

Farmakologisk behandling av juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Utarbetat av Svensk Barnreumatologisk förening
Svenska Barnläkarföreningen (BLF)

Lillemor Berntson¹ (koordinator),
Anders Fasth², Stefan Hagelberg³,
Stefan Berg⁴, Bengt Månsson⁵, Johan Schöier⁶

2019-05-31

Revideras senast maj 2020

¹Barnmedicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

²Avd för pediatrik, Institution för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

³Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

⁴Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

⁵Reumatologiska kliniken och Barnmedicinska kliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund

⁶Barn-och Ungdomskliniken, Västerås lasarett

Potentiella bindningar till läkemedelsindustrin

Lillemor Berntson, Abbvie: expertgrupp, föreläsare

Anders Fasth, Abbvie: expertgrupp, Shire/Takeda: föreläsare, huvudprövare, expertgrupp,

Diamyd: säkerhetsgrupp för studie, Astra-Zeneca: föreläsare,

Stefan Hagelberg, Abbvie: expertgrupp

Stefan Berg, Novartis: föreläsare, Abbvie: föreläsare

Bengt Månsson, inga potentiella bindningar

Johan Schöier: Abbvie; expertgrupp

Innehållsförteckning	sida
Cox-hämmare.....	3
DMARD.....	5
Metotrexat.....	6
Sulfasalazin.....	9
Kontrollschema för vanliga DMARDs.....	9
Kortikosteroider.....	10
Biologiska läkemedel generellt, bDMARDs.....	11
Utsättning av läkemedel, biosimilarer.....	13
Abatacept.....	14
Adalimumab.....	15
Anakinra.....	15
Etanercept.....	16
Golimumab.....	17
Tocilizumab.....	17
Kanakinumab.....	18
Infliximab.....	19
Rituximab.....	19
JAK-hämmare.....	20
Doseskalering och avtagande effekt.....	21
Biologisk behandling, flödesschema.....	22
Dos- och kontrollschema för biologiska läkemedel.....	23
Farmakologisk behandling av oligoartikulär JIA, flödesschema.....	25
Farmakologisk behandling av polyartikulär JIA, flödesschema.....	26
Farmakologisk behandling av systemisk JIA, flödesschema.....	27
Behandling av entesit-relaterad JIA eller juvenil psoriasisartrit.....	28
Referenser.....	28

Inledning

Målet för den farmakologiska behandlingen av de reumatiska ledsjukdomarna är att förhindra leddestruktion och funktionsinskränkning genom tidigt insatt optimal behandling.

En av svårigheterna med detta synsätt är att vi idag har svårt att identifiera de patienter som kräver intensiv farmakoterapi vid diagnostillfället och skilja dessa patienter från dem som har en god prognos även utan behandling med till exempel biologiska läkemedel. De grupper man internationellt ändå är enig om att behandla intensivt redan från början är polyartrit med hög sjukdomsaktivitet samt systemisk JIA.

Vi saknar vetenskapligt stöd för att vi ändrar långtidsprognosen beträffande funktionsnedsättning med tidigt insatt aktiv behandling. Däremot vet vi att i det medellånga perspektivet, 5-10 år, minskar funktionsnedsättningen och livskvaliteten förbättras.

Den mer aggressiva farmakoterapin kan innebära en risk för allvarliga biverkningar både i det korta och långa perspektivet. Detta ställer ökade krav på övervakning och långtidsuppföljning. Omhändertagandet av de barn som inte behöver den mest aggressiva *generella* farmakoterapin måste ändå präglas av samma synsätt med aktiva insatser från teamet i form av till exempel lokala steroidinjektioner, arbetsterapi och fysioterapi.

Smärtbehandling är viktig. Många gånger ger den antiinflammatoriska behandlingen tillräcklig smärtlindring, men ibland är det nödvändigt att lägga till analgetika och/eller fysikalisk behandling som värme/kyla eller transkutan nervstimulering (TNS). Inte sällan sker utveckling till smärtsyndrom där behandling med kognitiv beteendeterapi och fysioterapi är hörnstenar.

