



Addendum monitoring conventionele systemische immunosuppressieve therapie bij kinderen met CE (samenvatting)

S.L. Wanders¹, J. van den Berg², A. Galimont-Collen³, E.J. Mendels³, E.T. Hamers³, E. de Jonge³, W. Kouwenhoven⁴, M.A. Middelkamp Hup⁵

Het addendum op de richtlijn Constitutioneel eczeem (CE) bevat aanbevelingen over de dosering en het monitoringsschema van de meest gebruikte (off-label) conventionele systemische immunosuppressiva die men gebruikt bij kinderen met CE, alsmede belangrijke waarschuwingen en voorzorgen. De besproken middelen zijn: ciclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil (MMF), azathioprine en prednisolon. Begin 2022 start het proces dat moet leiden tot de herziening van de richtlijn CE. In die herziening worden meerdere biologicals meegenomen, waaronder dupilumab en upadacitinib (bij kinderen). Daarom is in dit addendum en deze samenvatting geen aandacht besteed aan de monitoring van biologicals bij kinderen met CE.

Het initiatief voor dit addendum ontstond vanuit de gedachte de belasting en de monitoring bij de relatief gezonde populatie kinderen met CE tot het noodzakelijke te beperken. In opdracht van de NVDV beschreven de samenstellers van het Kinderformularium het doseeradvies en de monitoringsschema's van laboratoriumonderzoek voor die middelen. Er is geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar voor de volgorde van voorschrijven. Voor het maken van een keuze kan men de volgende aspecten afwegen: bijwerkingenprofiel, ervaring met het middel, frequentie van bloedprikken en aanwezigheid van prikangst, therapietrouw, frequentie van toediening en - bij oudere kinderen - alcoholgebruik.

Het is van belang een kind te registreren in een van de nationale CE-registers (TREAT.NL, Bioday) als men overweegt te starten met conventionele systemische immunosuppressiva en nieuwe generatie immunosuppressiva (biologicals en small molecules). Via deze registers verzamelt men real-world data over de effectiviteit en veiligheid van deze middelen, met als doel verbetering van de kwaliteit van de zorg van deze kinderen.

Bij kinderen is vaak sprake van prikangst. Er zijn verschillende manieren om de spanning rondom het bloedprikken te verminderen. Zo kan de dermatoloog een verdovende crème gebruiken (bijvoorbeeld Emla-crème) 60 minuten voorafgaand aan het bloedprikken of kiezen voor een vingerprik in plaats van een venapunctie. Bij grote prikangst kan begelei-

ding van een pedagogisch medewerker raadzaam zijn; overweeg eventueel EMDR om de prikangst te overwinnen.

Hepatitis B, hepatitis C en hiv worden overgedragen door seksuele contacten, bloedcontact of bloedproducten, of van moeder naar kind rondom de partus. Voor hepatitis C geldt daarbij dat heteroseksuele vaginale seks slechts zeer zelden leidt tot transmissie. In Nederland worden zwangere vrouwen actief gescreend op hiv en hepatitis B, waardoor overdracht van moeder naar kind vrijwel niet voorkomt. Zwangeren met een risicoprofiel (zoals hiv-besmetting) worden ook actief gescreend op hepatitis C. Daarnaast is sinds 2011 de vaccinatie tegen hepatitis B voor alle kinderen opgenomen in het Rijks Vaccinatieprogramma. Een groot deel van de Nederlandse kinderen is dus inmiddels al beschermd tegen hepatitis B. De werkgroep adviseert alleen kinderen te screenen op hiv, hepatitis B en hepatitis C bij verdenking op intraveneus drugsgebruik, aanwijzingen op risicovol seksueel gedrag met potentieel besmette partners en immigratie uit een risicogebied. In de richtlijn CE wordt geadviseerd dat er een baseline X-thorax van maximaal 6 maanden oud beschikbaar moet zijn ter vergelijking bij verdenking op methotrexaat pneumonitis. Omdat dit extreem zeldzaam is, is besloten om dit onderzoek bij kinderen achterwege te laten, conform de richtlijn Juvenile idiopathische artritis.

Voor de start van bovengenoemde middelen is het van belang na te vragen of het kind in het verleden varicella heeft

¹ Arts-onderzoeker NVDV, Utrecht

² Kinderarts-reumatoloog/immunoloog

³ Dermatoloog

⁴ Patiëntvertegenwoordiger

⁵ Dermatoloog en voorzitter van de richtlijnwerkgroep

Tabel 1: Adviezen over zwangerschap en adequate anticonceptie bij gebruik ciclosporine, MTX, MMF en AZA door jongens en/of meisjes met CE in de vruchtbare leeftijd die seksueel actief zijn.

