



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

Läkemedelsbehandling

Inledning

Det här avsnittet ger information om läkemedel som är vanliga vid behandling av reumatiska sjukdomar hos barn

Beskrivning

Det här avsnittet ger en allmän information om läkemedlets verkningsmekanism och möjliga biverkningar

Dosering/administrationssätt

Det här avsnittet beskriver läkemedlets dosering, oftast i mg/kg eller mg/m² kroppsyta, samt administrationssätt (tablett, injektion, infusion).

Biverkningar

Det här avsnittet ger information om de vanligaste biverkningarna

Viktigaste barnreumatologiska läkemedelsindikationer:

I det här sista avsnittet finns en lista på de indikationer som ett läkemedel har vid reumatiska sjukdomar hos barn. Att ett läkemedel har indikation betyder att det är studerat för användning till barn och att det är godkänt av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket att användas till barn. Ibland förskrivs ett läkemedel även om det inte har indikation.

Lagstiftning för barn, användning av läkemedel med eller utan indikation och framtida behandlingsmöjligheter

Fram tills för ungefär 20 år sedan var de få läkemedel för behandling av JIA och många andra barnsjukdomar som studerade för användning till barn. Det betydde att en läkare förskrev läkemedel baserat på sin egen personlig erfarenhet eller baserat på studier genomförda på vuxna. Tidigare var det svårt att genomföra kliniska studier på barn med JIA, huvudsakligen på grund av svårigheter att finansiera studier med barn

och bristande intresse från läkemedelsindustrin för den lilla och inte så inkomstbringande marknaden läkemedel till barn. Situationen ändrades dramatiskt för ungefär 15 år sedan då lagstiftningen kring medicinsk behandling av barn ändrades i USA och senare i Europa. Dessa förändringar tvingade läkemedelsföretag att göra läkemedelsstudier även på barn.

Den förändrade lagstiftningen i USA och EU tillsammans med två stora nätverk, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO at www.printo.it), och Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG at www.prcsg.org), i Nordamerika, har haft stor betydelse för barnreumatologin, särskilt för utvecklandet av nya läkemedelsbehandlingar för barn med JIA. Många barn med JIA över hela världen har deltagit i läkemedelsstudier. Ibland har det ingått placebo i studien (läkemedel utan aktiv substans) för att kunna utvärdera om läkemedlet verkligen gör mer nytta än skada.

Tack vare dessa studier är flera läkemedel idag godkända specifikt för användning till barn med JIA. Myndigheterna i USA (FDA) och Europa (EMA) har värderat den vetenskapliga informationen och gett läkemedelsföretagen godkännande efter att de bedömt att deras läkemedel är effektiva och säkra för användning till barn.

Följande läkemedel är godkända för användning till barn med JIA: metotrexat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab och canakinumab.

Flera andra läkemedel studeras eller kommer att studeras för användning till barn med JIA.

Det finns andra läkemedel som inte är godkända specifikt för användning till barn med JIA, t.ex. flera COX-hämmare (läkemedel som ibuprofen och naproxen), azathioprin, ciclosporin, anakinra och infliximab. Dessa läkemedel används utan godkänd indikation (det kallas för att läkemedlet används off-label). De används i första hand när andra läkemedel inte är lämpliga eller tillgängliga.

Följsamhet

Följsamhet till behandling är viktig både ur ett kortsiktigt och långsiktigt perspektiv.

Följsamhet till behandling handlar om att följa den ordination som är given av din läkare. Det innebär bl.a. att ta läkemedlet enligt ordinationen, följa föreslagna kontroller osv. De olika delarna av en behandling samverkar för barnets bästa. Dosering och

doseringsintervall bestäms av den mängd läkemedel som behövs för ditt barns kropp. Om man inte följer ordinationen finns risk för att dosen blir för låg och barnet riskerar att få ett skov av sjukdomen. För att undvika detta är det viktigt att både sprutor och tabletter tas regelbundet.

Ett av flera skäl till dålig effekt är dålig följsamhet till behandlingen. Att noggrant följa en läkemedelsordination eller annan behandling ordinerad av teamet ökar chansen att behandlingen ska ha effekt. Ofta blir risken för dålig följsamhet större när barnet blir äldre, särskilt när hen kommer i tonåren. Tonåringar vill inte alltid se sig själva i rollen som patient och avstår ibland från delar av behandlingen.

COX-hämmare (Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID)

Beskrivning

COX-hämmare (NSAID) har traditionellt varit basbehandling vid många reumatiska tillstånd. De har en viktig roll i behandlingen och de flesta barn har fått det förskrivet. COX-hämmare verkar symtomatiskt, antiinflammatoriskt, febernedsättande och smärtlindrande. Med symtomatisk behandling menas att läkemedlet inte påverkar sjukdomsförloppet men att sjukdomens symtom lindras.

COX-hämmare verkar framför allt genom att blockera ett enzym (cyklooxygenas) som är viktigt i bildandet av ämnen som kan orsaka inflammation kallade prostaglandiner. Dessa ämnen har också en fysiologisk roll i kroppen till exempel att skydda magslemhinnan och reglera blodflödet i njurarna. Acetylsalicylsyra användes ofta tidigare, då det är billigt och effektivt, men det används sällan idag på grund av dess biverkningar.

