https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/FI/intro

Lääkehoito

Versio 2016

Johdanto

Tässä artikkelissa esitellään lasten reumasairauksien hoidossa yleisesti käytetyt lääkkeet. Lääkkeen esittely sisältää lyhyen kuvauksen lääkkeestä sekä annoksen ja antotavan, mahdolliset haittavaikutukset ja pääasialliset käyttöaiheet.

Lääkkeen kuvaus

Lääkkeen kuvaus sisältää yleistiedot lääkkeestä, sen toimintaperiaatteesta ja todennäköisistä haittavaikutuksista.

Annos ja antotapa

Lääkeannos on tavallisimmin ilmoitettu milligrammoina kilogrammaa kohti vuorokaudessa (mg/kg/vrk) tai milligrammaa kehon pinta-alan neliömetriä kohti (mg/m2). Lääkkeen antotapa voi olla suun kautta tabletteina, pistoksena ihon alle tai suonensisäisenä infuusiona.

Haittavaikutukset

Tiedot parhaiten tunnetuista haittavaikutuksista.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Luettelo lasten reumasairauksista, joiden hoitoon lääkettä voidaan määrätä. Kun lääkkeellä on virallinen käyttöaihe eli indikaatio lasten sairauden hoidossa, sen tehoa ja turvallisuutta lapsipotilaissa on tutkittu ja valvontaviranomainen, esimerkiksi Euroopan lääkevirasto (EMA, European Medicines Agency) tai Yhdysvaltain lääke- ja elintarvikevirasto (FDA, Food and Drug Administration), on hyväksynyt lääkkeen käytön lapsipotilaiden hoidossa. Joissakin erityistapauksissa lääkäri voi määrätä lapselle lääkettä, jota ei vielä ole virallisesti hyväksytty käytettäväksi lasten reumasairauksien hoidossa.

Lapsipotilaiden hoitoa koskeva lainsäädäntö, lääkkeen käyttötarkoituksen mukainen ja muu käyttö, lääkehoito

tulevaisuudessa
Vielä 15 vuotta sitten kaikkia lastenreuman ja monien muiden lastentautien hoidossa käytettäviä lääkkeitä ei oltu tutkittu asianmukaisesti nimenomaan lapsilla. Käytännössä lääkärit siis määräsivät lääkkeitä omien kokemustensa tai aikuispotilailla tehdyistä tutkimuksista saatujen tulosten perusteella.
Myös lasten reumasairauksien kliinisten tutkimusten suorittaminen oli varsin hankalaa lähinnä siksi, ettei lapsia koskeville tutkimukselle saanut rahoitusta eivätkä lääkeyritykset olleet kiinnostuneita pienistä ja vaatimattomista lastenlääkemarkkinoista. Tilanne kuitenkin muuttui merkittävästi muutama vuosi sitten, kun Yhdysvalloissa hyväksyttiin lastenlääkkeitä koskeva laki (Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA) ja Euroopan parlamentti ja neuvosto antoivat asetuksen lastenlääkkeistä. Uudet säädökset käytännössä pakottivat lääkeyritykset tutkimaan lääkkeiden vaikutuksia myös lapsissa.
Yhdysvaltain ja Euroopan unionin lainsäädäntö sekä kaksi kansainvälisesti merkittävää organisaatiota ovat edistäneet lasten reumasairauksien hoidon kehittämistä ja erityisesti uusien lääkkeiden kehittämistä lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden hoitoon. Nämä kaksi organisaatiota ovat PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, www.printo.it), joka on kansainvälinen, yli 50 jäsenmaan organisaatio, ja pohjoisamerikkalainen Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG, www.prcsg.org). Tutkimuksiin on osallistunut satoja lastenreumaperheitä PRINTOn ja PRCSG:n keskuksissa eri puolilla maailmaa, mikä on mahdollistanut lastenreumapotilaiden hoitamisen nimenomaan lastenreuman hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä. Osa tutkimuksiin osallistuneista lapsista on saanut lumelääkettä (tabletti tai infuusioliuos, joka ei sisällä vaikuttavaa ainetta), minkä avulla on voitu varmistaa, että tutkittavan lääkkeen ottamisesta koituva hyöty on suurempi kuin siitä aiheutuva haitta.
Näiden tutkimusten ansiosta nykyään on jo useita, nimenomaan lastenreuman hoitoon hyväksyttyjä lääkkeitä. Lääkkeet hyväksyy valvontaviranomainen, esimerkiksi Euroopan lääkevirasto (EMA, European Medicines Agency), Yhdysvaltain lääke- ja elintarvikevirasto (FDA, Food and Drug Administration) tai jokin kansallinen taho, joka tarkastaa kliinisissä kokeissa saadut tulokset ja voi sen jälkeen myöntää lääkeyrityksille luvan ilmoittaa lääkkeen pakkausselosteessa, että lääke on tehokas ja turvallinen lapsipotilaiden hoidossa.
Lastenreuman hoitoon hyväksyttyjä lääkkeitä ovat esimerkiksi

metotreksaatti, etanersepti, adalimumabi, abatasepti, tosilitsumabi ja kanakinumabi.
Parhaillaan on käynnissä useita lääketutkimuksia, ja lääkäri saattaakin pyytää hoidettavaa lasta osallistumaan tutkimukseen.
Hyväksyttyjen lääkkeiden lisäksi on myös sellaisia lääkkeitä, joita ei ole virallisesti hyväksytty käytettäväksi lastenreuman hoidossa. Tällaisia ovat esimerkiksi useat tulehduskipulääkkeet, atsatiopriini, syklosporiini, anakinra ja infliksimabi. Joissakin erityistapauksissa lääkäri saattaa ehdottaa tällaisen lääkkeen käyttöä muussa kuin lääkkeen varsinaisessa käyttötarkoituksessa erityisesti, ellei muuta hoitoa ole käytettävissä.

Hoitoon sitoutuminen

Potilaan hyvinvointi pitkällä ja lyhyellä aikavälillä edellyttää, että hän sitoutuu hoitoon.
Hoitoon sitoutuminen tarkoittaa, että lääkärin antamia hoito-ohjeita noudatetaan. Hoito saattaa sisältää säännöllisen lääkehoidon lisäksi seurantakäyntejä, fysioterapiaa, laboratoriokokeita jne. Nämä kaikki yhdessä muodostavat hoidon kokonaissuunnitelman, jonka tavoitteena on pitää tauti hallinnassa, vahvistaa lapsen kehoa ja ylläpitää lapsen terveyttä. Lääkäri määrää, miten usein ja kuinka paljon lääkettä otetaan, jotta lapsen elimistössä olisi koko ajan riittävästi lääkettä. Ellei näitä ohjeita noudateta, lääkkeen pitoisuus lapsen elimistössä saattaa laskea liian alhaiseksi ja lapsen oireet saattavat pahentua. Jotta oireet eivät pahenisi, on tärkeää huolehtia, että lapselle annetaan pistokset ja suun kautta otettavat lääkkeet säännöllisesti.
Yleisin syy hoidon epäonnistumiseen on se, ettei hoito-ohjeita ole noudatettu. Todennäköisyys sille, että lapsen oireet saadaan hallintaan, on merkittävästi suurempi silloin, kun kaikkia lääkärin ja muun hoitotiimin ohjeita noudatetaan tarkasti. Monivaiheisten hoito-ohjeiden noudattaminen saattaa olla rasittavaa vanhemmille tai lapsen huoltajille. Heidän vastuullaan on kuitenkin huolehtia siitä, että lapsi pysyy mahdollisimman terveenä. Valitettavasti hoito-ohjeiden noudattamatta jättäminen yleistyy lapsen iän karttuessa (erityisesti murrosiässä). Teini-ikäiset eivät tahdo kokea itseään potilaiksi ja laiminlyövät hankalia hoitoja, minkä seurauksena oireet pahenevat. Tämä on varsin tavallista juuri murrosiässä. Hoito-ohjeiden noudattaminen on tehokkain keino pitää oireet kurissa ja huolehtia elämänlaadun säilymisestä.

