

## Kinderformularium: Anakinra (DWGM)

**Comment [s1]:**  
Datum: 16-2-2015  
Initiaal: MdH

Uit te zoeken indicatie: (1) systemische JIA, (2) autoinflammatoire aandoeningen

CAPS: cryopyrin-associated periodic syndromes; CINCA: chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome; CRP: C-reactive protein; C<sub>ss</sub>: steady-state concentration; ESR: erythrocyte sedimentation rate; FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome; IQR: inter quartile range; MAS: macrophage activation syndrome; MWS: Muckle-Wells syndrome; NOMID: neonatal-onset multisystem inflammatory disease; (s)JIA: (systemic) juvenile idiopathic arthritis

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
<b>Ref. 0a</b> Kineret 20-3-2007	SPC	<p><b>4.2</b> <u>Lichte vorm van CAPS:</u> ≥8 mnd, ≥10 kg: 1-2 mg/kg/dag SC. De therapeutische respons wordt primair gereflecteerd door de reductie van de klinische symptomen zoals koorts, huiduitslag, gewrichtspijn en hoofdpijn maar ook van inflammatoire serummarkers (CRP/SAA-niveaus) of van het optreden van opvlammingen.</p> <p><u>Ernstig CAPS:</u> ≥8 mnd, ≥10 kg: begin dosis: 1-2 mg/kg/dag SC. Op basis van de therapeutische respons kunnen binnen 1-2 maanden hogere doses noodzakelijk zijn: 3-4 mg/kg/dag, max 8 mg/kg/dag.</p> <p>De werkzaamheid van Kineret bij kinderen met JIA in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld.</p> <p>CLCr 50 - 80 ml/min: geen aanpassing nodig CLCr 30 - 50 ml/min: met voorzichtigheid gebruiken CLCr &lt; 30 ml/minuut: gecontraïndiceerd</p>	<p>Onder CAPS wordt verstaan: licht: lichte MWS en FCAS ernstig: NOMID/CINCA, MWS</p> <p><u>Voorstel:</u> Indicatie CAPS opnemen in monografie, advies bij verminderde nierfunctie overnemen, opnemen in referenties</p>
<b>Ref. 0b</b> Rheumatology (Oxford). 2016 May 3	Prospectieve studie, n=43 (2)	<p><b>Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes</b> Kullenberg T et al.</p> <p><u>Samenvatting:</u> Onder 43 patiënten zijn 36 kinderen. Mediaan hebben de patiënten 4,9 jaar anakinra gebruikt. De meeste bijwerkingen worden het eerste jaar ondervonden, daarna nemen ze af. Meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn en artralgie; beiden ook symptomen van CAPS. Hoofdpijn kan verminderen door de dosis op te hogen. Verder reacties op de injectieplek en infecties. Anakinra wordt goed getolereerd bij langdurig gebruik.</p>	<p>Indicatie: CAPS Leeftijd: 8 mnd-46 jr Dosering: start 0,5-2,5 mg/kg/dag, onderhoud 2-5 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: tot 5 jaar</p> <p><u>Voorstel:</u> -</p>

### Systemische JIA

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
<b>Ref. 1b</b> Curr Rheumatol Rep. 2005 Dec;7(6): 434-40	Review (2)	<p><b>The use of anakinra in juvenile arthritis</b> Reiff A.</p> <p><u>Samenvatting:</u> Resultaten studie Reiff 2002 weergegeven<sup>[a]</sup>. 82 kinderen (2-17 jr) met een polyarticulair verloopende JIA kunnen 12 weken anakinra 1 mg/kg/dag krijgen. 46 kinderen zien ≥30% verbetering, 10 kinderen stoppen. Het lijkt dat kinderen met een systemisch beginnende JIA beter reageren dan poly- of oligoarticulaire JIA's. Veiligheids-profiel is gelijk aan volwassenen. Omschrijving case series<sup>[b,c]</sup> 14 kinderen met systemische JIA die na falen andere therapieën anakinra krijgen. Bij alle kinderen treedt blijvende verbetering op, de artritis verdwijnt bij 10 kinderen zelfs geheel.</p>	<p><u>Voorstel:</u> -</p>