Dessa riktlinjer riktar sig i första hand till barnläkare som arbetar med barnreumatologi och bygger på den vetenskap vi har att tillgå idag men också författarnas mångåriga erfarenhet. 2011 presenterade American College of Rheumatology (ACR) rekommendationer för behandling av JIA [1]. För varje undergrupp enligt ILAR-kriterierna presenterade man fynd hos patienten som kan tyda på en sämre prognos och därmed kan motivera en mer aggressiv behandling. I USA och Canada har man samlat kring tre förslag till behandlingsstrategi vid nydebuterad polyartikulär JIA 2014 [2] och fyra förslag till behandlingsrekommendation vid systemisk JIA [3]. Under 2019 har ACR presenterat nya behandlingsrekommendationer som inte täcker alla former av JIA men som utgår från kliniska manifestationer [4]. Framtida studier kommer att visa vilken strategi som är mest effektiv.

Alla patienter med JIA bör följas i det svenska kvalitetsregistret (www.barnreumaregistret.se). För de som behandlas med ett biologiskt läkemedel anser man i den Svenska barnreumaföreningen att det är ett krav att barnet följs i registret.

1. COX-hämmare (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID)

Effekt och indikation

COX-hämmare är basterapi för behandling av stelhet och smärta hos barn med JIA. Dessa hämmar cyclooxygenaser (prostaglandin-endoperoxidsyntaser) som är viktiga för syntes av prostanoider (prostaglandiner, prostacyclin och tromboxan). En antiinflammatorisk effekt uppnås om höga doser ges. Effekt och biverkan är ofta individuell. COX-hämmare bör inte användas annat än när barnen har ont eller är morgonstela då man i studier på vuxna har påvisat en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar.

Många COX-hämmare är inte registrerade för användning till barn och rekommenderad ålder skiljer sig åt för de preparat som har indikation barn (se tabell nedan). Vissa COX-hämmare har visserligen indikation för barn, men för akut smärta och feber och inte för

reumatisk sjukdom. Det finns inga placebokontrollerade studier och inga långtidsstudier för COX-hämmare till barn. Ingen av coxiberna är registrerad för användning till barn i Sverige men den kliniska erfarenheten är stor.

Både EMA och Läkemedelsverket påpekar att COX-hämmare ska användas i lägsta effektiva dos, att behovet av COX-hämmare ska omprövas regelbundet och att individuell bedömning ska ske

Tabell 1. Exempel på några COX-hämmare och dosering

Preparat	Dos (mg/kg/dygn)	Indikation för barn	Biverkningar
Naproxen	10 – 15- (20)	> 5 år	<ul style="list-style-type: none"> • Mycket vanligt: Gastrointestinala, • biverkningar till exempel illamående aptitlöshet, gastrit. • Nedsatt trombocytadhesion • Allergiska symptom. • CNS-biverkningar såsom huvudvärk, dåsighet. • Leverpåverkan. • • Ovanligt: Pseudoporfyri – ssk vanligt för naproxen • Njurpåverkan-papillnekros
Ibuprofen*	20 – 30- (40)	Mixtur > 6 mån (>7 kg) Tablett > 6 år (> 20 kg)	
Diklofenak*	2 - 3	> 9 år OBS! Miljöfarligt	
Piroxikam	0,33	Saknas	
Nabumeton	30	Saknas	
Celecoxib	3-6 mg/kg/ dygn 100-200 mg/dygn till vuxna	Saknas	

*Indikationen gäller akut feber och smärta, inte reumatisk sjukdom eller långvarig smärta, men den kliniska erfarenheten av långtidsbehandling vid reumatisk sjukdom är stor.

Ibuprofen finns som mixtur och kan därför lätt doseras till mindre barn. Ibuprofen och piroxikam finns som bruspulver. Naproxen som oral lösning kan licensförskrivas. Då både effekt och biverkningar är individuella kan det löna sig att pröva olika preparat. Halveringstiden varierar mellan preparaten, för ibuprofen är den kort, men det finns retardberedningar (endast till större barn). För tonåringarna kan slow-releaseberedningar som bara behöver tas en eller två gånger om dagen vara ett alternativ.

Biverkningar:

Allvarliga biverkningar av COX-hämmare är vanligare hos äldre med nedsatt njurfunktion och ses mindre ofta hos barn. Inte heller är allvarliga magblödningar vanliga hos barn. Risken för levertoxicitet är också liten. En stor meta-analys för samtliga COX-hämmare visar att biverkningsprofilen för hjärt-/kärlbiverkningar är likartad men inte identisk [5], andra studier visar att mag-/tarmbiverkningar är ungefär lika vanliga oavsett om det handlar om en selektiv eller icke selektiv COX-hämmare [6].