1. Tulehduskipulääkkeet

1.1 Kuvaus

Tulehduskipulääkkeet ovat perinteisesti pääasiallinen lasten reumasairauksien hoitomuoto. Niiden merkitys on yhä suuri ja niitä määrätään useimmille lapsille. Tulehduskipulääkkeillä pyritään lievittämään kipua ja tulehduksen oireita sekä alentamaan kuumetta. Ne eivät siis vaikuta merkittävästi taudin kulkuun tai taudin etenemiseen (mikä on todettu aikuisten nivelreuman hoidossa), vaan vain lievittävät tulehduksen aiheuttamia oireita.
Tulehduskipulääkkeiden vaikutus perustuu siihen, että ne estävät tulehdusreaktion syntyyn osallistuvien aineiden (prostaglandiinien) muodostusta estämällä niiden muodostukseen osallistuvan syklo-oksigenaasientsyymin toimintaa. Samaisilla prostaglandiineilla on kuitenkin myös muita, elimistön kannalta tärkeitä tehtäviä. Ne esimerkiksi suojaavat mahalaukkua ja säätelevät munuaisten verenkiertoa. Suurin osa tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksista johtuukin myös prostaglandiinien positiivisten vaikutusten estymisestä. Edullista ja tehokasta aspiriinia käytettiin aikaisemmin paljon, mutta nykyään sitä käytetään vähemmän sen aiheuttamien haittavaikutusten takia. Yleisimmin käytettyjä tulehduskipulääkkeitä ovat naprokseeni, ibuprofeeni ja indometasiini.
Viime aikoina myyntiin on tullut uuden sukupolven tulehduskipulääkkeitä, jotka perustuvat syklo-oksigenaasi-2-entsyymin (COX-2) estoon. Näistä vain harvoja on tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (meloksikaami ja selekoksibi). Uuden sukupolven tulehduskipulääkkeitä ei juurikaan määrätä lapsille. Perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna ne aiheuttavat ilmeisesti vähemmän haittavaikutuksia ruuansulatuselimistön alueella, vaikka niiden hoitoteho on sama. COX-2:n estäjät ovat kalliimpia kuin muut tulehduskipulääkkeet eikä niiden turvallisuudesta ja tehosta perinteisiin lääkkeisiin verrattuna ole vielä varmaa tietoa. Kokemuksia COX-2:n estäjien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on hyvin vähän. Kontrolloidussa tutkimuksessa on kuitenkin voitu osoittaa, että meloksikaami ja selekoksibi ovat tehokkaita ja turvallisia lääkkeitä myös lapsipotilaiden hoidossa. Lapset reagoivat tulehduskipulääkkeisiin yksilöllisesti ja toisinaan jokin tulehduskipulääke voi tehota, vaikka jollain toisella ei ole ollut toivottua

vaikutusta.

1.2 Annos ja antotapa

Tulehduskipulääkkeen teho selviää kokeilemalla lääkettä 4–6 viikon ajan. Ne eivät vaikuta taudin kulkuun, vaan niillä pyritään lievittämään yleisoireisen niveltulehduksen aiheuttamaa kipua, nivelten jäykkyyttä ja kuumetta. Tulehduskipulääke voidaan antaa potilaalle liuoksena tai tabletteina.

Vain harvoja tulehduskipulääkkeitä saa antaa lapsille. Lapsipotilaiden hoidossa tavallisimmin käytettyjä tulehduskipulääkkeitä ovat naprokseeni, ibuprofeeni, indometasiini, meloksikaami ja selekoksibi.

Naprokseeni

Naprokseenin vuorokausiannos on 10–20 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen.

Ibuprofeeni

Ibuprofeenin vuorokausiannos yli 6 kuukauden ja alle 12 vuoden ikäisille lapsille on tavallisesti 30–40 mg/kg jaettuna kolmeen tai neljään osa-annokseen. Lääkehoito aloitetaan yleensä pienemmällä annoksella ja annosta lisätään tarvittaessa. Jos tauti on lievä, vuorokausiannokseksi saattaa riittää 20 mg/kg. Jos vuorokausiannos on yli 40 mg/kg, vakavien haittavaikutusten riski todennäköisesti kasvaa. Yli 50 mg/kg/vrk ei ole tutkittu eikä niin suuria annoksia suositella. Suurin sallittu vuorokausiannos on 2,4 g.

Indometasiini

Indometasiinin vuorokausiannos 2–14-vuotiaille lapsille on 2–3 mg/kg jaettuna 2–4 osa-annokseen. Annosta lisätään vähitellen, kunnes se on enintään 4 mg/kg/vrk tai 200 mg/vrk. Indometasiini suositellaan otettavaksi ruokailun yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen ruoansulatuskanavan ärsytyksen vähentämiseksi.

Meloksikaami

Meloksikaamin vuorokausiannos 2 vuotta täyttäneille lapsille on 0,125 mg/kg. Lääke otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta. Suurin sallittu vuorokausiannos on 7,5 mg suun kautta otettuna. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, ettei annoksen nostamisesta yli 0,125 milligrammaan/kg yhtenä annoksena ole lisähyötyä.

Selekoksibi

Selekoksibin vuorokausiannos 2 vuotta täyttäneille lapsille: 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta, jos lapsi painaa 10–25 kg. Jos lapsi

painaa yli 25 kg, annos on 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta.
Eri tulehduskipulääkkeiden rinnakkaista käyttöä ei suositella, koska niillä saattaa olla haitallisia yhteisvaikutuksia.

1.3 Haittavaikutukset

Tulehduskipulääkkeet ovat yleensä hyvin siedettyjä, ja lapsilla haittavaikutuksia esiintyy vähemmän kuin aikuisilla. Suolistossa tapahtuvat muutokset ovat tulehduskipulääkkeiden tavallisin haittavaikutus. Niiden seurauksena mahalaukun seinämään voi syntyä limakalvovaurioita. Oireet vaihtelevat lievistä vatsavaivoista lääkkeen oton jälkeen ankaraan kipuun ja mahaverenvuotoon, minkä takia potilaan uloste voi olla löysää ja väriltään mustaa.
Tulehduskipulääkkeiden haitoista lasten ruuansulatuskanavassa on vain vähän tietoa, mutta yleensä haittavaikutukset ovat lapsilla huomattavasti lievempiä kuin aikuisilla. Vatsaoireiden välttämiseksi tulehduskipulääkkeet kannattaa kuitenkin aina ottaa ruokailun yhteydessä. Mahan happamuutta vähentävien lääkkeiden (antasidien), histamiini2-reseptorin estäjien, misoprostolin tai protonipumpun estäjien teho tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien vakavien suolistokomplikaatioiden ennaltaehkäisyssä pitkäaikaista niveltulehdusta sairastavilla lapsilla ei ole selvää eikä lääkkeiden käytöstä ole virallisia suosituksia. Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset saattavat nostaa verikokeilla mitattavia maksa-arvoja. Maksa-arvojen kohoamisella ei kuitenkaan ole juurikaan käytännön merkitystä paitsi silloin, kun käytetään aspiriinia.
Munuaisongelmat ovat harvinaisia ja niitä esiintyy vain lapsilla, joilla on jo aikaisemmin ollut munuaisten, sydämen tai maksan toiminnan häiriöitä.
Tulehduskipulääkkeet (kuten muutkin lääkkeet) saattavat laukaista yleisoireista JIA lastenreumaa sairastavissa lapsissa makrofagiaktivaatio-oireyhtymän, joka voi olla hengenvaarallinen immuunijärjestelmän aktivoituminen.
Tulehduskipulääkkeet voivat vaikuttaa veren hyytymiseen. Hyytymisvaikutuksella ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä muuten kuin niiden lasten kohdalla, joilla on jo ennestään veren hyytymisongelmia. Aspiriini on tavallisin hyytymisongelmia aiheuttava lääke. Aspiriinin tätä ominaisuutta hyödynnetään sellaisten tautien

hoidossa, joihin liittyy lisääntynyt veritulppariski (tromboosiriski). Pieninä annoksina annettu aspiriini on tällöin ensisijainen lääkehoito. Indometasiinilla voidaan lievittää kuumetta yleisoireista lastenreumaa sairastavissa potilaissa, jotka reagoivat huonosti hoitoon.

1.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Tulehduskipulääkkeitä voidaan käyttää kaikkien, lasten reumasairauksien hoidossa.

2. Syklosporiini A

2.1 Kuvaus

Syklosporiini A on immuunivastetta heikentävä eli immunosuppressiivinen lääke, jota käytettiin alun perin hylkimisreaktion ehkäisemiseen elinsiirtojen yhteydessä. Nykyisin sitä käytetään myös lasten reumasairauksien hoidossa. Se estää erittäin tehokkaasti tiettyjen immuunipuolustukseen olennaisena osana kuuluvien valkosolujen toimintaa.

2.2 Annos ja antotapa

Syklosporiini A voidaan antaa potilaalle liuoksena tai tabletteina. Vuorokausiannos on 3–5 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen.

