

## **Update CARPE DIEM t.b.v. NVLE fonds**

### **Achtergrond**

Systemische corticosteroiden werken heel goed en vormen daarom de belangrijkste behandeling voor veel auto-immuun- en ontstekingsziekten, waaronder SLE, sclerodermie en MCTD [1–3]. Een groot probleem is dat ze vaak ernstige bijwerkingen geven, vooral bij kinderen. Dit komt doordat ze vaak in hoge doseringen en voor langere tijd moeten worden gebruikt [4]. Deze bijwerkingen kunnen flink verschillen per patiënt en variëren in ernst [5,6]. Veelvoorkomende bijwerkingen van corticosteroiden zijn problemen met de stofwisseling, zoals hoge bloeddruk, diabetes, groeivertraging, typische "Cushing"-kenmerken, overmatige gewichtstoename en mentale klachten en gedragsveranderingen, zoals slapeloosheid, prikkelbaarheid, angst en depressie. [4,7,8]. De bijwerkingen van corticosteroiden hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven en kunnen ervoor zorgen dat patiënten stoppen met de behandeling [9].

Er is weinig onderzoek gedaan naar het verband tussen de hoeveelheid prednisolon in het lichaam en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen [10]. Vooral het verband met mentale bijwerkingen is nauwelijks onderzocht en er bestaan geen speciale vragenlijsten om deze klachten goed in kaart te brengen. Hierdoor worden deze bijwerkingen vaak over het hoofd gezien. Daarom hebben wij een tussentijdse analyse uitgevoerd van de CARPE DIEM studie met gegevens van kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar die tussen april 2022 en maart 2024 behandeld werden met minimaal 0,5 mg/kg prednisolon voor een nieuw gediagnosticeerde of teruggekeerde auto-immuun- of ontstekingsziekte, waaronder SLE, sclerodermie en MCTD. Met deze analyse willen we onderzoeken of er een verband is tussen de hoeveelheid prednisolon in het lichaam en mentale bijwerkingen bij deze.

### **Methode**

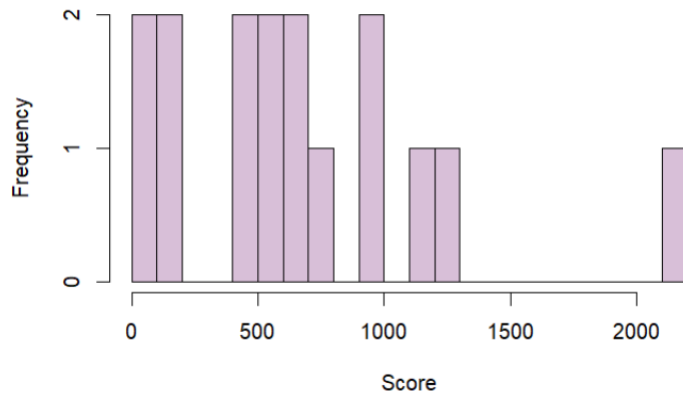
Om psychische klachten en gedragsveranderingen te meten die mogelijk door prednisolon veroorzaakt worden, hebben we een vragenlijst ontwikkeld. Deze lijst bevat 33 vragen over mentale bijwerkingen waarop patiënten de ernst van de symptomen kunnen aangeven van 0 tot 100. Zowel de kinderen zelf als hun ouders hebben de vragenlijsten ingevuld op verschillende momenten tijdens de behandeling: aan het begin, na 2 tot 6 weken en na 8 tot 12 weken. Hiermee wilden we de ontwikkeling van psychische bijwerkingen in kaart brengen.

We onderzochten het verband tussen de hoeveelheid prednisolon in het lichaam en de door het kind gerapporteerde mentale bijwerkingen na 2 tot 6 weken behandeling. De hoeveelheid prednisolon waaraan het lichaam werd blootgesteld werd bepaald aan de hand van de maximale concentratie en de totale blootstelling over 24 uur. Vervolgens hebben we gekeken hoe psychische bijwerkingen zich ontwikkelden in de loop van de tijd en of er verschillen waren tussen de perceptie van kinderen en hun ouders.

### **Resultaten en discussie**

De 16 patiënten in deze tussentijdse analyse hadden een gemiddelde leeftijd van 15 jaar (variërend van 9 tot 18 jaar) en lichaamsgewicht van 51,3 kg (variërend van 30,0 tot 78,3 kg). In totaal hebben kinderen 44 vragenlijsten ingevuld en ouders 46. Sommige vragenlijsten ontbraken of waren niet bruikbaar omdat ze 1) verloren waren gegaan, 2) vergeten of geweigerd waren om in te vullen, of 3) niet correct waren ingevuld.

De aanwezigheid van mentale bijwerkingen was aanzienlijk en verschilde sterk tussen patiënten. De gemiddelde score was 606 (variërend van 59 tot 2122) uit een maximale score van 3300. Gedragsveranderingen waren het meest op de voorgrond. Zie **Figuur 1** voor de verdeling van de door het kind gerapporteerde scores.