Gastrointestinala biverkningar: Vanligaste symptom är illamående, epigastralgi, men ulcerationer och allvarliga blödningar kan också ses. Allvarliga magblödningar är emellertid ovanliga hos barn. EMA och LäkeMedelsverket varnar för att piroxikam särskilt frekvent ger allvarliga gastrointestinala biverkningar och hudreaktioner. Piroxikam ska aldrig vara förstahandsvalet och behandlingstiden bör vara så kort som möjligt. Risken för levertoxicitet förefaller vara liten.

För att skydda magsäcksslemhinnan vid gastrointestinala biverkningar kan försöksvis protonpumpshämmare, misoprostol, sukralfat eller histamin-2-receptorantagonister ges. Idag används nästan bara protonpumpshämmare.

Viktigt att komma ihåg är att de gastrointestinala biverkningarna även hos små barn kan orsakas av en *Helicobacter pylori*-infektion om protonpumpshämmare inte har effekt.

Kardiovaskulära biverkningar: behandlingstiden med COX-hämmare bör begränsas och inte användas annat än när barnen har ont eller är morgonstela då man i studier på vuxna har påvisat en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar, framför allt med coxiber (selektiva COX-2-hämmare) och diklofenak [5].

Fertilitetsproblem: COX-hämmare påverkar det befruktade äggets implantation i uterus-slemhinnan och kan bidra till infertilitet och tidiga aborter. Detta är visserligen inte ett problem för vår åldersgrupp, men är viktig information till tonårsflickorna inför framtiden.

Symptom från CNS: är också vanliga såsom huvudvärk, dåsighet, sömnpåverkan och oro.

Njurpåverkan: En ovanlig biverkan är njurtoxicitet med papillnekros och interstitiell nefrit med hematuri och leukocyturi. I enstaka fall har nefrotiskt syndrom uppträtt. Före insättande av COX-hämmare bör därför urinstatus kontrolleras och urinstatus bör ingå i kontrollerna.

Hudbiverkan: NSAID preparat kan orsaka pseudoporfyri. Dessa hudförändringarna är lätt missfärgade utslag och blåsor. Huden är skör och förändringarna läker ofta med atrofiska ärr.

Allergi: Alla COX-hämmare kan korsreagera med salicylika och de ska därför inte ges till patienter som är allergiska mot salicylika eller en annan COX-hämmare.

Tänk på att informera föräldrar om att risken för biverkningar ökar vid överdosering t.ex. när receptbelagt preparat kombineras med receptfritt ibuprofen eller paracetamol.

Salicylika har ingen plats i behandlingen av JIA då risk finns för Reyes syndrom (hepatotoxisk encefalopati) och gastrointestinala biverkningar är vanliga.

2. Sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (DMARDs)

Vetenskapligt dokumenterad effekt finns för metotrexat och sulfasalazin givet till barn [7]. Dessa preparat har en långsamt insättande effekt.

Tabell 2. DMARDs

Preparat	Dos	Biverkningar
Metotrexat	10 -15 mg/m ² kroppsyt/vecka, max 25 mg/vecka [8]	Vanliga: Illamående och leverpåverkan, Ovanliga: benmärgshämning. Lungfibros har beskrivits hos vuxna men finns inte beskrivet hos barn.
Sulfasalazin	30 - 50 mg/kg/dygn max 2 g/dygn [7]	Allergi, gastrointestinala symptom, benmärgspåverkan, reversibel oligospermi mm.

Metotrexat

Indikation

FASS: Metoject: Polyartikulära former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit, när behandling med COX-hämmare gett inadekvat svar. Metotrexat i tablettform saknar indikation JIA. Metotrexat är ett viktigt läkemedel vid reumatiska sjukdomar hos barn. Det är hörnstenen i behandlingen av JIA när COX-hämmare och lokala steroider ger otillräcklig effekt. Hos vuxna har man visat att metotrexat har dålig effekt vid sakroiliit och spondylit, men detta är inte studerat hos barn. Metotrexat har en viktig roll i kombination med biologiska läkemedel där det i många fall ger minskad antikroppsutveckling mot det biologiska läkemedlet och större chans till längre tids behandlingseffekt. Den totala effekten kan i vissa fall bli större när metotrexat kombineras med ett biologiskt läkemedel.