2.3 Haittavaikutukset

Syklosporiini A aiheuttaa hyvin usein haittavaikutuksia, erityisesti suurina annoksina, mikä voi rajoittaa lääkkeen käyttömahdollisuuksia. Mahdollisia haittavaikutuksia ovat esimerkiksi munuaisvauriot, korkea verenpaine, maksavauriot, ikenien turpoaminen, lisääntynyt karvoitus, pahoinvointi ja oksentelu.
Syklosporiinihoitoa saavat potilaat onkin tutkittava säännöllisesti ja heidän tilaansa on seurattava laboratoriokokeiden avulla mahdollisten haittavaikutusten varalta. Lapsipotilaan verenpainetta voidaan seurata kotona suoritettavin mittauksin.

2.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä.

Lapsuusiän dermatomyosiitti.

3. Suonensisäisesti annettavat immunoglobuliinit (IVIG-hoito)

3.1 Kuvaus

Immunoglobuliinit ovat vasta-aineina toimivia proteiineja. Suonensisäisesti annettavat immunoglobuliinit valmistetaan suuresta määrästä terveiden verenluovuttajien plasmaa. Plasma on veren nestemäinen osa. Immunoglobuliineja annetaan suonensisäisesti (IVIG-hoito) lapsille, joilla ei itsellään ole vasta-aineita puutteellisen immuunijärjestelmän takia. IVIG-hoidon toimintamekanismia ei kuitenkaan tarkalleen tiedetä, ja hoidon teho saattaa vaihdella eri tilanteissa. IVIG-hoidosta on osoitettu olevan apua myös joidenkin autoimmuuni- ja reumasairauksien hoidossa.

3.2 Annos ja antotapa

Immunoglobuliineja annetaan potilaalle laskimotiputuksessa. Hoitojen lukumäärä ja aikataulu riippuvat taudista.

3.3 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat harvinaisia. Mahdollisia haittavaikutuksia ovat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot), lihaskipu, kuume ja päänsärky IVIG-hoidon aikana sekä aseptisen aivokalvojen ärsytyksen aiheuttama päänsärky ja oksentelu noin vuorokauden (24 h) sisällä IVIG-hoidosta.
Haittavaikutukset paranevat itsestään. Verenpaine saattaa IVIG-hoidon aikana laskea poikkeuksellisen alhaiseksi (hypotensio) erityisesti Kawasakin tautia tai hypoalbuminemiaa (alhainen veren albumiinipitoisuus) sairastavilla potilailla. Kokenut hoitotiimi valvoo IVIG-hoidon sujumista näissä potilaissa erityisen tarkasti.
Suonensisäisesti annettavat immunoglobuliinit eivät sisällä viruksia

(esimerkiksi HIV- tai hepatiittiviruksia).

3.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Kawasakin tauti.
Lapsuusiän dermatomyosiitti.

4. Kortikosteroidit

4.1 Kuvaus

Kortikosteroidit ovat elimistön tuottamia hormoneja, joita on olemassa useita eri tyyppejä. Samoja tai lähes samanlaisia hormoneja voidaan valmistaa myös keinotekoisesti eli synteettisesti ja käyttää erilaisten tautien, esimerkiksi lasten reumasairauksien, hoitoon.
Lapselle määrätyt kortikosteroidit eivät ole samoja kuin anaboliset steroidit, joita jotkut urheilijat käyttävät suorituksensa parantamiseen.
Tulehduksen hoitoon käytettyjen kortikosteroidien täydellinen nimi on glukokortikosteroidit. Ne ovat erittäin tehokkaita ja nopeavaikutteisia lääkkeitä, jotka hillitsevät tulehdusta puuttumalla elimistön immuunireaktioihin monimutkaisen mekanismin avulla.
Kortikosteroideilla pyritään kohentamaan potilaan tilaa nopeasti sillä välin, kun muut kortikosteroidien kanssa käytettävät lääkkeet alkavat vaikuttaa.
Immuunivastetta heikentävän ja tulehdusta hillitsevän vaikutuksen lisäksi kortikosteroidit osallistuvat useisiin muihinkin elimistön toimintoihin, kuten sydämen toiminnan ja verenkierron, stressireaktioiden, vesi-, sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnan sekä verenpaineen säätelyyn.
Toivottujen vaikutusten lisäksi kortikosteroideilla on huomattavia haittavaikutuksia, jotka tulevat ilmi lähinnä pitkäaikaisessa käytössä. Sen vuoksi on erittäin tärkeää, että lasta hoitavalla lääkärillä on kokemusta sekä itse taudin hoidosta että kortikosteroidien haittavaikutusten hallinnasta.

4.2 Annos ja antotapa

Kortikosteroideja annetaan systeemisesti (suun kautta tai

suonensisäisesti) tai paikallisesti (pistoksena niveleen, paikallisesti iholle tai silmätippoina uveiitin hoidossa).
Annos ja antotapa valitaan sen mukaan, minkä taudin hoito on kyseessä ja miten vakava potilaan tila on. Suuret annokset, erityisesti pistoksena annettuina, ovat erittäin tehokkaita ja vaikuttavat nopeasti.
Suun kautta otettavat tabletit voivat olla erikokoisia ja sisältää vaihtelevia määriä lääkettä. Prednisoni ja prednisoloni ovat tavallisimmin käytettyjä kortikosteroideja.
Yleispäteviä ohjeita siitä, minkä suuruisina annoksina ja miten usein kortikosteroideja tulisi antaa, ei ole.
Haittavaikutuksia esiintyy vähemmän, kun kortikosteroideja annetaan enintään 2 mg/kg (enintään 60 mg) kerran vuorokaudessa (yleensä aamuisin) tai joka toinen päivä, mutta myös lääkkeen teho on heikompi verrattuna siihen, että annos olisi jaettu kahteen osa-annokseen, mikä saattaa olla välttämätöntä, jotta oireet saataisiin hallintaan. Vaikeissa tapauksissa lääkäri voi määrätä potilaalle metyyliprednisolonia suurena annoksena, joka annetaan sairaalassa suoraan suoneen (infuusio) tavallisesti kerran päivässä useampana peräkkäisenä päivänä (jopa 30 mg/kg/vrk, enintään 1 g/vrk).
Jos suun kautta annettava lääke ei imeydy kunnolla, lääkettä voidaan antaa pienempinä annoksina suonensisäisesti usean päivän ajan.
Pitkävaikutteisen kortikosteroidipistoksen antaminen suoraan tulehtuneisiin niveliin on lastenreuman ensisijainen hoitomuoto.
Pitkävaikutteisessa pistoksessa aktiivinen kortikosteroidi (tavallisimmin triamsinoloniheksasetonidi) on sitoutuneena pieniin kiteisiin. Kun lääke ruiskutetaan nivelonteloon, kiteet leviävät nivelen sisäpinnalle, niistä vapautuu kortikosteroidia pitkään ja tulehdusta hillitsevä vaikutus on pitkäaikainen.
Pitkävaikutteisen kortikosteroidipistoksen vaikutuksen kesto vaihtelee suuresti, mutta useimmilla potilailla vaikutus kestää useita kuukausia.
Kortikosteroidipistoksia voidaan antaa yhteen tai useampaan niveleen kerralla. Hoidettavien nivelten lukumäärästä ja potilaan iästä riippuen lääkäri voi käyttää pintapuudutusta (esimerkiksi puudutusvoidetta tai -suihketta), paikallispuudutusta, rauhoittavaa lääkitystä (midatsolaami, ilokaasu) tai yleisanestesiaa.

