



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/DK/intro>

Juvenil Idiopatisk Artrit (JIA) / børneleddegigt

Version af 2016

1. HVAD ER BØRNELEDDEGIGT (JIA)

1.1 Hvad drejer det sig om?

Juvenil Idiopatisk Artrit (JIA) / børneleddegigt er en kronisk sygdom karakteriseret ved en vedvarende ledbetændelse (artrit); de typiske tegn på ledbetændelse er smerte, hævelse og begrænset bevægelighed. "Idiopatisk" betyder, at vi ikke kender årsagen til sygdommen og "juvenil" betyder i denne sammenhæng at sygdommen typisk er begyndt før 16 års alderen.

1.2 Hvad menes med kronisk sygdom

En sygdom kaldes kronisk, når en relevant behandling ikke nødvendigvis helbreder men fører til forbedring af symptomer og laboratorie værdier.

Dette indebærer, at man ikke, når barnet får diagnosen, kan forudsige, hvor længe barnet vil være sygt.

1.3 Hvor hyppig er den?

Børneleddegigt (JIA) er en relativt sjælden sygdom, der rammer 1 - 2 børn ud af 1000.

1.4 Hvad skyldes sygdommen?

Vores immunsystem beskytter os mod infektioner, der skyldes mikroorganismer såsom virus og bakterier. Det kan skelne mellem, hvad der kan være fremmed og skadeligt og burde bekæmpes, og hvad

der er en del af os selv.

Gigt menes at være et resultat af et unormalt fungerende immunsystem, der delvist har tabt sin evne til at skelne "fremmede" celler fra "egne" celler og derfor angriber egne strukturer (f.eks. i ledhulen) med betændelse. Af denne grund kaldes sygdomme som børneleddegigt "autoimmune"; hermed menes, at immunsystemet reagerer imod sit eget legeme.

Imidlertid er den præcise mekanisme for opståen af gigt ukendt, som det også gælder for de fleste kroniske betændelses sygdomme.

1.5 Er det en arvelig sygdom?

Gigt er ikke en arvelig sygdom, da den ikke kan overføres direkte fra forældre til deres børn. Men der eksisterer nogle, endnu ikke fuldt belyste, arvelige faktorer, der giver en disposition for at få sygdommen. Der er videnskabelig enighed om at sygdommen er et resultat af en kombination af arvelige faktorer og udsættelse for risikofaktorer såsom infektioner. Selv hvis der er en genetisk disposition er det meget sjældent at have to sygdomsramte børn i samme familie.

1.6 Hvordan stilles diagnosen?

Diagnosen børneleddegigt (JIA) baseres på aktuel og vedvarende tilstedeværelse af ledbetændelse og på udelukkelse af anden sygdom ved omhyggelig gennemgang af sygdomsforløb, en klinisk undersøgelse og laboratorie undersøgelser.

Når sygdommen begynder før 16 års alderen, har varet mere end 6 uger og ikke skyldes anden sygdom, kaldes den børneleddegigt (JIA). Grunden til denne 6 ugers periode er, at man på den måde udelukker andre former for forbigående ledbetændelse, som f.eks. kan ses efter forskellige infektioner. Børneleddegigt inkluderer alle former for vedvarende ledbetændelse, der begynder i barndommen og ikke har en kendt årsag.

Børneleddegigt inkluderer forskellige undertyper, der beskrives nedenfor.

Diagnosen børneleddegigt baseres således på aktuel og vedvarende tilstedeværelse af ledbetændelse og på omhyggelig udelukkelse af anden sygdom ved gennemgang af sygdomsforløb, en klinisk undersøgelse og laboratorie undersøgelser.

1.7 Hvad sker der med leddene?

Synovial membranen er den tynde indre beklædning af ledhulen. Ved ledbetændelse bliver membranen meget tykkere, bliver fyldt med betændesceller og væv, og producerer forøgede mængder af ledvæske. Dette giver hævelse, smerte og nedsat bevægelighed. Det er karakteristisk for ledbetændelse, at der optræder led stivhed efter længere hvileperioder, dette er derfor særlig udtalt om morgenen (morgen stivhed).

Barnet vil ofte forsøge at gøre smerten mindre ved at holde leddet i en let bøjet position; denne position kaldes "analgetisk" (smertestillende) hvilket understreger, at den indtages i forsøg på at lindre smerte. Hvis denne position holdes gennem længere tid (typisk mere end en måned) fører den til forkortelse (kontraktur) af muskler og sener og til udvikling af flektions deformitet (bøjet led).

Hvis der ikke påbegyndes relevant behandling, kan ledbetændelse føre til led skade på to måder: ved at synovial membranen fortykkes og bliver "flæsket" (danner pannus) og ved frigivelse af forskellige substanser, der kan medføre tab af led brusk og knogle. På røntgen billeder ses det som huller i knoglen, dette kaldes knogle erosioner. Forlænget fastholdelse af en analgetisk ledposition fører til muskel atrofi (tab af muskel), udstrækning eller forkortning af muskler og bløddele, hvilket igen fører til fejlstilling af leddet.

2. FORSKELLIGE TYPER AF BØRNELEDDGIGT (JIA)

2.1 Er der forskellige typer af børneleddegigt?

Der er flere typer af børneleddegigt. De er hovedsageligt adskilte fra hinanden ved antallet af angrebne led (oligoartikulær eller polyartikulær) og ved tilstedeværelse af yderligere symptomer såsom feber, hududslæt og andet (se nedenfor). Diagnosen stilles efter observation af symptomerne gennem de første 6 måneder af sygdommen; man taler således ofte om debut form.

2.1.1 Systemisk børneleddegigt

Systemisk betyder, at forskellige organer i kroppen kan være

involverede sammen med ledbetændelsen.

