



[www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

## MEDICINSK BEHANDLING

### **NSAID = non steroid antiinflammatorisk droger**

Det er symptomatiske, antiinflammatoriske, antifebrile (antipyretiske) og smertestillende midler. Symptomatiske betyder at, de ikke påvirker forløbet af sygdommen, men vil hjælpe til at kontrollere de symptomer inflammationen giver. De virker hovedsageligt ved at blokere enzymet (cyclooxygenase) som er vigtigt i dannelsen af de substanser, der forårsager inflammation. På den anden side kan disse substanser (kaldet prostaglandiner) også have en fysiologisk rolle i kroppen, som omfatter beskyttelse af maveslimhinde, regulation af blodgennemstrømningen i nyrer etc.

Disse fysiologiske roller forklarer mange af bivirkningerne til NSAID. Bivirkningerne omfatter: mavesymptomer pga. øget mavesyre, der påvirker slimhinden i maven. Symptomerne kan være fra ganske milde mavesmerter efter at have taget medicin, til svære mavesmerter, blødning fra maven, der kan give sorte, tynde afføringer. Disse bivirkninger hos børn er ikke særlig velbeskrevet, men bliver generelt opfattet som sjældnere end hos voksne. NSAID bør dog tages sammen med føde.

Leveren kan påvirkes visende sig ved forhøjelse af leverenzymen, men dette er sjældent, bortset fra acetylsalicylsyre. Nyreproblemer ses sjældent og kun hos børn, der i forvejen har påvirkning af hjerte, lever eller nyrer.

NSAID kan påvirke blodets evne til at størkne ved bl.a. at mindske blodpladernes evne til at klumpe sig sammen. Det er kun et problem hos de børn, der i forvejen har en blodsygdom. Denne bivirkning udnyttes til børn, der er i øget risiko for at få blodpropper, hvor man behandler med Magnyl (acetylsalicylsyre).

Der findes flere forskellige præparater, hvoraf det ældste og billigste er acetylsalicylsyre, men det er også det, der har de fleste bivirkninger. I øvrigt er der i det store og hele ingen forskel, hverken i pris eller effekt. I Danmark findes kun et enkelt præparat som flydende (Bonyl). Som tablethandling findes bl.a. Naprosyn og Ibuprofen.

For nylig er en ny type af NSAID kommet på markedet til voksne. Det synes at have færre mave-bivirkninger. Disse præparater er endnu ikke registreret til børn, men der er aktuelt kliniske undersøgelser i gang for at se om effekten af disse er lige så god som hos "de gamle" NSAID-præparater og om bivirkningerne er færre.

### **Cyklosporin A (sandimmun)**

Er et immundæmpende præparat, der oprindeligt kun blev brugt til organtransplantation. Det virker på en særlig gruppe af de aktive celler i immunsystemet (T-lymfocytter). Disse spiller en rolle i den øgede aktivering af immunsystemet ved bindevævssygdomme. Det kan gives som flydende eller i tabletform. Specielt i høje doser vil der hyppigt være bivirkninger ved

Sandimmun, og det begrænser brugen af præparater. Der kan komme påvirkning af nyrer med højt blodtryk, påvirkning af lever, der kan undertiden ses øget hårvækst, øget behåring på kroppen, øget vækst af tandkød, der kan opstå kvalme og opkastninger. Ved behandling med Sandimmun vil der derfor være behov for hyppige kliniske undersøgelser samt blodprøvekontroller.

### **Intravenøs immunglobulin (IVIG)**

Intravenøs betyder indgift i blodkar. Immunglobuliner er den del af immunsystemets celler, der producerer antistoffer. Man udvinder præparatet fra raske bloddonorer. IVIG bruges først og fremmest til børn, der har en immunsygdom, hvor de ikke selv producerer eller producerer for lidt af disse immunglobuliner. Men det har også vist sig, af ikke helt klarlagte grunde, at behandlingen også kan bruges til nogle bindevævssygdomme. Det gives som dropbehandling og kan som regel gives helt uden bivirkninger. Der kan dog opstå muskel- og ledsmerter, feber og hovedpine, der som regel kan undgås, hvis man indgiver det ganske langsomt. I sjældne tilfælde kan der opstå allergiske reaktioner, hvorfor det altid skal gives i forbindelse med indlæggelse. Meget sjældent er set hovedpine eller opkastning pga. en meningitis lignende reaktion. IVIG er fri for HIV, leverbetændelse eller andre kendte virus.

