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

Geneesmiddelentherapie

Versie 2016

Introductie

In dit onderdeel wordt informatie gegeven over medicamenteuze therapieën die gewoonlijk gebruikt worden om pediatrische reumatische aandoeningen te behandelen. Ieder deel is onderverdeeld in 4 delen.

Beschrijving

Het onderdeel bevat een algemene introductie van het geneesmiddel met het werkingsmechanisme en de te verwachten bijwerkingen.

Dosering/toediening

In dit onderdeel 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, infuus).

Bijwerkingen

In dit onderdeel wordt informatie gegeven over de meest algemeen bekende bijwerkingen.

Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

In dit laatste onderdeel wordt een lijst gegeven met de pediatrische reumatische 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 besluiten een geneesmiddel voor te schrijven ook als de specifieke goedkeuring niet beschikbaar is.

Pediatrische wetgeving, het gebruik volgens de bijsluiter, afwijkend gebruik en toekomstige therapeutische

mogelijkheden

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

In het verleden was het uitvoeren van klinische studies in pediatrische reumatologie moeilijk, vooral vanwege het gebrek aan fondsen voor studies bij kinderen en het gebrek aan interesse van farmaceutische bedrijven voor de kleine en niet-lonende pediatrische 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 de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen (Paediatric Regulation) in de Europese Unie (EU). Deze initiatieven hadden tot gevolg dat farmaceutische bedrijven ook onderzoek moesten gaan uitvoeren naar het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen.

Deze Amerikaanse en Europese initiatieven samen met 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 op de pediatrische reumatologie en in het bijzonder op 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 (een tablet of infuus zonder werkzame stof) noodzakelijk bij deelname aan dergelijke studies om er zeker van te zijn dat de onderzochte geneesmiddelen meer goed dan kwaad doen.

Vanwege deze belangrijke mogelijkheden zijn er vandaag de dag 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 doeltreffend 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 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-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), azathioprine, cyclosporine, anakinra en infliximab. Deze geneesmiddelen worden gebruikt zonder goedgekeurde indicaties (het off-label gebruik) en uw arts kan het gebruik ervan aanraden, vooral als er geen andere behandelingen beschikbaar zijn.

Therapietrouw

Therapietrouw is van zeer 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; deze kan uit verschillende componenten bestaan: het consistent innemen van de geneesmiddelen, routinecontroles in het ziekenhuis, regelmatige kinesitherapie, routinefollow-up van laboratoriumonderzoeken, enz. Deze componenten werken samen en creëren zo een complementair programma dat de ziekte bestrijdt, het lichaam van uw kind sterker maakt en hem/haar gezond houdt. De frequentie en dosering van de geneesmiddelen worden bepaald om bepaalde niveaus van het geneesmiddel in het bloed te behouden. Het niet-opvolgen van het protocol kan leiden tot niet-doeltreffende, te lage niveaus van het geneesmiddel en verhoogde kans op een opflakkering. Om dit te voorkomen, is het belangrijk om zowel inspuitigen als de orale medicatie regelmatig in te nemen.
De meest voorkomende reden voor het niet-succesvol zijn van een behandeling is de lage therapietrouw. Het opvolgen van alle details uit het medische programma dat door de arts en het medische team is voorgeschreven, doet de kans op remissie enorm stijgen. Het naleven van de verschillende componenten van de behandeling kan soms zwaar wegen op ouders en verzorgers. Desalniettemin ligt het aan hen om te garanderen dat het kind de meeste kans krijgt om beter te worden.

Helaas wordt de lage therapietrouw een probleem als het kind ouder wordt, vooral tijdens de pubertijd. Tieners weigeren zichzelf als patiënt te zien en slaan de lastige delen van hun behandeling over. Als gevolg hiervan komen opflakkeringen voor tijdens deze jaren. Therapietrouw garandeert de beste kansen op remissie en een verbetering van de levenskwaliteit.

