de dosis; afname van het aantal bloedplaatjes of rode bloedcellen is zeldzamer. Zo'n 10% van de patiënten heeft een verhoogd risico op hematologische complicaties (cytopenie, of een afname van de witte of rode bloedcellen of bloedplaatjes) vanwege een mogelijk genetisch defect (gedeeltelijke thiopurine methyltransferase -TMT- deficiëntie, ook wel bekend als genetisch polymorfisme). De aanwezigheid van dit polymorfisme kan eventueel getest worden voor het starten met de behandeling. Bij gebruik van azathioprine is het gebruikelijk controle van het bloedbeeld 7 tot 10 dagen na de start van de behandeling en daarna met regelmatige intervallen van 1-2 maanden uit te voeren.

Langdurig gebruik van azathioprine is in theorie geassocieerd met een toegenomen risico op kanker, maar tot nu toe is hier niet voldoende bewijs voor.

Net als andere immunonderdrukkende middelen geeft gebruik van azathioprine een enigszins verhoogd risico op infecties; met name een herpes zoster infectie (gordelroos) komt vaker voor bij patiënten die behandeld worden met azathioprine.

5.4 Belangrijkste indicaties van kinderreu­matische aandoeningen

Juvenile systemische lupus erythematosus (SLE).

Sommige vormen van systemische vasculitis bij kinderen.

6. Cyclofosfamide

6.1 Beschrijving

Cyclofosfamide is een krachtig geneesmiddel dat ontstekingen remt en het immuunsysteem onderdrukt. Het werkt door te interfereren met celdeling en de DNA-synthese te veranderen, waardoor het in het vooral actief is bij snel delende cellen zoals bloedcellen, haar- en darmwandcellen (cellen moeten voor delingen nieuw DNA maken). Vooral witte bloedcellen, ook wel lymfocyten genoemd, worden aangepakt door cyclofosfamide, en de effecten op de werking en aantal lymfocyten geeft de onderdrukkende werking op het immuunsysteem. Cyclofosfamide werd oorspronkelijk geïntroduceerd om bepaalde vormen van kanker te behandelen. Bij reumatologische aandoeningen, waar het niet langdurig achtereen, maar in intervallen wordt gebruikt, heeft het minder bijwerkingen dan bij kankerpatiënten.

6.2 Dosering/toediening

Cyclofosfamide kan oraal (1-2 mg per kg per dag) worden toegediend, maar wordt vaker intraveneus (vaak met maandelijkse doses van 0,5-1 g per vierkante meter gedurende 6 maanden en daarna 2 doses iedere 3 maanden of als alternatief doses van 500 mg per vierkante meter iedere 2 weken voor in totaal 6 infusen) toegediend.

6.3 Bijwerkingen

Cyclofosfamide is een medicijn dat de immuniteit (afweer) zeer sterk verlaagt en het heeft meerdere bijwerkingen die goed moeten worden gecontroleerd. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken. Dunner worden van het haar of van de haardos komt ook voor.

Een te sterke verlaging van het aantal circulerende witte bloedcellen of

bloedplaatjes kan ook als bijwerking optreden. Hiervoor zijn dan aanpassingen aan de dosis of het tijdelijk stoppen met het geneesmiddel nodig .

Cyclofosfamide kan problemen met het slijmvlies van de blaas geven (bloed in de urine), maar dit komt vooral voor bij dagelijkse orale behandeling, en minder vaak bij maandelijks intraveneuze injecties. Ruime en voldoende inname drinken van water /vocht helpt om dit probleem te voorkomen. Na intraveneuze injectie van cyclofosfamide wordt normaal gesproken een ruime hoeveelheid spoelvloeistof gegeven om het cyclofosfamide uit het lichaam te spoelen. Bij langdurige behandeling met cyclofosfamide bestaat het risico op verminderde vruchtbaarheid en is er ook een toegenomen kans op kanker op latere leeftijd; het risico van deze complicaties hangt sterk af van de totale dosis die de patiënt in de loop der jaren heeft toegediend gekregen.

Cyclofosfamide vermindert de afweer waardoor er een toegenomen risico op infecties is, vooral indien cyclofosfamide samen met andere afweeronderdrukkende medicatie wordt gegeven zoals bijvoorbeeld een hoge dosis corticosteroiden.