### **Binyrebarkhormon**

Corticosteroider (CS) er en stor gruppe af kemiske stoffer eller binyrebarkhormoner som kroppen selv producerer. De kan produceres syntetisk og anvendes til mange forskellige tilstande. De har ikke spor til fælles med de hormoner man hører om at atleter tager som dopingstof. CS virker hurtigt og effektivt ved at dæmpe immunsystemet på forskellig vis. CS bruges ofte til sygdomme, hvor det er vigtigt at der hurtigt kommer kontrol, og hvor man ikke kan vente på effekt af den øvrige behandling, der gives.

Udover at dæmpe immunsystemet, påvirker CS også andre tilstande i kroppen, hvilket **kan** betyde, ved længere tids behandling med store doser vægtøgning pga. ændret stofskifte, risiko for en sukkersyge lignende tilstand. Risiko for forhøjet blodtryk, risiko for nedsat kalkindhold i knogler, etc.

Som anført disse bivirkninger især ved langtidsbehandling med CS. Det er derfor vigtigt at børn i behandling med CS følges ved læge, der har erfaring i barnets sygdom, så behandlingen ikke gives længere end nødvendigt for at mindske bivirkningerne mest muligt.

### **Doser og administrationsformer**

CS kan gives som tabletter eller indsprøjtninger i blodkar, eller i form af øjendråber, hudcremer, eller som flydende til indsprøjtning i led. Dosis og behandlingsform afhænger helt af, hvilken sygdom der behandles og sværhedsgraden. Store doser som indsprøjtning i blodkar gives, når der er behov for hurtig og kraftig effekt, gives oftest en gang dagligt flere dage i træk. Tabletbehandling findes i forskellige størrelser som Prednison eller Prednisolon. Gives oftest som én daglig morgendosis evt. én morgendosis hver anden dag for at mindske bivirkningerne. Indimellem kan det være nødvendigt

for at opnå bedre effekt, at give flere daglige doser. Indsprøjtning af et depot CS i led bruges især når kun få led er påvirkede. I depotet er det aktive stof bundet til små krystaller, som fordeler sig inde i ledhulen og over en lang periode frigør CS. Således vil der kunne være effekt af en ledindsprøjtning i lang tid og dvs. op til 3-6 mdr. I Danmark er indtil videre kun et enkelt præparat tilstede. Indsprøjtning i leddet kan ske efter at man har lokalbedøvet huden, eller at barnet får lattergas eller fuld bedøvelse. Det kan afhænge af, hvilke led der skal indsprøjtes i, og barnets alder.

## **Bivirkninger**

To hovedtyper af bivirkninger kan forekomme. De der opstår pga. store doser og de, der opstår når man ophører med behandlingen. Hvis man får CS dagligt i mere end en måned, kan man ikke altid uden videre ophøre med behandlingen, da kroppens egen binyrebarkhormonproduktion mindskes eller helt ophører når man tilføjer CS. Medicinen skal derfor altid meget gradvist mindskes inden man holder helt op. Bivirkningerne til behandlingen er afhængig af både dosis og varighed, men vil også veksle fra den ene pt. til den anden og kan som nævnt mindskes ved at give f.eks. én daglig morgendosis. De mest synlige bivirkninger vil være øget appetit som er vanskelig at kontrollere, vægtøgning, udvikling af strækmærker på huden, ændring i kropsproportioner med tendens til runde kinder, tyk nakke, stor mave. Derfor er det vigtigt med en god, varieret kost, lav på fedt og sukker og højt fiberindhold for at kontrollere vægten. Der ses større hyppighed med uren hud (akne), der kan være søvnforstyrrelser, humørsvingninger. Ved lang tids behandling med store doser kan væksten påvirkes. Den immundæmpende effekt kan medføre en øget risiko for infektioner, hvorfor læge bør kontaktes ved feber af ukendt årsag, men også eksempelvis ved kendt kontakt til skoldkopper, hvis barnet ikke selv har haft skoldkopper. Idet der findes effektiv behandling mod skoldkopper.