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

1.1 Beschrijving

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waren de traditionele behandeling voor vele pediatrische reumatische aandoeningen. Hun rol blijft belangrijk en NSAID's worden aan de meeste kinderen voorgeschreven. Het zijn symptomatische, ontstekings- en koortsremmende (antipyretische) en pijnstillende (analgetische) geneesmiddelen; symptomatisch betekent dat ze 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 (cyclo-oxygenase) te blokkeren, dat een belangrijke rol speelt bij de vorming van stoffen die een ontsteking kunnen veroorzaken, de zogenaamde prostaglandines. Deze stoffen spelen ook een fysiologische rol in het lichaam, zoals het beschermen van de maag, het reguleren van de bloedstroom in de nieren enz. Deze fysiologische effecten verklaren de meeste van de bijwerkingen van NSAID's (zie hieronder). Aspirine werd in het verleden veel gebruikt, omdat het goedkoop en doeltreffend is, terwijl het nu minder vaak wordt voorgeschreven vanwege de bijwerkingen. De meest gebruikte NSAID's zijn naproxen, ibuprofen en indomethacine.
Recentelijk zijn er nieuwe generaties NSAID's beschikbaar gekomen, ook wel cyclo-oxygenase-(COX)-2-remmers genaamd, maar voor slechts enkele is onderzoek verricht bij kinderen (meloxicam en celecoxib). Desondanks worden al veel van deze stoffen aan kinderen voorgeschreven. Deze geneesmiddelen lijken minder bijwerkingen voor de maag te hebben dan andere NSAID's, terwijl ze dezelfde therapeutische werkzaamheid hebben. COX-2-remmers zijn duurder

dan andere NSAID's en de discussie over de veiligheid en werkzaamheid 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 doeltreffend en veilig zijn bij kinderen. De respons van kinderen op verschillende NSAID's is niet altijd dezelfde, dus een type NSAID kan doeltreffend zijn, terwijl een andere soort dat niet is.

1.2 Dosering/toediening

Om de werkzaamheid van een NSAID te kunnen beoordelen, is een 4 tot 6 weken durende proefperiode nodig. Maar 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 vorm van artritis. Ze kunnen in vloeibare vorm of als pil gegeven worden.
Slechts een aantal NSAID's zijn goedgekeurd voor gebruik bij kinderen: de bekendste zijn naproxen, ibuprofen, indomethacine, meloxicam en celecoxib.

Naproxen

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

Ibuprofen

Ibuprofen wordt toegediend bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar in dosissen 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; dosissen die hoger zijn dan 40 mg/kg/dag kunnen gepaard gaan met een hoger risico op ernstige bijwerkingen; dosissen 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 over 2-4 dosissen, toegediend aan kinderen in de leeftijd van 2 tot 14 jaar. Deze dosis kan worden verhoogd tot een maximum van 4 mg/kg/dag of 200 mg per dag. Het moet samen met eten of onmiddellijk na de maaltijd gegeven worden om maagirritatie te voorkomen.

Meloxicam

Meloxicam wordt een 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 de bijwerkingen treden minder vaak op dan bij volwassenen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten die schade aanrichten aan de maagwand. De symptomen gaan van lichte buikpijn na het nemen van de medicatie tot ernstige buikpijn en maagbloedingen, dat zich kan presenteren als zwarte en diarreeachtige stoelgang. Gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's bij kinderen wordt nauwelijks gedocumenteerd, maar komt over het algemeen veel minder vaak voor dan bij volwassenen. Toch moet ouders en patiënten altijd worden aangeraden om de medicatie met eten in te nemen om het risico op maagklachten te verminderen. Het nut van maagzuurremmers, histaminereceptor antagonisten, misoprostol en protonpompremmers 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 leverfunctiestoornissen gehad hebben.

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

NSAID's kunnen de bloedstolling beïnvloeden, maar deze reactie is klinisch niet van belang, behalve bij kinderen die bloedstollingsproblemen hebben. Aspirine is het geneesmiddel dat de

meeste bloedstollingsproblemen veroorzaakt; dit effect wordt gebruikt in ziektes waarbij een verhoogd risico bestaat op trombose (vorming van pathologische bloedproppen in de vaten); in dit geval is aspirine, in lage dosissen, het voorkeursgeneesmiddel. Indomethacine kan nuttig zijn voor het verlagen van de koorts bij resistente kinderen met systemische juveniele idiopatische artritis.

1.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

NSAID's kunnen gebruikt worden bij alle pediatrische reumatische aandoeningen.