Systemisk børneleddegigt er karakteriseret ved tilstedeværelse af feber, hududslæt og svær betændelse i forskellige af kroppens organer, disse symptomer kan være til stede før ledbetændelse eller komme under ledbetændelsen. Der er langvarig høj feber og hududslæt, der typisk kommer sammen med febertoppene. Andre symptomer kan være muskelsmerter, forstørrelse af lever, milt og lymfeknuder og betændelse i membraner rundt om hjertet (perikarditis) og lungerne (pleuritis). Ledbetændelse, typisk i 5 eller flere led, kan være til stede ved debut eller kan komme til senere. Sygdommen kan ramme drenge og piger i alle aldre men er særlig hyppigt i børnehvealderen.

Omkring halvdelen af patienterne har begrænsede perioder med feber og ledbetændelse; disse patienter har den bedste langtids prognose. For den anden halvdel vil feberen ofte aftage, mens ledbetændelsen vil blive mere betydningsfuld og ofte vanskelig at behandle. Hos et fåtal fortsætter feber sammen med ledbetændelse. Systemisk børneleddegigt ses hos mindre end 10% af alle tilfælde med børneleddegigt; det ses typisk i barndommen og sjældent hos voksne.

2.1.2 Polyartikulær børneleddegigt

Polyartikulær børneleddegigt (polyartrit) er karakteriseret ved ledbetændelse i 5 eller flere led gennem de første 6 måneder af sygdommen uden samtidig feber. I en blodprøve kan måles reuma faktor (RF), der kan bruges til at adskille to typer: RF-negativ og RF-positiv polyartrit.

RF-positiv polyartrit: denne form ses meget sjældent hos børn (hos mindre end 5% af alle børneleddegigt patienter). Det er en parallel til RF-positiv Reumatoid Artrit, der ses hos voksne (den hyppigste type af kronisk ledbetændelse hos voksne). Den giver ofte en symmetrisk ledbetændelse, der i begyndelsen særligt angriber de små led i hænder og fødder for herefter at sprede sig til andre led. Det ses meget hyppigere hos kvinder end hos mænd og begynder typisk først efter 10 års alderen. Det er ofte en svær gigt.

RF-negativ polyartrit: denne form ses i 15-20% af alle børneleddegigt tilfældene. Den kan angribe børn i alle aldre. Alle led kan blive angrebne og sædvanligvis er både små og store led betændte.

For begge former gælder det at behandling skal iværksættes så snart diagnosen er sikker. Man mener at tidlig og relevant behandling

medfører de bedste resultater. Imidlertid kan det være vanskeligt at forudsige behandlingseffekten på et tidligt tidspunkt, effekten varierer stærkt fra barn til barn.

2.1.3 Oligoartikulær børneleddegigt (persisterende eller extenderet)

Oligoartikulær børneleddegigt (oligoartrit) er den hyppigste type; den ses i cirka 50% af alle tilfældene. Den er karakteriseret ved at færre end 5 led angribes indenfor de første 6 måneder af sygdomsforløbet, og at der ikke er systemiske symptomer. Den angriber store led (såsom enkelte ankel- og knæled). Sommetider begrænser sygdommen sig til et enkelt led (monoartrit). Hos nogle patienter stiger antallet af angrebne led efter de første 6 måneder til 5 eller flere; dette kaldes ekstenderet oligoartrit. Hvis sygdommen begrænser sig til færre end 5 led gennem hele sygdomsforløbet betragtes den som persisterende oligoartrit.

Oligoartrit begynder typisk før 6 års alderen og ses hyppigst hos piger. Ved rettidig og relevant behandling er prognosen for led funktionen typisk god, når sygdommen begrænser sig til få led, den er mere varierende for de patienter, der har en ledbetændelse, der breder sig til flere led (udvikler sig til en polyartrit).

En betydelig del af patienterne kan få øjenkomplikationer, såsom betændelse i den forreste del af øjeæblet (anterior uveitis), i et lag med blodkar (uvea) der omgiver øjet. Da den forreste del af uvea formes af iris og det ciliære legeme, kaldes komplikationen enten kronisk iridocyclitis eller kronisk anterior uveitis. Ved børneleddegigt kan denne kroniske øjenbetændelse udvikle sig snigende uden at give åbenbare symptomer såsom smerte eller rødme. Hvis betændelsen ikke opdages og behandles kan den udvikle sig og forårsage svær skade i øjet. Tidlig erkendelse af denne tilstand er derfor af største vigtighed. Fordi øjet ikke bliver rødt og barnet ikke klager over uklart syn kan anterior uveitis gå upåagtet hen uden at blive opdaget af forældre og læger.

Risikofaktorer for udvikling af anterior uveitis er debut af børneleddegigt tidligt i barndommen og positiv ANA (Anti-Nukleære Antistoffer).

Det er derfor uomgængelig nødvendigt for børn i høj risiko at blive undersøgt regelmæssigt af en øjenlæge med et særligt apparatur: en spaltelampe. Undersøgelsen skal foretages hver 3. måned gennem

længere tid.

2.1.4 Psoriasis associeret børneleddegigt

Psoriasis gigt er ledbetændelse associeret med psoriasis. Psoriasis er en hudbetændelse med pletter af skællet hud, ofte lokaliseret til albuer og knæ. Sommetider er kun neglene påvirkede, eller der er bare en disposition til psoriasis. Hud sygdommen kan komme før eller efterfølge debut af ledbetændelse. Typiske tegn, der leder mistanken hen på denne undertype af børneleddegigt, er hævelse af en hel finger eller tå (såkaldt "pølse"-finger eller daktylitis) og negle forandringer (pitting). Forekomst af psoriasis i en 1. grads slægtning (en far eller mor eller søskend) kan også forekomme. Kronisk anterior uveitis kan forekomme og derfor anbefales regelmæssig øjenundersøgelse.

Sygdomsforløbet varierer, da behandlingseffekten kan være forskellig for huden og leddene. Hvis et barn har betændelse i færre end 5 led er behandlingen den samme som for oligoartrit. Hvis mere end 5 led er betændte, er behandlingen den samme som for polyartrit. Forskellen kan være relateret til behandlingsresponsen for både ledbetændelse og psoriasis.