	Ciclosporine	Methotrexaat	Mycofenolaatmofetil	Azathioprine
Zwangerschap tijdens gebruik	Indien noodzakelijk is gebruik mogelijk tijdens zwangerschap. Extra controle pasgeborene nodig.	Gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap.	Gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap.	Indien noodzakelijk is gebruik mogelijk tijdens zwangerschap. Extra controle pasgeborene nodig.
Adequate anticonceptie	Ja, voor meisjes tijdens behandeling.	Ja, voor meisjes en jongens tijdens behandeling en tot ten minste 6 maanden na staken.	Ja, voor meisjes en jongens tijdens behandeling en tot ten minste 3 maanden na staken.	Ja, voor meisjes en jongens tijdens behandeling en tot ten minste 3 maanden na staken.

Tabel 2: Monitoringsadviezen tijdens behandeling met ciclosporine, MTX, MMF en AZA bij kinderen met CE

Parameter	Ciclosporine		Methotrexaat		Mycofenolaatmofetil		Azathioprine	
	Bij start	Tijdens de behandeling	Bij start	Tijdens de behandeling	Bij start	Tijdens de behandeling	Bij start	Tijdens de behandeling
IGA en NRS jeuk ^a	X	X	X	X	X	X	X	X
Bloeddruk	X	X						
Bloedonderzoek • Hb, leukocyten, trombocyten • Leukocyten differentiatie • ALAT • Serum creatinine • Zwangerschap ^b	Bij ciclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil en azathioprine bij start en tijdens de behandeling bloedonderzoek in linkerkolom geïndiceerd.							
TPMT ^c							X	
HBV/HCV/hiv ^d	Alleen op indicatie		Alleen op indicatie		Alleen op indicatie		Alleen op indicatie	
Urinesediment ^e	X							

^aConform de richtlijn CE. Aanvullend kunnen de EASI, POEM of IDQOL (jonger dan 4 jaar), CDLQI (4 t/m 15 jaar) of DLQI (16 jaar en ouder) gebruikt worden.

^bOp advies van de werkgroep: anamnestic of via een test uitsluiten, afhankelijk van de leeftijd en de persoonlijke situatie van het kind.

^cOptioneel

^dAlleen op indicatie. Zie paragraaf 'Screening op hepatitis B, hepatitis C en hiv, en de X-thorax bij methotrexaat.' van het Addendum

^eConform de richtlijn CE: standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie

Ciclosporine

Frequentie monitoring:

- Bij opstarten: voorafgaand aan de start, 6 weken na start, 12 weken na start, nadien elke 3 maanden.
- Bij elke dosisverhoging: 6 weken na verhoging, 12 weken na verhoging, nadien elke drie maanden.

Bij afwijkingen gelden de volgende aanbevelingen:

- Leverenzymen >2x normaalwaarde: verlaag dosis en monitor elke 4-6 weken. Bij > 3x normaalwaarde: staak tijdelijk en evalueer bij herstart de laagst mogelijke veilige dosering.
- Bij trombocyten <100x10⁹/L en/of neutrofielen <1.5x10⁹/L: verlaag dosis en overleg eventueel met kinderreumatoloog/immunoloog. Monitor wekelijks.

Methotrexaat

Frequentie monitoring:

- Bij opstarten: voorafgaand aan start, 4 tot 6^a weken na start, 12 weken na start, nadien elke 3-4 maanden.
- Bij elke dosisverhoging: 4 tot 6^a weken na verhoging, 12 weken na verhoging, nadien elke 3-4 maanden.

Bij afwijkingen gelden de volgende aanbevelingen:

- Leverenzymen >2x normaalwaarde: verlaag dosis en monitor elke 4-6 weken. Bij > 3x normaalwaarde: staak tijdelijk en evalueer bij herstart de laagst mogelijke veilige dosering.

^aDe werkgroep vindt een termijn van 4 tot 6 weken acceptabel.

Mycofenolaatmofetil

Frequentie monitoring:

- Bij opstarten: voorafgaand aan de start, 1 maand na start, 2 maanden na start, nadien elke 3 maanden.
- Bij elke dosisverhoging: 1 maand na verhoging, 2 maanden na verhoging, nadien elke 3 maanden.

Bij afwijkingen gelden de volgende aanbevelingen:

- Leverenzymen >2x normaalwaarde: verlaag dosis en monitor elke 4-6 weken. Bij >3x normaalwaarde: staak tijdelijk en evalueer bij herstart de laagst mogelijke veilige dosering.
- Bij lymfocyten <1,0x10⁹/L en/of neutrofielen <1,5x10⁹/L: verlaag dosis en overleg eventueel met hematoloog. Monitor wekelijks.