2. Cyclosporine A

2.1 Beschrijving

Cyclosporine A is een immuunonderdrukkend geneesmiddel dat in het begin gebruikt werd ter voorkoming van orgaanafstoting bij patiënten die een transplantatie hadden ondergaan, maar het wordt nu ook voorgeschreven bij pediatrische reumatische aandoeningen. Het is een krachtige remmer van een groep witte bloedcellen, die een fundamentele rol spelen bij de immuunreactie.

2.2 Dosering/toediening

Het 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 het gebruik van het geneesmiddel beperken. Het gaat hierbij onder andere om nierschade, hoge bloeddruk, leverschade, maag-darmaandoeningen, groei van lichaamshaar, misselijkheid en braken. Bij de behandeling met cyclosporine zijn daarom regelmatige klinische en laboratoriumonderzoeken nodig om eventuele bijwerkingen van het geneesmiddel na te gaan. Kinderen moeten hun bloeddruk regelmatig thuis controleren.

2.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Macrofaag activatie syndroom.

Juveniele dermatomyositis.

3. Intraveneuze immunoglobulinen

3.1 Beschrijving

Immunoglobuline is een synoniem voor antilichaam. Intraveneuze immunoglobulinen worden bereid uit grote hoeveelheden plasma van gezonde donoren. Plasma is het vloeibare bestandsdeel van menselijk bloed. Immunoglobulinen worden gebruikt om kinderen te behandelen met een tekort aan antilichamen door een probleem in hun immuunsysteem. De werkingsmechanismen zijn echter nog onduidelijk en kunnen bij verschillende situaties variëren. Er is van immunoglobulinen aangetoond dat ze ook nuttig kunnen zijn bij sommige auto-immuun- en reumatische aandoeningen.

3.2 Dosering/toediening

Ze worden toegediend via een intraveneus infuus, met verschillende schema's die afhankelijk zijn van de ziekte.

3.3 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn zeldzaam en omvatten anafylactische (allergische) reacties, spierpijn, koorts en hoofdpijn tijdens het infuus, hoofdpijn en braken vanwege een niet-infectieuse meningeale 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 vanzelf over. Sommige patiënten, vooral diegenen met de ziekte van Kawasaki en hypoalbuminemie, kunnen ernstige hypertensie krijgen bij de toediening van immunoglobulinen; deze patiënten moeten goed gemonitord worden door een ervaren team.

Immunoglobulinen zijn vrij van hiv, hepatitis en de meeste van de andere bekende virussen.

3.4 Belangrijkste indicatie van pediatrische reumatische aandoeningen

De ziekte van Kawasaki.
Juveniele dermatomyositis.

4. Corticosteroïden

4.1 Beschrijving

Corticosteroïden vormen een grote groep chemische stoffen (hormonen), die door het menselijke lichaam geproduceerd worden. Dezelfde of soortgelijke stoffen kunnen synthetisch geproduceerd worden en worden gebruikt ter behandeling van verschillende ziektebeelden, waaronder pediatrische reumatische aandoeningen.
De steroïde die aan uw kind wordt gegeven, is niet dezelfde als de stof die door atleten gebruikt wordt om hun prestaties te verbeteren.
De volledige naam voor steroïden die gebruikt worden voor ontstekingen is glucocorticosteroïden of afgekort corticosteroïden. Het zijn zeer krachtige en snel werkende geneesmiddelen die ontstekingen remmen door op een complexe manier te interfereren met de 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 corticosteroïden 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 enz.
Naast de therapeutische effecten zijn er ook veel bijwerkingen, vooral in combinatie met langdurige behandeling met corticosteroïden. Het is van groot belang dat het kind behandeld wordt door een arts die ervaring heeft met het beheren van de ziekte en het minimaliseren van de bijwerkingen van dit geneesmiddel.