4.3 Haittavaikutukset

Kortikosteroidien käyttöön liittyy kahdentyyppisiä haittavaikutuksia:

toiset ovat seurausta pitkäaikaisesta suurten kortikosteroidiannosten käytöstä, toiset aiheutuvat lääkityksen lopettamisesta. Jos potilaalle annetaan kortikosteroideja yhtäjaksoisesti yli viikon ajan, niiden käyttöä ei saa lopettaa yhtäkkiä. Kortikosteroidilääkitys hidastaa elimistön omaa kortisolituotantoa. Jos kortikosteroidilääkitys yhtäkkiä lopetetaan, elimistö ei pysty heti aloittamaan omaa kortisolituotantoaan ja seuraukset voivat olla vakavia. Kortikosteroidien teho samoin kuin niiden aiheuttamat haittavaikutukset ja haittavaikutusten vaikeusaste vaihtelevat yksilöllisesti ja niitä on vaikea ennakoida.
Haittavaikutukset liittyvät yleensä annokseen ja antotapaan: sama kokonaisannos voi aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia, jos se annetaan päivän mittaan useana annoksena, yhden, aamulla annettavan annoksen sijaan. Tärkein näkyvä haittavaikutus on ruokahalun kasvaminen, mikä johtaa painonnousuun ja ihon venymisestä aiheutuvien arpijuovien eli niin sanottujen raskausarpien muodostumiseen. Monipuolinen, niukasti rasvaa ja sokeria sekä runsaasti kuituja sisältävä ruokavalio auttaa pitämään painon kurissa. Kasvojen akne saadaan hallintaan paikallisesti käytettävillä ihonhoitotuotteilla. Unihäiriöt ja mielialan muutokset (hermostuneisuus, epävarmuus) ovat yleisiä. Pitkäaikainen kortikosteroidihoito hidastaa usein pituuskasvua, minkä vuoksi kortikosteroideja määrätään lapsille yleensä mahdollisimman lyhyen aikaa ja mahdollisimman pieninä annoksina. Yleisesti ollaan sitä mieltä, että kasvuhäiriöt voidaan välttää, jos vuorokausiannos on alle 0,2 mg/kg ja enintään 10 mg.
Kortikosteroidilääkityksen seurauksena myös vastustuskyky infektiotauteja vastaan saattaa heikentyä, jolloin potilas sairastaa infektiotauteja tavallista useammin tai taudit ovat tavallista vaikeampia riippuen siitä, miten paljon immuunivaste on heikentynyt. Erityisesti vesirokko voi olla vaarallinen, jos lapsen immuunivaste on heikentynyt. Siksi täytyykin ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, kun lapsella havaitaan ensimmäiset vesirokon oireet tai kun lapsi on ollut läheisessä kontaktissa sellaisen henkilön kanssa, joka on sittemmin sairastunut vesirokkoon.
Tilanteen mukaan lääkäri voi antaa potilaalle joko pistoksen, joka sisältää vasta-aineita vesirokkovirusta vastaan, tai vesirokon hoitoon tarkoitettua viruslääkettä.
Useimmat oireettomat haittavaikutukset voidaan havaita seuraamalla potilaan tilaa tiiviisti hoidon aikana. Esimerkki oireettomasta haittavaikutuksesta on luun mineraalipitoisuuden aleneminen, mikä

heikentää luustoa ja lisää murtumariskiä (luukato eli osteoporoosi). Luukato voidaan havaita ja sitä voidaan seurata mittaamalla luun tiheyttä. Yleisesti ollaan sitä mieltä, että luukadon kehittymistä voidaan hidastaa huolehtimalla riittävästä kalsiumin (noin 1000 mg/vrk) ja D-vitamiinin saannista.
Kaihi ja silmänpainetauti (glaukooma) ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön silmille aiheuttamia haittavaikutuksia. Jos potilaan verenpaine kohoaa hoidon aikana, on tärkeää noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota. Verensokeri saattaa nousta ja potilaalle saattaa puhjeta kortikosteroidilääkityksestä johtuva diabetes. Mikäli näin tapahtuu, potilaan on noudatettava vähäsokerista ja -rasvaista ruokavaliota.
Nivelpistoksista ei yleensä aiheudu haittavaikutuksia. Jos lääkettä pääsee vuotamaan nivelen ulkopuolelle, iho saattaa surkastua paikallisesti (ihoatrofia) tai ihon alle muodostua kalkkiumia (kalsinoosi). Kortikosteroidipistoksen aiheuttama infektio on erittäin harvinainen (noin yhdessä kymmenestä tuhannesta, kokeneen lääkärin suorittamasta nivelpistoksesta).

4.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Kortikosteroideja voidaan käyttää kaikkien, lasten reumasairauksien hoidossa. Niitä määrätään lapsille yleensä mahdollisimman lyhyen aikaa ja mahdollisimman pieninä annoksina.

5. Atsatiopriini

5.1 Kuvaus

Atsatiopriini on elimistön normaalia immuunivastetta heikentävä lääke. Se vaikuttaa solujen DNA-synteesiin ehkäisten solujen jakautumista. Immuunivasteen heikentyminen on seurausta lääkkeen vaikutuksesta tietyn tyyppisten valkosolujen (lymfosyyttien) kasvuun.

5.2 Annos ja antotapa

Atsatiopriini annostellaan suun kautta. Vuorokausiannos on 2–3 mg/kg ja enintään 150 mg.

5.3 Haittavaikutukset

Atsatiopriini on yleensä paremmin siedetty kuin syklofosfamidi, mutta sillä voi olla haittavaikutuksia, joita tulee seurata tarkasti. Ruuansulatuskanavan oireet (suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, keskiylävatsassa tuntuva kipu) ovat harvinaisia. Joskus maksassa saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mutta sekin on harvinaista. Valkosolujen määrä saattaa pienentyä (leukopenia) ja se liittyy tavallisesti lääkeannoksen suuruuteen. Verihiutaleiden tai punasolujen määrän pienentyminen on harvinaisempaa. Verimuutosten (verisolujen niukkuus eli sytopenia, valko- tai punasolujen tai verihiutaleiden määrän väheneminen) riski on suurentunut noin 10 prosentilla perinnöllisen geenivirheen seurauksena (tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT:n) puutos eli geneettinen polymorfismi). Potilaat voidaan testata geenivirheen varalta ennen hoidon aloittamista. Verenkuva (verisolujen määrä) mitataan 7–10 vuorokautta hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen säännöllisesti kerran kuukaudessa tai kahden kuukauden välein. Pitkäaikaisessa käytössä atsatiopriinilla voi teoriassa olla yhteyttä kohonneeseen syöpäriskiin. Asiasta ei kuitenkaan ole varmaa näyttöä. Kuten muidenkin immuunivastetta heikentävien lääkkeiden käyttö, myös atsatiopriinin käyttö altistaa potilaan infektioille. Erityisesti vyöruusu (herpes zoster) on tavallista yleisempi atsatiopriinia käyttävillä potilailla.

5.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Lapsuusiän systeeminen lupus erythematosus (SLE).
Eräät lasten systeemiset vaskuliitit.

6. Syklofosfamidi

6.1 Kuvaus

Syklofosfamidi on immuunivastetta heikentävä lääke, joka lievittää tulehdusta ja hillitsee immuunijärjestelmän toimintaa. Se vaikuttaa solujen DNA-synteesiin ehkäisten solujen jakautumista ja vaikuttaa siksi erityisen voimakkaasti nopeasti lisääntyviin soluihin, kuten verisoluihin sekä karvoitusta tuottaviin soluihin ja suolen sisäpinnan soluihin.

Syklofosfamidi vaikuttaa pääasiassa veren valkosoluihin (lymfosyytteihin). Elimistön immuunivasteen muutokset selittyvät valkosolujen toiminnan ja määrän muutoksilla. Syklofosfamidia käytetään myös eräiden syöpätyyppien hoidossa. Reumasairauksien hoidossa syklofosfamidia käytetään jaksoittaisena hoitona, jolloin se aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia kuin syöpäpotilaiden hoidossa.

6.2 Annos ja antotapa

Syklofosfamidi annostellaan suun kautta (1–2 mg/kg/vrk) tai suonensisäisesti (yleensä pulssihoitona kerran kuukaudessa 0,5–1,0 g/m2 ensimmäiset kuusi kuukautta ja sen jälkeen kaksi pulssihoitoa kolmen kuukauden välein tai vaihtoehtoisesti pulssihoitona 500 mg/m2 kahden viikon välein yhteensä kuusi kertaa).

6.3 Haittavaikutukset

Syklofosfamidi heikentää ihmisen immuunivastetta merkittävästi ja sillä on useita haittavaikutuksia, joiden kehittymistä seurataan säännöllisin laboratoriokokein. Pahoinvointi ja oksentelu ovat tavallisimmat haittavaikutukset. Potilailla voi esiintyä myös ohimenevää hiustenlähtöä.
Valkosolujen (leukosyyttien) tai verihiutaleiden (trombosyyttien) määrä saattaa vähetä merkittävästi, jolloin annosta täytyy tarkistaa tai lääkkeen käyttö lopettaa joksikin aikaa kokonaan.
Potilaalla voi olla virtsarakko-oireita (verta virtsassa). Ne ovat yleisempiä silloin, kun lääke otetaan päivittäin suun kautta, verrattuna lääkkeen antamiseen suonensisäisesti kerran kuukaudessa. Ongelman välttämiseksi potilaan tulee juoda runsaasti vettä. Suonensisäisesti annettu syklofosfamidi huuhdellaan elimistöstä antamalla potilaalle runsaasti nestettä. Lääkkeen pitkäaikainen käyttö heikentää hedelmällisyyttä ja lisää syövän riskiä. Riskin suuruus riippuu vuosien aikana kertyvästä kokonaismäärästä.
Syklofosfamidi heikentää immuunivastetta, minkä vuoksi potilaalla on suurempi riski sairastua infektiotauteihin. Riski on erityisen suuri, jos syklofosfamidia käytetään muiden immuunivastetta heikentävien lääkkeiden, kuten kortikosteroidien, kanssa.