2.1.5 Ledbetændelse associeret med enthesitis (ERA)

De hyppigste manifestationer er betændelse i de store led i benene og enthesitis. Enthesitis betyder betændelse i "entheserne", steder for fæste af sene til knogle (hælen er et eksempel på en entese).

Lokaliseret betændelse i disse områder er typisk forbundet med intens smerte. Hyppigst findes enthesitis lokaliseret på fodsålerne og på bagsiden af hælen, hvor Achilles senerne fæstes. Undertiden udvikler disse patienter akut anterior uveitis. I modsætning til ved andre former for børneleddegigt viser det sig ved røde rindende øjne (lakrymerende) og øget lysfølsomhed. De fleste patienter har en positiv test for HLA-B27, en test for familiær disposition for sygdommen. Sygdommen angriber typisk drenge og begynder efter 6 års alderen.

Sygdomsforløbet er variabelt. Hos nogle patienter går sygdommen i ro efter nogen tid, mens den hos andre spreder sig til den nederste del af rygsøjlen og til sacroiliaca leddene (led der forbinder hofteskål med rygsøjle), hvilket nedsætter bevægeligheden af ryggen. Smerter, der er til stede om morgenen i den nederste del af rygsøjlen, og er forbundet

med stivhed tyder stærkt på betændelse i rygsøjlen. Denne form minder om visse rygsøjle sygdomme, der ses hos voksne, ankyloserende spondylitis.

2.2 Hvad forårsager kronisk iridocyclitis? Er der en sammenhæng med ledbetændelse?

Inflammation i øjet (iridocyclitis) forårsages af et abnormt immun respons mod øjet (autoimmunt). Den præcise mekanisme er imidlertid ukendt. Denne komplikation til børneleddegigt ses hovedsageligt hos patienter med debut i tidlig alder og med positiv test for ANA. De faktorer, der forbinder øjne med ledsygdom, er ukendte. Det er imidlertid vigtigt at huske, at ledbetændelse og iridocyclitis kan have et uafhængigt forløb. Periodisk kontrol med spaltelampe bør således fortsætte, selvom ledbetændelsen er i ro, da iridocyclitis kan blusse op uden symptomer hos barnet og selvom ledbetændelsen er i bedring. Sygdomsforløbet ved iridocyclitis er karakteriseret ved periodisk genopblussen uafhængig af ledbetændelse. Iridocyclitis følger typisk efter debut af ledbetændelse eller opdages på samme tid som betændelsen i leddene. En sjælden gang begynder den før ledbetændelsen, og sådanne tilfælde er uheldige, da de vage symptomer kan føre til at diagnosen stilles så sent, at der allerede er opstået synstab.

2.3 Er sygdommen hos børn forskellig fra sygdommen hos voksne?

For det meste ja. RF-positiv polyarthritis ses i 70% af tilfældene af Reumatoid Arthritis hos voksne, og udgør kun 5% af børneleddegigt tilfældene. Oligoarthritis med tidlig debut udgør 50% af tilfældene med børneleddegigt og ses ikke hos voksne. Systemisk børneleddegigt ses karakteristisk hos børn og kun sjældent hos voksne.

3. DIAGNOSE OG TERAPI

3.1 Hvilke laboratorieprøver er nødvendige?

Når diagnosen stilles, kan visse laboratorieprøver være nyttige sammen med gennemgang af led og øjenundersøgelse. På den måde kan

undertypen af børneleddegigten bestemmes, og man kan finde risikofaktorer for udvikling af specielle komplikationer såsom kronisk iridocyklitis.

Reuma-faktor (RF) er et autoantistof, der, hvis det findes vedblivende i blodet og i høj koncentration, angiver en undertype af børneleddegigt. Anti-nukleære antistoffer (ANA) findes ofte hos patienter med tidligt indsættende oligoartrit. Disse patienter er i høj risiko for at udvikle kronisk iridocyklitis og skal derfor have regelmæssig spaltelampeundersøgelse hos øjenlæge (hver tredje måned).

HLA-B27 er en celle markør, der findes positiv hos ca. 80% af patienterne med enthesitis associeret ledbetændelse. Blandt raske findes den positiv i 5-8%.

Andre undersøgelser såsom sænkning (SR) og C-reaktivt protein (CRP), der måler generel inflammation, kan være nyttige; diagnosen og behandlingsbeslutningen baseres imidlertid meget mere på de kliniske fund end på laboratorie prøver.

Afhængigt af behandling, kan periodiske blodprøver (såsom rødt og hvidt blodbillede, lever funktionsprøver og urinprøver) være nødvendige for at kontrollere for mulige medicin bivirkninger. Ledbetændelsen bedømmes hovedsageligt ved klinisk undersøgelse og ofte tillige ved billeddiagnostiske undersøgelser f.eks ved hjælp af ultralyd. Periodelvise røntgen eller MR (magnetisk resonans) undersøgelser kan give nyttige oplysninger om knogle-struktur og vækst, der kan indgå i behandlingsstrategien.

3.2 Hvordan kan vi behandle børneleddegigt?

Der findes ingen helbredende behandling af børneleddegigt. Behandlingen skal afhjælpe smerte, træthed og ledstivhed, forhindre led- og knogle-skade og fejlstillinger, samt forbedre mobilitet; den skal også sikre normal vækst og psykomotorisk udvikling. I de sidste ti år er der sket store fremskridt i behandlingen af børneleddegigt med fremkomsten af lægemidler kendt som biologiske midler. Nogle børn kan imidlertid være "behandlingsresistente", hvorved menes, at sygdommen fortsat er aktiv og leddene betændte på trods af behandling. Der eksisterer retningslinjer for behandlingsstrategi, men behandlingen skal afpasses det enkelte barn. Forældredeltagelse i beslutninger om behandling er meget vigtig.

Behandlingen baseres hovedsageligt på anvendelse af stoffer, der

blokerer betændelse generelt og / eller i leddene, og på genoptræningsforløb der bevarer ledfunktion og forhindrer fejlstillinger.

Behandlingen er ret kompleks og kræver samarbejde mellem forskellige specialister (børne-reumatolog, ortopæd, fysio- og ergo-terapeut samt tand- og øjenlæge).