Effekt

Effekt av metotrexat är visad i randomiserade studier men definitionen på effekt och remission varierar mellan de olika undersökningarna, vilket gör jämförelse mellan studierna svår [9]. Metotrexat är också indicerat vid uveit med eller utan ledsjukdom när den lokala behandlingen är otillräcklig eller ger oacceptabla biverkningar.

Drygt hälften av barnen förbättras men det finns inget sätt att avgöra vilka som kommer att vara hjälpta av metotrexat. Barn med systemisk JIA svarar sämre än barn med andra former av JIA. I de senaste rekommendationerna från ACR för behandling av systemisk JIA föreslår man att metotrexat sätts in efter de första 2-4 veckornas induktionsbehandling till patienter som har aktiv artrit [10] men som förstahandsval för behandling av systemisk JIA används idag IL1- eller IL-6- hämmare.

Tabell 3. Indikationer för metotrexat

Polyartikulär JIA	I de flesta fall
Oligoartikulär JIA	När upprepade steroidinjektioner inte har tillräcklig effekt
Juvenil psoriasisartrit	I de flesta fall. Sannolikt dålig effekt vid manifest sakroiliit/spondylit
Entesit-relaterad JIA	I de flesta fall. Sannolikt dålig effekt vid manifest sakroiliit/spondylit
Systemisk JIA	I första hand för artriterna, inte mot de systemiska symptomen
Uveit	Som kräver mer än lokal behandling

Dosering

10 - 15 mg/m²/vecka, max 25 mg/vecka, per os eller subkutant. Behandlingen inleds med minst 10 mg/m²/vecka, därefter anpassning till optimal dos. Studier har visat att det är tveksamt om doser över 15 mg/m²/vecka har ytterligare effekt [8]. Om effekten är otillräcklig

med 10-15 mg/m²/vecka peroralt, prövas subkutan behandling. Vid byte mellan p.o. och s.c. tillförsel används samma dos.

Effekt ses efter 6-12 veckor, ibland upplever patienten begynnande effekt efter ca 4 veckor.

Metotrexat finns för subkutan såväl som peroral tillförsel. Många föredrar subkutan administrering primärt på grund av varierande resorption av peroral behandling.

Subkutan tillförsel är ett bra alternativ vid svårigheter att ta tablettorna. Mixtur som ex tempore beredning är ett alternativ, men är sällan aktuellt då tablettorna kan krossas. Biotillgängligheten av peroralt givet metotrexat är större om intaget sker på fastande mage. Möjligen kan en uppdelning av veckodosen på 2 doser med 12 timmars intervall öka resorptionen och minska biverkningarna men samtidigt bör det ses som en dosökning.

Tilllägg av folsyra, för att framför allt minska leverbiverkningarna, rekommenderas i dosering 0.4 mg -1 mg dagligen alternativt en dos om 2,5 - 5 mg tidigast 24 timmar efter metotrexat. Det finns inga belägg för att effekten av metotrexat minskas av folsyra givet 24 timmar efter metotrexat..

Vid stegring av levertransferaser till mer än dubbla övre normalvärdet rekommenderas att en veckodos metotrexat utsätts och efter ytterligare en vecka kontrolleras transferaserna. Om normalisering av levervärdena skett återinsätts metotrexat, möjligen i reducerad dos om upprepade stegringar. Var god se bifogat förslag till monitorering av metotrexat.

Biverkningar

Risken för leverbiverkningar är större när metotrexat kombineras med COX-hämmare. Vanligaste biverkan är gastrointestinala besvär som illamående och kräkningar under behandlingsdagen och ibland dagen efteråt [11, 12]. Antiemetika (till exempel ondansetron) bör förskrivas snabbt om barnet har illamående då erfarenheten är att illamåendet inte går över utan snarare tilltar om det inte behandlas [12]. Andra sätt att minska illamående är att ge metotrexat till natten och att göra uppehåll med COX-hämmare samma kväll. Försöksvis kan man vid illamående pröva att dela veckodosen och ge den vid två tillfällen med ½ dygns mellanrum. Möjligen kan detta minska illamåendet men det är inte studerat vetenskapligt. Barnen och särskilt tonåringarna kan uppleva trötthet och känslomässig påverkan med minskad initiativförmåga dagen efter veckodosen av metotrexat. Sår i munslemhinnan, ibland smärtsamma, och håravfall är ovanliga biverkningar.