Azathioprine

Frequentie monitoring bij normale of onbekende TPMT-waarden:

- Bij opstarten: voorafgaand aan de start, 1 week^a na start, 1 maand na start, 2 maanden na start, nadien elke 3 maanden.
- Bij elke dosisverhoging: 1 week^a na verhoging, 1 maand na verhoging, 2 maanden na verhoging, nadien elke 3 maanden

^aDe werkgroep adviseert om zowel bij bekende als onbekende TPMT-waarden na 1 week het lab te monitoren.

doorgemaakt. Bij twijfel: test het kind hierop. De werkgroep adviseert vaccinatie als optie te bespreken met patiënten die geen varicella hebben doorgemaakt. Als er geen varicella is doorgemaakt en er niet gevaccineerd is, dan luidt het advies contact op te nemen met de behandelend arts bij klachten die bij varicella passen. Bij eerste symptomen kan men eventueel starten met valaciclovir.

Voorafgaand aan de start van conventionele systemische therapie bij kinderen met CE in de vruchtbare leeftijd die seksueel actief zijn, is het belangrijk aandacht te besteden aan adequate anticonceptie en kinderswens. Stem deze adviezen af op de leeftijd en de persoonlijke situatie van het kind. De adviezen over zwangerschap en anticonceptie verschillen per immunosuppressivum en staan weergegeven in tabel 1.

CICLOSPORINE

Overweeg ciclosporine te staken als binnen 4 weken geen verbetering optreedt met de hoogste dosering die de patiënt verdraagt. Behandelduur bij vastgestelde effectiviteit: minimaal 3 maanden. De werkgroep adviseert om na 2 jaar ciclosporinegebruik het voortzetten van de behandeling opnieuw te evalueren.

Zie het *Kinderformularium* voor doseringsadvies, bijwerkingen en interacties: www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/80/ciclosporine

METHOTREXAAT

Doseer methotrexaat per lichaamsoppervlak (mg/m²). Dat is te berekenen met behulp van de lengte en het gewicht van het kind. Hiervoor zijn online tools beschikbaar. Om vergissing in dosering te voorkomen, adviseert de werkgroep alleen tabletten van 2,5 mg methotrexaat voor te schrijven. Bij kleine kinderen is het ook mogelijk de subcutane vloeistof toe te dienen als drank, eventueel vermengd met een kleine hoeveelheid sap. Overweeg methotrexaat te staken als binnen 3 maanden geen verbetering optreedt met de hoogste dosering die het kind verdraagt. Het advies luidt om 5mg foliumzuur te suppleren, ongeacht de hoogte van de methotrexaat dosering. Misselijkheid en malaise zijn veelvuldige bijwerkingen van methotrexaat. In het addendum staan verschillende stappen beschreven om dit te verminderen, onder andere door het toedienen van methotrexaat subcutaan, het voorschrijven van anti-emetica en psychologische begeleiding voor desensitisatie.

Zie het *Kinderformularium* voor doseringsadvies, bijwerkingen en interacties: www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/242/methotrexaat

MYCOFENOLAATMOFETIL

Overweeg mycofenolaatmofetil te staken als binnen 3 maanden geen verbetering optreedt met de hoogste dosering die het kind verdraagt.

Zie het *Kinderformularium* voor doseringsadvies, bijwerkingen en interacties: www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/265/mycofenolaatmofetil

AZATHIOPRINE

Wees bedacht op de genotypering en/of fenotypering bij de dosering van azathioprine. Genotypering en/of fenotypering valt te overwegen. In geval van een normale genotypering/fenotypering kan men de dosering volgen van het *kinderformularium*. In geval van een poor of intermediate metabolizers: overleg met een ziekenhuisapotheker. Bij een onbekende genotypering is het advies te starten met een lage dosering. Overweeg azathioprine te staken als binnen 3 maanden geen verbetering optreedt met de hoogste dosering die het kind verdraagt.

Zie het *Kinderformularium* voor doseringsadvies, bijwerkingen en interacties: www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/288/azathioprine

PREDNISOLON

Er is een voorkeur voor het gebruik van prednisolon boven prednison vanwege het (zeldzaam) voorkomen van een conversiedefect (11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase reductase effectiviteit). Bij langer dan 4 weken gebruik van prednisolon dienen kinderen 1 jaar lang een stressdoseringsschema te volgen. Suppleer calcium en vitamine D bij langdurig gebruik (langer dan 4 weken). Een maagbeschermer dient alleen bij klachten voorgeschreven te worden.

Zie het *Kinderformularium* voor doseringsadvies, dosering suppletie calcium en vitamine D, het stressdoseringsschema, bijwerkingen en interacties: www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/149/prednisolon

CORRESPONDENTIEADRES

Pina Middelkamp Hup

E-mail: m.a.middelkamphup@amsterdamumc.nl