6.4 Belangrijkste indicaties van kinderreu-matische aandoeningen

Juvenile systemische lupus erythematosus (SLE).

Sommige vormen van systemische vasculitis bij kinderen.

7. Methotrexaat

7.1 Beschrijving

Methotrexaat is een geneesmiddel dat al vele jaren gebruikt wordt bij kinderen met verschillende kinderreu-matische aandoeningen. Het werd aanvankelijk ontwikkeld als een geneesmiddel tegen kanker (leukemie), vanwege het vermogen om de celdeling (proliferatie) te verlagen.

Dit effect bij leukemie is echter alleen als methotrexaat in hoge doses wordt gegeven, niet in de doseringen zoals ze worden gebruikt in de kinderreu-matologie. Bij lagere doses die toegepast worden bij reu-matische aandoeningen bereikt methotrexaat zijn ontstekingsremmende effect ook door andere mechanismen, niet door

verlaging van het aantal witte bloedcellen. Indien gebruikt in deze lagere doses treden de meeste bijwerkingen die gezien worden bij hoge doses, niet op of zijn ze eenvoudig onder controle te houden.

7.2 Dosering/toediening

Methotrexaat is beschikbaar in twee vormen: als tablet en als injectievloeistof. De injectievloeistof wordt in principe subcutaan (onder de huid) toegediend. Methotrexaat wordt één keer per week, liefst telkens op dezelfde dag, toegediend. De gebruikelijke dosis is 10-15 mg per vierkante meter lichaamsoppervlakte per week (normaal tot max. 20 mg per week). Het toevoegen van folium- of folinezuur 24-48 uur na toediening van het MTX vermindert de frequentie van sommige bijwerkingen.

De toedieningsvorm en de dosis van methotrexaat worden door de arts bepaald op basis van de ziekte en patiënt kenmerken.

Methotrexaat tabletten worden beter geabsorbeerd indien ze voor de maaltijd en bij voorkeur met water worden ingenomen. Injecties kunnen net onder de huid worden toegediend, net als insuline-injecties bij diabetes, maar ze kunnen ook in een spier of in zeldzame gevallen in een bloedvat worden gegeven.

Injecties hebben als voordeel dat ze beter geabsorbeerd worden. Behandeling met methotrexaat is vaak langdurig en kan tot enkele jaren duren. De meeste artsen raden aan minimaal 6-12 maanden nadat de ziekte onder controle is (remissie) door te gaan met de behandeling.

7.3 Bijwerkingen

De meeste kinderen die methotrexaat gebruiken hebben weinig bijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen zijn misselijkheid en maagklachten. Deze kunnen soms onder controle gehouden worden door methotrexaat vlak voor de nacht in te nemen. Inname van foliumzuur, 24-48 hr na de methotrexaat kan soms bijwerkingen te voorkomen.

Bij erge misselijkheid kan soms een middel tegen misselijkheid voor en na de dosis methotrexaat en/of het overstappen van tablet naar injectie (of andersom) enigszins helpen. Andere bijwerkingen van methotrexaat zijn aften (blaren in de mond) en in zeldzamere gevallen huiduitslag.

Hoesten en ademhalingsproblemen zijn zeer zeldzame bijwerkingen bij kinderen. Het effect op het aantal (witte) bloedcellen is, indien aanwezig, over het algemeen zeer mild. Langdurige leverschade (leverfibrose) is ook zeer zeldzaam bij kinderen, omdat andere hepatotoxische factoren (factoren die giftig zijn voor de lever), zoals alcoholconsumptie, niet aanwezig zijn.

De behandeling met methotrexaat wordt over het algemeen aangepast of onderbroken wanneer de leverenzymen stijgen en wordt weer gestart als deze weer genormaliseerd zijn. Regelmatige bloedtesten (ongeveer elke maand in het begin, daarna elke 3 maanden bij onderhoudsbehandeling) tijdens de methotrexatherapie worden hiervoor geadviseerd. Het risico op infecties is over het algemeen niet verhoogd bij kinderen die met methotrexaat behandeld worden.