4.2 Dosering/toediening

Corticosteroïden 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 dosissen, vooral indien geïnjecteerd, zijn krachtig en werken snel.
Orale tabletten 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.
Een 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 zouden artsen de voorkeur kunnen hebben voor een hoge dosis methylprednisolon dat in het ziekenhuis per infuus in het bloedvat wordt toegediend (intraveneus), over het algemeen één 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 dosissen, als de opname van de orale medicatie een probleem is.
Injectie van langwerkende (depot) corticosteroïden in de ontstoken gewrichten (intra-articulair) is de voorkeursbehandeling bij juveniele idiopathische artritis. Bij depotcorticosteroïden (normaal gesproken triamcinolon hexacetonide) is de werkzame steroïdstof aan kleine kristallen gebonden; als ze eenmaal in de gewrichtsholte geïnjecteerd zijn, verspreiden ze zich over het binnenste gewrichtsoppervlak en geven ze gedurende een langere periode corticosteroïden af, waardoor ze vaak een langdurig ontstekingsremmend effect hebben.
Desondanks varieert de duur van dit effect heel erg, maar over het algemeen duurt het bij de meeste patiënten meerdere maanden.
Tijdens een sessie kunnen, afhankelijk van het aantal te behandelen gewrichten en de leeftijd van de patiënt, één of meerdere gewrichten behandeld worden met afzonderlijke combinaties van lokale pijnstillers (bijv. een verdovende crème of spray voor de huid), lokale anesthesie,

sedatie (midazolam, entonox) of algemene anesthesie.

4.3 Bijwerkingen

Er kunnen twee belangrijke soorten bijwerkingen optreden: bijwerkingen als gevolg van langdurig gebruik van hoge dosissen en bijwerkingen als gevolg van het stoppen van de therapie. Indien corticosteroïden 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 steroïden door het eigen lichaam, omdat dit onderdrukt werd door de toediening van het synthetische preparaat. De werkzaamheid en het type en de ernst van de bijwerkingen van corticosteroïden zijn persoonlijk en daardoor moeilijk te voorspellen.
De bijwerkingen zijn vaak gerelateerd aan de dosis en het toedieningsregime; bijv. eenzelfde dosis heeft meer bijwerkingen indien toegediend in meerdere dosissen verdeeld over de dag, dan één dosis in de ochtend. De belangrijkste zichtbare bijwerking is de toename van de eetlust en de daaraan gerelateerde gewichtstoename en het ontstaan van striae op de huid. Het is voor kinderen zeer belangrijk om een goed evenwichtig 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 nerveus of beverig voelen, komen vaak voor. Bij een langdurige behandeling met corticosteroïden wordt de groei vaak onderdrukt; om deze belangrijke bijwerking bij kinderen te voorkomen, schrijven artsen corticosteroïden het liefst voor een zo kort mogelijke periode en met een zo laag mogelijke dosering voor. Bij een dosis van minder dan 0,2 mg per kg per dag (of een maximum van 10 mg per dag, afhankelijk van wat lager is) wordt geacht dat er geen groeiproblemen meer voorkomen.
De afweer tegen infecties kan ook aangetast zijn, wat resulteert in veelvuldigere en ernstigere infecties, afhankelijk van de mate van immunosuppressie. Waterpokken kunnen een ernstig 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 kunnen injecties met antilichamen tegen het waterpokkenvirus en/of antivirale antibiotica worden gegeven.
De meeste van de ’stille’ bijwerkingen kunnen worden opgemerkt door nauwkeurige monitoring tijdens de behandeling. Deze omvatten het verlies van botmineralen, waardoor de botten zwakker en gevoeliger voor breuken worden (osteoporose). Osteoporose kan geïdentificeerd en in de gaten worden gehouden door een speciale techniek, osteodensitometrie genaamd. Er wordt gedacht dat voldoende toevoer van calcium (ongeveer 1.000 mg/dag) en vitamine D nuttig kunnen zijn om osteoporose te verminderen.
Bijwerkingen 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. De bloedsuikerniveaus kunnen stijgen, wat door steroïdgeïnduceerde diabetes tot gevolg heeft; in dit geval is een dieet met weinig suiker en vet noodzakelijk.
Intra-articulaire steroïdinjecties 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 door steroïdinjecties 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 pediatrische reumatische aandoeningen

Corticosteroïden kunnen gebruikt worden bij alle pediatrische reumatische 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 doet afnemen. Het werkt door te interfereren met de productie van DNA; een proces dat alle cellen moeten ondergaan om te kunnen delen. Het remmen van de immuunfunctie is dan ook het resultaat van het effect van het

geneesmiddel op de groei van een soort witte bloedcellen (lymfocyten).