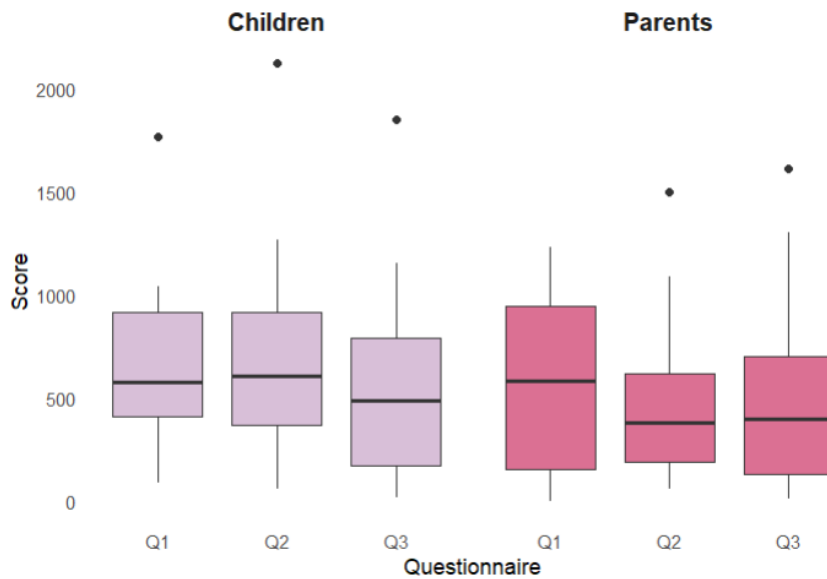


Figuur 1. Verdeling van de scores (uit een maximale score van 3300)

Er werden geen verschillen gevonden in de hoeveelheid prednisolon in het lichaam tussen patiënten met lage (<500), middelhoge (500 tot 1000) en hoge (> 1000) scores voor psychische bijwerkingen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er in deze tussentijdse analyse maar een klein aantal patiënten per groep zat: zes, zeven en drie patiënten.

Uit de vragenlijsten die door de kinderen zelf werden ingevuld, bleek dat sommige mentale bijwerkingen na verloop van tijd verbeterden, terwijl andere juist verslechterden. Een daling in de score zou kunnen komen door het afbouwen van de prednisolon of doordat kinderen beter leren omgaan met de bijwerkingen. Maar bij sommige patiënten verergerden de psychische klachten, zelfs als de prednisolon werd afgebouwd of gestopt. Dit suggereert dat andere factoren, zoals de impact van een recente diagnose van een immuunziekte, ook een grote rol kunnen spelen in het mentale welzijn van de patiënt. Daarnaast lijkt het aannemelijk dat sommige klachten, zoals depressie, zich pas later ontwikkelen. Dit zou kunnen betekenen dat er een vertraagde verband is tussen de hoeveelheid prednisolon in het lichaam en het optreden van deze bijwerkingen. Het zou daarom interessant zijn om in een grotere groep patiënten verder te onderzoeken hoe deze klachten zich ontwikkelen over tijd.

Als laatste zagen we dat de scores van de kinderen en hun ouders over het algemeen per vragenlijst niet significant van elkaar (**Figuur 2**). Dit zou kunnen komen doordat de onderzoeksgroep klein was, maar het kan ook betekenen dat er geen klinisch belangrijke verschillen zijn in hoe kinderen en hun ouders deze bijwerkingen waarnemen. Als dit resultaat ook in een grotere groep patiënten niet significant blijft, zou dat erop kunnen wijzen dat alleen de vragenlijsten die door de kinderen zelf worden ingevuld voldoende is.



**Figuur 2.** Scores op de drie ingevulde vragenlijsten over de tijd. De linker grafiek toont de scores van de kinderen, en de rechter grafiek die van de ouders.

## Conclusie

De huidige gegevens kunnen helpen om het verband tussen de hoeveelheid prednisolon in het lichaam en mentale bijwerkingen van prednisolon beter te begrijpen, vooral als er in de toekomst meer patiënten worden onderzocht. Dit kan bijdragen aan een betere en meer gepersonaliseerde prednisolonbehandeling voor deze patiëntengroep.

## Referenties

1. Ferrara G, Petrillo MG, Giani T, Marrani E, Filippeschi C, Oranges T, et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 21;20(2).
2. Parker B, Bruce I. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007 Jun 2;16(6):387–93.
3. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021 Jun;56(6):489–526.
4. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.
5. Baron S, Raux Demay MC, Vasmant D, Bensman A. [Pharmacokinetics of prednisolone in children. Study of a correlation with tolerability and therapeutic effect in nephrosis]. *Presse Med.* 1988 Apr 9;17(13):632–5.
6. Lipnick RN, Morales A, Getson PR, White PH, Soldin SJ. Use of a radioreceptor assay in the assessment of cushingoid features in patients with juvenile rheumatic diseases. *Ther Drug Monit.* 1992 Apr;14(2):169–72.
7. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Mar;20(2):131–7.
8. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2024 Dec 18];3(1):17–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014624>
9. Sockalingam S, Blank D, Abdelhamid N, Abbey SE, Hirschfield GM. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: evaluation of drug adherence and psychosocial factors. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1299–304.
10. Möhlmann JE, Ezzafafi S, Lindemans CA, Jansen MHA, Nierkens S, Huitema ADR, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemic Corticosteroids in Autoimmune and Inflammatory Diseases: A Review of Current Evidence. *Clin Pharmacokinet.* 2024 Sep 12;