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Ref. 1c Ann Rheum Dis. 2008 Mar;67(3):302-8	Prospectieve studie, n=20 (2)	<b>Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France</b> Lequerré T et al.  <u>Samenvatting:</u> Vijf kinderen startten met 1 mg/kg/dag, na 2 maanden werd dit bij vier alsnog opgehoogd naar 2 mg/kg/dag wegens gebrek aan effectiviteit. Vijf kinderen stoppen de behandeling wegens intolerantie (n=1) of gebrek aan effectiviteit (n=4). Na 3, 6 en 12-27 mnd heeft 55%, 50% en 45% resp. een verbetering van ≥30%. Bij 9 kan de corticodosis beduidend afgebouwd worden. Bijwerkingen: infecties, pijn/reacties injectieplaats, hoofdpijn.	Indicatie: systemische JIA Leeftijd: 3-23 jr (3 volwassenen) Dosering: 1-2 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 2-27 mnd  <u>Voorstel:</u> Opnemen bij bijwerkingen bij kinderen, opnemen in referenties
Ref. 1d J Clin Rheumatol. 2009 Jun;15(4):161-4	Retrospectieve studie, n=33 (2)	<b>Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience</b> Zeft A et al.  <u>Samenvatting:</u> Geïnccludeerde patiënten zijn resistent tegen de conventionele therapie en starten gem. 29 mnd na diagnose met anakinra. Bij 8 komt de JIA niet goed onder controle. Doses >1,5 mg/kg hebben een groter effect.	Indicatie: systemische JIA Leeftijd: 1-17 jaar Dosering: 0,8-9,1 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 1-40 mnd  <u>Voorstel:</u> -
Ref. 1e Arthritis Rheum. 2011 Feb;63(2):545-55	Retrospectieve studie, n=46 (2)	<b>Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series</b> Nigrovic PA et al.  <u>Samenvatting:</u> Bij 70% wordt anakinra binnen 30 dagen na diagnose gestart, bij 8 patiënten is monotherapie voldoende. Complete remissie wordt bij 59% behaald, 39% behaalt partiele remissie, de overige patiënt stopt wegens gebrek aan effect. Van de patiënten <7 jr komt 41% in gehele remissie, bij ≥7 jr is dat 75%; wellicht hebben kleinere kinderen een relatief hogere dosis nodig. Auteurs denken dat anakinra minder effectief is bij langere aanwezigheid van JIA. MAS ontstaat bij 4 kinderen terwijl ze anakinra gebruiken, causaliteit is niet aangetoond. 1-2 mg/kg/dag voorkomt i.e.g. geen MAS.	Indicatie: systemische JIA Leeftijd: 0,75-15,7 jaar Dosering: 0,93-11,2 mg/kg/dag in 1 dosis (hoogste dosering in 2 doses) Toediening: SC Periode: 0,17-55 mnd  <u>Voorstel:</u> -
Ref. 1f Ann Rheum Dis. 2011 May;70(5):747-54	Gerandomiseerde gecontroleerde studie, n=24 (2)	<b>A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial)</b> Quartier P et al.  <u>Samenvatting:</u> De 1 <sup>ste</sup> maand krijgen 12 kinderen anakinra, de rest placebo. 8 van de anakinra gebruikers zijn responders en 1 placebo. Vanaf maand 2 krijgt iedereen (n=22) anakinra, waarbij 14 responders. 16 kinderen gaan 12 maanden door, waaronder 7 responders. Tijdens de studie worden responders non-responder en andersom. Bijwerkingen: reactie op injectieplaats, infecties, braken, buikpijn en huidlaesies. Er lijkt een trend zichtbaar van lagere plasmaspiegels bij non-responders en kinderen met een laag lichaamsgewicht	Indicatie: systemische JIA Leeftijd: 2-20 jr Dosering: 2 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 1-12 mnd  <u>Voorstel:</u> Opnemen bij bijwerkingen bij kinderen, opnemen in referenties