Andre bivirkninger kan være påvirkning af knogletætheden og dermed risiko for knogleskørhed. Dette kan følges ved en speciel undersøgelse, der kaldes DX-skanning, som måler denne tæthed. Tilskud med kalk og D-vitamin kan ofte forhindre udvikling af knogleskørhed.

Bivirkninger af øjet kan være forhøjet tryk i øjet (glaukom, grå stær). Der kan komme forhøjet blodtryk, hvor lavt saltindtag er vigtigt, blodsukkeret kan påvirkes. Risikoen for sukkersyge kan ofte mindskes ved lavt indtag af sukker og fedt.

## **Azathioprin (Imurel)**

Imurel dæmper immunsystemets aktivitet. Det gør det ved at påvirker væksten af den del af de immunaktive celler, der hedder lymfocytter. Denne virkning kommer, ved at påvirke produktion af DNA, der er nødvendigt for celler, der skal deles. Det tages som tabletter. Bivirkninger kan være fra mave-tarmkanalen med kvalme, opkastning, diare – det er sjældent). Leverpåvirkning ses sjældent. Påvirkning af de hvide blodlegemer ses afhængigt af dosis. Dog vides, at nogen personer har sværere ved at omsætte Imurel end andre og derfor tåler Imurel dårligt i sædvanlige doser. Dette kan

undersøges ved en simpel blodprøve. Der vil generelt under behandlingen være øget risiko for infektioner, specielt infektioner som herpes og skoldkopper.

### **Cyklofosfamid (Endoxan-Sendoxan)**

Cyklofosfamid dæmper immunsystemets aktivitet. Det virker især på celler, der deler sig meget hurtigt, som blodceller, hårceller, etc. idet det påvirker cellers evne til at mangfoldiggøre sig. Det vil ændre på syntesen af DNA som er nødvendig for selv at kunne reproducere. De hvide blodlegemer, kaldt lymfocytter bliver især påvirkede, både i antal og funktion, hvilket forklarer dæmpning af immunsystemet. De bruges til behandling af kræft, men også til svære bindevævssygdomme. Det kan enten gives som daglig tabletbehandling eller som indsprøjtninger i vene, der gives med eksempelvis et interval på flere uger. Udover betydelig påvirkning af immunsystemet vil der være andre umiddelbare bivirkninger som kvalme, opkastning, hårtab, men håret vil vokse ud igen efter behandlings afslutning. Hvis de hvide blodlegemer falder for lavt, kan der være brug for at ændre på dosis, evt. ophøre med behandlingen. Blæreslimhinden kan blive påvirket, det viser sig ved blod i urinen. Dette kan undgås ved at sørge for at drikke rigeligt med vand under behandlingen. Der er risiko for bivirkninger på lang sigt i form af nedsat frugtbarhed og der er en lille øget risiko for kræft senere i livet.

Påvirkning af immunforsvaret forstærkes hvis det gives sammen med andre præparater med lignende bivirkninger, som f.eks. binyrebarkhormon.