Tillfälliga stegringar i levertransferaser ses någon gång hos de flesta patienter som behandlas med metotrexat. Levertransferaser ska därför kontrolleras, initialt ungefär varannan vecka (se tabell 4). Det är viktigt att kontrollera levertransferaser innan behandlingen påbörjas då förhöjda värden av andra orsaker ibland kan ses hos patienter med JIA. Tillfälliga stegringar av levertransferaser hos tonåringar kan vara relaterat till alkoholintag.

Allvarlig leverfibros har aldrig rapporterats trots att det finns barn som tagit metotrexat i mer än 10 år. Det måste dock betonas att bara resultat från drygt 50 leverbiopsier finns rapporterat i litteraturen och att ingen systematisk genomgång finns av barn som stått på doser högre än 15 mg/m². Andra biverkningar som finns rapporterade hos vuxna som hematologiska, infektiösa och pulmonella är mycket sällsynta hos barn.

Metotrexat är teratogent vilket är viktigt att informera tonåringar om. Samtidigt talar tillgängliga data emot att metotrexat har några långtidseffekter på gonadfunktion och fertilitet. Om graviditet planeras bör metotrexat sättas ut i minst 6 månader innan, vilket gäller även pojkar. Supplementering med folsyra rekommenderas under den här tiden och även under hela graviditeten.

Det finns inget vetenskapligt stöd för att metotrexat behöver sättas ut i samband med operationer men så länge vi inte vet föreslår vi försiktighet (se nedan). Barn som får vattkoppor under pågående metotrexatbehandling riskerar att få en allvarlig sjukdomsbild. Läs mer om detta i dokumentet om vaccinationsrekommendationer. Ett bra

alternativ, om barnets sjukdom tillåter det, är att avvakta med metotrexat och steroider i ett par veckor för att hinna vaccinera de som saknar immunitet och naturligtvis ta upp en vaccinationsanamnes vid första besöket. Den första dosen av vaccinet bör ges innan metotrexatbehandlingen påbörjas. Den andra dosen kan ges under pågående behandling med metotrexat. En eventuell påverkan på skyddseffekten har inte studerats.

Uppföljning

Se tabell 4.

Sammanfattning och Arbetsgruppens rekommendationer:

Metotrexat är förstahandsmedel vid alla former av JIA utom i initialskedet vid den systemiska formen och inte heller vid spondylit/sakroiliit. Det är indicerat vid utebliven eller otillräcklig effekt av COX-hämmare och lokala kortisoninjektioner. Medlet har en mycket gynnsam säkerhetsprofil och särskilt hos barn få allvarliga biverkningar i det dosintervall som används vid reumatiska sjukdomar. Var frikostig med övergång från peroral till subkutan tillförsel för bättre effekt.

Tänk på följande:

- metotrexat vid reumatisk sjukdom är ett antiinflammatoriskt medel och inte ett cytostatikum
- före insättande tänk igenom om patienten har andra mediciner eller sjukdomar med möjlig leverpåverkan
- fråga aktivt om barnet haft vattkoppor och kontrollera vid behov immunitet före insättandet av metotrexat. Hos barn som saknar immunitet mot vattkoppor, ta ställning till fortsatt handläggning (se varicellaeavsnittet i dokumentet om vaccinationsrekommendationer)
- informera om biverkningar (illamående, trötthet och energiförlust dagen efter, risk för leverpåverkan etc)
- informera om att kombinationen alkohol och metotrexat ökar risken för leverskada
- förvarna om att metotrexat ska utsättas vid mononukleos och vattkoppor och att kontakt med läkare bör tas
- under pågående kraftig viros med allmänpåverkan eller misstanke om bakteriell infektion bör man göra uppehåll med metotrexat. Vid förkylning med lågradig feber kan barnet fortsätta med behandlingen.
- informera om att metotrexat bör sättas ut i samband med större operationer (1 - 2 veckodoser)
- till tonåringarna: informera om risken för fosterskada
- gå igenom uppföljningsschema för att fånga eventuella biverkningar