Nya generationer av COX-hämmare, COX-2-hämmare, finns också, men bara några få har studerats för användning till barn (meloxicam och celecoxib). Denna läkemedelsgrupp har inte fått någon stor spridning till barn. I jämförelse med andra COX-hämmare har de färre magbiverkningar men motsvarande behandlingseffekt. COX-2 hämmare är dyrare än andra COX-hämmare och debatten om säkerhet och effekt jämfört med traditionella COX-hämmare pågår fortfarande.

Erfarenheten av COX-2 hämmare till barn är begränsad. Meloxicam och celecoxib har visats vara effektiva och säkra i kontrollerade studier. Det

finns individuella skillnader i effekt av olika COX-hämmare, därför kan det vara värt att byta preparat om en har otillräcklig effekt eller ger biverkningar.

Dosering/administrationssätt

För att kunna avgöra om ett COX-hämmare har effekt krävs en behandlingsperiod på 4-6 veckor. COX-hämmare kan inte ändra sjukdomens förlopp utan används för att lindra smärta, stelhet och feber. De kan ges i flytande form eller som tabletter.

Bara ett fåtal COX-hämmare är godkända för användning till barn. De vanligaste är naproxen, ibuprofen, meloxicam och celecoxib.

Naproxen

Naproxen ges i en dos av 10-15 (högst 20) mg/kg/dygn delat på 2 doser.

Ibuprofen

Ibuprofen ges till barn från 6 månader i en dos av 20- 30 (högst 40) mg/kg/dygn delat på 3-4 doser. Oftast börjar man inom det lägre intervallet för att gradvis öka dosen om så behövs. Barn med en lindrigare sjukdomsbild kan ofta ha god hjälp av 20 mg/kg/dygn. Doser över 40 mg/kg/dygn ökar risken för allvarliga biverkningar.

Indometacin ges inte till barn.

Meloxicam används inte i Sverige.

Celecoxib

Celecoxib ges till barn från 2 års ålder i dosering 50 mg 2 gånger dagligen vid kroppsvikt 10-25 kg, 100 mg 2 gånger dagligen vid kroppsvikt över 25 kg.

Biverkningar

COX-hämmare tolereras ofta bra och biverkningar är ovanligare hos barn jämfört med vuxna. Påverkan på magsäcken med slemhinnepåverkan är den vanligaste biverkan. Symtomen kan variera från lättare obehag från magen till svåra smärtor och blödning som ger lös och svart avföring. Mag/tarmbiverkningar av COX-hämmare är knapphändigt studerat hos barn. Föräldrar och barn bör få rådet att

COX-hämmare ska tas i samband med födointag för att minska biverkningsrisken. Nyttan av att kombinera COX-hämmare med syrahämmande läkemedel som profylax mot gastrointestinala biverkningar är inte säkerställd. Biverkan på levern är ovanligt och kan hittas med analys av leverenzymmer i blod.

Njurbiverkan är sällsynt och förekommer bara hos barn med tidigare problem med njurar, hjärta och/eller lever.

Hos patienter med systemisk JIA kan COX-hämmare (precis som andra läkemedel) trigga ett makrofag-aktiverande syndrom (en allvarlig inflammationsreaktion som drabbar hela kroppen).

COX-hämmare kan påverka blodets förmåga att levra sig, men effekten är försumbart liten förutom hos barn som har koagulationsrubbnig.

Acetylsalicylsyra orsakar mer koagulationsproblem. Den effekten utnyttjas vid behandling av tillstånd med ökad risk för bildandet av blodproppar. Då är acetylsalicylsyra i låg dos det preparat man väljer.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

COX-hämmare kan användas vid alla reumatiska tillstånd hos barn.

Ciklosporin

Beskrivning

Ciklosporin är ett immunmodulerande läkemedel som används för att förhindra avstöttningsreaktion efter organtransplantation. Idag används det även vid reumatisk sjukdom hos barn. Det är en potent hämmare av en grupp vita blodkroppar som är viktiga delar i vårt immunförsvar.

Dosering/administrationssätt

Det kan ges i flytande form eller som tablett i dosering 3 - 5 mg/kg/dag delat på två doser.

Biverkningar

Biverkningar är vanliga, särskilt vid höga doser och kan göra att behandlingen måste avslutas. De omfattar njurskada, högt blodtryck, leverskada, svullet tandkött, ökad behåring, illamående och kräkning.

Vid behandling med ciklosporin måste barnet därför gå på regelbundna läkarbesök och blodprovskontroller för att fånga eventuell biverkan. Barnen måste även kontrollera blodtrycket regelbundet.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Makrofagaktiverande syndrom

Juvenil dermatomyosit

Intravenöst immunoglobulin

Beskrivning

Immunoglobulin är läkemedel som innehåller antikroppar. Intravenöst immunoglobulin (IVIG) framställs från plasma från friska givare. Plasma är vätskedelen i blod. IVIG ges också till barn med olika immundefekter som ger antikropsbrist. Den exakta verkningsmekanismen vid reumatisk sjukdom är fortfarande inte helt klarlagd och kan variera i olika situationer. IVIG har effekt vid några autoimmuna och reumatiska tillstånd.