I den næste sektion beskrives den nuværende strategi for behandling af børneleddegigt. Mere specifik information om de forskellige midler kan findes i Lægemedel-sektionen. Bemærk at hvert land har en liste over godkendte præparater; ikke alle nævnte præparater er således tilgængelige i alle lande

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) har traditionsmæssigt været den grundliggende behandling af alle former for gigtsygdomme hos børn. De er symptomatiske, anti-inflammatoriske og anti-pyretiske (holder feberen nede); ved "symptomatiske" forstås, at de ikke kan ændre sygdomsforløbet, men kan bruges til at dæmpe symptomer, der skyldes inflammation. De mest anvendte er naproxen og ibuprofen; selv om aspirin er effektivt og billigt, bruges det meget mindre end tidligere på grund af risiko for bivirkninger (især leverskade ved systemisk børneleddegigt). NSAID midlerne tåles typisk godt af børn: mave-irritation, den hyppigste bivirkning hos voksne, ses sjældent hos børn. Af og til viser et NSAID præparat sig effektivt, hvor et andet har været uden effekt, men kombination af flere NSAID præparater tilrådes ikke. Den optimale effekt indtræder først efter flere ugers behandling.

Injektion i led

Injektion af medicin i led anvendes, hvis der er et eller flere led med svær inflammation, der forhindrer normal bevægelse og / eller er meget smertefuld. Midlet, der indsprøjtes, er et langtids-virkende binyrebarkhormon, der forbliver længe i ledhulen (typisk mange måneder) og kun i ringe grad overføres til blodet. Det er den foretrukne behandling af oligoartrit og kan også gives som supplement ved andre former. Injektion kan gentages mange gange i samme led. Injektion kan udføres i lokal bedøvelse eller under general anæstesi (småbørn), afhængigt af alder, type og antal af led. Mere end 3-4 injektioner per år i samme led kan ikke anbefales.

Injektioner i led gives typisk sammen med anden form for behandling

for at opnå hurtig bedring af smerter og ledstivhed.

Remissionsfremmende / sygdomsmodificerende lægemidler

Remissionsfremmende lægemidler er langtidsvirkende og sigter mod at bringe sygdomsro. De anvendes, når der er sygdomsaktivitet trods NSAID og / eller steroidinjektioner i led. De vil i starten ofte blive brugt sammen med NSAID behandlingen, da den fulde effekt af de fleste remissionsfremmende lægemidler ofte først viser sig efter flere ugers eller måneders behandling.

Methotrexat

Der er ingen tvivl om at methotrexat er det foretrukne remissionsfremmende middel på verdensplan til behandling af børneleddegigt. Flere studier har vist dets effekt og gode sikkerhed gennem flere års anvendelse. En effektiv maksimum dosis på 15 mg per kvadratmeter ugentligt er nu videnskabeligt underbygget (som tabletter eller indsprøjtning i huden). Ugentlig behandling med methotrexat er derfor den foretrukne behandling specielt til børn med polyartrit. Det er effektivt hos flertallet af patienterne. Methotrexat dæmper den abnorme immunreaktion (virker antiinflammatorisk) og kan hos nogen få sygdommen til at gå i ro (remission). Sædvanligvis tåles det godt, men der kan være mave- / tarmreaktioner som kvalme, og der kan komme leverpåvirkning (høje levertal "transaminaser"). Dette opdages ved regelmæssige blodprøvekontroller.

Methotrexate er nu godkendt til behandling af børneleddegigt i mange lande over hele verden. Tilskud af folin- eller folininsyre mindsker risikoen for bivirkninger.

Leflunomid

Leflunomid er et alternativ til methotrexat særlig for børn, der ikke tåler sidstnævnte. Leflunomid gives som tablet, og effekten er bevist i studier af børneleddegigt. Prisen er imidlertid højere end for methotrexat, og der er formentligt også lidt flere bivirkninger

Salazopyrin og cyclosporine

Andre ikke-biologiske lægemidler såsom Salazopyrin er også effektive ved børneleddegigt, men de tåles typisk mindre godt end methotrexat. Erfaring med salazopyrin er meget begrænset sammenlignet med methotrexat. Til dags dato har der ikke været relevante studier indenfor

børnrlledegigt, hvor effekten af potentielt nyttige stoffer som cyclosporin er afprøvet. Salazopyrin og cyclosporin anvendes i dag kun lidt, i det mindste i lande hvor tilgængeligheden af biologiske stoffer er mere udbredt. Cyclosporin er et værdifuldt stof sammen med binyrebarkhormon til behandling af makrofag-aktiverings syndrom (MAS) hos børn med systemisk børneledegigt. Dette er en alvorlig og i visse tilfælde livstruende komplikation til systemisk børneledegigt og skyldes en massiv generel aktivering af den inflammatoriske proces.

Binyrebarkhormoner

Binyrebarkhormoner er de mest effektive af de foreliggende anti-inflammatoriske stoffer, men brugen begrænses på grund af de alvorlige bivirkninger, der kan opstå på langt sigt, inklusiv knogleskørhed og væksthæmning. Alligevel er binyrebarkhormoner værdifulde til behandling af systemiske symptomer, der ikke kan behandles med andre midler, ved systemiske komplikationer og som en hjælp til hurtig kontrol af akut sygdom, mens effekten af remissionsfremmende midler afventes.

Binyrebarkhormon-øjendråber bruges til behandling af iridocyklit. I visse tilfælde kan der gives injektion i øjet med binyrebarkhormon, eller det kan gives som tablet eller indsprøjtning.

Biologiske midler

Midler kendt som biologiske midler har åbnet nye perspektiver gennem de sidste få år. Læger anvender denne term om midler, der er produceret ved biologiske teknologier, og som i modsætning til methotrexat eller leflunomid primært rettes mod specifikke molekyler (tumor-nekrose-faktor eller TNF, interleukin-1, interleukin-6 eller et T-celle stimulerende molekyle). Biologiske midler er vigtige til blokering af den inflammatoriske proces typisk for børneledegigt. Der findes nu adskillige biologiske midler, næsten alle specifikt godkendt til brug ved børneledegigt (se pædiatrisk lovgivning nedenfor).