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Ref. 1g1 Genes Immun. 2012 Jun;13(4): 289-98	Review (2)	<b>Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment</b> Ravelli A et al.  <u>Samenvatting:</u> De conventionele therapie van MAS is behandeling met corticosteroïden, er zijn echter steeds meer meldingen dat ook anakinra effectief is. MAS kan ook ontstaan bij anakinra gebruik (ref. 5), causaliteit onbekend, ophogen van anakinra lijkt hierbij een oplossing.	Indicatie: MAS Leeftijd: kinderen  <u>Voorstel:</u> Anakinra ophogen bij MAS opnemen in waarschuwingen, opnemen in referenties
Ref. 1g2 Rheumatology (Oxford). 2011 Feb;50(2): 417-9	Case serie, n=12 (2)	<b>Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients</b> Miettunen PM et al.  <u>Samenvatting:</u> Twaalf kinderen krijgen bij MAS eerst een cortico met een immunosuppressivum, maar als dit niet werkt, wordt anakinra toegevoegd. De MAS komt in 2-19 dagen in remissie en blijft dat gedurende de follow-up.	Indicatie: MAS Leeftijd: 0,5-17 jaar Dosering: 2 mg/kg/dag, max 100mg/dag Toediening: SC Periode: ? Follow-up: 2-40 mnd  <u>Voorstel:</u> -
Ref. 1h Arthritis Care Res (Hoboken ). 2012 Jul;64(7): 1001-10	Review (3)	<b>Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis</b> DeWitt EM et al.  <u>Samenvatting:</u> Behandelplan anakinra: start met 2 mg/kg/dag, max 100 mg, na 1-2 weken beoordelen. Indien klachten zijn verminderd/gelijk gebleven, dosering handhaven, bij verslechtering dosering ophogen naar 4 mg/kg/dag, max 200 mg. Na 1 maand beoordeling; bij verbetering: dosering handhaven, indien onveranderd of verslechterd: ophogen naar 4 mg/kg indien mogelijk en anders handhaven. Na 3 mnd beoordeling: bij verbetering handhaven, maandelijks controleren. Indien onveranderd of verslechterd: toevoegen MTX of naar tocilizumab overstappen.	Indicatie: systemische JIA Leeftijd: 6 mnd-18 jr Dosering: 2-4 mg/kg/dag, max 200 mg/dag Toediening: SC  <u>Voorstel:</u> Basis voor dosering bij sJIA, opnemen in referenties
Ref. 1i BMC Pharmacol Toxicol. 2013 Aug 5;14:40	Kinetiek studie, n=87 (2)	<b>Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes</b> Urien S et al.  <u>Samenvatting:</u> Met data van 148 samples is een kinetisch model gemaakt. Hieruit is een Cl van 0,089 l/uur/kg en een Vd van 65,2 l berekend. Om CRP ≤ 10 mg/l te bereiken, is een C <sub>ss</sub> van 0,4 mg/l nodig. Om die te bereiken wordt het volgende dosisadvies gegeven: <10 kg: 3 mg/kg/dag ≥10 kg: 2 mg/kg/dag, max 100 mg/dag	Indicatie: systemische JIA of autoinflammatoire syndromen Leeftijd: 0,73-21 jr Dosering: 2-10 mg/kg/dag, JIA max 100 mg/dag Toediening: SC  <u>Voorstel:</u> Opnemen bij kinetische gegevens, opnemen in referenties
Ref. 1j Arthritis Rheumatology 2014 Jun;66(6): 1405-13	Review (2)	<b>Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis?</b> Nigrovic PA et al.  <u>Samenvatting:</u> Het blijft onduidelijk of het direct behandelen van JIA met een biological effectiever is dan eerst te starten met conventionele therapie (NSAID's e/o cortico's). Praktijk is dat steeds meer reumatologen anakinra als eerste keus toepassen met 1-4 mg/kg/dag, max 2d100mg.	Indicatie: systemische JIA Dosering: 1-4 mg/kg/dag, max 200 mg/dag Toediening: SC  <u>Voorstel:</u> Ter ondersteuning dosisadvies sJIA, opnemen in referenties

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
<b>Ref. 1k</b> Arthritis Rheumato I. 2014 Apr;66(4): 1034-43	Prospectieve studie, n=20 (2)	<b>Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study</b> Vastert SJ et al.  <u>Samenvatting:</u> Kinderen met JIA krijgen, na falen indometacine, direct anakinra. Binnen 30 dagen ondervindt 80% verbetering van $\geq 90\%$ . Bij 2 patiënten wordt anakinra verhoogd naar 4 mg/kg/dag; toch zijn aanvullende cortico's nodig. Na 1 jaar zijn 17 patiënten (85%) in remissie, waarvan 13 met monotherapie. Bij 11 patiënten, waarvan 7 met monotherapie, wordt anakinra gestopt binnen dat jaar. Na 2 jaar zijn 12 van 14 patiënten in remissie, waarvan 8 zonder medicatie. Na 3 jaar zijn 10 van 11 patiënten in remissie, waarvan 8 zonder medicatie. Bij afbouwen wordt voor 4 weken om de dag gegeven, daarna stop.	Indicatie: systemische JIA Leeftijd: 1,1-15,3 jr Dosering: 2 mg/kg/dag, max 100 mg/dag Toediening: SC Periode: 12-54 mnd  <u>Voorstel:</u> Advies afbouwen opnemen in waarschuwingen bij kinderen, opnemen in referenties
<b>Ref. 1l</b> J Rheumato I. 2015 Jun 1	Retrospectieve studie, n=25 (2)	<b>Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience</b> Pardeo M et al.  <u>Samenvatting:</u> Bij 14 kinderen is na 6 maanden de ziekte inactief en dat blijft zo gedurende een follow-up van 1,6-7,3 jaar. Van de overige 11 gebruiken er 8 cortico's; vier van hen kunnen dit afbouwen naar 0, vier bouwen af naar gem. 0,04 mg/kg/dag. Eerdere behandeling met anakinra na diagnose lijkt een beter effect te hebben.	Indicatie: sJIA Leeftijd: 4,8-10,8 jaar (IQR) Dosering: 1,3-2 mg/kg/dag (IQR), max 5 mg/kg Toediening: SC Periode: tenminste 6 mnd  <u>Voorstel:</u>

