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

Geneesmiddelentherapie

Versie 2016

13. Biologische geneesmiddelen

Er zijn de laatste jaren nieuwe perspectieven geïntroduceerd met stoffen biologische geneesmiddelen genaamd. Artsen gebruiken deze term voor geneesmiddelen die geproduceerd worden met behulp van biologische engineering, die zich anders dan methotrexaat of leflunomide, vooral richten op specifieke moleculen (tumornecrosefactor of TNF-interleukine-1 of -6, T-cel receptorantagonist). Biologische geneesmiddelen zijn belangrijke middelen bij het blokkeren van het ontstekingsproces dat kenmerkend is voor JIA: er zijn nu verschillende biologische geneesmiddelen die bijna allemaal specifiek voor gebruik bij JIA zijn goedgekeurd.
Biologische geneesmiddelen zijn allemaal erg duur. Er zijn soortgelijke biologische middelen ontwikkeld voor verschillende van deze behandelingen, zodat na het afloop van het patent, soortgelijke geneesmiddelen tegen een lager prijs beschikbaar zullen komen.
In het algemeen gaan biologische geneesmiddelen allemaal 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 afgezwakte vaccins alleen vóór het starten met de behandeling worden aangeraden, terwijl andere vaccinaties ook tijdens de behandeling kunnen worden gegeven). Het screenen op tuberculose (tuberculosehuidtest of PPD) is ook verplicht bij patiënten bij wie een biologische behandeling wordt overwogen. In het algemeen moet de behandeling met biologische geneesmiddelen ten minste tijdelijk gestaakt worden als er een infectie optreedt. Maar het staken van de behandeling gaat altijd in overleg met de behandeld arts en wordt per geval beslist.
Zie voor het mogelijke verband met tumoren het onderdeel over anti-

TNF hieronder.
Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van biologische geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, maar over het algemeen wordt aangeraden om te stoppen met het geneesmiddel; ook hier wordt aangeraden om het per geval te beoordelen.
De risico's die gepaard gaan met het gebruik van andere biologische geneesmiddelen kunnen gelijk zijn aan de risico's die hieronder besproken worden voor anti-TNF-behandelingen; het aantal behandelde patiënten is hier echter kleiner en de follow-up korter. Sommige complicaties die gezien worden bij de behandeling, zoals het optreden bij sommige patiënten van het macrofaag activatie syndroom, lijken meer gerelateerd te zijn aan de onderliggende ziekte (systemische JIA voor het macrofaag activatie syndroom) dan aan de behandeling zelf. Pijnlijke injecties die leiden tot het stoppen van de behandeling, worden voornamelijk gezien bij anakinra. Anafylactische reacties worden vooral gezien bij intraveneuze behandelingen.

13.1 Anti–TNF-geneesmiddelen

Anti-TNF-geneesmiddelen blokkeren selectief de TNF, een essentiële mediator van het ontstekingsproces. Ze worden alleen of in combinatie met methotrexaat gebruikt en zijn bij de meeste patiënten doeltreffend. Hun effect is behoorlijk snel en de veiligheid is in de afgelopen jaren goed gebleken (zie het onderdeel veiligheid hieronder); er zijn echter langere follow-ups nodig om mogelijke bijwerkingen op lange termijn vast te stellen. Biologische geneesmiddelen voor JIA, met inbegrip van verschillende types TNF-blokkers, worden het meest gebruikt en verschillen van elkaar qua methode en toedieningsfrequentie. Etanercept wordt één tot twee keer per week onderhuids toegediend, adalimumab om de week onderhuids en infliximab maandelijks via intraveneuze infusen. Anderen worden nog onderzocht (bijv. golimumab en certolizumab pegol).
Over het algemeen worden anti-TNF voor de meeste soorten JIA gebruikt met uitzondering van systemische JIA, waarbij andere biologische geneesmiddelen worden gebruikt, zoals anti-IL-1 (anakinra en canakinumab) en anti-IL-6 (tocilizumab). Een persisterende oligoartritis 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 geneesmiddelen hebben een krachtig ontstekingsremmend effect dat net zo lang duurt als ze worden toegediend. De bijwerkingen zijn voornamelijk de verhoogde kans op infecties, vooral op tuberculose. Bij een aangetoonde ernstige ontsteking moet er gestopt worden met het geneesmiddel. In sommige zeldzame gevallen gaat de behandeling gepaard met de ontwikkeling van andere auto-immuunziekten dan artritis. Er is geen bewijs dat de behandeling leidt tot een hogere kans op kanker bij kinderen.
Een aantal jaar geleden waarschuwde de Food and Drug Administration voor een mogelijke toename van tumoren (vooral lymfomen) die geassocieerd werden met het langdurig gebruiken van deze middelen. Er is geen wetenschappelijk bewijs dat dit risico echt bestaat, maar 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 met de families de risico's en voordelen van het gebruik van deze geneesmiddelen doornemen.
Aangezien de ervaring met TNF-remmers recent is, zijn er nog geen echte gegevens over de veiligheid op lange termijn. In het volgende onderdeel worden de anti-TNF produkten beschreven die op dit moment beschikbaar zijn.

13.1.1 Etanercept

Beschrijving: Etanercept is een TNF-receptorblokker, wat betekent dat het geneesmiddel voorkomt dat TNF zich aan de receptor op de cellen van de ontsteking kan hechten en zo het ontstekingsproces remt of blokkeert, dat aan de basis ligt van juveniele idiopatische artritis.
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 pediatrische reumatische aandoeningen: Juveniele idiopathische artritis met polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere geneesmiddelen zoals

methotrexaat. Het is gebruikt (zonder duidelijk bewijs) om JIA geassocieerde uveïtis te behandelen, wanneer methotrexaat en lokale behandeling met steroïden niet voldoende zijn.