Anti-TNF midler

Anti-TNF midler er stoffer, der specifikt blokerer TNF, et stof af afgørende betydning for den inflammatoriske proces. De bruges alene eller suppleret med methotrexat og er effektive for de fleste patienter. Deres effekt er ganske hurtigt indsættende og sikkerheden har indtil videre vist sig god i det mindste gennem få års behandling (jf.

sikkerhedsafsnittet nedenfor); studier, der strækker sig over mange år, er imidlertid nødvendige for at potentielle bivirkninger kan blive afdækkede. Biologiske midler af typen TNF-hæmmere er de mest brugte til behandling af børneleddegigt, og de adskiller sig hovedsageligt fra hinanden ved administreringsform, både hvad angår metode og hyppighed. F.eks. gives Enbrel som indsprøjtning i huden en eller to gange om ugen, Humira med to ugers mellemrum og Remicade gives direkte i blodåre med en måneds mellemrum. Andre præparater, der anvendes hos voksne, bliver vurderet hos unge voksne (Simponi, Cimzia). Det er også muligt, at der kommer nye præparater i fremtiden. TNF-hæmmere kan anvendes til de fleste undertyper af børneleddegigt, men de har begrænset virkning ved den systemisk, hvor andre biologiske midler såsom anti IL-1 (anakinra (Kineret) og canakinumab (Ilaris)) eller anti IL-6 (tocilizumab (RoActemra)) normalt anvendes. Anti-TNF midler bruges enten alene eller i kombination med methotrexat. Ligesom ved alle andre remissionsfremmende stoffer må de kun anvendes under omhyggelig medicinsk kontrol.

Anti CTL4Ig (abatcept)

Abatacept er et stof med en anden virkningsmekanisme, rettet mod visse hvide blodceller, såkaldte T-lymfocytter. Det kan anvendes til behandling af børn med polyartrit, der ikke har haft positiv effekt af behandling med methotrexat eller andre biologiske midler.

Anti interleukin-1 (Anakinra og Canakinumab) og anti interleukin-6 (Tocilizumab)

Disse lægemidler er særligt velegnede til behandling af systemisk børneleddegigt. Normalt begynder behandlingen med binyrebarkhormoner. Selvom de er effektive, er de forbundet med bivirkninger, specielt væksthæmning. Hvis der derfor ikke er sygdomskontrol indenfor kort tid, vil behandlingen blive suppleret med anti IL-6 midler (Roactemra) anti, der har virkning både på systemiske symptomer (feber) og ledbetændelse. Alternativt kan IL-1 (Kineret) anvendes. I meget sjældne og alvorlige tilfælde og hvor ingen andre midler har haft tilstrækkelig effekt, kan man overveje Ilaris. Ved systemisk børneleddegigt kan de systemiske symptomer somme tider forsvinde af sig selv, mens barnet stadig har ledbetændelse; i disse tilfælde kan man behandle med methotrexat alene eller i kombination med TNF-hæmmer eller Orencia. RoActemra blev først fundet effektivt

til behandling af systemisk børneleddegigt og senere til polyartrit; det kan bruges til patienter, der ikke har opnået sygdomskontrol med methotrexat eller andre biologiske midler.

Andre supplerende behandlinger

Genoptræning

Genoptræning er en essentiel del af behandlingen. Den omfatter hovedsageligt generel træning. Det kan somme tider være nødvendigt at bruge skinner, der kan bevare led i en korrekt og dog komfortabel stilling for at undgå smerte, stivhed, muskelkontrakturer og fejlstilling. Genoptræning bør startes tidligt og bør fortsætte regelmæssigt for at vedligeholde og bevare sunde led og muskler.

Kirurgisk behandling

Når man vælger kirurgisk behandling, skyldes det sædvanligvis behov for indsættelse af kunstigt led til erstatning for et ødelagt (typisk hofte- eller knæled) eller kirurgisk løsning af bløddele ved fejlstilling af led.

3.3 Hvad med alternative og supplerende behandlinger?

Der er mange tilbud om alternative og supplerende behandlinger, hvilket kan føre til forvirring for patienter og deres familier. Fordele og ulemper ved anvendelse af disse behandlinger bør overvejes nøje, da der kun er beskeden eller ingen behandlingseffekt, og de kan medføre store omkostninger både i form af tidsforbrug, byrde for barnet og økonomi. Beslattes det at forsøge alternative behandlinger, så bør dette diskuteres med børnereumatologen. Nogle alternative behandlinger kan interagere med den lægelige behandling. De fleste læger vil ikke modsætte sig alternative behandlinger, så længe de givne råd følges. Det er meget vigtigt, at man ikke stopper med at tage den ordinerede medicin. Hvis medicin såsom binyrebarkhormon findes nødvendig for sygdomskontrol, kan det være farligt at stoppe, mens sygdommen stadig er aktiv. Disse overvejelser bør diskuteres med den behandlingsansvarlige læge.

3.4 Hvornår bør behandling påbegyndes?

I dag findes internationale og nationale retningslinjer, der hjælper læger

og familier I behandlingsvalg.

Internationale anbefalinger er for nylig blevet udsendt af the American College of Rheumatology (ACR på www.rheumatology.org), og andre er ved at blive udformet af Pediatric Rheumatology European Society (PRES på www.pres.org.uk).

Ifølge disse anbefalinger behandles børn med mindre alvorlig sygdom (få syge led) primært med NSAID og led injektioner med binyrebarkhormon.

Ved mere alvorlig børneleddegigt (adskillige angrebne led) anvendes først methotrexat (eller i mindre grad leflunomid); hvis denne behandling ikke er tilstrækkelig, suppleres med et biologisk middel (primært en TNF-hæmmer), der enten gives sammen med methotrexat eller alene. Børn, der ikke tåler den givne behandling eller ikke opnår sygdomskontrol, skiftes til et andet biologisk middel (en anden TNF-hæmmer, Roactemra eller Orencia).