Dosering/administrationssätt

Ges som en intravenös infusion med olika dosering beroende på sjukdomen.

Biverkningar

Biverkningar är ovanliga och inkluderar muskelsmärta, feber och huvudvärk under infusionen. I mycket sällsynta fall också en allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Huvudvärk och kräkningar på grund av inflammatorisk retning av hinnorna runt hjärnan (aseptisk meningit) ungefär ett dygn efter infusionen förekommer också i sällsynta fall.

Biverkningarna går över spontant. Vissa patienter, särskilt de med Kawasakis sjukdom och lågt albuminvärde kan få ett svårt blodtrycksfall när man ger IVIG. Dessa patienter behöver noggrann övervakning. IVIG-preparat är fria från HIV, hepatit och andra kända virus.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Kawasakis sjukdom

Juvenil dermatomyosit

Kortikosteroider (Kortison)

Beskrivning

Kortikosteroider är en stor grupp av kemiska substanser (hormoner) som bildas i kroppen. Liknande substanser kan produceras syntetiskt och användas för behandling av en mängd tillstånd, bl.a. barnreumatiska sjukdomar.

Kortison för behandling av barnreumatism är inte detsamma som de steroider som används av atleter för att förbättra deras prestationsförmåga (anabola steroider).

Kortison som används vid inflammatoriska tillstånd kallas glukokortikosteroider eller mer kortfattat kortikosteroider. Det är väldigt potenta och snabbverkande medel mot inflammation genom påverkan av inflammationsprocessen på ett komplicerat sätt. De används ofta för att snabbt förbättra patientens tillstånd i väntan på att ett annat läkemedel ska ha effekt.

Förutom en anti-inflammatorisk effekt är kortison inblandat i många andra processer i kroppen som påverkan på cirkulation, vatten- glukos- och fettmetabolism. Kortison är ett stresshormon.

Förutom kortisonets behandlingseffekter har det betydande biverkningar framför allt vid långtidsbehandling. Det är viktigt att barnet kontrolleras av en erfaren läkare så att kortison dosen kan minimeras.

Dosering/administrationssätt

Kortison kan ges systemiskt (genom munnen eller intravenöst) eller lokalt (genom ledinjektion, som salva eller kräm på huden eller som ögondroppar)

Dos och administrationssätt väljs beroende på vilket tillstånd som ska behandlas liksom patientens tillstånd. Högre doser, särskilt när de ges intravenöst ger snabb effekt.

Tabletter finns i olika styrka. Prednisolon är vanligaste kortisonläkemedlet vid reumatisk sjukdom.

Det finns ingen generell regel för dos eller dosintervall.

En daglig dos (oftast på morgonen) upp till max 2 mg/kg/dygn (max 60 mg/dygn) eller varannandagsdosering. Varannandagsdosering ger färre biverkningar men också sämre effekt än att ge dosen morgon och kväll. Vid allvarlig sjukdom behöver man ibland ge hög dos och väljer då metylprednisolon i en ven (intravenöst), oftast en gång dagligen i tre dagar (30 mg/kg/dygn, max 1 gram).

Ibland ges låga intravenösa doser dagligen när patienten inte kan ta tabletter.

Vid JIA ges kortisoninjektioner i inflammerade leder som en del av behandlingen. Kortikosteroider i depotform (oftast triamcinolonhexacetonid, Lederspan®) har det aktiva kortisonet bundet i små kristaller. När de har sprutats in i leden sprider de sig över ledytan och utsöndrar kortison under en längre tid. Detta ger ofta en långvarig anti-inflammatorisk effekt.

Effekten varierar men varar oftast i flera månader. En eller flera leder kan behandlas vid ett tillfälle. För smärtlindring i samband med injektionen kan man använda smärtlindrande kräm, smärtlindrande läkemedel via munnen, lustgas, eller narkos beroende på antal leder som ska sprutas och barnets ålder. Midazolam är lugnande men ger ingen smärtlindring.

Biverkningar

Det finns två huvudgrupper av biverkningar av kortison, de man får av en hög dos under lång tid och de man kan få när man slutar med kortisonet. Om kortison ges kontinuerligt i mer än en vecka kan man inte sluta tvärt. Det kan ge svåra symtom som beror på att kroppens egen produktion av kortison trycks ner när den syntetiska formen ges. Såväl effekt som biverkningar varierar mellan preparat och mellan individer.

Biverkningarna är delvis beroende av dos och administrationsätt. En daglig dos ger mer biverkningar om den delas på två doser i stället för en dos dagligen. Den biverkan som syns tydligast är ökad aptit med påföljande viktuppgång, risk för bristningar (striae) i huden och akne. Det är viktigt att kosten är fettfattig, och inte innehåller mycket socker. Den bör innehålla mycket fibrer. Akne i ansiktet kan kontrolleras med

lokal behandling. Det är vanligt med sömnproblem, humörsvängningar och att känna sig darrig eller skakig. Vid långtidsbehandling stannar längdtillväxten upp. Det är ett av huvudskälen till att kortison används i så låga doser och under så kort tid som möjligt. En dos under 0,2 mg/kg/dag anses inte ge tillväxtproblem.