5.2 Dosering/toediening

Het 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 het beter verdragen dan cyclofosfamide, toch kan azathioprine enige bijwerkingen hebben die goed in de gaten gehouden moeten worden. Toxiciteit van het maag-darmkanaal (mondzweren, misselijkheid, braken, diarree, epigastralgie) komt zelden 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). Dit kan getest worden vóór het starten met de behandeling en de controle van de hoeveelheid bloedcellen kan 7 tot 10 dagen na de behandeling en daarna met regelmatige intervallen van 1-2 maanden worden uitgevoerd.
Het 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 immuunonderdrukkende middelen wordt de patiënt bij deze behandeling blootgesteld aan een verhoogd risico op infecties; een herpes zoster infectie komt in het bijzonder vaker voor bij patiënten die behandeld worden met azathioprine.

5.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Juveniele systemische lupus erythematodes.
Enkele pediatrische systemische vasculitiden.

6. Cyclofosfamide

6.1 Beschrijving

Cyclofosfamide is een immuunonderdrukkend geneesmiddel dat ontstekingen remt en het immuunsysteem onderdrukt. Het werkt door te interfereren met de celdeling en de DNA-synthese te veranderen, waardoor het in het bijzonder actief is bij cellen zoals bloedcellen, haar- en darmwandcellen die zeer actief prolifereren (cellen moeten voor de reproductie nieuw DNA maken). Witte bloedcellen, ook wel lymfocyten genoemd, worden vooral aangetast door cyclofosfamide en de verandering van hun werking en aantal is de oorzaak van de onderdrukking van de immuunreactie. Cyclofosfamide werd oorspronkelijk geïntroduceerd om bepaalde vormen van kanker te behandelen. Bij reumatologische aandoeningen, waar het met onderbrekingen wordt gebruikt, heeft het minder bijwerkingen dan bij kankerpatiënten.

6.2 Dosering/toediening

Cyclofosfamide wordt oraal (1-2 mg per kg per dag) of frequenter 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 geneesmiddel dat de immuniteit zeer sterk verlaagt en heeft meerdere bijwerkingen die goed onder controle moeten worden gehouden. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken. Het omkeerbare uitdunnen van het haar komt ook voor.
Te sterke reductie van het aantal circulerende witte bloedcellen of bloedplaatjes kan optreden, waarvoor aanpassingen aan de dosis van of het tijdelijk stoppen met het geneesmiddel nodig kunnen zijn.
Blaasaandoeningen (bloed in de urine) kunnen optreden, maar komen frequenter voor bij de dagelijkse orale behandeling dan bij de maandelijkse intraveneuze injecties. Het drinken van veel water helpt

om dit probleem te voorkomen. Na de intraveneuze injectie worden normaal gesproken grote hoeveelheden vloeistof gegeven om cyclofosfamide uit het lichaam te spoelen. Bij langdurige behandeling bestaat het risico op verminderde vruchtbaarheid en toegenomen kans op kanker; het risico van deze complicaties hangt af van de totale dosis die de patiënt in de loop der jaren ingenomen heeft.
Cyclofosfamide vermindert de immuunafweer waardoor het risico op infecties toeneemt, vooral indien het samen met andere stoffen gegeven wordt die interfereren met de immuniteit zoals een hoge dosis corticosteroïden.

6.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Juveniele systemische lupus erythematodes.
Enkele systemische vasculitiden.

7. Methotrexaat

7.1 Beschrijving

Methotrexaat is een geneesmiddel dat al vele jaren gebruikt wordt bij kinderen die lijden aan verschillende pediatrische reumatische aandoeningen. Het werd aanvankelijk ontwikkeld als een kankerbestrijdend geneesmiddel vanwege het vermogen om de celdeling (proliferatie) te verlagen.
Dit effect is echter alleen significant in hogere dosissen. Bij de lage onderbroken dosissen die toegepast worden bij reumatische aandoeningen bereikt methotrexaat zijn ontstekingsremmende effect door andere mechanismen. Indien gebruikt in kleine dosissen treden de meeste bijwerkingen, die gezien worden bij hogere dosissen, niet op of zijn ze eenvoudig onder controle te houden.