3.5 Hvad med lovgivning, anvendelse af godkendte og ikke-godkendte præparater og fremtidige behandlingsmuligheder?

Indtil for 15 år siden var de midler, der anvendtes til behandling af børneleddegigt, ikke undersøgt forskriftsmæssigt hos børn. Det betød, at læger udskrev medicin i henhold til personlige erfaringer eller baseret på undersøgelsesresultater fundet ved behandling af voksne patienter.

Før i tiden var det vanskeligt at udføre kliniske behandlingsforsøg indenfor børnegigt, hovedsageligt på grund af vanskeligheder med finansiering og medicinalindustriens mangel på interesse for det lille og økonomisk ubetydelige marked for medicin til børn. Denne situation ændredes dramatisk for nogle få år siden. Dette skyldes introduktion af "Best Pharmaceuticals for Children Act" i USA og af specifik lovgivning for udvikling af medicin til børn ("Paediatric Regulation") i EU. Disse initiativer har tvunget medicinalindustrien til også at foretage studier af medicin til børn.

Initiativerne i USA og EU har sammen med 2 store netværk: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO på www.printo.it), der forbinder mere end 50 lande verden over, og Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG på www.prcsg.org), baseret i Nordamerika, haft en positiv virkning på børnereumatologien og i særdeleshed på udvikling af nye behandlinger

for børneleddegigt. Hundreder af familier til børn med børneleddegigt, der er behandlet på PRINTO- eller PRCSG-centre verden over, har deltaget i disse kliniske behandlingsforsøg, der er med til at sikre, at alle børn med børneleddegigt nu kan blive behandlet med gennemprøvede lægemidler. Somme tider anvendes placebo (tabletter eller infusioner uden aktivt stof) som kontrol for at sikre, at det undersøgte lægemiddel gør mere gavn end skade. Denne vigtige videnskabelige indsats har resulteret i, at flere lægemidler i dag er godkendte til behandling af børneleddegigt. Det betyder at styrende myndigheder såsom Food and Drug Administration (FDA), European Medicine Agency (EMA) og flere nationale myndigheder på grundlag af videnskabelige kliniske behandlingsforsøg har tilladt medicinalfirmaer at tilføje i deres information, at lægemidlet er effektivt og sikkert at anvende til børn. Listen over lægemidler specifikt godkendt til børneleddegigt inkluderer methotrexat, Enbrel, Humira, Orencia, RoActemra og Ilaris. Flere andre lægemidler til børn undersøges for tiden; man kan derfor komme ud for at blive spurgt af sin læge, om man vil deltage i sådanne undersøgelser. Der er andre lægemidler, der ikke er formelt godkendt til behandling af børneleddegigt såsom flere non-steroidale anti-inflammatoriske midler, Imurel, Cyclosporin, Kineret, Remicade, Simponi og Cimzia. Disse midler kan dog bruges uden sådan godkendelse (såkaldt "off-label") og kan således blive foreslået af lægen, hvis der ikke findes nogen anden behandlingsmulighed.

3.6 Hvad er de væsentligste bivirkninger ved behandling?

De midler, der anvendes til behandling af børneleddegigt, tåles sædvanligvis godt. Mavesmerter, den hyppigste bivirkning ved NSAID (der derfor skal indtages med føde) ses sjældnere hos børn end hos voksne. NSAID kan medføre forhøjelse af visse leverenzzymer i blodet, men det ses sjældent for andre midler end aspirin. Methotrexat tåles også godt. Bivirkninger såsom kvalme og opkastning er dog ikke sjældne. Det er også nødvendigt regelmæssigt at kontrollere leverenzzymer i blodet, da methotrexat kan medføre forhøjelse af disse. Forhøjelsen normaliseres ved dosisnedsættelse eller ophør med medicinen. Supplerende behandling med folin- eller folininsyre reducerer risikoen for leverpåvirkning. Overfølsomhed over for

methotrexat optræder sjældent.

Salazopyrin tåles nogenlunde; de hyppigste bivirkninger er hududslæt, mave- eller tarm-problemer, forhøjede leverenzzymer, og leukopeni (lavt antal hvide blodlegemer medførende risiko for infektion). Ligesom for methotrexat må man tage regelmæssige blodprøver.

Anvendelse af binyrebarkhormoner i lang tid og i høje doser er forbundet med flere alvorlige bivirkninger. Disse indbefatter hæmmet vækst og knogleskørhed. Binyrebarkhormon i høj dosis giver også en markant forøget appetit, hvilket kan føre til overvægt. Det er derfor vigtigt at børnene opfordres til at spise mættende føde uden højt kalorieindhold.

Biologiske midler tolereres sædvanligvist godt i det mindste gennem de første år af behandlingen. Patienterne bør observeres for mulige infektioner eller andre utilsigtede virkninger. Det er imidlertid vigtigt at forstå, at erfaringen med alle lægemidler til behandling af børneleddegigt er baseret på studier med relativt få patienter, og at de biologiske midler ikke har været særlig længe i brug (kun fra år 2000). Af disse grunde er der etableret flere børnrleddegigt registre til registrering af børn i biologisk behandling både på nationalt plan (f.eks. i Tyskland, England, USA) og på internationalt plan (f.eks. Pharmachild, et projekt der styres af PRINTO og PRES) med det formål at monitorere børn med gigt tæt også med henblik på negative langtids-følger af behandlingen (flere år efter ophør).

3.7 Hvor længe bør behandlingen vare?

Behandlingen skal vare så længe sygdommen bliver ved med at give symptomer. Sygdomsvarigheden er uforudsigelig; i flertallet af tilfældene går sygdommen væk af sig selv efter et forløb, der kan vare fra få til mange år. Sygdomsforløbet er normalt karakteriseret ved perioder uden sygdomstegn (remission) afløst af perioder med genopblussen, der medfører vigtige ændringer i medicineringen. Fuldstændigt behandlingsophør overvejes først efter at sygdommen har været i ro gennem længere tid (6-12 måneder eller længere). Der findes imidlertid ingen sikker viden om risiko for tilbagefald, efter at den medicinske behandling er stoppet. Typisk vil børnene blive fulgt til voksenalderen, selvom sygdommen er inaktiv.