Immunförsvaret kan också påverkas med risk för tätare och svårare infektioner, beroende på grad av immunosuppression. Vattkoppor kan bli besvärligt hos immunosupprimerade barn. Tänk på att kontakta barnets läkare om barnet får vattkoppor eller har varit utsatt för vattkoppsmitta.

Beroende på situationen kan behandling mot vattkoppsvirus eller antikroppar mot vattkoppsvirus bli aktuellt.

De flesta "tysta" biverkningar kan upptäckas genom täta kontroller under behandlingen. Ett exempel är skeletturkalkning (osteopeni). Osteopeni kan upptäckas med bentäthetsmätning (DEXA). Ett tillskott av 1000 mg calcium dagligen samt vitamin D kan minska utvecklingen av osteopeni.

Ögonbiverkningar omfattar grå starr (katarakt), ökat tryck i ögat (glaukom, grön starr). Vid ökat blodtryck rekommenderas saltrestriktion. Blodsockret kan stiga, och det finns även risk för kortisonframkallad diabetes.

Kortisoninjektion i en led ger sällan biverkningar. Det finns en liten risk att kortisonet läcker ut i vävnaden med risk för att huden blir tunn och blek över området (atrofi).

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Kortison kan användas för behandling av alla reumatiska sjukdomar hos barn. Det skall användas under så kort tid som möjligt och i minsta möjliga dos.

Azatioprin

Beskrivning

Azatioprin är immundämpande

Dess funktion är att påverka bildning av DNA, en process som alla celler går igenom inför att cellen skall dela på sig. Hämning av immunologisk aktivitet sker genom påverkan på vita blodkroppar (lymfocyter).

Dosering/administrationssätt

Det ges via munnen i dosering 2-3 mg/kg/dag, max 150 mg/dag.

Biverkningar

Azatioprin kan ge biverkningar som måste kontrolleras noga. Biverkningar från mag-/tarmkanalen (munsår, illamående, kräkning, diarré, smärta i maggropen) är ovanliga. Leverbiverkan kan förekomma men är ovanlig. Lågt antal vita blodkroppar (leukopeni) förekommer och är oftast dosrelaterat. Mindre vanligt är låga blodplättar och/eller röda blodkroppar. Ca 10 % av patienterna har ökad risk för allvarlig brist på röda blodkroppar (erytrocyter), vita blodkroppar (leukocyter och blodplättar (trombocyter) beroende på en genetisk förändring i en gen som kodar för thiopurinmetyltransferas. Förändringen leder till brist på thiopurinmetyltransferas. Bristen kan man upptäcka med ett blodprov. Blodprover tas tätt efter insättande.

Med långtidsbehandling med azatioprin finns en mycket liten ökad risk för hepatospleniskt T-cellslymfom.

Som med andra immunhämmande medel finns en ökad risk för infektioner; Bältros (herpes zoster) ses i ökad frekvens hos patienter som behandlas med azathioprin.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Juvenil systemisk lupus erythematosus (SLE)

Vissa systemiska vaskuliter hos barn

Cyklofosamid

Beskrivning

Cyklofosamid är ett immunhämmande läkemedel som minskar inflammation och dämpar immunsystemet. Det påverkar delningen av celler, förändrar bildningen av DNA och är därför särskilt effektivt mot celler som delar sig snabbt, så som blodceller, epitelceller i mag-/tarmkanalen och hårsäckar (alla celler behöver bilda DNA vid en celledelning). Lymfocyter (en sorts vita blodkroppar) påverkas lättast av

cyklofosfamid. Minskningen av antal lymfocyter ger ett mått på graden av immunosuppressionen. Cyklofosfamid används också vid behandling av vissa cancerformer.

Dosering/administrationssätt

Cyklofosfamid kan ges i tablettform (1-2 mg/kg/dag) men ges vanligen intravenöst (oftast 0,5-1,0 g per m² kroppsytta var fjärde vecka i 6 månader sedan 2 doser var 3:e månad, alternativt 0,5g per m² var 14:e dag, totalt 6 infusioner.

Biverkningar

Cyklofosfamid har stark påverkan på immunsystemet och flera biverkningar som kräver täta kontroller. Den vanligaste är illamående och kräkningar. Övergående håravfall förekommer.

Kraftig minskning av antalet vita blodkroppar eller blodplättar kan förekomma och kräver dosjustering eller tillfälligt uppehåll av läkemedlet.

Påverkan på urinblåsan (blod i urinen) är vanligare med daglig dosering jämfört med månatliga intravenösa infusioner. Rikligt vätskeintag minskar risken för detta. Efter venös injektion ger man vanligtvis stora mängder vätska för att skölja ut cyklofosfamid ur kroppen.

Långtidsbehandling ger ökad risk för infertilitet och cancer. Den totala dosen över tid (kumulativa dosen) har betydelse.