6.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Lapsuusiän systeeminen lupus erythematosus (SLE).
Eräät systeemiset vaskuliitit.

7. Metotreksaatti

7.1 Kuvaus

Metotreksaattia on jo vuosia käytetty lasten reumasairauksien hoidossa. Se kehitettiin alun perin syövän hoitoon, koska se pystyy hidastamaan solujen jakautumista (proliferaatio).
Solujen jakautumista hidastava vaikutus saadaan kuitenkin aikaan vain antamalla lääkettä suurina annoksina. Reumasairauksien hoidossa metotreksaattia annetaan potilaalle jaksoittain pieninä annoksina. Tällöin lääkkeen tulehdusta hillitsevä vaikutus perustuu muihin vaikutusmekanismeihin. Kun metotreksaattia annetaan pieninä annoksina, valtaosa suuriin annoksiin liittyvistä haittavaikutuksista jää joko kokonaan pois tai niiden seuraaminen ja hallinta on helppoa.

7.2 Annos ja antotapa

Metotreksaatti otetaan suun kautta tabletteina tai pistoksena. Lääkettä annetaan vain kerran viikossa, aina samana viikonpäivänä. Tavallisin annos on 10–15 mg/m2/vko (yleensä enintään 20 mg/vko). Joitakin haittavaikutuksia voidaan vähentää ottamalla fooli- tai foliinihappoa 24 tuntia metotreksaattiannoksen jälkeen.
Lääkäri päättää, mikä on kullekin potilaalle sopiva annos ja lääkkeen antotapa.
Tablettina annettava lääke imeytyy parhaiten, jos se otetaan ennen ruokailua ja mieluiten veden kanssa. Pistokset voidaan antaa ihon alle samaan tapaan kuin diabeteksen hoidossa käytetyt insuliinipistokset. Pistokset voidaan myös antaa lihakseen tai harvemmin suoraan suoneen.
Pistoshoidon etuna on, että lääke imeytyy paremmin ja aiheuttaa yleensä vähemmän vatsaoireita. Metotreksaattihoito kestää yleensä useita vuosia. Useimmat lääkärit ovat sitä mieltä, että hoitoa kannattaa jatkaa vielä vähintään 6–12 kuukautta sen jälkeen, kun taudin oireet on saatu hallintaan.

7.3 Haittavaikutukset

Useimmille lapsille metotreksaatti aiheuttaa vain vähän haittavaikutuksia. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja vatsavaivat, joita voidaan hillitä antamalla lääke illalla. Vatsaoireita voidaan ehkäistä määräämällä potilaalle foolihappoa (eräs B-vitamiini). Joissakin tapauksissa pahoinvointilääkkeen ottaminen metotreksaattiannosta ennen ja sen jälkeen tai suun kautta otettavan lääkkeen vaihtaminen pistoksiksi voi auttaa. Muita haittavaikutuksia ovat esimerkiksi suun haavaumat ja harvinaisemmissa tapauksissa ihottuma. Yskä ja hengitysvaikeudet ovat lapsilla harvinaisia. Vaikutus verisolujen määrään on yleensä vähäinen tai olematon. Maksan pitkäaikainen vaurioituminen (maksafibroosi) on lapsilla harvinaista lähinnä siksi, että lapsen elimistöä eivät rasita muut maksalle haitalliset tekijät (lähinnä alkoholi).
Metotreksaattihoito yleensä keskeytetään, jos maksa-arvot ovat koholla, ja hoitoa jatketaan, kun arvot palautuvat normaalille tasolle. Säännölliset verikokeet ovat sen vuoksi tarpeen metotreksaattihoidon aikana. Metotreksaattia käyttävien lasten infektioriski ei yleensä ole tavallista suurempi.
Lapsen tullessa murrosikään on tärkeää kiinnittää huomiota myös muihin asioihin. Alkoholin käytöstä tulee ehdottomasti pidättäytyä, koska se saattaa lisätä metotreksaatin haitallista vaikutusta maksassa. Lisäksi metotreksaatti saattaa aiheuttaa sikiövaurioita ja siksi ehkäisyyn on kiinnitettävä erityistä huomiota.

7.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Lastenreuma (JIA).
Lapsuusiän dermatomyosiitti.
Lapsuusiän systeeminen lupus erythematosus (SLE).
Paikallinen skleroderma.

8. Leflunomidi

8.1 Kuvaus

Leflunomidi on vaihtoehtoinen lääke, kun metotreksaattihoidolla ei ole toivottua vaikutusta tai potilas on metotreksaatille yliherkkä. Kokemuksia leflunomidista lapsuusiän niveltulehduksen hoidossa on varsin vähän eikä sen käyttöä lastenreuman hoidossa ole virallisesti hyväksytty.

8.2 Annos ja antotapa

Lapsi painaa alle 20 kg: 100 mg leflunomidia suun kautta yhden vuorokauden ajan ja sen jälkeen 10 mg joka toinen päivä. Lapsi painaa 20–40 kg: 100 mg leflunomidia kahden vuorokauden ajan ja sen jälkeen 10 mg/vrk. Lapsi painaa yli 40 kg: 100 mg leflunomidia kolmen vuorokauden ajan ja sen jälkeen 20 mg/vrk.
Leflunomidin käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa sikiössä epämuodostumia (lääke on siis teratogeeninen). Jos potilas on hedelmällisessä iässä, raskaustestin tuloksen täytyy olla negatiivinen, ennen kuin leflunomidilääkitys aloitetaan. Lääkityksen aikana ehkäisyyn on kiinnitettävä erityistä huomiota.

8.3 Haittavaikutukset

Pääasiallisia haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Mikäli haittavaikutuksia havaitaan, potilaalle voidaan lääkärin valvonnassa antaa leflunomidin poistumista elimistöstä nopeuttavaa kolestyramiinia.

8.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Lastenreuma (lääkettä ei ole virallisesti hyväksytty käytettäväksi lastenreuman hoidossa).

9. Hydroksiklorokiini

9.1 Kuvaus

Hydroksiklorokiini tunnetaan todennäköisesti parhaiten malarialääkkeenä. Sen on kuitenkin osoitettu vaikuttavan useisiin tulehdukseen liittyviin prosesseihin.

9.2 Annos ja antotapa

Hydroksiklorokiinin vuorokausiannos on enintään 7 mg/kg. Tabletti otetaan kerran päivässä aterian yhteydessä tai maitolasillisen kanssa.

9.3 Haittavaikutukset

Hydroksiklorokiini on yleensä hyvin siedetty lääke. Potilaalla voi esiintyä lieviä vatsaoireita, pääasiassa pahoinvointia. Vakavin haittavaikutus kohdistuu silmiin: hydroksiklorokiinia saattaa kertyä silmän verkkokalvolle, jossa se säilyy pitkään vielä senkin jälkeen, kun lääkkeen käyttö on lopetettu.
Verkkokalvomuutokset voivat johtaa sokeutumiseen senkin jälkeen, kun lääkkeen käyttö on lopetettu. Muutokset ovat kuitenkin äärimmäisen harvinaisia nykyisin käytetyillä pienillä annoksilla.
Näön menetys voidaan ehkäistä, jos komplikaatio todetaan varhain ja lääkkeen käyttö lopetetaan. Sen vuoksi on suositeltavaa, että potilaan silmät tutkitaan säännöllisesti. Toistaiseksi ei kuitenkaan olla päästy yksimielisyyteen siitä, ovatko silmätutkimukset tarpeen ja kuinka usein niitä tulisi tehdä silloin, kun hydroksiklorokiinia annetaan pieninä annoksina, kuten reumasairauksien hoidossa.

9.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Lapsuusiän dermatomyosiitti
Lapsuusiän systeeminen lupus erythematosus (SLE)

10. Sulfasalatsiini

10.1 Kuvaus

Sulfasalatsiini on antibakteerisen eli bakteereja tappavan ja niiden lisääntymistä estävän ja anti-inflammatorisen eli tulehdusta hillitsevän lääkkeen yhdistelmä. Se kehitettiin vuosia sitten, kun aikuisten nivelreuman uskottiin olevan tarttuva tauti. Vaikka olettamus osoittautui myöhemmin vääräksi, sulfasalatsiini on havaittu tehokkaaksi lääkkeeksi eräiden niveltulehdusten ja tiettyjen kroonisten

suolitulehdusten hoidossa.