## Autoïmmuun aandoeningen

FMF: familial Mediterranean fever; HSP: Henoch-Schönlein purpura; DIRA: deficiency of interleukin-1-receptor antagonist; TRAPS: TNF-receptor associated periodic syndrome; PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis; IL-1: interleukine 1; MA: mevalonic aciduria

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
<b>Ref. 2a</b> Arthritis Rheum. 2008 May;58(5): 1516-20	Case serie, n=4 (2)	<b>Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome</b> Gattorno M et al.  <u>Samenvatting:</u> Drie patiënten met periodieke TRAPS en een met chronische TRAPS worden 14 dagen behandeld met anakinra waarna alle symptomen verdwijnen. 3-8 dagen later vlamt de TRAPS weer op. Anakinra wordt opnieuw gestart, nu chronisch, en TRAPS vlamt niet meer op.	Indicatie: TRAPS Leeftijd: 4-13 jr Dosering: 1,5 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 4-20 mnd  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2b</b> Arthritis Rheum. 2009 Jan;60(1): 264-8	Case reports, n=3 (2)	<b>Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease?</b> Picco P et al.  <u>Samenvatting:</u> Drie kinderen met recidiverende pericarditis herstellen snel met anakinra. Na staken therapie ontstaat binnen een week tot twee maanden een nieuwe pericarditis. Anakinra zorgt opnieuw voor herstel; na 3-4 maanden continu gebruik zijn de kinderen nog steeds in remissie.	Indicatie: recidiverende pericarditis Leeftijd: 12, 14 en 16 jr Dosering: 1-1,25 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 3-4 mnd  <u>Voorstel:</u> Ter onderbouwing indicatie inflammatoire aandoeningen, opnemen in referenties

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
<b>Ref. 2c</b> N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2426-37	Case serie, n=6 (2)	<b>An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist</b> Aksentijevich I et al.  <u>Samenvatting:</u> Zes kinderen met DIRA worden behandeld met anakinra. Vijf komen in remissie, een verbeterd klinisch goed maar zijn CRP en ESR blijven verhoogd ondanks verhoging van anakinra met stappen van 0,5 mg/kg/dag naar 4 mg/kg/dag.	Indicatie: DIRA Leeftijd: 2 mnd-9,5 jr Dosering: 1-4 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 2 wk-4,5 jr  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2d</b> Z Rheumatol. I. 2009 Nov;68(9):766-71	Review (2)	<b>Recommendations on therapy using interleukin-1beta-blocking agents</b> Manger B et al.  <u>Samenvatting:</u> De German society of rheumatology raadt anakinra aan bij sJIA in een dosis van 1-2 mg/kg/dag. Ook bij CAPS, DIRA en therapieresistente FMF, HIDS en TRAPS kan anakinra in deze dosering gebruikt worden.	Indicatie: therapieresistente FMF, HIDS, TRAPS Dosering: 1-2 mg/kg/dag Toediening: SC  <u>Voorstel:</u> Ter onderbouwing indicatie inflammatoire aandoeningen, opnemen in referenties
<b>Ref. 2e</b> J Rheumatol. I. 2011 Mar;38(3):516-8	Case serie, n=5 (2)	<b>Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine</b> Özen S et al.  <u>Samenvatting:</u> Het aantal FMF aanvallen neemt beduidend af. Twee kinderen hebben na 2 mnd al een goed resultaat (nog geen langere follow-up), na 6 maanden is er een in partiele en twee in gehele remissie.	Indicatie: FMF Leeftijd: 11-18 Dosering: 1-2 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 2-30 mnd  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2f</b> Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 26;108(17):7148-53	Case serie, n=5 (2)	<b>Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade</b> Stojanov S et al.  <u>Samenvatting:</u> Vijf kinderen krijgen binnen 48 uur na aanvang aanval een dosis anakinra. Symptomen nemen snel af, echter 2 patiënten krijgen een terugval, waarvan 1 een 2 <sup>de</sup> dosis anakinra krijgt. Auteurs verklaren de terugval met de korte t <sup>1</sup> / <sub>2</sub> (volw.: 4-6 uur).	Indicatie: PFAPA Leeftijd: 3,2-7,4 jr Dosering: 1 mg/kg eenmalig Toediening: SC Periode: eenmalig  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2g</b> Semin Arthritis Rheum. 2011 Oct;41(2):265-71	Case serie, n=4 (2)	<b>Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature</b> Meinzer U et al.  <u>Samenvatting:</u> Eén kind met FMF gerelateerde myalgie, één met FMF gerelateerde HSP en twee kinderen met hoge amyloid A serumconcentraties worden succesvol met anakinra behandeld. Afhankelijk van de omstandigheden kan anakinra chronisch of per opvlamming ingezet worden.	Indicatie: FMF Leeftijd: 7 (3x) en 12 jaar Dosering: 1 mg/kg/dag, één 7-jarige (HSP) krijgt 100 mg/dag Toediening: SC Periode: 2-16 mnd  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2h</b> Ann Rheum Dis. 2011 Dec;70(12):2155-8	Prospectieve studie, n=4 (2)	<b>On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency</b> Bodar EJ et al.  <u>Samenvatting:</u> Twee kinderen met MA en twee met HIDS worden met anakinra behandeld. MA reageert deels of niet, bij HIDS zorgt anakinra voor significante vermindering van ernst en duur bij een koortsaanval, indien binnen 24 uur na aanvang gestart. On-demand behandelen werkt goed.	Indicatie: MA of HIDS Leeftijd: 5-17 jr Dosering: 1-2 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: on-demand  <u>Voorstel:</u> -