Indien uw kind een tiener is, worden ook andere zaken belangrijk bij gebruik van methotrexaat. Inname van alcohol kan de levertoxiciteit van methotrexaat doen laten toenemen en wordt dus afgeraden, zeker op de dagen van methotrexaat inname. Methotrexaat kan ook schadelijk zijn voor het ongeboren kind, dus het is heel belangrijk om anticonceptie te gebruiken wanneer een tiener seksueel actief wordt.

7.4 Belangrijkste indicaties van kinderreu­matische aandoeningen

Juvenile idiopathische artritis.

Juvenile dermatomyositis.

Juvenile systemische lupus erythematosus.

(Lokale) sclerodermie.

8. Leflunomide

8.1 Beschrijving

Leflunomide is soms een alternatief voor patiënten die die hevige bijwerkingen ervaren van het gebruik van methotrexaat. De ervaring met dit leflunomide bij kinderreu­ma is beperkt en het medicijn is nog niet geregistreerd voor JIA door de wetgevende autoriteiten in Europa.

8.2 Dosering/toediening

Kinderen die minder dan 20 kg wegen krijgen gedurende een dag 100 mg leflunomide oraal toegediend, gevolgd door een onderhoudsdosis van 10 mg om de dag. Kinderen die tussen de 20 en 40 kg wegen krijgen gedurende twee dagen 100 mg leflunomide, gevolgd door een onderhoudsdosis van 10 mg per dag. Kinderen die meer dan 40 kg wegen krijgen gedurende drie dagen 100 mg leflunomide, gevolgd door een onderhoudsdosis van 20 mg per dag.

Aangezien leflunomide teratogeen is (het kan nadelige effecten hebben op de ongeboren vrucht), moeten jonge vruchtbare vrouwen een negatieve zwangerschapstest hebben voordat ze met de medicatie beginnen en goede voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens en enkele maanden na het gebruik van leflunomide.

8.3 Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van leflunomide zijn diarree, misselijkheid en braken. In geval van toxiciteit (te hoge inname) is behandeling met cholestyramine onder medisch toezicht nodig.

8.4 Belangrijkste indicaties van pediatrie reumatische aandoeningen

Juveniel idiopathische artritis (het geneesmiddel is niet officieel geregistreerd of goedgekeurd voor gebruik bij juveniele idiopathische artritis).

9. Hydroxychloroquine

9.1 Beschrijving

Hydroxychloroquine werd oorspronkelijk gebruikt voor de behandeling van malaria. Omdat het interfereert met verschillende ontstekingsgerelateerde processen wordt het ook bij sommige kinderreumatologische aandoeningen gebruikt.

9.2 Dosering/toediening

Hydroxychloroquine wordt één keer per dag in tabletvorm tot 7 mg per kg per dag bij de maaltijd of met een glas melk gegeven.

9.3 Bijwerkingen

Hydroxychloroquine wordt over het algemeen goed verdragen. Maagdarmbezwaren, vooral misselijkheid, kunnen optreden maar zijn meestal niet ernstig. Het belangrijkste aandachtspunt de mogelijke bijwerkingen in het oog. Hydroxychloroquine kan zich in een deel van het oog genaamd de retina (netvlies) ophopen en blijft daar nog lange tijd na het stoppen van de behandeling aanwezig.

Deze veranderingen zijn zeldzaam maar kunnen tot gezichtsvermindering leiden, zelfs nadat er met de medicatie is gestopt. Desalniettemin is dit oogprobleem heel erg zeldzaam bij de huidige lage doseringen.

Vroege opsporing van deze complicatie voorkomt gezichtsvermindering indien er gestopt wordt met de medicatie; hiervoor zijn periodieke oogcontroles nodig, ook al is er een discussie gaande over de noodzaak en de frequentie van deze controles als hydroxychloroquine met lage doseringen wordt toegediend, zoals bij kinderreumatische aandoeningen.

9.4 Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen

Juvenile dermatomyositis

Juvenile systemische lupus erythematosus (SLE)

10. Sulfasalazine

10.1 Beschrijving

Sulfasalazine is een combinatie van een anti-bacterieel en een ontstekingsremmend geneesmiddel. Het is vele jaren geleden ontwikkeld, toen er nog gedacht werd dat reumatoïde artritis bij volwassenen een infectieziekte was. Ondanks het feit dat het idee achter het gebruik later onjuist bleek te zijn, is sulfasalazine toch effectief gebleken bij sommige vormen van artritis, net als bij een groep aandoeningen die gekenmerkt worden door een chronische darmontsteking.