3.8 Øjenundersøgelse (spaltelampe-undersøgelse): hvor ofte og gennem hvor længe?

Patienter i risiko (særligt ANA positive) bør undersøges med spaltelampe med 3 måneders mellemrum. De patienter, der har udviklet iridocyclitis, bør undersøges med en hyppighed, der afhænger af alvoren af øjenlægens fund.

Risikoen for at udvikle iridocyclitis aftager med tiden; men iridocyclitis kan også udvikle sig mange år efter debut af børneleddegigten. Det er derfor tilrådeligt at fortsætte øjenkontrol gennem mange år, selvom ledbetændelsen er i remission.

Akut uveitis, som kan opstå hos patienter med enthesitis og ledbetændelse, giver symptomer som røde øjne, smerter i øjet og lysfølsomhed. Hvis sådanne symptomer opstår, skal barnet straks ses af en øjenlæge. I modsætning til forholdene ved iridocyclitis er der ikke behov for periodisk spaltelampe-undersøgelse med henblik på tidlig diagnose.

3.9 Hvordan går det med børneleddegigten på længere sigt (prognosen)?

Prognosen for børneleddegigt er forbedret betydeligt gennem årene, men er stadig afhængig af alvoren og undertypen samt af tidlig og relevant behandling. Der er pågående forsøg på at udvikle nye lægemidler, også biologiske midler, og på at gøre behandlingen tilgængelig for alle børn. Prognosen for børneleddegigt er forbedret betydeligt gennem de sidste ti år. Rundt regnet 40% af børnene vil være medicin- og symptomfri (i remission) 8-10 år efter sygdomsdebut, den højeste remissionsrate findes ved persisterende oligoartrit og systemisk børneleddegigt.

Systemisk børneleddegigt har en varierende prognose. Omkring halvdelen af patienterne har kun få tegn på ledbetændelse, og sygdommen er hovedsageligt karakteriseret ved periodisk systemisk opblussen; langtids-prognosen er typisk god, da sygdommen ofte går i ro af sig selv. Den anden halvdel af patienterne er karakteriseret ved persisterende ledbetændelse, mens de systemiske symptomer langsomt fortager sig; alvorlig destruktion af led kan opstå hos denne gruppe patienter. Endelig kan systemiske symptomer persistere sammen med ledbetændelse hos en ganske lille gruppe patienter tilhørende den sidstnævnte gruppe. Disse patienter har den dårligste

prognose og kan udvikle amyloidose, en alvorlig komplikation der kræver behandling, der undertrykker immunsystemet. Måltrettet behandling med anti IL-6 (RoActemra) og anti IL1 (Kineret og evt. Ilaris) vil formentlig forbedre deres prognose betydeligt.

RF positiv polyartrit har oftest et progressivt forløb, der kan føre til svær led ødelæggelse. Denne form kan ses som barne-ækvivalenten til RF positiv Reumatoid Artrit hos voksne.

RF-negativ polyartrit er en kompleks sygdom, både hvad angår de kliniske manifestationer og prognosen. Den overordnede prognose er imidlertid meget bedre end for den RF-positive polyartrit; kun ca. en fjerdedel af patienterne udvikler skade i deres led.

Oligoartrit har typisk en god prognose, når sygdommen bliver ved med kun at ramme få led (persisterende oligoartrit). Patienter, hvis sygdom breder sig til flere led (extended oligoartrit), har samme prognose som patienterne med RF-negativ polyartrit

Mange patienter med psoriasis-associeret ledbetændelse har et sygdomsforløb som oligoartrit, mens andre har et forløb som voksne med psoriasisartrit.

Ledbetændelse associeret med enthesopati har også en uforudsigelig prognose. Hos nogle går sygdommen i ro, mens den hos andre bliver værre og kan sprede sig til sacroiliaca leddene.

Indtil videre findes der ikke, på et tidligt sygdomsstadium, kliniske tegn eller laboratorieprøver, der med pålidelighed kan anvendes til forudsigelse af den enkeltes prognose. Sådanne tegn ville være værdifulde, da de kunne gøre det muligt at udpege patienter, der fra begyndelsen af sygdomsforløbet burde behandles aggressivt. Der arbejdes også på at finde tegn, der kan bruges til at træffe en fornuftig beslutning angående behandlingsstop.

3.10 Og hvad med iridocyclitis?

Hvis iridocyclitis ikke behandles, kan det få alvorlige konsekvenser, der kan blandt andet opstå linseuklaheder (katarakt) og blindhed. Bliver behandlingen imidlertid indledt på et tidligt stadium, vil symptomerne aftage under behandling med øjendråber, der bremser inflammation og udvider pupillen. Hvis øjendråber ikke giver sygdomskontrol, kan biologiske midler anvendes. Der er imidlertid ingen klar evidens for en bestemt behandling af svær iridocyclitis, på grund af meget varierende behandlingsrespons fra barn til barn. Tidlig diagnose er det mest

afgørende for prognosen. Katarakt kan også opstå som følge af langvarig behandling med binyrebarkhormon, især ved systemisk børneleddegigt.

4. HVERDAGSLIV

4.1 Kan diæt ændre på sygdomsforløbet?

Der er ingen evidens for, at diæt kan påvirke sygdommen. Generelt bør børn følge en balanceret, normal, alderssvarende diæt. Behandling med binyrebarkhormoner kan føre til umættelighed, og føde med højt kalorieindhold og meget salt bør undgås, også selvom barnet kun får en lille dosis binyrebarkhormon.

4.2 Kan klimaet influere på sygdomsforløbet?

Der er ingen holdepunkter for at klima kan påvirke sygdomsmanifestationerne, dog kan morgenstivhed måske vare længere i koldt vejr.