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
<b>Ref. 2i</b> Rheumatology (Oxford). 2012 Oct;51(10):1855-9	Retrospectieve studie, n=5	<b>Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency</b> Galeotti C et al.  <u>Samenvatting:</u> Twee van de vijf (1 MA, 4 HIDS) worden na 2 en 13 mnd omgezet naar canakinumab wegens de reacties op de injectieplek. Eén patiënt ervaart na de eerste injectie rillingen en hypothermie. Anti-IL-1 behandeling wordt aangeraden bij patiënten met >12 aanvallen/jaar.	Indicatie: MKD Leeftijd: 3-17 jr Dosering: 1-5 mg/kg/dag, een patiënt 3w 3mg/kg Toediening: SC Periode: 2-19 mnd  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2j</b> Ann Rheum Dis. 2013;72:678-85	Review (2)	<b>Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review</b> ter Haar N et al.  <u>Samenvatting:</u> Geen onderscheid volwassenen en kinderen. Slecht gecontroleerde MKD, TRAPS, FMF of PAPA syndroom kunnen mogelijk profijt hebben van IL-1 blokkade. Doses van 1-5 mg/kg/dag zijn gevonden.	Dosering: 1-5 mg/kg/dag, max 100 mg/dag  <u>Voorstel:</u> Ter onderbouwing indicatie inflammatoire aandoeningen, opnemen in referenties
<b>Ref. 2k</b> Clin Immunol. 2013 Jun;147(3):242-75	Review (2)	<b>Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders</b> Moll M et al.  <u>Samenvatting:</u> IL-1 blokkade is vooral effectief bij CAPS (zoals geregistreerd). Maar er is ook effectiviteit gezien bij aandoeningen als DIRA, TRAPS, PFAPA, FMF etc.	Dosering: 1-2 mg/kg/dag  <u>Voorstel:</u> Ter onderbouwing indicatie inflammatoire aandoeningen, opnemen in referenties
<b>Ref. 2l</b> Clin Rheumatol. 2014 Sep 13	Case serie, n=8 (2)	<b>Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis</b> Ozçakar ZB et al.  <u>Samenvatting:</u> Vier kinderen met colchicine resistente FMF en vier met FMF gerelateerde amyloïdose krijgen anakinra. Aanval frequenties bij colchicine resistentie neemt af van 36 naar 3. De vier met FMF gerelateerde amyloïdose hadden een niertransplantaat, nefrotisch syndroom of (pre)dialyse. De FMF aanvallen stoppen met anakinra en het nefrotisch syndroom komt deels in remissie.	Indicatie: FMF Leeftijd: 6,5-18 jaar Dosering: 1 mg/kg/dag, max 100 mg/dag. Bij (pre)dialyse 3 maal per week gedoseerd Toediening: SC Periode: 9-40 mnd  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2m</b> Orphanet J Rare Dis. 2015 Feb 15;10(1):19	Enquete	<b>Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey</b> Rossi-Semerano L et al.  <u>Samenvatting:</u> In Frankrijk zijn kinderen met anakinra behandeld voor SJIA, CAPS, FMF, MKD en TRAPS. Kinderen hadden meer bijwerkingen: levertoxiciteit en pijn en reacties bij injectie. Alle CAPS en FMF patiënten reageerden goed, bij CAPS is 72% in remissie. Effectiviteit en tolerantie van anakinra zijn goed bij verschillende autoinflammatoire ziekten. Weinig onderscheid kinderen.	Indicatie: autoinflammatoire ziekten Leeftijd: 1,4-86,3 jr Dosering: 1-6 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: gem 215-1059 dagen  <u>Voorstel:</u> -
<b>Ref. 2n</b> Rheumatol Int. 2015 May 23	Case serie, n=11 (2)	<b>Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents</b> Eroglu FK et al.  <u>Samenvatting:</u> Van de 11 patiënten die met anakinra starten, reageren er 9. De patiënten die baat hebben bij anakinra hebben aan 2 mg/kg/dag voldoende. Aan het einde van de studie gebruiken er nog 4 patiënten anakinra, de rest is gestopt (n=1) of geswitcht (n=6) naar canakinumab.	Indicatie: FMF Leeftijd: 2-24 jaar Dosering: 2-5 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 4-60 mnd  <u>Voorstel:</u> -