7.2 Dosering/toediening

Methotrexaat is beschikbaar in twee vormen: als tablet en injectievloeistof. Het wordt één keer per week, op dezelfde dag van de week toegediend. De gebruikelijke dosis is 10-15 mg per vierkante meter per week (normaal tot max. 20 mg per week). Het toevoegen van

folium- of folinezuur 24 uur na toediening van het methotrexaat vermindert de frequentie van sommige bijwerkingen.
De toedieningsvorm en de dosis worden door de arts bepaald op basis van de persoonlijke toestand van de patiënt.
Tabletten worden beter opgenomen indien ze vóór de maaltijd en bij voorkeur met water worden ingenomen. Injecties kunnen net onder de huid worden toegediend, net als insuline-injecties bij diabetes, maar kunnen ook in een spier of, in zeldzame gevallen, in een bloedvat worden gegeven.
Injecties hebben als voordeel dat ze beter opgenomen worden en vaak minder maagklachten veroorzaken. 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 zeer weinig bijwerkingen. Bijwerkingen omvatten misselijkheid en maagklachten. Deze kunnen onder controle gehouden worden door de dosis 's avonds te nemen. Er wordt vaak een vitamine, foliumzuur, voorgeschreven om deze bijwerkingen te voorkomen.
Soms kan een middel tegen misselijkheid vóór en na de dosis methotrexaat en/of het overstappen op de injectie helpen. Andere bijwerkingen zijn mondzweren en, in zeldzamere gevallen, huiduitslag. Hoesten en ademhalingsproblemen zijn zeldzame bijwerkingen bij kinderen. Het effect op het aantal bloedcellen is, indien aanwezig, over het algemeen zeer mild. Langdurige leverschade (leverfibrose) is 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 onderbroken wanneer de leverenzymen stijgen en wordt weer gestart als deze weer genormaliseerd zijn. Regelmatige bloedtests zijn hiervoor tijdens de methroxaattherapie noodzakelijk. Het risico op infecties is over het algemeen niet verhoogd bij kinderen die met methotrexaat behandeld worden.
Indien uw kind een tiener is, worden andere zaken belangrijk. De inname van alcohol zou absoluut voorkomen moeten worden,

aangezien het de levertoxiciteit van methotrexaat kan doen laten toenemen. Methotrexaat kan schade aanrichten bij het ongeboren kind, dus het is zeer belangrijk om anticonceptie te gebruiken wanneer een jonge persoon seksueel actief begint te worden.

7.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Juveniele idiopathische artritis.
Juveniele dermatomyositis.
Juveniele systemische lupus erythematodes.
Lokale dermatosclerose.

8. Leflunomide

8.1 Beschrijving

Leflunomide is een alternatief voor patiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor methotrexaat. De ervaring met dit geneesmiddel bij kinderreuma is nog schaars en het geneesmiddel is nog niet toegestaan voor JIA door de wetgevende autoriteiten.

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 misvorming van de foetus veroorzaken), moeten jonge vruchtbare vrouwen een negatieve zwangerschapstest hebben voordat ze met de medicatie beginnen en moeten ze geschikte anticonceptie gebruiken.

8.3 Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en braken. In

geval van toxiciteit is behandeling met cholestyramine onder medisch toezicht nodig.

8.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

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

9. Hydroxychloroquine

9.1 Beschrijving

Hydroxychloroquine werd oorspronkelijk gebruikt voor de behandeling van malaria. Er is gezien dat het interfereert met verschillende ontstekingsgerelateerde processen.

9.2 Dosering/toediening

Het 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. Maag-darmintolerantie, vooral misselijkheid, kan optreden maar is niet ernstig. De grootste zorg is de toxiciteit voor het oog.
Hydroxychloroquine hoopt zich op in een deel van het oog, retina genaamd en blijft daar nog lange tijd na het stoppen van de behandeling aanwezig.
Deze veranderingen zijn zeldzaam, maar kunnen tot blindheid 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 blindheid 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 reumatische aandoeningen.

9.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Juveniele dermatomyositis.
Juveniele systemische lupus erythematodes.

10. Sulfasalazine

10.1 Beschrijving

Sulfasalazine is het resultaat van een combinatie van een antibacterieel 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 doeltreffend 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 aan een dosis van 50 mg per kg per dag, tot maximaal 2 g per dag.

