

# Traditionella och biologiska reumamediciner – MOT EN INDIVIDUALISERAD LÄKEMEDELSBEHANDLING AV BARNREUMA

Vid behandlingen av barnreuma strävar man till att snabbt släcka ledinflammationen. De traditionella reumamedicinerna används i första hand, men de biologiska läkemedlen är effektiva för patienter vars inflammation fortsätter vara aktiv. När man lär sig förstå den biologiska naturen hos de olika typerna av barnreuma kan patienterna behandlas individuella än förut.

Finland finns ungefär 2 300 barn som lider av barnreuma. Cirka 150 nya diagnoser ställs varje år. Prognosen vid barnreuma har blivit bättre under det senaste årtiondet, särskilt tack vare att läkemedelsbehandlingarna effektiverats.

För att få bukt med ledinflammationer används vid barnreuma samma läkemedel som vid behandlingen av reuma bland vuxna. Behandlingen skraddarsys dels enligt ledinflammationens aktivitet, dels enligt typen av reuma och sjukdomsbilden.

## Målet med läkemedelsbehandlingen är remission

Läkemedelsbehandlingarna vid barnreuma har förändrats märkbart under det senaste årtiondet, särskilt på grund av forskningsresultat och klinisk erfarenhet i fråga om de nya biologiska läkemedlen. Målet vid behandlingen av barnreuma är nuförtiden att fullständigt lugna symptomen, det vill säga remission.

Att lindra symptomen och förhindra leddskador i det långa loppet betraktas inte längre som ett tillräckligt mål. Tidigare lyckades man hos cirka 20–30 % av patienterna med barnreuma lugna ledinflammationen högst till en viss grad och ofta bara tillfälligt. Under de biologiska läkemedlens tidsålder har andelen patienter som svarar otillräckligt på läkemedelsbehandlingen fallit till några procent.

## Färska rekommendationer framhåller användning av såväl traditionella som biologiska läkemedel

Man har nyligen publicerat både en inhemsk (Kröger et al. 2012) och en internationell (amerikansk; Beukelman et al. 2011) rekommendation om läkemedelsbehandling av barnreuma. Rekommendationernas innehåll är till stor del samstämmigt, men vissa intressanta skillnader förekommer.

Den amerikanska rekommendationen baserar sig på en bedömning av läkemedelsbehandlingars effekt

*“Nuförtiden bara några procent av barnreumatpatienter svarar otillräckligt på läkemedelsbehandlingen”, berättar Pekka Lahdenne.*



**Tabell 1.** Praxis vid läkemedelsbehandling av barnreuma i Finland år 2011 (bearbetning av Kröger et al. 2012).

<b>Oligoartrit (högst 4 leder inflammerade)</b>
Glukokortikoidinjektion i lederna och regelbunden antiinflammatorisk värkmedicin (NSAID).
Om det behövs fler än 2 injektioner (i olika leder eller i samma led) under en period på 4–6 månader sätter man in regelbunden reumamedicin (DMARD):
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vanligen metotrexat (MTX) (10–)15 mg/m<sup>2</sup>/vecka, alternativt salazopyrin eller leflunomid. Till metotrexatet läggs folsyra 4–5 mg/vecka.</li><li>• Salazopyrin, om HLAB27-positiv eller entesitrelaterad artrit (inflammationer i sen- och ledbandsfästen).</li><li>• Hydroxiklorokin bara vid lindrig inflammationsaktivitet.</li></ul>
<b>Polyartrit (fler än 4 leder inflammerade) eller oligoartrit som är erosiv eller har dålig prognos</b>
Glukokortikoidinjektioner i enskilda leder vid behov.
MTX 15–20 mg/m <sup>2</sup> /vecka (+folsyra); vid behov parenteral administration (s.c.); alternativt leflunomid eller salazopyrin.
I början eller vid akuta försämringsfaser systemisk glukokortikoid (t.ex. prednisolon 0,2–0,5 mg/kg/d). Kalcium- och D-vitaminersättning rekommenderas åt alla patienter som får glukokortikoider.
Om man inte får tillräckligt svar med MTX (eller annan DMARD):
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kombinationsbehandling: MTX (+ folsyra), en annan DMARD och låg dos glukokortikoid varannan morgon eller</li><li>• TNF-hämmare (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab) tillsammans med MTX (+ folsyra).</li></ul>
Om TNF-hämmaren inte ger svar:
<ul style="list-style-type: none"><li>• En annan TNF-hämmare, abatacept, tocilizumab eller rituximab.</li></ul>
<b>Barnreuma med allmänsymptom</b>
Glukokortikoidinjektioner i enskilda leder vid behov.
Systemisk glukokortikoid, t.ex. prednisolon 1–2 mg/kg/d, enligt hur svår sjukdomsbilden är.
Ledsymptom: MTX (+ folsyra) och vid behov TNF-hämmare.
Vid glukokortikoidresistens används tocilizumab eller anti-IL-1-terapi (anakinra, kanakinumab).

utifrån en systematiserad litteraturgranskning. Vid bedömningen av behandlingarnas effekt fäste man särskilt uppmärksamhet vid klassificeringen av ledinflammationens aktivitet samt välkända tecken på dålig prognos vid barnreuma. I den finska rekommendationen beaktades förutom förutnämnda faktorer även klinisk erfarenhet och verkningarna i vardagslivet.