13.1.2 Infliximab

Beschrijving: Infliximab is een chimerisch (een deel van het geneesmiddel is afkomstig van muisproteïne) monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen hechten zich aan TNF en blokkeren of remmen zo het ontstekingsproces dat aan de basis ligt van juveniele idiopathische artritis.

Dosering/toediening: Infliximab wordt intraveneus in het ziekenhuis toegediend, normaal gesproken iedere 8 weken (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 gaan van milde reacties (kortademigheid, rode huiduitslag, jeuk) die eenvoudig behandeld kunnen worden, tot ernstige allergische reacties met hypotensie (verlaging van de bloeddruk) en het risico op shock. Deze allergische reacties treden vaker op na de eerste infusen en worden veroorzaakt door de immunisering tegen een deel van het molecuul dat van muizen afkomstig is. Indien er een allergische reactie optreedt, wordt er gestopt met het geneesmiddel. Het gebruik van een lagere dosering (3 mg/kg/infuus) is doeltreffend, maar gaat vaak gepaard met een hogere frequentie van bijwerkingen, die ook ernstig van aard kunnen zijn.

Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen: Infliximab is niet goedgekeurd voor juveniele idiopathische artritis en wordt off-label gebruikt (er is geen indicatie in de bijsluiter van het geneesmiddel voor gebruik bij juveniele idiopathische artritis).

13.1.3 Adalimumab

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

Dosering/toediening: Het wordt om de week via een onderhuidse

injectie toegediend (24 mg/vierkante meter per injectie tot maximaal 40 mg per injectie), over het algemeen in combinatie met methotrexaat.
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 pediatrische reumatische aandoeningen: Juveniele idiopathische artritis met polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere geneesmiddelen zoals methotrexaat. Het is gebruikt (zonder duidelijk bewijs) 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 tegen een molecuul (CTL4lg) dat belangrijk is voor de activering van witte bloedcellen T-lymfocyten genaamd. 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 abatacept wordt onderzocht voor dezelfde indicatie.
Bijwerkingen: Er zijn tot nu toe geen belangrijke bijwerkingen gezien.
Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen: Juveniele idiopathische artritis met polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere geneesmiddelen zoals methotrexaat of anti-TNF geneesmiddelen.

13.2.2 Anakinra

Beschrijving: Anakinra is de recombinante versie van een natuurlijk molecuul (IL-1-receptorantagonist) die interfereert met de werking van IL-1 om het ontstekingsproces te remmen, vooral bij systemische juveniele idiopathische artritis en auto-inflammatoire 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 een laag gewicht die een ernstig fenotype hebben, in zeldzame gevallen 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 bijwerkingen zijn zeldzaam bij de behandeling; ze omvatten enkele ernstige infecties, in sommige gevallen hepatitis en bij patiënten met systemische JIA in sommige gevallen het macrofaag activatie syndroom.
Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen: Het geneesmiddel is geïndiceerd voor patiënten met cryopirine geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) van ouder dan 2 jaar. Het wordt vaak off-label gebruikt (m.a.w. er bestaat geen indicatie voor de behandeling) bij systemische juveniele idiopatische artritis patiënten, die afhankelijk zijn van corticosteroïden en bij sommige andere auto-inflammatoire aandoeningen.

13.2.3 Canakinumab

Beschrijving: Canakinumab is een tweede generatie monoklonaal antilichaam voor een molecuul genaamd interleukine-1 (IL1) en remt daardoor het ontstekingsproces, in het bijzonder bij systemische juveniele idiopatische artritis en auto-inflammatoire 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. De dosering bij cryopirine geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) varieert van 4 mg/kg tot 8 mg/kg elke 8 weken.
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 pediatrische reumatische aandoeningen: Het geneesmiddel is recentelijk goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met systemische juveniele idiopatische artritis, die afhankelijk zijn van corticosteroïden en bij kinderen met cryopirine geassocieerde periodieke syndromen (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Beschrijving: Tocilizumab is en monoklonaal antilichaam specifiek voor de receptor van een molecuul interleukine-6 (IL6) genaamd; het remt het ontstekingsproces, in het bijzonder bij systemische juveniele idiopatische artritis.

Dosering/toediening: Tocilizumab wordt intraveneus in het ziekenhuis toegediend. Bij systemische JIA wordt tocilizumab iedere 15 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 corticosteroïden bij systemische juveniele idiopatische artritis. 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 algemene allergische reacties optreden. Andere ernstige ongewenste effecten zijn zeldzaam bij de behandeling; ze omvatten enkele ernstige infecties, in sommige gevallen hepatitis en bij patiënten met systemische JIA in sommige gevallen het macrofaag activatie syndroom. Soms worden abnormaliteiten gezien bij de leverenzymen (transaminase) en een afname van witte bloedcellen zoals bloedplaatjes en neutrofielen of veranderingen in de lipideniveaus.

Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen: Het geneesmiddel is recentelijk goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met systemische juveniele idiopatische artritis die afhankelijk zijn van corticosteroïden en bij juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair verloop bij kinderen die niet reageren op andere geneesmiddelen, zoals methotrexaat.

13.3 Andere beschikbare biologische geneesmiddelen of biologische geneesmiddelen in onderzoeksfase

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 om hun werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken worden gedaan of zullen in de komende jaren van start gaan. Op dit moment is er zeer weinig informatie beschikbaar over de toepassing ervan bij kinderen.