Cyklofosfamid dämpar immunförsvaret och ger därmed ökad risk för infektioner, särskilt om det ges samtidigt med andra läkemedel som påverkar immunsystemet som t.ex. hög dos kortison.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Juvenil systemisk lupus erythematosus (SLE)

Vissa systemiska vaskuliter

Metotrexat

Beskrivning

Metotrexat har använts under många år mot reumatisk sjukdom hos

barn. Det utvecklades från början för användning mot cancer p.g.a. sin förmåga att minska celldelning.

Den hämmande effekten på celldelning har bara betydelse vid höga doser. Vid låga veckovisa doser vid reumatisk sjukdom har metotrexat en antiinflammatorisk effekt genom andra mekanismer och är då inte ett cellgift.

Dosering/administrationssätt

Metotrexat finns i två beredningsformer: tabletter och injektionslösning. Det ges regelbundet en gång i veckan. Den vanligaste dosen är 10-15 mg/m² kroppsytta per vecka (ofta max 20 mg). Tillägg av folsyra med början ett dygn efter metotrexat anses minska biverkningarna.

Patientens tillstånd avgör administrationssätt och dos.

Tabletter tas upp bättre om de intas före måltid och helst med vatten. Injektioner ges subkutant men kan i vissa fall ges intramuskulärt eller intravenöst.

Injektioner ger ett jämnare upptag och mindre risk för mag-/tarmbiverkningar. Metotrexat ges ofta under flera år. De flesta läkare föreslår att behandlingen fortsätter minst 6-12 månader efter uppnådd sjukdomskontroll.

Biverkningar

De flesta barn tolererar metotrexat väl och biverkningar är sällan allvarliga. De vanligaste biverkningarna är illamående och andra magbesvär. De kan ibland minskas genom att ta medicinen på kvällen. Påverkan på levern är också vanligt och folsyra kan hjälpa.

Ibland kan illamåendemedicin före och efter metotrexatdosen hjälpa eller att man byter administrationssätt. Hosta och andningsbesvär är mycket ovanliga hos barn och har inte beskrivits hos barn. En eventuell minskning av antalet blodceller är oftast mild. Leverskada efter långtidsbehandling är mycket ovanlig hos barn.

Om leverenzymerna stiger under behandling med metotrexat görs uppehåll tills de normaliserats. Därför är det nödvändigt med regelbundna blodprover under metotrexatbehandling. Risken för infektioner brukar inte öka under metotrexatbehandling.

Under tonårstiden är det viktigt med begränsning av alkoholintag eftersom det kan öka levertoxiciteten av metotrexat. Eftersom

metotrexat kan ge fosterskador är det viktigt att undvika graviditet.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Juvenil idiopatisk artrit
Juvenil dermatomyosit
Juvenil systemisk lupus erytematosus
Lokaliserad sclerodermi

Leflunomid

Beskrivning

Leflunomid är i vissa länder ett alternativ för patienter som inte har hjälp av eller inte mår bra av metotrexat. Det ingår dock inte i det behandlingsprogram som vi följer i Sverige. Erfarenheten av medlet är knapphändigt och det är inte godkänt för behandling av barn.

Hydroxiklorokin

Beskrivning

Hydroxiklorokin användes från början mot malaria. Läkemedlet har visat sig kunna påverka inflammation.

Dosering/administrationssätt

I Sverige doseras läkemedlet en gång dagligen, max dos 6 mg/kg/dygn. Det intas med mat eller dryck.

Biverkningar

Hydroxiklorokin tolereras ofta väl. Mag-/tarmbiverkningar (oftast illamående) förekommer men är inte allvarliga. Viktigast att ta hänsyn till är risken för påverkat färgseende. Hydroxiklorokin lagras in i ögats näthinna och finns kvar lång tid efter avslutad behandling. Ögonproblem är ovanliga men kan leda till blindhet, även efter utsatt behandling. Risken är mycket liten så länge dosen hålls inom rekommenderat intervall.

I Sverige undersöks färgseendet innan ett barn behandlas med hydroxiklorokin. Då risken för ögonkomplikationer är så liten med den låga dos som rekommenderas för reumatisk sjukdom i Sverige, görs inga regelbundna kontroller hos ögonläkare under behandlingen.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Juvenil dermatomyosit

Juvenil systemisk lupus erythematosus

Sulfasalazin

Beskrivning

Sulfasalazin består av två delar, en del som dödar bakterier och en som minskar inflammation. Det började tillverkas för mer än 50 år sedan då man trodde att reumatoid artrit var en infektionssjukdom. Trots att grundtanken med läkemedlet var felaktig, har man visat att sulfasalazin har effekt mot vissa former av ledinflammation och mot kronisk inflammatorisk tarmsjukdom.

Dosering/administrationssätt

Sulfasalazin ges via munnen, 50 mg/kg/dag, max 2 gram per dag.

Biverkningar

Biverkningar är vanliga och omfattar mag-/tarmproblem (aptitlöshet, illamående, kräkningar och diarré), allergisk reaktion med nässelutslag, leverpåverkan (förhöjda leverprover), låga nivåer av vita blodkroppar och/eller låg koncentration av immunoglobulin i blodet.