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Ref. 2o Clin Rheumatol. 2014 Nov;33(11):1681-4	Case report, n=2 (2)	<b>Mevalonate kinase deficiency in two sisters with therapeutic response to anakinra: case report and review of the literature</b> Campanilho-Marques R et al.  <u>Samenvatting:</u> Twee zusjes met MKD krijgen anakinra. Ze starten beiden met 2 mg/kg/dag, maar dit wordt al gauw verhoogd. Ze komen beide in partiele remissie, de frequentie en ernst van de aanvallen is verminderd.	Indicatie: MKD Leeftijd: 3 en 2? Jaar Dosering: 6 en 5 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 1,5 en ? jaar  <u>Voorstel:</u> -
Ref. 2p Eur J Pediatr. 2015 Jun;174(6):707-14	Review (2)	<b>Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience</b> Kostjukovits S et al.  <u>Samenvatting:</u> Drie case reports plus review van de literatuur. In totaal 33 kinderen met HIDS gevonden die met biologicals zijn behandeld, waarvan 21 met anakinra en 16 met etanercept. Met anakinra komen 4 kinderen in complete remissie, 15 in partiele remissie, 1 heeft geen respons, en bij 1 verslechtert de situatie (totale respons 90%). Met etanercept is de totale respons 50%. Bijwerkingen: neutropenie, bacteriële pneumonie, herpes zoster infectie en pijn op de injectieplaats. Anakinra lijkt de beste keuze bij HIDS.	Indicatie: HIDS Leeftijd: 0,25-17 jr Dosering: 2 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: onbekend  <u>Voorstel:</u> Toevoegen aan referenties.
Ref. 2q Mod Rheumatol. 2015 Jul;25(4):621-4	Case serie, n=8 (2)	<b>Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients</b> Başaran Ö et al.  <u>Samenvatting:</u> Acht kinderen met FMF die niet reageren op colchicine worden behandeld met anakinra en/of canakinumab. Anakinra wordt gestart met een dosis van 1 mg/kg/dag, bij 1 patiënt wordt dit zelfs even verhoogd naar 3 mg/kg/dag. Vier patiënten stappen over naar canakinumab i.v.m. de toedienfrequentie, eentje switcht weer terug wegens verslechtering. Zes kinderen komen in CR, 1 komt in klinische remissie.	Indicatie: FMF Leeftijd: 10,6-19 jaar Dosering: 1-2 mg/kg/dag Toediening: SC Periode: 3-28 mnd  <u>Voorstel:</u> -

#### Peerreview NKFK netwerk, dd 9/4/2015:

De lichte en ernstige vorm van CAPS zijn beschreven in de SmPC. Voor Systemische JIA is voldoende evidence gevonden om de indicatie op te nemen. De indicaties beschrijven allen dezelfde dosis. S. De Wildt vraagt of de indicaties samengevoegd kunnen worden. Het netwerk besluit de indicaties als volgt op te nemen: Cryopyrine geassocieerde periodieke koortssyndromen (CAPS)[12], systemische Juveniele Idiopathische Artritis (sJIA)[2,8], overige autoinflammatoire aandoeningen die niet reageren op de conventionele therapie: 1-2 mg/kg/dag. Bij te weinig effect of ernstige aandoeningen kan worden opgehoogd tot 3-4 mg/kg/dag, max 100 mg/dag. In zeer uitzonderlijke gevallen kan tot 8 mg/kg/dag nodig zijn, max 200 mg/dag. I. Van der Sijs vraagt of we specifiekere kunnen zijn ten aanzien van het advies bij nierfunctiestoornissen (nu met voorzichtigheid gebruiken). M. Schreuder zal dit nagaan. Naschrift M. de Hoop: het advies van de KNMP wordt aangehouden. Bij een GFR >30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> is geen dosisaanpassing nodig. A. Van Rooijen merkt op dat ook hier de eerder genoemde vaccinatierichtlijn van toepassing is.

