

Biologicals bij kinderen

M.M.B. Seyger

*Dermatoloog, afdeling dermatologie, Radboudumc
Nijmegen*

Correspondentieadres:

Dr. Marieke M.B. Seyger

E-mail: marieke.seyger@radboudumc.nl

Biologicals worden al meer dan een decennium toegepast bij kinderen met juveniele idiopathische artritis en de ziekte van Crohn. Binnen de dermatologie worden de biologicals bij kinderen nog maar spaarzaam toegepast. Behalve voor de indicatie chronische spontane urticaria (CSU) bij adolescenten vanaf 12 jaar, en psoriasis vanaf 4 jaar, zijn er geen biologicals voor dermatologische indicaties geregistreerd, en is het gebruik dus off label. Er zijn zestien kinderen met eczeem in de literatuur beschreven die met verschillende biologicals zijn behandeld, en zeven kinderen met pemphigus vulgaris. Over de andere dermatologische diagnoses (hidradenitis suppurativa, bulleus pemphigoid, juveniele pityriasis rubra pilaris, toxische epidermale necrolyse, pemphigus foliaceus) worden alleen casereports met één tot maximaal drie kinderen beschreven.¹

Voor de behandeling van CSU is omalizumab sinds 2014 geregistreerd als aanvullende therapie bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) die onvoldoende reageren op de behandeling met H1 antihistaminica. Er zijn 3 gerandomiseerde, gecontroleerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van omalizumab bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. (ASTERIA I, II en GLACIAL). In deze studies werden respectievelijk 319, 323 en 336 patiënten geïncludeerd, waarvan het percentage

patiënten tussen 12 en 17 jaar respectievelijk 6%, 3% en een onduidelijk aantal was. Op basis van de gepoolde data van volwassenen en adolescenten werd geconcludeerd dat omalizumab effectief is en dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab niet significant verschilt van behandeling met placebo. Over behandeling van CSU bij kinderen onder 12 jaar zijn geen gegevens beschikbaar.²

Etanercept, adalimumab en ustekinumab zijn voor de indicatie psoriasis bij kinderen geregistreerd. Etanercept is vanaf 2009 geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor conventionele systemische therapieën of lichttherapie. Adalimumab is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen vanaf 4 jaar die onvoldoende reageren op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapieën of lichttherapie. Ustekinumab heeft eveneens sinds 2015 een registratie voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten van 12 jaar en ouder die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën.³ Een overzicht van de effectiviteit en kortetermijnveiligheid van deze middelen bij kinderen met psoriasis wordt in de volgende alinea's gegeven.

Etanercept wordt bij kinderen gegeven in een dosering van 0,8mg/kg per week, met een maximum dosering van 50 mg per week. In een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde en dubbelblinde trial werden 106 kinderen met plaque psoriasis met wekelijkse subcutane injecties met 0,8 mg/kg

etanercept behandeld. Op week 12 bereikte 57% van de patiënten behandeld met etanercept een PASI 75-respons vergeleken met 11% van de 105 met placebo behandelde patiënten. Een PASI 90-respons werd bij 27% van de met etanercept behandelde patiënten bereikt, vergeleken met 7% van de met een placebo behandelde patiënten.⁴ In een open-label extensiestudie werden 182 kinderen gedurende 96 weken vervolgd, waarbij een vergelijkbare PASI 75-respons (61%) en PASI 90-respons (30%) werd behouden. De gemelde bijwerkingen zijn met name infectieus van aard. In deze studies werden geen opportunistische infecties of maligniteiten beschreven.⁵ Langetermijnveiligheidsdata worden op dit moment in een 8 jaar durende *post authorization safety study* verzameld.

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab bij kinderen met een ernstige plaque psoriasis werd onderzocht in een dubbelgeblindeerde studie waarin 114 kinderen en adolescenten 1:1:1 werden gerandomiseerd tussen adalimumab (0,8 mg/kg tot max. 40 mg of 0,4 mg/kg tot max. 20 mg) in week 0 en vanaf week 1 om de week, of een wekelijkse dosering methotrexaat (0,1-0,4 mg/kg tot max. 25 mg/week).⁶ Na 16 weken werd een PASI 75-respons bereikt bij 58% van de patiënten die met adalimumab 0,8 mg/kg waren behandeld, tegenover 44% van de patiënten behandeld met adalimumab 0,4 mg/kg, en 32% van de patiënten behandeld met MTX. De PASI 90-respons op week 16 was respectievelijk 29% (adalimumab 0,8 mg/kg), 31% (adalimumab 0,4 mg/kg) en 22% (MTX). Infecties werden het meest gerapporteerd als bijwerking, waarbij er geen verschil in percentage gevonden werd tussen adalimumab en MTX. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de langetermijnveiligheid van adalimumab bij kinderen met psoriasis. De geregistreerde dosering adalimumab bij kinderen is 0,8 mg/kg tot 40 mg op week 0, 1, en dan elke twee weken.