Sulfasalazin ska aldrig ges till någon med systemisk JIA eller juvenil SLE då det kan inducera ett skov av sjukdomen eller orsaka en allvarligt immunologiskt komplikation som kallas makrofagaktiverande syndrom.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

JIA (framför allt entesit-relaterad JIA)

Kolkicin

Beskrivning

Kolkicin har använts i flera århundraden. Det är tillverkat av torkade frön från hösttidlösa. Det hämmar både funktion och mängd av vita blodkroppar och hindrar därför inflammation.

Dosering/administrationssätt

Kolkicin ges via munnen, vanligtvis upp till 1,0 - 1,5 mg per dag. Ibland behövs högre dos, 2 eller 2,5 mg per dag.

Biverkningar

De flesta biverkningar kommer från mag-/tarmkanalen. Diarré, illamående, kräkningar och ibland magsmärtor kan förbättras med laktosfri kost. En övergående dosminskning brukar hjälpa.

När symtomen har gått över kan man långsamt öka dosen igen. Antalet av olika blodceller kan minska med behandlingen varför man ibland behöver kontrollera blodprover.

Muskelsvaghet (myopati) kan ses hos patienter med njur- och/eller leverproblem. Återhämtning sker snabbt efter uppehåll i behandlingen. En annan ovanlig biverkan är påverkan på perifera nerver (neuropati). I dessa fall kan återhämtningen ta längre tid. Utslag och håravfall förekommer i enstaka fall.

Vid intag av en för stor dos finns risk för förgiftning. Förgiftning med kolkicin kräver medicinska åtgärder. Vanligtvis sker en gradvis återhämtning men fall med dödlig utgång förekommer. Det är möjligt med kolkicinbehandling under graviditet, till exempel vid Familjär medelhavsfeber, men behandlingen bör ske i samråd med gynekolog.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Familjär medelhavsfeber

En del andra autoinflammatoriska tillstånd inklusive återkommande perikardit (hjärtsäcksinflammation).

Mykofenolat mofetil

Beskrivning

Vid en del reumatiska sjukdomar hos barn är immunsystemet överaktiverat. Mykofenolat mofetil (MMF) hämmar bildning av B- och T-lymfocyter (speciella vita blodkroppar) d.v.s. det minskar utvecklingen av en del immunologiskt aktiva celler, en effekt som kommer efter några veckors behandling.

Dosering/administrationssätt

Läkemedlet kan ges som tablett eller pulver som löses i vatten, 1 till 3 gram per dag. Det rekommenderas att MMF ges mellan måltider eftersom födointag kan minska upptag av substansen. Medlet ska förvaras i förpackningen, som skall vara tätt försluten. Man kan mäta koncentrationen av MMF i blodet med blodprover vid särskilda tidpunkter, före och efter en given dos. Det ger möjlighet att styra dosen individuellt.

Biverkningar

Den vanligaste biverkan är besvär från mag-/tarmkanalen, särskilt i början av en behandling. Det kan handla om diarré, kräkning eller förstoppning. Om biverkningen fortsätter kan dosen behöva minskas. Koncentrationen av vita blodkroppar och/eller blodplättar i blodet kan sjunka under behandlingen varför blodprover behöver kontrolleras varje månad. Om antalet blodceller sjunker måste man göra uppehåll med behandlingen.

Läkemedlet kan ge ökad risk för infektioner. Läkemedel som dämpar immunförsvaret kan orsaka en allvarlig reaktion när man ger levande vacciner. Därför rekommenderas att man avstår från levande vacciner t.ex. mässlingsvaccin.

Rutinmässig kontroll av blodprover och urinprov varje vecka är nödvändigt.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen

Juvenil systemisk lupus erytematosus

Biologiska läkemedel

Med de så kallade biologiska läkemedlen har helt nya möjligheter öppnat sig. Med termen "biologiska läkemedel" menar man läkemedel som är tillverkade genom biologiska processer och som är riktade mot specifika molekyler (tumörnekrosfaktor (TNF), interleukin 1 eller 6, T-cellsreceptorantagonist). Det finns nu flera biologiska läkemedel som är godkända specifikt för användning till barn med JIA.

Alla biologiska läkemedel är dyra. Så kallade biosimilarer är läkemedel som liknar redan godkända läkemedel. Biosimilarer används i Sverige till vuxna patienter.

Alla biologiska läkemedel är associerade med en ökad risk för allvarliga infektioner. Därför är det viktigt med information till föräldrar och barn samt se till att barnet vaccinerats är fullt vaccinerat. Inför behandling med biologiskt läkemedel kontrolleras alltid att barnet inte har tuberkulos. Om barnet får en allvarlig infektion eller en infektion med hög feber bör man göra uppehåll med det biologiska läkemedlet. Så långt det är möjligt bör en sådan situation diskuteras med behandlande läkare.

Det finns bara begränsad information om biologisk behandling under graviditet. Ett beslut måste tas från fall till fall men det finns en generell rekommendation om att avsluta behandlingen.