#### Opmerkingen:

- Indicatie sJIA dosisadvies uit richtlijn DeWitt (ref. 1g) overnemen, alleen startdosis aanpassen van 2 mg/kg/dag naar 1-2 mg/kg/dag conform andere indicaties:
  - Beginndosis: 1-2 mg/kg/dag in 1 doses. Beoordeel effect na 1-2 weken, bij afname of gelijk blijven klachten, dosering handhaven. Bij verslechtering dosering ophogen naar max 4 mg/kg/dag in 1 dosis
  - Beoordeel effect na 1, 2 en 3 maanden. Indien na 3 maanden klachten onveranderd of verslechterd zijn, voeg MTX toe of stop anakinra
- Inventarisatie case reports diverse autoinflammatoire aandoeningen:

Aandoening	Studie	Leeftijd	Anakinra	Effect
MKD	Schulert <sup>[e]</sup>	11 mnd	2 mg/kg/dag	Goed
	Rigante 2008 <sup>[f]</sup>	7 jr	1 mg/kg/dag	Deels (zelfde patiënt Rigante '06?)
	Nevyjel <sup>[g]</sup>	18 mnd	30 mg/dag	Deels
	Ruiz Gomez <sup>[h]</sup>	18 mnd	1-8 mg/kg/dag	Goed
HIDS	Korppi <sup>[i]</sup>	1,5 jr	2 mg/kg/dag	Goed
	Shendi <sup>[j]</sup>	10 jr	1d100mg	Geen
	Rigante 2006 <sup>[k]</sup>	7 jr	1 mg/kg/dag	Deels (zelfde patiënt Rigante '08?)
Behcet's	Cantarin <sup>[l]</sup>	7 jr	2,5 mg/kg/dag	Goed
	Bilginer (+ FMF) <sup>[m]</sup>	17 jr	1 mg/kg/dag	Goed
DIRA	Sakran <sup>[n]</sup>	6 jr	2 mg/kg/dag	Goed
Majeed	Herlin <sup>[o]</sup>	29 mnd	1,7 mg/kg/dag	Goed
Pericarditis	Scardapane <sup>[p]</sup>	13 jr	100 mg/dag (0,7 mg/kg)	Goed
Blau	Martin <sup>[q]</sup>	17	1d100mg	Geen
	Aróstegui <sup>[r]</sup>	15 jr	3 mg/kg/dag	Goed
FMF	Kuijk <sup>[s]</sup>	14 jr	100 mg/dag	Goed
	Roldan <sup>[t]</sup>	9 jr	1 mg/kg/dag	Goed
	Calligaris <sup>[u]</sup>	15 jr	1 mg/kg/dag	Goed
PAPA	Dierselhuis <sup>[v]</sup>	16 jr	1 mg/kg/dag	Goed
	Demidowich <sup>[w]</sup>	10 jr	?	Geen

- Reactie J. Frenkel (kinderreumatologie) (mail 14-7-2015): opmerking bij 'Interacties middelen bij inflammatoire aandoeningen algemeen': "Dit is uiterst relevant voor TNF-blokkers. Voor IL-1blokkers zijn levend verzwakte virussen logischerwijs geen probleem (evenmin als TBC, maar het kan nooit kwaad TBC uit te sluiten). Daarentegen kunnen gewone gram positieve bacteriën wel degelijk hun kans grijpen. Daarom is adequate vaccinatie tegen Pneumokokken essentieel." Dit sluit aan bij de aanvullende informatie over vaccineren die nog moet volgen (A. van Royen).

Datum literatuursearch: 16-2-2015

#### Aanvullende informatie voor vergadering:

MicroMedex:

- **NOMID**: 1-2 mg/kg in 1 dosis, evt. verhogen met 0,5-1 mg/kg tot max 8 mg/kg/dag in 1-2 doses.
- **JIA**: efficacy has not been established

Nierfunctie:

1. KNMP: CiCr < 30 ml/minuut: gecontra-indiceerd

Richtlijnen:

Werkboek kinderreumatologie<sup>[d]</sup>: **FCAS, CINCA, Muckle-Wells**: Toediening van anakinra leidt binnen enkele uren tot complete remissie. Na staken van de behandeling recidiveren de klachten echter binnen 72 uur in alle hevigheid, zodat de behandeling moet worden voortgezet. De injecties zijn pijnlijk en kunnen hinderlijke lokale reacties geven. Er is weinig ervaring met anakinra bij kinderen en de langetermijneffecten zijn onbekend.

<b>Handboek 1</b> BNF for children 2014-2015	Niet in BNF	Opmerkingen: -
<b>Handboek 2</b> Pediatric & neonatal dosage handbook 21 <sup>st</sup> edition	<b>Systemische JIA</b> : ≥1 jr: 1d1-2mg/kg, max 100mg, evt ophogen 1d4mg/kg, max 200mg; <b>Polyarticulaire JIA</b> : ≥2 jr: 1d1mg/kg, max 100mg; <b>CINCA, NOMID, CAPS</b> : ≥1 mnd: 1-2d1-2mg/kg, evt verhogen met 0,5-1mg/kg tot 3-4mg/kg/dag, max 8mg/kg/dag	Opmerkingen: Verminderde nierfunctie kinderen: CiCr <30 ml/min: NOMID: odd doseren Dialyse: NOMID: odd doseren

#### Voorstel vergadering:

1. Kinetische gegevens toevoegen (ref. 1i)
2. Indicatie lichte vorm en ernstige CAPS (ref. 1a) en sJIA (ref. 1h,1j) toevoegen
3. Nierfunctieadvies conform SPC toevoegen (ref. 1a)
4. Bijwerkingen bij kinderen: hoofdpijn, reactie op injectieplaats, infecties, braken, buikpijn en huidlaesies (ref. 1c,1f)
5. Waarschuwingen en voorzorgen bij kinderen: afbouwen en MAS (ref. 1g,1k)
6. Indicatie autoinflammatoire aandoeningen (ref. 2b, d, j, k) toevoegen
7. Referentie 1a, 1c, 1f-k en 2b, 2d, 2j, 2k toevoegen.