Praxis i Finland har i minst ett tjugotal år varit kombinationsbehandling med traditionella reumaläkemedel (DMARD, disease modifying antirheumatic drug) (**tabell 1**), trots att de forskningsbaserade bevisen för nyttan av kombinationsbehandling vid barnreuma är ytterst knapphändiga. Enligt den amerikanska rekommendationen finns det inte tillräckligt evidensbaserad information gällande effekten och säkerheten av kombinationsbehandling med reumaläkemedel vid behandlingen av barnreuma och sådan behandling rekommenderas därför inte.

Glukokortikoider rekommenderas inte heller i USA annat än vid behandlingen av barnreuma som bör-

jar med allmänsymptom (tidigare Stills sjukdom). I Finland används glukokortikoider systemiskt också vid polyartrit (inflammation i fler än fyra leder) samt vid oligoartrit (inflammation i högst fyra leder) som orsakar frätningar på ledytan, det vill säga är erosiv, eller som annars har dålig prognos. Då används de i kombination med traditionella reumamediciner, vanligen i små doser och varannan dag, för att undvika biverkningarna som är förknippade med glukokortikoidbehandling.

Glukokortikoider används som en del av kombinationsbehandling särskilt i situationer där man inte får bukt med morgonstelhet och smärtor på annat sätt eller kortvarigt då man ännu inte fått tillräckligt terapivar på en långvarig reumamedicinering. Denna praxis har blivit vedertagen även i andra europeiska länder, trots att övertygande vetenskapliga bevis för glukokortikoidbehandlingars effekt i sådana fall saknas. En lång klinisk erfarenhet talar emellertid för både en god effekt och säkerhet.

## Antiinflammatoriska läkemedel, glukokortikoidinjektioner och traditionella reumamediciner

Antiinflammatoriska läkemedel, vanligtvis naproxen eller ibuprofen, används allmänt vid behandling av barnreuma för att lindra smärta och stelhet. Eftersom de antiinflammatoriska läkemedlen inte påverkar långtidsprognosen vid barnreuma kombineras de, förutom i de allra lindrigaste fallen, nästan alltid med glukokortikoidinjektioner i leden. Denna behandling kommer alltid i första hand särskilt vid monoartrit (inflammation i en led) och oligoartrit.

Om ledinflammationen inte lugnar sig efter några glukokortikoidinjektioner sätter man vanligen in regelbunden reumamedicinering (DMARD). Det mest använda och bäst undersökta läkemedlet är metotrexat. Metotrexat tas bara en gång i veckan, vilket kan vara en märkbar fördel med tanke på patientens ordinationsföljksamhet.

Sulfasalazin och leflunomid kan i vissa fall vara nästan lika effektiva som metotrexat. Sulfasalazin har använts särskilt hos dem som har HLAB27-positiv vävnadstyp och som lider av så kallad entesitrelaterad artrit (inflammationer i sen- och ledbandsfästen).

Användningen av azatioprin och hydroxiklorokin vid behandlingen av barnreuma har minskat under de senaste åren. Det saknas övertygande forskningsresultat om deras effekt och i och med de nya biologiska läkemedlens frammarsch har deras roll i behandlingen blivit oklar.

## Biologiska läkemedel när de traditionella reumaläkemedlen inte räcker

Användningsindikationer för biologiska läkemedel är ständigt aktiv barnreuma av typen polyartrit (fler än fyra inflammerade leder) som svarar dåligt på traditionell behandling samt inflammation där ledytorna skadats, även om det är bara i en led. Innan biologisk behandling sätts in har man vanligen provat flera olika traditionella reumamediciner och kombinationer av dem.

Oftast används metotrexat eller någon annan traditionell reumamedicin tillsammans med de biologiska läkemedlen. Flera forskningar har indikerat att det biologiska läkemedlets verkan kan vara lite bättre tillsammans med metotrexat än utan. Man tror också att metotrexat hindrar eller fördröjer produktionen av antikroppar mot den främmande biologiska läkemedelsmolekylen. Det här kan leda till att det biologiska läkemedlet förblir effektivt en längre tid.