In een fase 3, multi-centre, dubbelgeblindeerde, placebogecontroleerde studie bij adolescenten (12-17) met matig tot ernstige plaque psoriasis werden patiënten (n = 110) gerandomiseerd tussen de standaarddosering ustekinumab (SD; 0,75 mg/kg [≤ 60 kg], 45 mg [>60 - ≤ 100 kg], en 90 mg [>100 kg]) of de half-standaarddosering (HSD; 0,375 mg/kg [≤ 60 kg], 22,5 mg [>60 - ≤ 100 kg], en 45 mg [>100 kg]) in week 0, 4 en iedere 12 weken tot week 40, of placebo in week 0 en 4 met crossover naar ustekinumab SD of HSD in week 12.⁷

Significant grotere proporties patiënten die werden behandeld met ustekinumab bereikten op week 12 een PASI 75-respons (HSD, 78,4%; SD, 80,6%; placebo, 10,8%) of PASI 90-respons (HSD, 54,1%; SD, 61,1%; placebo, 5,4%) in week 12 ($P < 0,001$) ten opzichte van placebo. De bijwerkingen zijn ook hier met name infectieus van aard, waarbij vooral nasofaryngitis (34,5%), bovensteluchtweginfecties (12,7%), en faryngitis (8,2%) genoemd werden. Eén van de 508 ustekinumab injecties was geassocieerd met een reactie op de injectieplaats.

Uit bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat biologicals bij kinderen met het plaque type psoriasis effectief zijn. Zeker bij kinderen is de langetermijnveiligheid belangrijk. Helaas zijn er nog weinig tot geen langetermijngegevens beschikbaar over kinderen met psoriasis die behandeld zijn met een biological. Om voldoende data te kunnen verzamelen is een internationaal register van kinderen en adolescenten die met biologicals worden behandeld zeer wenselijk. Intussen worden de TNF-antagonisten echter 15 jaar gebruikt voor behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA). Uit een open-label extensiestudie zijn 8 jaar veiligheidsdata over etanercept beschikbaar,⁸ en het Duitse BIKER register (*Biologika in der Kinderrheumatologie*) volgt al 14 jaar kinderen met JIA die behandeld worden met etanercept. Dit register heeft intussen 2.000 kinderen met JIA geïncludeerd die behandeld worden met etanercept (4.199 patiëntjaren), en had in december 2012 gegevens van 289 JIA-patiënten die met adalimumab worden behandeld.⁹ De 5 belangrijkste punten van zorg bij het gebruik van biologicals in JIA zijn: a) infusie en injectiereacties; b) ontstaan en verergering van infecties en verminderde antilichaamproductie bij vaccinaties; c) het ontstaan van een tweede auto-immuunziekte; d) cytopenie; e) het ontstaan van maligniteiten.⁹ Uit de JIA-registers blijkt dat het aantal gerapporteerde ernstige infecties laag is, en op de lange termijn niet toeneemt. Een tweede auto-immuunziekte wordt casuïstisch gemeld, waarbij een causaal verband met de biologicals nog niet duidelijk is. Er worden (heel zeldzaam) lymfomen en andere maligniteiten bij kinderen en adolescenten met JIA en chronische darmziekten die met TNF-antagonisten werden behandeld beschreven,¹⁰ maar het is onduidelijk of dit toe te schrijven is aan het biological, de onderliggende aandoening, of de eerder gebruikte immunosuppressieve medicatie.

Samenvattend zijn de voordelen van het gebruik van biologicals bij kinderen met psoriasis de hoge effectiviteit, de minder frequente dosering en waarschijnlijk in de toekomst de minder frequent benodigde lab-controles.¹¹ Nadelen zijn de injecties zelf, de hoge kosten, en vooral de onzekerheid ten aanzien van de langetermijnveiligheid van deze middelen. Een gebalanceerde overweging van voor- en nadelen, samen met het kind en ouders is daarom essentieel.

LITERATUUR

1. Bellodi-Schmidt F, Shah KN. Beyond Psoriasis: Novel Uses for Biologic Response Modifiers in Pediatric Dermatology. *Pediatr Dermatol* 2015 Nov 26. [Epub ahead of print].
2. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
3. SmPC teksten
4. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
5. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am*



- Acad Dermatol* 2010;63:762-8.
6. Papp K, Thaci D, Marcoux D. Efficacy and safety of adalimumab versus methotrexate treatment in pediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: results from the 16-week randomized, double-blind period of a phase 3 study [abstract plus poster]. In: *The 23rd World Congress of Dermatology*. 2015.
 7. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:594-603.
 8. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
 9. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1111-26.
 10. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahan A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517-24.
 11. Marqueling AL, Cordoro KM. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013;31:267-88.

SAMENVATTING

Biologicals worden binnen de dermatologie spaarzaam toegepast bij kinderen en adolescenten. De meeste data over de effectiviteit en veiligheid bij deze leeftijdsgroep zijn beschikbaar voor de behandeling van psoriasis. Etanercept, adalimumab en ustekinumab zijn geregistreerd voor deze indicatie. De effectiviteit van deze middelen is hoog, en het kortetermijnveiligheidsprofiel is geruststellend. Om voldoende langetermijnveiligheidsdata te kunnen verzamelen is een internationaal register wenselijk. Als een behandeling met een biologic overwogen wordt bij kinderen met een ernstige psoriasis, is het belangrijk om, samen met het kind en de ouders, een gebalanceerde overweging van de voor- en nadelen te maken.

TREFWOORDEN

biologicals – kinderen en adolescenten – effectiviteit – veiligheid

SUMMARY

Biologicals are used sparingly in children and adolescents with dermatologic disorders. In this age-group, most efficacy and safety data are available for the treatment of psoriasis. Etanercept, adalimumab and ustekinumab are approved for this indication. The efficacy of these treatments is high, and the short term safety profile is reassuring. In order to collect sufficient long-term safety data, an international registry is desirable. If a treatment with biologicals in a child with severe psoriasis is being considered, it is important to discuss the benefits and risks in a balanced way with the parents and child.

KEYWORDS

biologicals – children and adolescents – efficacy – safety