Utsättande av metotrexat: Utsättningsförsök bör göras tidigast efter 6 månaders symptomfrihet. Det finns inga vetenskapliga studier som vägleder när utsättandet av metotrexat kan ske, till exempel har en studie visat att risken för återfall är densamma vid utsättning efter 6 som 12 månader [13]. Med ett utsättande av hela dosen finns fördelen att man bättre kan se om patienten verkligen behöver medicinen men en uttrappning kan också övervägas till exempel genom att patienten "växer ur dosen" under en tid innan den sätts ut helt. Välkänt är risken för ett nytt skov tidigt efter utsättandet. I en undersökning fick drygt 50 % av patienterna en försämring under första året efter utsättandet. Barn yngre än 4,5 år hade

en större risk för försämring, medan andra faktorer som remissionslängd och på vilket sätt metotrexat utsattes (plötsligt eller gradvis) inte hade någon betydelse. Samtidigt är det viktigt att veta att 80 % av barnen på nytt förbättrades när metotrexat återinsattes [14]. I en publikation från 2018 har man gjort en bred genomgång av tidigare studier om behandling med metotrexat. Studien påvisar inget nytt men bekräftar tidigare studier bl.a. vad gäller effekt och biverkningar [15].

Sulfasalazin

Indikation

FASS: Ingen indikation för JIA.

Salazopyrin enterotabletter: Aktiv reumatoid artrit som inte kontrolleras med COX-hämmare. Ulcerös colit. Crohns sjukdom.

Dosering

30 - 50 mg/kg, max 2 g/dygn

Effekt

Vetenskapliga studier som visar effekt vid JIA är få [7]. Också inom vuxenreumatologin är goda studier sparsamma, men effekt har visats vid Reiter's syndrom - reaktiva artrit, möjligen också vid psoriasisartrit och en subgrupp av ankyloserande spondylit med huvudsakligen perifer artrit. Kliniskt har sulfasalazin inom barnreumatologin prövats framför allt vid HLA-B27-positiva artrit. Effekt kan förväntas inom 2-3 månader.

Biverkan

Läkemedlet trappas upp enligt anvisningar i FASS. Symtom från mag-tarmkanalen med illamående och magsmärter samt hudsymptom med klåda och utslag hör till de vanligaste biverkningarna. De allvarligaste biverkningarna är aplastisk anemi och agranulocytos som kan komma när som helst under behandlingen. Blodbiverkningarna är som regel reversibla vid utsättning av sulfasalazin. Cirka 2/3 av biverkningarna kommer inom de första 3 månaderna.

Uppföljning

För kontroller se schema.

Tabell 4. Kontrollschema för vanliga DMARDs

Preparat	Hur ofta?	Av vad?	Att tänka på
Metotrexat	Varannan vecka i en månad, varje månad i två månader, sedan var 3:e månad.	Hb, TPK, LPK, ALAT, kreatinin Urinsticka	Max 2 ggr övre normalvärdet av ALAT
Sulfasalazin	Varannan vecka i två månader, varje månad i några månader, sedan var 3:e månad	Hb, TPK, LPK, neutrofila, ASAT, ALAT, kreatinin Urinsticka	

3. Kortikosteroider

Generell behandling

Indikationer, dosering, biverkan

FASS: Ingen indikation

- Prednisolon
 - o Svår systemisk JIA, 2 mg/kg/dag (alternativt 60 mg/m² för de mindre barnen) initialt, (maxdos 60-80 mg). Målet idag är att tidigt insatt behandling med ett biologiskt läkemedel (i första hand anakinra) ska möjliggöra att kortison inte behöver användas alls eller att prednisolondosen snabbt kan minskas.
 - o Högaktiv kronisk uveit. 2 mg/kg initialt. Överväg tidigt kombinationsbehandling med metotrexat och biologisk behandling. Ofta insätts perorala steroider av ögonläkare. Eftersom de flesta ögonläkare inte är barnoftalmologer har de inte alltid insikt i de speciella biverkningar som drabbar barnen, som de psykiska och påverkan på längdtillväxt, varför det är viktigt att samråd sker så att barnet och familjen får adekvat information. Likaså är det viktigt att samråd sker för att kunna lägga till steroidsparande terapi (metotrexat och/eller TNF-blockad). Målet är att tidigt (efter cirka 1-3 månader) lägga till ett biologiskt läkemedel om kortison lokalt (och ibland prednisolon) samt metotrexat peroralt eller subkutant inte haft god effekt.
 - o Svåra polyartriter. 0,5-1 mg/kg under 10-14 dagar, snabb dosminskning till minsta effektiva dos
 - o Överbryggande i väntan på effekt av metotrexat. 0,5-1 mg/kg, snabb dosminskning och utsättande vid tidpunkten för förväntad effekt av metotrexat.
- Metylprednisolon (SoluMedrol®)
Pulsterapi kan vara aktuellt vid högaktiv, systemisk JIA
Dosering: 30 mg/kg (max totaldos 1 gram). Ges som i.v. infusion (förslagsvis under 1-2 timmar) dagligen i 3 dagar. Blodtrycksstegring och -fall samt bradykardi finns beskrivet. För övriga biverkningar se FASS.