De risker som finns med alla biologiska läkemedel är liknande de som diskuterats för anti-TNF behandling men antalet behandlade patienter är färre och tiden för uppföljning kortare. Vissa komplikationer som t.ex. makrofagaktiverande syndrom är troligen mer beroende av sjukdomen i sig än den medicinska behandlingen. Smärtsamma injektioner som försvårar behandlingen ses oftast med anakinra. Svår allergisk reaktion (anafylaxi) ses i första hand för de läkemedel som ges intravenöst.

Anti-TNF-läkemedel

Anti-TNF-läkemedel blockerar TNF som är en viktig inflammationsförmedlare. De används ensamma eller i kombination med metotrexat och ger god effekt i många fall. Effekten kommer förhållandevis snabbt och säkerheten är god åtminstone under några års behandling men det behövs fler långtidsstudier för att fånga eventuella biverkningar som kan komma efter många år. De vanligaste

biologiska preparaten mot JIA är TNF-blockerare. Doser och doseringsintervall varierar. Etanercept ges subkutant en eller två gånger i veckan, adalimumab varannan vecka och infliximab ges intravenöst med 4-8 veckors intervall.

Anti-TNF-läkemedel används för alla kategorier av JIA utom den systemiska formen. Vid systemisk JIA är anakinra (anti IL-1) eller anti IL-6 de läkemedel man väljer. Den bestående oligoartikulära formen av JIA behandlas sällan med biologiska läkemedel. Alla biologiska läkemedel ges enbart under strikt medicinsk kontroll.

De biologiska läkemedlen har kraftig anti-inflammatorisk effekt. Den huvudsakliga biverkan är infektionskänslighet. Extra observans krävs för tuberkulos.

Vid tecken på svår infektion rekommenderas uppehåll med det biologiska läkemedlet. Enstaka fall av utveckling av annan autoimmun sjukdom har rapporterats. Det finns inget bevis för att biologisk behandling orsakar cancer hos barn.

För flera år sedan gick FDA ut med en varning för en möjlig ökad risk för cancer (särskilt lymfom) vid långtidsbehandling med ett biologiskt läkemedel. Det finns inget vetenskapligt stöd för detta men hos vuxna diskuteras en viss ökad risk för cancer p.g.a. sjukdomen i sig. Det är viktigt att behandlande läkare diskuterar för och nackdelar med behandlingen med barn och familjer.

Erfarenheten av anti-TNF behandling sträcker sig över ca 15 år. Det finns ännu inga säkerhetsdata över riktigt lång tid.

Etanercept

Beskrivning Etanercept är en TNF-receptorblockerare, d.v.s. medlet förhindrar att TNF kan binda till sin receptor (mottagare) och blockerar eller minskar på så sätt inflammationen vid JIA.

Dosering/administrationssätt Etanercept ges som en subkutan injektion, endera veckovis (0,8 mg/kg, max 50 mg/vecka) eller två gånger per vecka (0,4 mg/kg, max 25 mg 2 gånger i veckan. Patient eller närstående kan lära sig att ta/ge injektionen.

Biverkningar Lokal reaktion (rodnad, klåda, svullnad) vid injektionsstället kan förekomma men är oftast kortvarigt och av mild natur.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen Barn med polyartikulär JIA som inte har svarat på andra läkemedel som

metotrexat.

Infliximab

Beskrivning Infliximab är en chimerisk monoklonal antikropp, som består av en human del och en musdel. Antikropparna binder till TNF, blockerar och minskar inflammationen vid JIA.

Dosering/administrationssätt Infliximab ges intravenöst på sjukhus, vanligtvis var 4-8:e vecka (6 mg/kg och dos), i kombination med metotrexat för att minska biverkningar.

Biverkningar Allergisk reaktion kan uppkomma under infusionen, från mild reaktion som är lättbehandlad till en allvarlig allergisk reaktion med lågt blodtryck och risk för chock. Den allergiska reaktionen kommer oftast efter några infusioner p.g.a. en immunisering mot musdelen av molekylen. Vid allergisk reaktion stoppas behandlingen. Användning av en lägre dos kan vara effektiv men den är oftast förenad med en ökad risk för biverkningar som också kan bli allvarliga.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen Infliximab är inte godkänt för användning till barn med JIA men används utanför indiktion

Adalimumab

Beskrivning Adalimumab är en human monoklonal antikropp. Antikropparna binder till TNF och blockerar eller minskar inflammationen vid JIA.

Dosering/administrationssätt Läkemedlet ges som en subkutan injektion varannan vecka (20 mg till barn med vikt lägre än 30 kg och 40 mg till barn och vuxna med vikt över 30 kg)

Biverkningar Lokal reaktion (rodnad, klåda, svullnad) vid injektionsstället kan förekomma men är oftast kortvarigt och av mild natur.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen Barn med polyartikulär JIA som inte har svarat på andra läkemedel så som metotrexat. Det används också vid behandling av JIA-associerad uveit när metotrexat och kortisondroppar inte har gett tillräcklig effekt.