10.2 Annos ja antotapa

Sulfasalatsiini annostellaan suun kautta. Vuorokausiannos on 50 mg/kg ja enintään 2 g.

10.3 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat yleisiä ja edellyttävät, että potilaalle tehdään verikokeet säännöllisesti. Haittavaikutuksia ovat vatsavaivat (ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli), allerginen ihottuma, maksaan kohdistuvat haitat (kohonneet maksa-arvot), verisolujen määrän väheneminen ja alentunut seerumin immunoglobuliinipitoisuus.
Sulfasalatsiinia ei koskaan saa antaa yleisoireista lastenreumaa tai lapsuusiän SLE-tautia sairastaville potilaille, koska se voi pahentaa taudin oireita merkittävästi tai laukaista makrofagiaktivaatio-oireyhtymän.

10.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Lastenreuma (lähinnä entesiitteihin liittyvä lastenreuma).

11. Kolkisiini

11.1 Kuvaus

Kolkisiinia on käytetty lääkkeenä jo vuosisatojen ajan. Se on peräisin liljakasvien heimoon kuluvan syysmyrkkyliljan kuivatuista siemenistä. Kolkisiini hillitsee tulehdusta rajoittamalla valkosolujen toimintaa ja määrää.

11.2 Annos ja antotapa

Kolkisiinin vuorokausiannos on yleensä enintään 1–1,5 mg suun kautta otettuna, mutta joskus saatetaan määrätä myös suurempia annoksia (2 tai 2,5 mg/vrk). Ellei hoito tehoa toivotulla tavalla, kolkisiinia voidaan

antaa suonensisäisesti. Tämä on kuitenkin erittäin harvinaista.

11.3 Haittavaikutukset

Useimmat lääkkeen haittavaikutuksista liittyvät ruuansulatusjärjestelmään. Ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja ajoittaiset vatsakrampit saattavat helpottua, jos potilas siirtyy noudattamaan laktoositonta ruokavaliota. Haittavaikutukset yleensä vähenevät, kun annostusta pienennetään joksikin aikaa.
Kun haittavaikutukset on saatu kuriin, annosta voidaan vähitellen taas nostaa alkuperäiselle tasolle. Koska lääke saattaa laskea verisolujen määrää, verikokeet on tehtävä säännöllisin väliajoin.
Munuais- tai maksavaivoista kärsivillä potilailla voi esiintyä lihasheikkoutta (myopatiaa). Potilaan tila kohenee välittömästi, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.
Ääreishermoston muutokset (neuropatia) ovat toinen, harvinainen haittavaikutus, josta toipuminen voi olla hidasta. Joillakin potilailla voi esiintyä satunnaisesti ihottumaa ja hiustenlähtöä.
Kolkisiini voi hyvin suurina annoksina aiheuttaa vakavan myrkytystilan. Kolkisiinimyrkytyksen hoito edellyttää sairaalahoitoa. Tavallisesti potilaan tila kohenee vähitellen, mutta joskus tilanne voi olla niin vaikea, että potilas menehtyy. Aikuisten on huolehdittava, ettei lääke ole pienten lasten ulottuvilla. Perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF:n) hoidossa kolkisiinin käyttöä voidaan mahdollisesti jatkaa myös raskauden aikana. Asiasta on kuitenkin ensin neuvoteltava gynekologin kanssa.

11.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Perinnöllinen välimerenkuume (FMF).
Eräät muut autoinflammatoriset taudit, kuten toistuva sydänpussitulehdus (perikardiitti).

12. Mykofenolaattimofetiili

12.1 Kuvaus

Eräissä lasten reumasairauksissa osa elimistön normaalista

puolustusjärjestelmästä toimii liian tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili ehkäisee B- ja T-solujen (elimistön puolustusjärjestelmän valkosoluja) jakautumista ja siten hidastaa puolustusreaktioon osallistuvien solujen kehittymistä. Mykofenolaattimofetiilin teho perustuu juuri tähän solunjakautumisen estoon ja sen vaikutus alkaa muutaman viikon kuluttua käytön aloittamisesta.

12.2 Annos ja antotapa

Mykofenolaattimofetiili annetaan valmiina tabletteina tai jauheena, josta valmistetaan lääkeliuos. Vuorokausiannos on 1–3 g. Mykofenolaattimofetiili suositellaan ottamaan aterioiden välissä, koska yhtäaikainen ruokailu saattaa heikentää lääkkeen imeytymistä. Jos annos jää joskus ottamatta, unohtunutta annosta ei saa korvata ottamalla seuraavalla kerralla kaksinkertainen annos. Lääke säilytetään tiiviisti suljetussa alkuperäispakkauksessa. Parhaassa tapauksessa sopiva annos määritetään potilaskohtaisesti mittaamalla lääkkeen pitoisuus eri aikoihin samana päivänä otetuista verinäytteistä.

12.3 Haittavaikutukset

Erilaiset vatsavaivat ovat lääkkeen tavallisin haittavaikutus ja niitä esiintyy 10–30 prosentilla potilaista erityisesti lääkehoidon alkuvaiheessa. Potilaalla voi esiintyä esimerkiksi ripulia, pahoinvointia, oksentelua ja ummetusta. Mikäli haittavaikutukset jatkuvat voimakkaina, annostusta voidaan pienentää tai lääke vaihtaa vastaavaan tuotteeseen (mykofenolihappoon). Lääkkeen käytön seurauksena valkosolujen tai verihiutaleiden määrä saattaa pienentyä. Verisolujen määrää seurataan säännöllisin verikokein ja mikäli niiden määrissä tapahtuu pienenemistä, lääkkeen käyttö lopetetaan tilapäisesti.
Mykofenolaattimofetiili on immuunivastetta heikentävä lääke, joka altistaa potilaan infektiotaudeille. Myös potilaan reaktio eläviä taudinaiheuttajia sisältäviin rokotteisiin (esimerkiksi tuhkarokkorokote) saattaa olla epänormaali ja siksi niiden antamista lapselle ei suositella. Neuvottele lääkärin kanssa, ennen kuin lapselle annetaan rokotteita ja ennen ulkomaanmatkoja. Mykofenolaattimofetiilihoidon aikana on huolehdittava ehkäisystä ja vältettävä raskaaksi tulemista.
Potilaan on käytävä säännöllisesti lääkärintarkastuksessa ja veri- ja

virtsakokeissa, jotta mahdollisten haittavaikutusten kehittyminen voidaan havaita ja tilanteeseen puuttua mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

12.4 Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa

Lapsuusiän systeeminen lupus erythematosus (SLE).

13. Biologiset lääkkeet

Aivan viime vuosina on taudin hoidossa avautunut uusia näköaloja niin kutsuttujen biologisten lääkkeiden myötä. Biologisiksi lääkkeiksi kutsutaan lääkkeitä, jotka on valmistettu bioteknologisesti ja toisin kuin metotreksaatti ja leflunomidi kohdistuvat tiettyihin molekyyleihin, kuten tuumorinekroositekijään (TNF), interleukiini 1:een, interleukiini 6:een tai T-soluja stimuloivaan molekyyliin. Tutkimusten mukaan biologiset lääkkeet pystyvät tehokkaasti estämään lastenreumalle tyypillisen tulehdusprosessin. Tällä hetkellä saatavissa on useita biologisia lääkkeitä, jotka on hyväksytty lastenreuman hoitoon

Kaikki biologiset lääkkeet ovat erittäin kalliita. Vanhimpien biologisten lääkkeiden patentit ovat kuitenkin jo umpeutuneet ja myös muut kuin alkuperäisen lääkkeen kehittäjät voivat valmistaa niitä, jolloin syntyy hintakilpailua. Biologisista lääkkeistä tehtyjä samankaltaisia valmisteita kutsutaan biosimilaareiksi.

Kaikkiin biologisiin lääkkeisiin liittyy lisääntynyt infektioriski. Potilaalle ja hänen huoltajilleen on kerrottava lääkkeestä ja ennaltaehkäisystä. Esimerkiksi rokotuksista on huolehdittava ennen biologisen lääkkeen käytön aloittamista. (Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei yleensä anneta lääkehoidon aloittamisen jälkeen, mutta muiden rokotteiden antaminen saattaa olla mahdollista.) Ennen lääkehoidon aloittamista potilaat seulotaan ennaltaehkäisevästi mahdollisen (oireettoman) tuberkuloosin varalta. Jos potilas sairastuu infektiotautiin, pääsääntönä on lopettaa biologisen lääkkeen käyttö ainakin tilapäisesti. Lääkehoidon keskeyttämisestä on kuitenkin aina neuvoteltava etukäteen lasta hoitavan lääkärin kanssa, ja päätökset tehdään aina tapauskohtaisesti.