10.2 Dosering/toediening

Sulfasalazine wordt oraal toegediend in een dosering van 50 mg per kg per dag, tot maximaal 2 g per dag.

10.3 Bijwerkingen

Bijwerkingen van sulfasalazine komen geregeld voor en vereisen periodieke bloedcontroles. Ze omvatten maagdarmproblemen (anorexia, misselijkheid, braken en diarree), allergie met huiduitslag, levertoxiciteit (verhoogde transaminases), verminderd aantal circulerende bloedcellen, en afgenomen concentratie van immunoglobulines in het serum.

Dit geneesmiddel mag niet gegeven worden aan patiënten met systemische JIA of JSLE, omdat het kan leiden tot een ernstige opvlamming van de ziekte of de complicatie macrofaag activatie syndroom.

10.4 Belangrijkste indicaties van sulfasalazine bij kinderreumatische aandoeningen

Juveniele idiopathische artritis (vooral enthesitis gerelateerde JIA).

11. Colchicine

11.1 Beschrijving

Colchicine is al eeuwen bekend. Het wordt verkregen uit de gedroogde zaden van colchicum, een plantensoort uit de Liliaceae familie. Het remt de werking van de witte bloedcellen en hun aantal, waardoor het de ontsteking blokkeert.

11.2 Dosering/toediening

Colchicine wordt oraal gegeven, meestal tot 1-1,5 mg per dag. In sommige gevallen kunnen hogere doseringen (2 tot 2,5 mg per dag) nodig zijn. In heel zeldzame, resistente gevallen, wordt het geneesmiddel intraveneus toegediend.

11.3 Bijwerkingen van colchicine

De meeste bijwerkingen zijn gerelateerd aan het maagdarmkanaal. Diarree, misselijkheid, braken en soms ook buikkrampen kunnen optreden. Soms verbeteren deze bijwerkingen met een lactosevrij dieet. De bijwerkingen verminderen normaal gesproken ook bij het verlagen van de dosis.

Na het verdwijnen van de bijwerkingen door dosisverlaging, kan er een poging gedaan worden om de dosis langzaam weer op te bouwen naar het oorspronkelijke niveau. Door gebruik van colchicine kan het aantal bloedcellen afnemen; daarom zijn periodieke controles van het aantal bloedcellen nodig.

Spierzwakte (myopathie) wordt zeldzaam gezien in patiënten met nieren/of leverproblemen. Herstel treedt op na het stoppen met het geneesmiddel.

Een andere zeldzame bijwerking is de aantasten van perifere zenuwen (neuropathie). Herstel hiervan kan lang duren. In enkele gevallen kan er door het gebruik van colchicine huiduitslag en alopecia (haaruitval) gezien worden.

Er kan ernstige intoxicatie optreden na het innemen van een grote hoeveelheid van colchicine. De behandeling van colchinevergiftiging vereist medisch ingrijpen. Er wordt meestal een geleidelijk herstel gezien maar soms kan een overdosis fataal zijn. Ouders moeten dus goed op de toegedeinde dosis letten en het geneesmiddel buiten bereik van (kleine) kinderen houden. De behandeling met colchicine voor familiale Mediterrane Koorts (middellandse zeekoorts of FMF) kan in overleg met een gynaecoloog doorgaan tijdens de zwangerschap.

11.4 Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen

Familiaire Mediterrane Koorts (FMF of Middellandse zeekoorts). Enkele andere auto-inflammatoire aandoeningen, waaronder recidiverende pericarditis.

12. Mycofenolaatmofetil (MMF of cellcept)

12.1 Beschrijving

Bij sommige kinderreumatische ziekten, is een deel van het immuunsysteem over-geactiveerd. Mycofenolaat mofetil remt de proliferatie van B en T lymfocyten (dit zijn specifieke witte bloedcellen); met andere woorden, het zorgt ervoor dat sommige van de immuuncellen minder snel delen. De effectiviteit van mycofenolaat mofetil hangt dus af van deze remming en is in het algemeen pas na enkele weken zichtbaar.