4.3 På hvilken måde kan øvelser og fysioterapi hjælpe?

Formålet med øvelser og fysioterapi er at sætte barnet i stand til at deltage i alle dagliglivets aktiviteter og sociale sammenhænge. Herudover kan øvelser og fysioterapi bruges til at understøtte sund livsførelse. Det kræver sunde led og muskler at leve et aktivt liv. Øvelser og fysioterapi kan bruges til opnåelse af bedre mobilitet, stabile led, god muskelfunktion og -styrke, god koordination og balance og udholdenhed. Et velfungerende bevægeapparat gør det muligt for barnet at deltage positivt og sikkert i aktiviteter i skolen, i fritidsaktiviteter og i sport. Behandling og hjemmeøvelser kan fremme muskelstyrke og fitness.

4.4 Er sport tilladt?

Sportsudøvelse er af afgørende betydning for et sundt børneliv. Et af aspekterne i behandlingen af børneleddegigt er at give børnene muligheder for et liv, der er så normalt som muligt, og hvor børnene ikke føler sig anderledes end deres kammerater. Derfor er den

generelle anbefaling at tillade patienterne at deltage i sportsaktiviteter i tillid til, at de vil holde en pause, hvis et led gør ondt; samtidigt tilrådes læreren at prøve at undgå sportsskader, specielt hos de unge. Selv om mekanisk stress ikke er godt for et inflammmeret led, antages det, at den lille skade, det kunne medføre, er meget mindre end den psykologiske skade, barnet påføres ved på grund af sygdom at blive afholdt fra at deltage i sportsudøvelse sammen med sine venner. Dette valg er en del af en mere generel opfattelse af vigtigheden af at opmuntre barnet til at opøve selvstændighed og evne til selv at håndtere de begrænsninger, som sygdommen kan medføre. Alt andet lige er det dog bedst at vælge sportsgrene med lille risiko for mekaniske skader såsom svømning, ridning eller cykling.

4.5 Kan barnet gå regelmæssigt I skole?

Det er overordentlig vigtigt at barnet går regelmæssigt I skole. Begrænset mobilitet kan udgøre et problem; det kan give gangbesvær, øget træthedfølelse, smerter og ledstivhed. Det kan være vigtigt at gøre skolen og kammeraterne opmærksomme på barnets eventuelle begrænsninger, og at sørge for relevante hjælpemidler, ergonomisk stol og skrivebord samt hensigtsmæssige skriveredskaber. Gymnastik og deltagelse i sport anbefales under hensyntagen til eventuelle begrænsninger, der skyldes sygdommen. Det er vigtigt, at skolen har forståelse for sygdommens natur og er klar over, at uforudsete tilbagefald kan ske. Planer for hjemmeundervisning kan være nødvendige. Det er også nødvendigt at læreren har fået forklaret barnets særlige behov: ergonomisk bord og stol, regelmæssig mulighed for bevægelse for at undgå ledstivhed samt eventuelle vanskeligheder barnet kan have ved skrivning. Patienterne bør så vidt muligt deltage i gymnastik under de samme forholdsregler, som er anført ovenfor med hensyn til sportsudøvelse.

Skole er for et barn, hvad arbejde er for en voksen: et sted hvor man lærer at blive en selvstændig person, produktiv og uafhængig. Forældre og lærere skal gøre, hvad de kan for at opmuntre syge børns deltagelse i skoleaktiviteter på normal vis, så de opnår akademiske og sociale færdigheder blandt jævnaldrende og voksne og bliver i stand til at opnå accept og respekt blandt deres kammerater.

4.6 Kan man tillade vaccinationer?

Hvis en patient er i immunsupprimerende behandling (høj dosis binyrebarkhormon, methotrexat, biologiske midler), udskydes eller frarådes vaccination med levende svækkede mikroorganismer såsom vaccination mod variceller (skoldkopper), rubella, mæslinger og parotitis (MFR vaccine), polio Sabin vaccine og BCG på grund af potentiel risiko for generel infektion på grund af det svækkede immunforsvar. Ideelt gives vaccine forud for behandling med høj dosis binyrebarkhormon, methotrexat eller biologiske midler. Vacciner der ikke indeholder levende mikroorganismer men kun immunogene proteiner (vaccine mod tetanus, diphtheri, polio (Salk), hepatitis B, pertussis, pneumococcer, haemophilus og meningococcer) kan gives; den eneste risiko er nedsat produktion af beskyttende antistoffer på grund af behandlingens undertrykkelse af immunsystemet; det anbefales imidlertid, at det vanlige vaccinationsprogram for småbørn følges trods risiko for en ikke-optimal beskyttelse.

4.7 Vil barnet få et normalt voksenliv?

Dette er et af de vigtigste mål for behandlingen, og det kan opnås i langt de fleste tilfælde. Behandlingen af børneleddегigt er forbedret dramatisk, og med de nye behandlingsmuligheder vil forbedringen fortsætte. Kombinationen af farmakologisk behandling og rehabilitering kan nu forhindre ødelæggelse af leddene hos størstedelen af patienterne.

Man skal også være opmærksom på sygdommens psykologiske indvirkning på barn og familie. Håndtering af en kronisk sygdom som børneleddегigt kan være en vanskelig udfordring for hele familien, jo alvorligere jo vanskeligere. Det vil blive svært for barnet at klare sin sygdom, hvis forældrene ikke er i stand til det. Forældre vil det bedste for deres barn, og i misforstået omsorg kan de blive uhensigtsmæssigt overbeskyttende.

En positiv attitude hos forældrene med støtte og opmuntring til selvstændighed hos barnet, trods sygdom, vil være af største værdi for barnet med henblik på at lære at klare vanskeligheder forbundet med sygdommen, at opnå gode venskaber og udvikle en selvstændig, velafbalanceret personlighed.

Der bør tilbydes psykosocial støtte til familien fra det børnereumatologiske team, når der findes behov herfor.

Forældreforeninger eller velgørende institutioner kan også være til hjælp for familier med et sygdomsramt barn.