## De första biologiska reumaläkemedlen är TNF-hämmare

Tumörnekrosfaktor alfa, eller TNF-alfa, interleukin 1 (IL-1) och interleukin 6 (IL-6) är centrala cytokiner som sätter igång och upprätthåller inflammation vid barnreuma.

De första biologiska reumaläkemedlens verkan gick ut på att hämma TNF. I slutet av 1990-talet kom etanercept och infliximab ut på marknaden. Etanercept är till sin struktur en löslig TNF-receptor, som binder fritt TNF-alfa och -beta. Infliximab för sin del är en monoklonal antikropp mot TNF.

Lite senare kom en tredje TNF-hämmare, adalimumab, ut på marknaden. Den är en helt humaniserad monoklonal TNF-antikropp. Även IL-1-receptorantagonisten anakinra togs i kliniskt bruk redan i slutet av 1990-talet.

Enligt dagens erfarenhet verkar alla ovan nämnda TNF-hämmare vara ungefär lika effektiva vid långtidsbruk. Jämförande undersökningar har emellertid inte gjorts. Däremot tycks bland TNF-hämmarna endast infliximab och adalimumab vara effektiva vid behandling av kronisk regnbågshinneinflammation, som kan förekomma i samband med barnreuma.

Nya TNF-hämmare som tagits i kliniskt bruk är certolizumab och golimumab. Dessa läkemedelsmolekyler har vid vuxnas ledgångsreumatism visat sig lika bra som de andra TNF-hämmarna. Antagligen gäller det samma för barnreuma. Kliniska undersökningar utförs som bäst på dessa läkemedelsmolekyler användning vid behandling av barnreuma.

## De nya biologiska reumaläkemedlen riktar sig mot vita blodkroppar, IL-1 eller IL-6

De nyare biologiska reumaläkemedlen är antikropps-molekyler mot IL-6 eller IL-1 eller hämmar de vita blodkropparnas verksamhet. Mest har man hittills använt abatacept, som specifikt dämpar T-lymfocyternas stimulering.

Rituximab är en antikropps-molekyl som riktar sig mot B-lymfocyternas CD20-ytstruktur. Rituximab kan användas även vid SLE och lymfom.

I dag används abatacept, rituximab och tocilizumab (antikropp mot IL-6-receptorer) vid svårbehandlad barnreuma, om TNF-hämmare (en eller flera) inte haft tillräcklig effekt.

## Barnreuma som börjar med allmänsymptom

Systemisk glukokortikoidbehandling med hög dos används fortfarande vid behandling av barnreuma som börjar med allmänsymptom. Om den behandlingen inte ger ett tillräckligt svar eller glukokortikoidernas biverkningar hindrar behandlingen kan man använda biologiska läkemedel som förhindrar verkningen av IL-1 eller IL-6. Både IL-1-receptorantagonisten anakinra och den monoklonala IL-6-receptorantikroppen tocilizumab har gett goda resultat vid behandlingen av denna nuförtiden rätt sällsynta form av barnreuma.

Den färskaste nykomlingen är kanakinumab, som är en långverkande IL-1-antikropp. Dess officiella indikation för tillfället är behandlingen av kryopyrinassocierade autoinflammatoriska syndrom (CAPS). Molekylen undersöks som bäst i samband med behandling av barnreuma med allmänsymptom.

Till sjukdomsbilden vid barnreuma med allmänsymptom hör hög feber, utslag, förstoring av lymfkörtlar, lever och mjälte samt hjärtsäcks- eller lungsäcksinflammation. Om ledinflammation förekommer kan den skötas på samma sätt som polyartrit. Då är det aktuellt med både traditionella reumaläkemedel (framför allt metotrexat) och TNF-hämmare.

## Läkemedelsbehandlingarnas tidpunkt vid barnreuma

De traditionella läkemedlen är den primära behandlingen vid barnreuma. Ungefär en tredjedel av barnen som lider av reuma tycks emellertid behöva biologisk läkemedelsbehandling.

Tillsvidare är det oklart i vilket skede av sjukdomsförloppet det skulle vara bäst att sätta in de biologiska läkemedlen. Enligt preliminära resultat kan en så tidig biologisk behandling som möjligt leda till en snabbare remission vid polyartrit hos barn. Men det finns ännu inte forskningsresultat om nyttan på lång sikt av en tidig biologisk läkemedelsbehandling vid barnreuma. ■

## Litteratur

Beukelman T, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465–82.

Kröger L, et al. Lastenreuman hoito kehittyy. *Duodecim* 2012; 128: 477–86.

Tynjälä P, et al. Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (ACUTE-JIA). A multicenter randomized open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1605–12.



Mera  
svenskspråkiga  
artiklar på  
[sic.fimea.fi](http://sic.fimea.fi)