10.3 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn niet ongewoon en vereisen periodieke bloedtests. Ze omvatten maagdarmproblemen (anorexia, misselijkheid, braken en diarree), allergie met huiduitslag, levertoxiciteit (verhoogde transaminasen), verminderd aantal circulerende bloedcellen, afgenomen concentratie van immunoglobuline in het serum.
Dit geneesmiddel mag nooit gegeven worden aan patiënten met systemische JIA of JSLE, omdat het kan leiden tot een ernstige opflakkering van de ziekte of het macrofaag activatie syndroom.

10.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Juveniele idiopathische artritis (vooral enthesitisgerelateerde JIA).

11. Colchicine

11.1 Beschrijving

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

11.2 Dosering/toediening

Het wordt oraal gegeven, gewoonlijk 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

De meeste bijwerkingen zijn gerelateerd aan het maag-darmkanaal. Diarree, misselijkheid, braken en occasionele buikkrampen kunnen verbeteren met een lactosevrij dieet. Deze bijwerkingen verminderen normaal gesproken bij het verlagen van de dosis.
Na het verdwijnen van de symptomen, kan er een poging gedaan worden om de dosis langzaam weer op te bouwen naar het oorspronkelijke niveau. Het aantal bloedcellen kan afnemen; daarom zijn periodieke controles van het aantal bloedcellen nodig.
Spierzwakte (myopathie) kan gezien worden bij patiënten met nier- en/of leverproblemen. Herstel treedt onmiddellijk na het stoppen met het geneesmiddel op.
En andere zeldzame bijwerking is de wijziging van de perifere zenuwen (neuropathie) en in deze zeldzame gevallen kan het herstel langzamer verlopen. In enkele gevallen kan er uitslag en alopecia gezien worden.
Er kan ernstige intoxicatie optreden na het innemen van een grote hoeveelheid van het geneesmiddel. De behandeling van colchicinevergiftiging vereist medisch ingrijpen. Er wordt meestal een geleidelijk herstel gezien maar soms kan een overdosis fataal zijn.
Ouders moeten goed oppassen en het geneesmiddel buiten bereik van kinderen houden. De behandeling met colchicine voor familiale

mediterrane koorts kan in overleg met een gynaecoloog doorgaan tijdens de zwangerschap .

11.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Familiale mediterrane koorts.
Enkele andere auto-inflammatoire aandoeningen, waaronder terugkerende pericarditis.

12. Mycofenolaat mofetil

12.1 Beschrijving

Bij sommige pediatrische reumatische ziekten is een deel van het immuunsysteem hyperactief. 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 actieve immuuncellen minder snel delen. De werkzaamheid van mycofenolaat mofetil hangt af van deze remming en is pas na enkele weken zichtbaar.

12.2 Dosering/toediening

Het geneesmiddel kan gegeven worden als tablet of oplosbare poedervorm 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 geneesmiddel moet goed afgesloten in de originele verpakking bewaard worden. De concentratie van het geneesmiddel in het bloed zou idealiter gecontroleerd moeten worden door de analyse van verschillende bloedmonsters die op dezelfde dag op verschillende tijdstippen worden genomen; zo kan de juiste dosering voor een patiënt goed worden afgesteld.

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 blijven aanhouden, 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 zou dit maandelijks gecontroleerd moeten 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 arts. Tijdens de behandeling met mycofenolaat mofetil moet een zwangerschap voorkomen worden. Routinematige klinische controles (maandelijks) en bloed- en urineonderzoeken zijn nodig om mogelijke bijwerkingen op te sporen en eventueel te behandelen.

12.4 Belangrijkste indicaties van pediatrische reumatische aandoeningen

Juveniele systemische lupus erythematodes.

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.

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 de revisie van protocollen, casusformulieren, gegevensanalyse en gegevensverslagen in de medische literatuur.
Voordat uw arts een nieuw geneesmiddel kan voorschrijven, moet het zorgvuldig onderzocht zijn in klinische studies voor de beoordeling van de veiligheid en het vermogen om patiënten te behandelen. In het algemeen volgen de ontwikkelingen bij kinderen de ontwikkelingen bij volwassenen, dus kan het zijn dat sommige geneesmiddelen op dit moment alleen beschikbaar zijn voor volwassenen. Met een toenemend aantal beschikbare geneesmiddelen, moet off-label gebruik minder vaak voorkomen. 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.it http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/
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