Andra biologiska läkemedel

Abatacept

Beskrivning Abatacept har en annorlunda verkningsmekanism än anti-TNF-blockerarna. Det är riktat mot en molekyl (CTLA-4) som är viktig för aktivering av de vita blodkroppar som kallas för T-lymfocyter. Den användas idag till barn med polyartikulär sjukdom som inte har svarat på metotrexat eller andra biologiska läkemedel.

Dosering/administrationssätt Abatacept ges intravenöst på sjukhus, en gång i månaden (6 mg/kg varje gång), i kombination med metotrexat för att minska biverkningar. Abatacept för subkutant bruk studeras.

Biverkningar Ingen allvarlig biverkan har rapporterats hittills.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen Polyartikulär JIA som inte har svarat på annan behandling så som metotrexat eller anti-TNF läkemedel.

Anakinra

Beskrivning Anakinra är en rekombinant framställd kopia av ett naturligt protein (IL-1-receptorantagonist) som minskar IL-1s effekt på den inflammatoriska processen, särskilt vid systemisk JIA och autoinflammatoriska syndrom så som kryopyrinassocierat periodiskt syndrom (CAPS).

Dosering/administrationssätt Anakinra ges subkutant varje dag (vanligtvis 1-2 mg/kg, upp till 5 mg/kg) till barn med systemisk JIA.

Biverkningar Lokal reaktion (rodnad, klåda, svullnad) vid injektionsstället kan förekomma men är oftast kortvarigt och av mild natur. Vanligast i början av behandlingen. Svåra biverkningar är ovanliga, så som svår infektion, enstaka fall av hepatit och enstaka fall av makrofagaktiverande syndrom vid systemisk JIA.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen Läkemedlet är godkänt för användning till barn med CAPS och systemisk JIA äldre än 2 års ålder. Det används ofta utan att det finns godkännande för det till barn vid en del andra autoinflammatoriska tillstånd.

Canakinumab

Beskrivning Canakinumab är en andra generationens monoklonal antikropp riktad mot en molekyl som heter interleukin 1 (IL-1) och som hämmar inflammation särskilt vid systemisk JIA och vid

autoinflammatoriska syndrom så som kryopyrinassocierat periodiskt syndrom (CAPS).

Dosering/administrationssätt Canakinumab ges subkutant varje månad (4 mg/kg vid varje injektion) till patienter med systemisk JIA.

Biverkningar Lokal reaktion (rodnad, klåda, svullnad) vid stickstället kan förekomma men är oftast kortvarigt och godartat.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen Läkemedlet är godkänt för behandling av barn med systemisk samt till barn med CAPS (kryopyrinassocierat periodiskt syndrom).

Tocilizumab

Beskrivning Tocilizumab är en monoklonal antikropp mot receptorn (mottagaren) för proteinet interleukin 6 (IL-6). Tocilizumab hämmar den inflammatoriska processen framför allt vid systemisk JIA.

Dosering/administrationssätt Tocilizumab ges intravenöst på sjukhus. Vid systemisk JIA ges tocilizumab var 14:e dag (8 mg/kg till barn > 30 kg och 12 mg/kg till barn **Biverkningar** Generell allergisk reaktion förekommer. Andra svåra biverkningar är ovanliga, och omfattar svåra infektioner, enstaka fall av hepatit och enstaka fall av makrofagaktiverande syndrom vid systemisk JIA. Påverkan på leverprover, låga vita blodkroppar, neutrofila vita blodkroppar och trombocyter liksom förändrade blodfetter ses ibland.

Viktigaste barnreumatologiska indikationen Läkemedlet är godkänt för behandling av barn med systemisk JIA som är beroende av kortison samt till barn med polyartikulär JIA som inte har svarat på andra läkemedel som metotrexat.

Andra biologiska läkemedel som finns tillgängliga eller som ingår i studier

Det finns andra biologiska läkemedel så som riloncept (anti -IL-1 för subkutant bruk), rituximab (anti-CD20 för intravenös infusion) tofacitinib (JAK-3-hämmare) i tablettform och flera andra som har använts till vuxna och i forskningsstudier även till barn. Hittills är informationen begränsad om deras användning till barn.

Nya läkemedel under utveckling

Nya läkemedel utvecklas av läkemedelsföretag och forskare som har koppling till internationella organisationer för forskning kring barn med barnreumatism, PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) och PRCSG (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group). PRINTO och PRCSG är delaktiga i utformning av studier, insamling av data, dataanalys och publicering av data i internationella tidskrifter.

Innan ett läkemedel kan förskrivas måste såväl effekt som risk för biverkningar testas noga genom forskning. Utveckling av läkemedel sker först till vuxna innan de utvecklas för barn, varför en del läkemedel ännu bara är godkända för användning till vuxna..

Mer information kan man hitta på följande hemsidor:

PRINTO www.printo.it

PRCSG www.prcsg.org

Pågående kliniska prövningar:

www.clinicaltrialsregister.eu

www.clinicaltrials.gov

Länk till planerade nya mediciner till barn i Europa:

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

Länk till godkända läkemedel för användning till barn:

www.ema.europa.eu

<https://lakemedelsverket.se/barn>