### Resultaten vergadering:

1. Voorstel 1, 4, 5 en 7 worden goedgekeurd.
2. Alle indicaties worden samengevoegd in 1 advies:  
Indicatie: Cryopyrine geassocieerde periodieke koortssyndromen (CAPS), systemische Juveniele Idiopathische Artritis (sJIA), overige autoinflammatoire aandoeningen die niet reageren op de conventionele therapie: (Subcutaan)  
≥ 8 maanden en ≥ 10 kg:
  - o Begindosering: 1-2 mg/kg/dag in 1 dosis.
  - o Bij weinig effect of ernstige vormen ophogen naar 3-4 mg/kg/dag in 1 dosis, max 100 mg/dag. Doseren op geleide van therapeutische respons.
  - o In zeer uitzonderlijke gevallen ophogen naar 8 mg/kg/dag, maar niet meer dan 200 mg/dag.
3. M. Schreuder zoekt uit wat er bekend is over anakinra bij verminderde nierfunctie. Via de mail (13 en 14 april 2015) vindt nader overleg plaats. Conclusie is dat het advies van de KNMP wordt aangehouden.
4. A. van Royen levert aanvullende informatie over vaccineren; mail A. van Royen 21-4-2015: richtlijnen zijn nog in conceptvorm, de IA-tekst (nog) niet aanpassen.

### Referenties:

- a. Reiff A et al. arthritis. Preliminary data from a study of Kineret TM (anakinra) in children with juvenile rheumatoid. Arthritis Rheum 2002, 46(Suppl): S496
- b. Hendrickson M. Efficacy of anakinra in refractory systemic arthritis. Arthritis Rheum 2004, 50(Suppl):S438
- c. Irigoyen PI et al. Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with anakinra. Arthritis Rheum 2004; 50 (Suppl): S437
- d. Franssen MJAM et al. Werkboek kinderreumatologie 2007.
- e. Schuler G et al. Mevalonate kinase deficiency associated with recurrent liver dysfunction, macrophage activation syndrome and perforin gene polymorphism. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Dec 2
- f. Rigante D et al. Exposition to chickenpox of two children with autoinflammatory syndromes under treatment with anakinra. Rheumatol Int. 2008 Jun;28(8):793-6
- g. Nevyjel M et al. Diagnostics and therapeutic insights in a severe case of mevalonate kinase deficiency. Pediatrics. 2007 Feb;119(2):e523-7
- h. Ruiz Gomez A et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. Pediatrics. 2012 Feb;129(2):e535-9
- i. Korppi M et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. Acta Paediatr. 2011 Jan;100(1):21-5
- j. Shendi HM et al. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. Rheumatol Int. 2012 Jan;32(1):249-51
- k. Rigante D et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. Rheumatol Int. 2006 Nov;27(1):97-100
- l. Cantarini L et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. Clin Rheumatol. 2013 Dec 5
- m. Bilginer Y et al. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. Clin Rheumatol. 2010 Feb;29(2):209-10
- n. Sakran W et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and deficiency of interleukin-1-receptor antagonist. Pediatr Infect Dis J. 2013 Jan;32(1):94
- o. Herlin T et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):410-3
- p. Scardapane A et al. Efficacy of an interleukin-1β receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. Pediatr Cardiol. 2013;34(8):1989-91
- q. Martin TM et al. The NOD2 defect in Blau syndrome does not result in excess interleukin-1 activity. Arthritis Rheum. 2009 Feb;60(2):611-8
- r. Aróstegui JI et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. Arthritis Rheum. 2007 Nov;56(11):3805-13
- s. Kuijk LM et al. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. Ann Rheum Dis. 2007 Nov;66(11):1545-6
- t. Roldan R et al. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine. 2008 Jul;75(4):504-5
- u. Calligaris L et al. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Eur J Pediatr. 2008 Jun;167(6):695-6
- v. Dierselhuis MP et al. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. Rheumatology (Oxford). 2005 Mar;44(3):406-8
- w. Demidowich AP et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). Arthritis Rheum. 2012 Jun;64(6):2022-7

**Comment [MdH2]:** Geen full-tekst beschikbaar ref. a-c