Biologisten lääkkeiden käytöstä ja kasvaimista on kerrottu tarkemmin jäljempänä (TNF:n estäjät).

Tietoja biologisten lääkkeiden turvallisuudesta raskauden aikana on vain vähän. Yleisohje on lopettaa lääkkeiden käyttö raskauden ajaksi, mutta tilanne on kuitenkin aina arvioitava tapauskohtaisesti.
Muiden biologisten lääkkeiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset saattavat olla samantyyppisiä kuin TNF:n estäjillä. Varmaa tietoa ei kuitenkaan ole, koska hoidettujen potilaiden lukumäärä on pieni ja seuranta-ajat lyhyempiä. Eräät hoidon aikana havaitut komplikaatiot, kuten eräille potilaille puhkeava makrofagiaktivaatio-oireyhtymä, liittyvät todennäköisemmin sairauteen (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä liittyy yleisoireiseen lastenreumaan) kuin itse lääkehoitoon. Kivuliaat pistokset ovat anakinran vakavin haittavaikutus ja saattavat johtaa hoidon lopettamiseen. Allergisia reaktioita (anafylaktisia reaktioita) on havaittu lähinnä suonensisäisesti annetun lääkehoidon yhteydessä.

13.1 Tuumorinekroositekijän estäjät (TNF:n estäjät)

Tuumorinekroositekijä (TNF) on tärkeä tulehduksen syntyyn vaikuttava välittäjäaine, jonka toiminta voidaan estää TNF:n estäjillä. TNF:n estäjiä käytetään yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa ja ne ovat tehokkaita useimmilla potilailla. Ne vaikuttavat melko nopeasti ja toistaiseksi ne on todettu turvallisiksi muutaman vuoden kestävissä hoitojaksoissa (lisätietoja turvallisuudesta on jäljempänä). Pitkäaikaisen käytön mahdollisten haittavaikutusten arviointi edellyttää kuitenkin pitempiaikaista seurantaa. Lastenreuman hoidossa käytetään yleisesti biologisia lääkkeitä, esimerkiksi erityyppisiä TNF:n estäjiä, joiden toimintaperiaate ja annostelu poikkeavat merkittävästi toisistaan. Etanersepti annetaan pistoksena ihon alle kerran tai kahdesti viikossa, adalimumabi annetaan pistoksena ihon alle joka toinen viikko ja infliksimabi annetaan kerran kuukaudessa suonensisäisenä infuusiona. Eräiden TNF:n estäjien (esimerkiksi golimumabi ja sertolitsumabipegoli) käyttöä tutkitaan parhaillaan.
TNF:n estäjiä määrätään lähes kaikkien lastenreumatyyppien hoitamiseen. Yleisoireisen lastenreuman hoitoon määrätään kuitenkin tavallisesti muita biologisia lääkkeitä, kuten IL-1:n estäjiä (anakinra ja kanakinumabi) tai IL-6:n estäjiä (tosilitsumabi). Taudinkulultaan oligoartriittina (harvaniveltulehdus) pysyvän lastenreuman hoitoon ei yleensä määrätä biologisia lääkkeitä. TNF:n estäjiä, kuten muitakin pitkäaikaishoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, on aina käytettävä lääkärin valvonnassa.

Kaikilla tämän ryhmän lääkkeillä on voimakas tulehdusta hillitsevä vaikutus, joka kestää niin kauan kuin lääkettä käytetään. Haittavaikutuksiin kuuluu lähinnä lisääntynyt alttius sairastua infektiotauteihin, erityisesti tuberkuloosiin.
Jos potilas sairastuu vakavaan infektiotautiin, lääkkeen käyttö on lopetettava. Joissakin harvinaisissa tapauksissa lääkkeen käyttö on liitetty muiden autoimmuunisairauksien kuin niveltulehduksen kehittymiseen. Mitään näyttöä lääkehoitoon liittyvästä lisääntyneestä syöpäriskistä lapsissa ei ole löydetty.
Yhdysvaltain lääke- ja elintarvikevirasto FDA varoitti vuosia sitten biologisten lääkkeiden pitkäaikaiseen käyttöön mahdollisesti liittyvästä lisääntyneestä kasvainriskistä (erityisesti imusolmukesyöpä eli lymfooma). Lisääntyneestä riskistä ei kuitenkaan ole mitään tieteellistä näyttöä. Joidenkin arvioiden mukaan eräisiin autoimmuunisairauksiin saattaa liittyä kohonnut pahanlaatuisten kasvainten riski (kuten aikuisillakin). Tärkeintä on kuitenkin, että lääkäri keskustelee lapsen perheen kanssa biologisten lääkkeiden käyttöön liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.
Koska TNF:n estäjät ovat suhteellisen uusia lääkkeitä, niiden turvallisuudesta pitkäaikaiskäytössä ei vielä ole varmaa tietoa. Seuraavassa on kerrottu artikkelin julkaisuhetkellä käytettävissä olevista TNF:n estäjistä.

13.1.1 Etanersepti

Kuvaus: Tuumorinekroositekijä (TNF) on tulehduksen syntyyn vaikuttava välittäjäaine. Etanersepti salpaa tulehdussolun pinnassa olevan TNF-reseptorin, jolloin TNF ei pysty kiinnittymään siihen ja lastenreuman aiheuttava tulehdusprosessi estyy osittain tai kokonaan.
Annos ja antotapa: Etanersepti annetaan pistoksena ihon alle joko kerran viikossa (0,8 mg/kg, enintään 50 mg kerran viikossa) tai kaksi kertaa viikossa (0,4 mg/kg, enintään 25 mg kaksi kertaa viikossa). Potilas tai joku hänen läheisistään voi opetella antamaan pistoksen.
Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä lievä ja menee nopeasti ohi.
Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvää muotoa sairastavat lapset, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti)

eivät ole tehonneet toivotulla tavalla. Etanerseptia on käytetty myös lastenreumaan liittyvän uveiitin (silmän suonikalvoston tulehduksen) hoidossa, kun metotreksaatti ja paikalliset kortikosteroidit eivät ole olleet riittävän tehokkaita. Sen tehosta ei kuitenkaan ole näyttöön perustuvaa tietoa.

13.1.2 Infliksimabi

Kuvaus: Infliksimabi on kimeerinen (osa lääkkeestä on johdettu hiiren valkuaisaineista) monoklonaalinen vasta-aine. Se sitoutuu tuumorinekroositekijään (TNF), joka on tulehdusreaktion syntyyn vaikuttava välittäjäaine, ja estää sen toiminnan. Kun tuumorinekroositekijän toiminta estyy, lastenreumaa aiheuttava tulehdusprosessi estyy osittain tai kokonaan.

Annos ja antotapa: Infliksimabi annetaan potilaalle suonensisäisesti sairaalassa tavallisimmin kahdeksan viikon välein (6 mg/kg). Haittavaikutusten pienentämiseksi se yleensä annetaan yhdistettynä metotreksaattiin.

Haittavaikutukset: Lääkkeen antamisen aikana potilaalle saattaa kehittyä allerginen reaktio. Se voi olla lievä (hengenahdistusta, punoittavaa ihottumaa, kutinaa) ja helposti hoidettavissa. Joillekin potilaille lääke voi kuitenkin aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka alentaa voimakkaasti verenpainetta ja potilas saattaa mennä sokkiin. Allergisia reaktioita esiintyy tavallisimmin silloin, kun potilaalle on jo annettu lääkettä joitakin kertoja, mikä johtuu siitä, että elimistössä muodostuu vasta-aineita lääkkeen hiirestä peräisin olevaa molekyyliä vastaan. Jos potilas saa allergisen reaktion, lääkkeen käyttö lopetetaan. Pienemmät annokset (3 mg/kg/infuusio) ovat yhtä tehokkaita, mutta niihin liittyy yleensä lisääntynyt mahdollisesti vakavien haittavaikutusten riski.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Infliksimabia ei ole virallisesti hyväksytty käytettäväksi lastenreuman hoidossa (pakkausselosteessa ei ole mainintaa lastenreumasta lääkkeen käyttötarkoituksena). Sen käyttö perustuu lääkärin harkintaan.