12.2 Dosering/toediening

Mycofenolaat mofetil kan gegeven worden als tablet of in oplosbare poedervorm in een dosering van 1 tot 3 g per dag. Het wordt aangeraden mycofenolaat mofetil tussen twee maaltijden in te geven, aangezien inname tijdens de maaltijd als gevolg kan hebben dat het slechter wordt geabsorbeerd. Als er een dosis wordt overgeslagen, moet de patiënt daarna niet twee doses in een keer nemen. Het product moet goed afgesloten in de originele verpakking bewaard worden. De concentratie van het geneesmiddel in het bloed moet idealiter gecontroleerd worden (bepaling van spiegels); zo kan de juiste dosering voor een patiënt goed worden ingesteld.

12.3 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten, die gezien worden in 10-30% van de gevallen, vooral aan het begin van de behandeling. Er kan diarree, misselijkheid, braken of constipatie optreden. Indien deze bijwerkingen aan blijven houden, kan een lagere dosis of het overstappen naar een gelijksoortig product (myfortic) worden overwogen. Het geneesmiddel kan leiden tot een afname van de witte bloedcellen en/of bloedplaatjes; daarom moet dit regelmatig gecontroleerd worden. In het geval van een afname van witte bloedcellen en/of bloedplaatjes moet er tijdelijk gestopt worden met de behandeling met dit geneesmiddel.

Het geneesmiddel kan een verhoogd risico op infecties tot gevolg hebben. Geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken kunnen resulteren in een abnormale reactie op levende vaccins. Er wordt daarom aangeraden uw kind geen levende vaccins, zoals het mazelenvaccin te geven. Vraag voor vaccinaties en reizen naar het buitenland advies aan een deskundig arts. Tijdens de behandeling met

mycofenolaat mofetil zou een zwangerschap voorkomen moeten worden en dient dus goede anticonceptie te worden geadviseerd. Routinematige klinische controles (in het begin maandelijks) en bloed- en urineonderzoeken zijn nodig om mogelijke bijwerkingen op te sporen en eventueel te behandelen.

12.4 Belangrijkste indicaties van kinderreumatische aandoeningen

Juvenile Systemische Lupus Erythematodes (SLE).

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 biologischeproductiemethoden, die zich anders dan bijvoorbeeld methotrexaat of leflunomide, richten op specifieke moleculen. Voorbeelden zijn(tumor necrose factor alfa (of TNF- α), 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 eerste 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 essentiële ontstekingsstof, 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-immuunziekten 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 artritis 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 polyartritis 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 kinderreuatische aandoeningen: Juveniele 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 juveniele 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 juveniele 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 kinderreuatische 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-articulaire 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 kinderreumatische 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.

14. Nieuwe geneesmiddelen in onderzoek

Er worden nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld door farmaceutische bedrijven en klinische onderzoekers die bij de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) en de Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG at www.prcsg.org) zijn aangesloten. PRINTO en PRCSG zijn betrokken bij revisie van behandelprotocollen, case report forms, gegevensanalyse en gegevensverslagen in de medische literatuur.

Voordat uw arts een nieuw geneesmiddel voor kan schrijven, moet het zorgvuldig onderzocht zijn in klinische studies voor de beoordeling van de veiligheid en effectiviteit. In het algemeen volgen de ontwikkelingen bij kinderen die ontwikkelingen bij volwassenen, dus kan het zijn dat sommige geneesmiddelen op dit moment alleen beschikbaar zijn voor volwassenen. Met een toenemend aantal beschikbare geneesmiddelen

voor kinderen, zou off-label gebruik minder vaak voor moeten komen. U zou kunnen helpen bij de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel door deel te nemen aan een klinische studie.

Op de volgende websites kan meer informatie worden gevonden:

PRINTO www.printo.itwww.paediatric-rheumatology.printo.it

PRCSG www.prcsg.org

Over lopende klinische studies:

www.clinicaltrialsregister.eu/

www.clinicaltrials.gov

Overeengekomen plannen voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor kinderen in Europa:

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

Toegestane geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen:

www.ema.europa.eu

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>