### **Methotrexat (MTX)**

Methotrexat er et stof, der har været brugt til børn med mange forskellige sygdomme i de senere år. Det blev oprindeligt udviklet til brug i kræftbehandling pga. dets evne til at nedsætte hastigheden i celledelingen (=proliferation). En effekt, der ses specielt i de store doser, man giver i kræftbehandling. Ved bindevævssygdomme, hvor dosis er 100 gange mindre, virker MTX på andre måder. MTX gives en gang om ugen enten som piller, (helst før et måltid) eller som indsprøjtninger i hud (ligesom insulin ved sukkersyge). MTX er en langtidsbehandling. De fleste læger vil anbefale mindst 6-12 mdr. efter at sygdommen er kommet i ro. De fleste børn har meget få bivirkninger til Methotrexat. Hyppigste bivirkning kan være kvalme og maveubehag, der kan undgås ved indsprøjtninger. Det kan ligeledes undgås hvis dosis tages til sengetid. Vitamintilskud med folinsyre vil ligeledes mindske eller forhindre disse bivirkninger. Herudover kvalmestillende tablet. Andre bivirkninger kan være irritation af mundslimhinde, sjældnere hududslæt. Meget sjældent kan ses påvirkning af lunger med hoste, åndenød, der altid vil betyde ophør af behandling. Påvirkning af knoglemarv med nedsat antal af blodlegemer og blodplader og hvide blodlegemer er sjældent, men giver risiko for infektioner. Påvirkning af lever (leverfibrose) er meget sjælden hos børn, måske fordi andre levertoxiner som alkohol, ikke indtages af børn. Under MTX-behandling er hyppige blodprøvekontroller nødvendige. Hvis der kommer påvirkning af leverenzymen, vil man ofte holde pause med MTX og først genoptaget det når det er blevet normale. Det samme gælder f.eks. også

påvirkning af knoglemarvens celler. Der vil være øget risiko for infektioner under behandling og der er risiko for svære forløb af visse infektioner, som skoldkopper, hvorfor der anbefales medicinsk behandling hvis man er udsat for skoldkopper og ligeledes anbefales, at man undgår vaccinationer med levende, svækket virus som MFR-vaccination.

For unge voksne er det vigtigt at vide, at de bør begrænse indtagelsen af alkohol under MTX-behandling.

MTX bør ikke gives til gravide, hvorfor man også af denne grund bør bruge antikonception hvis man er seksuelt aktiv.

### **Hydroxyklorikin (Plaquenil)**

Hydroxyklorokin er et antimalariemiddel, men det har vist sig også at have effekt ved forskellige bindevævssygdomme. Det gives som en daglig tablet, men kan også gives i flydende form (mixtur). Det tåles sædvanligvis godt, uden bivirkninger. Sjældent kan ses lettere mavegener, evt. med kvalme. Der kan dog ved langvarig og høj dosering af hydroxyklorokin være en lille risiko for aflejring af klorokin i øjets nethinde. Hvis den opdages i tidligt stadium og behandlingen med hydroxyklorin ophører, vil øjets funktion ikke være truet, men vis ikke det opdages, vil synet kunne trues. Denne bivirkning er dog meget, meget sjælden. Men det er derfor vigtigt, under behandlingen at gå til regelmæssig øjenlægekontrol ex hvert halve år.

I

### **Salazopyrin**

I Salazopyrin indgår stofferne Sulfonamid (antibiotika) og acetylsalicylsyre (antiinflammatorisk). Det blev oprindeligt introduceret til behandling af bindevævssygdomme dengang man troede, at gigt var en infektionssygdom. Selvom dette ikke er korrekt, har det alligevel vist sig, at have effekt på visse gigttyper og bindevævssygdomme som colitis ulcerosa og mb. Crohn. Det gives som tabletbehandling. Bivirkningerne vil især være afhængig af dosis. Hvis man ikke tåler acetylsalicylsyre eller sulfonamid tåles stoffet ikke og derudover kan der ses allergiske reaktioner som feber og hududslæt hos ca. 10-15%. Herudover vil der ofte, specielt i starten, være mavesmerter, der som regel ophører med tiden, men der kan komme appetitløshed som nødvendiggør behandlingsophør.

Påvirkning af lever ses samt påvirkning af de hvide blodlegemer, sidstnævnte vil altid føre til nedsættelse af dosis eller ophør af behandlingen.

Det bør aldrig gives til patienter med systemisk JIA, eller juvenil SLE, idet det **kan** medføre sygdomsopløsningen af disse to sygdomme.