13.1.3 Adalimumabi

Kuvaus: Adalimumabi on monoklonaalinen ihmisen vasta-aine. Se

sitoutuu tuumorinekroositekijään (TNF), joka on tulehdusreaktion syntyyn vaikuttava välittäjäaine, ja estää sen toiminnan. Kun tuumorinekroositekijän toiminta estyy, lastenreumaa aiheuttava tulehdusprosessi estyy osittain tai kokonaan.
Annos ja antotapa: Adalimumabi annetaan pistoksena ihon alle kahden viikon välein (24 mg/m2/pistos, enintään 40 mg/pistos), yleensä yhdistettynä metotreksaattiin.
Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä lievä ja menee nopeasti ohi.
Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvää muotoa sairastavat lapset, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti) eivät ole tehonneet toivotulla tavalla. Adalimumabia on käytetty myös lastenreumaan liittyvän uveiitin (silmän suonikalvoston tulehduksen) hoidossa, kun metotreksaatti ja paikalliset kortikosteroidit eivät ole olleet riittävän tehokkaita. Sen tehosta ei kuitenkaan ole näyttöön perustuvaa tietoa.

13.2 Muut biologiset lääkkeet

13.2.1 Abatasepti

Kuvaus: Abatasepti estää T-solujen aktivoinnin kannalta tärkeän CTL4Ig-molekyylin toiminnan. Sitä käytetään nykyisin polyartriittia (moniniveltulehdusta) sairastavien lastenreumapotilaiden hoidossa, kun metotreksaatilla tai muilla biologisilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää hoitotulosta.
Annos ja antotapa: Abatasepti annetaan potilaalle suonensisäisesti sairaalassa, kerran kuukaudessa (10 mg/kg/infuusio). Haittavaikutusten pienentämiseksi se yleensä annetaan yhdistettynä metotreksaattiin. Abataseptin annostelua ihon alle polyartriittia (moniniveltulehdusta) sairastavien lastenreumapotilaiden hoidossa tutkitaan.
Haittavaikutukset: Toistaiseksi abataseptin käyttöön ei ole havaittu liittyvän mitään merkittäviä haittavaikutuksia.
Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvää muotoa sairastavat lapset, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti tai TNF:n estäjät) eivät ole tehonneet toivotulla tavalla.

13.2.2 Anakinra

Kuvaus: Anakinra on luonnossa esiintyvän molekyylin rekombinantti (bioteknologisesti valmistettu) versio (IL-1:n reseptorin estäjä), joka ehkäisee tulehdusprosessia häiritsemällä IL-1:n toimintaa erityisesti yleisoireista lastenreumaa tai CAPS-oireyhtymää sairastavissa potilaissa.

Annos ja antotapa: Yleisoireisen lastenreuman hoidossa anakinra annetaan ruiskeena ihon alle kerran päivässä (yleensä 1–2 mg/kg ja enintään 5 mg/kg, jos lapsen paino on alhainen ja tautityyppi vakava, vuorokausiannos on harvoin yli 100 mg).

Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä lievä ja menee nopeasti ohi. Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Joillakin potilailla on todettu vakava infektio, joillakin maksatulehdus eli hepatiitti ja joillakin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on puhjennut makrofagiaktivaatio-oireyhtymä.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Kun potilaalle on puhjennut CAPS-oireyhtymä (kryopyriiniin liittyvä jaksoittainen oireyhtymä) hänen täytettyään 2 vuotta. Käytetään usein lääkärin harkinnasta (pakkausselosteessa ei ole mainintaa kyseisestä lääkkeen käyttötarkoituksesta) yleisoireisen lastenreuman hoidossa potilailla, jotka ovat riippuvaisia kortikosteroidihoidosta, ja myös eräiden muiden autoinflammatoristen sairauksien hoidossa.

13.2.3 Kanakinumabi

Kuvaus: Kanakinumabi on interleukiini-1-molekyylille spesifinen toisen sukupolven monoklonaalinen vasta-aine, joka hillitsee tulehdusprosessia erityisesti yleisoireista lastenreumaa ja autoinflammatorisia oireyhtymiä (kuten CAPS-oireyhtymää) sairastavissa potilaissa.

Annos ja antotapa: Yleisoireisen lastenreuman hoidossa kanakinumabia annetaan ruiskeena ihon alle kerran kuukaudessa (4 mg/kg/ruiske).

Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä lievä ja menee nopeasti ohi.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Kanakinumabin käyttöaiheiksi on virallisesti hyväksytty yleisoireisen lastenreuman hoito lapsilla, jotka ovat riippuvaisia kortikosteroidihoidosta, ja kryopyriiniin liittyvien jaksoittaisten oireyhtymien (CAPS-oireyhtymien) hoito.

13.2.4 Tosilitsumabi

Kuvaus: Tosilitsumabi on interleukiini-6-molekyylin reseptorille spesifinen monoklonaalinen vasta-aine, joka hillitsee tulehdusprosessia erityisesti yleisoireista lastenreumaa sairastavissa potilaissa.

Annos ja antotapa: Tosilitsumabi annetaan potilaalle suonensisäisesti sairaalassa. Yleisoireisen lastenreuman hoidossa tosilitsumabi annetaan 15 vuorokauden välein (yli 30 kg painava lapsi: 8 mg/kg, alle 30 kg painava lapsi: 12 mg/kg) tavallisimmin yhdessä metotreksaatin tai kortikosteroidien kanssa. Moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvän muun kuin yleisoireisen lastenreuman hoidossa tosilitsumabi annetaan neljän viikon välein (yli 30 kg painava lapsi: 8 mg/kg, alle 30 kg painava lapsi: 10 mg/kg).

Haittavaikutukset: Potilaalla saattaa esiintyä yleisoireisia allergisia reaktioita. Muut vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Joillakin potilailla on todettu vakava infektio, joillakin maksatulehdus eli hepatiitti ja joillakin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on puhjennut makrofagiaktivaatio-oireyhtymä. Lisäksi on havaittu maksa-arvojen kohoamista (transaminaasietsyymit), veren valkosolujen (neutrofiilien) tai verihiutaleiden määrän laskua ja muutoksia lipidien määrissä.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Tosilitsumabin käyttöaiheiksi on virallisesti hyväksytty yleisoireisen lastenreuman hoito lapsilla, jotka ovat riippuvaisia kortikosteroidihoidosta, sekä lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvän muodon hoito lapsilla, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti) eivät ole tehonneet toivotulla tavalla.

13.3 Muut käytettävissä tai vielä tutkimuksen kohteena olevat biologiset lääkkeet

Eräiden aikuisten reumasairauksien hoidossa voidaan käyttää myös muita kuin edellä mainittuja biologisia lääkkeitä, esimerkiksi

rilonaseptia (ihon alle pistettävä IL-1:n estäjä), rituksimabia (suonensisäisenä infuusiona annettava CD20:n estäjä) ja tofasitinibia (tabletteina annettava JAK-kinaasi-3:n estäjä). Lapsilla näiden lääkkeiden käyttö on vielä kokeiluvaiheessa. Tutkimukset niiden tehosta ja turvallisuudesta ovat vielä kesken tai vasta suunnitteilla ja tietoja niiden käytöstä lasten hoidossa on toistaiseksi erittäin vähän.

14. Uudet, vielä kehitysvaiheessa olevat lääkkeet

Lääkeyritykset ja PRINTOn ja PRCSG:n kliiniset tutkijat kehittelevät uusia lääkkeitä lasten reumasairauksien hoitoon. PRINTO ja PRCSG tarkastavat tutkimusprotokollia ja potilasraportteja, keräävät ja analysoivat tietoja sekä raportoivat tuloksista lääketieteellisissä julkaisuissa.

Lääkäri ei voi määrätä potilaalle uutta lääkettä, ennen kuin sen turvallisuus on testattu ja sen teho potilaiden hoidossa on varmistettu kliinisin kokein. Pääsääntöisesti lastenlääkkeiden kehitys kulkee hieman aikuisille tarkoitettujen lääkkeiden kehityksen perässä ja siksi osa lääkkeistä on tarkoitettu käytettäväksi vain aikuispotilaiden hoitoon. Nykyisin lapsille tarkoitettuja lääkkeitä alkaa kuitenkin olla niin paljon, että lääkkeen määrääminen muuhun kuin sen virallisesti hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on harvinaistunut. Voit edesauttaa uusien lääkkeiden kehitystyötä osallistumalla tutkimukseen.

Lisätietoja:

PRINTO www.printo.it
www.printo.it/pediatric-rheumatology/
PRCSG www.prcsg.org
Kliiniset lääketutkimukset:
www.clinicaltrialsregister.eu/
www.clinicaltrials.gov
Uusien lastenlääkkeiden hyväksytyt kehityssuunnitelmat Euroopassa:
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Lapsipotilaiden hoitoon virallisesti hyväksytyt lääkkeet:
www.ema.europa.eu
http://labels.fda.gov http://labels.fda.gov