### **Colchicin**

Colchicin er gammelkendt præparat, der stammer fra tørrede frø af planten Colchicum (Liliaceafamilie). Det dæmper immunsystemet ved at virke på funktionen og antallet af hvide blodlegemer. Det gives som tabletter, hyppigste bivirkninger er mavesmerter, kvalme, opkastninger, diare. Kan nogen gange mindskes ved lactosefri diæt, men oftest vil de svinde, hvis dosis sættes ned. Herefter kan man som regel langsomt øge dosis igen. Tilsvarende, hvis de

hvide blodplader falder for lavt. Muskelsvaghed kan ses hos patienter med nyre- og leverproblemer, en bivirkning, der vil forsvinde prompte når behandlingen ophører. En anden sjælden bivirkning er påvirkning af de perifere nerver (neuropati). Det bedres, men langsomt, når behandlingen ophører. Hududslæt og hårtab kan ses. Forgiftninger kræver indlæggelse og overvågning og kan være livsfarligt. Forældrene skal derfor være opmærksomme på, at præparatet befinder sig, hvor små børn ikke kan komme til det.

Colchicin bruges specielt til Familiær Middelhavsfeber, hvor det også gives under en evt. graviditet. Her vil fostervandsprøve i 3.-4. måned kunne blive aktuel.

### **Anti-TNF-alphapræparater**

Tumor necrosis factor (TNF) er et immunhormon, der har en meget central rolle i den øgede aktivitet af immunsystemet ved bindevævssygdomme. Takket være moderne bioteknologi er forskellige lægemidler, der kan hæmme TNF nu produceret. Eksempler på disse er antistoffer mod TNF (Infliximab = Remicade) og Adalimumab samt TNF-receptorblokkere (Etanercept = ENBREL). ENBREL gives som indsprøjtninger i huden af patienten selv eller forældre ligesom sukkersygepatienter tager indsprøjtninger. Gives to gange om ugen. Der kan specielt i starten komme lidt lokal rødme og kløe lige efter. Remicade gives som dropbehandling under hospitalsindlæggelse. Pga. risikoen for udvikling af antistoffer mod Remicade, skal der altid samtidig gives Methotrexat eller lign. præparat. Det fjerner dog ikke helt risikoen for allergisk reaktion, hvorfor indgift gives under overvågning. Lettere allergiske reaktioner som hudkløe og udslæt behandles, men forhindrer ikke at man kan fortsætte med at give behandlingen. Ved svære reaktioner som lavt blodtryk og dermed risiko for shock, vil man oftest ophøre med behandlingen.

Risikoen for disse allergiske reaktioner skyldes at der i Remicade er et museprotein, som jo er fremmed for vores krop og immunsystemet derfor reagerer imod. Remicade gives sædvanligvis, udover de første indsprøjtninger, med 4-8 ugers interval.

Adalimumab er et antistof som Remicade, men uden museprotein og man behøver derfor ikke give Methotrexat samtidig med. Det gives som indsprøjtninger i huden sædvanligvis med 14 dages interval.

Alle de ovennævnte stoffer er meget kraftige hæmmere af immunapparatet, hvorfor der er en øget risiko for infektioner, specielt for tuberkulose. Hvis der opstår alvorlige infektioner i behandlingsforløbet bør behandlingen ophøre.

I sjældne tilfælde er der under behandling set udvikling af andre bindevævssygdomme end gigt.

Indtil nu er der ingen dokumentation for, at behandling medfører større hyppighed i udvikling af kræftsygdomme.

Behandling med disse præparater er relativ ny, og man kan derfor ikke afvise ukendte sene bivirkninger.

Man kalder dem ofte biologiske stoffer, fordi de produceres ved bioteknologi. Andre mere sjældne stopper er Kineret (IL1-receptorantistof) og IL6-antistoffer, det sidste dog endnu ikke i handelen til børn i Danmark. Disse

stoffer har været brugt ved behandlingen af nogle voksne med bindevævssygdomme, men endnu kun eksperimentelt hos børn. Alle biologiske stoffer meget dyre.