Vid inledning av den perorala steroidterapi fördelas behandlingen vanligen på 1-2 doser. När patientens tillstånd gör det möjligt och dosen nedtrappats bör målsättningen vara behandling en gång dagligen som morgondos. Kombinera med protonpumpshämmare, framför allt vid doser > 0,5 mg/kg/dygn.

Biverkningarna av steroider är välkända: gastrit/ulkus, Cushing-syndrom, tillväxthämning, osteoporos, proteinförlust, ödem, striae, metabol alkalos, högt blodtryck, nedsatt glukostolerans, katarakt, psykisk påverkan (depression, hypomani, ändrade sömnvanor mm), myopati med muskelsvaghet.

Försök att så snabbt som möjligt nå en steroiddos som tillåter tillväxt. Denna dos är individuell. Även en dos motsvarande 0.2 mg/kg/dygn kan ge påverkan på tillväxt och ökad risk för osteoporos.

Det är viktigt att bevaka ett normalt intag av kalcium och D-vitamin.

Intraartikulära kortikosteroidinjektioner

Långverkande kortison i leder och senskidor minskar dramatiskt inflammationen i synovialhinnan med mindre smärta och ökad rörlighet.

Depo-Medrol® har kortvarigare effekt jämfört med Lederspan®. Triamcinolon hexacetonid (Lederspan®, 20mg/ml) har en verkningstid på upp till flera månader. Även enstaka ml intrartikulärt kortison ger viss systemeffekt. Lederspan® ges framför allt i stora leder. Ledvila av belastad led rekommenderas under ett dygn efter en kortisoninjektion. Sannolikt får då kortisonet längre effekt. I småleder föredrar man ofta metylprednisolonacetat (Depo-Medrol®, 40 mg/ml) för att minska risk för subkutan atrofi. Risk för hud- och subkutan atrofi finns om nålen inte ligger i synovialsäcken eller om läkemedlet läcker ut utanför synovialsäcken. Injektionsstället bör för varje led vara den plats där synovialsäcken ligger ytligast och är fri från större blodkärl och nerver. Injektionen ska kunna ges utan motstånd om nålens läge är korrekt. Samma sterilitetsteknik som vid lumbalpunktion används. Injektionen kan avslutas med injektion av en liten mängd fysiologiskt koksalt och/eller lokalanestetika för att undvika extraartikulär deponering av steroider. Ultraljudsledda injektioner rekommenderas generellt och är särskilt viktigt vid punktion av höftleden. Genomlysning är ibland ett alternativ.

Dosering: Stora leder, höfter, axlar och knän, vanligen 20 (-40) mg Lederspan® (20mg/ml); i medelstora, armbåge, handled, fotled, 10-20 mg. I småleder används DepoMedrol med lidocain® 0,1-0,3 ml beroende på barnets storlek. DepoMedrol med lidocain® ges även vid tendinit. Intervallet för injektion i samma led bör vara cirka 3 mån, men i enstaka fall kan man behöva upprepa redan efter en månad.

Inför ledinjektion bör smärtlindringen anpassas efter barnets ålder och mognad. Lustgas, nasalt sufentanil, peroralt oxykodon (OxyNorm®), klonidin, lidokaininnehållande salva/plåster, lokalanestetika eller is, avledning, motivering, lekterapi (barn >4 år), kan ofta ersätta narkos i samband med lokala injektioner. Observera att sufentanil (Sufenta®) är andningsdeprimerande och skall ges av narkospersonal. Midazolam har ingen smärtlindrande, enbart sederande effekt.

4. Behandling med biologiska läkemedel (bDMARDs).

Biologiska läkemedel riktade mot proinflammatoriska cytokiner har revolutionerat behandlingen av artritsjukdomarna. I Sverige har de funnits tillgängliga för JIA sedan 1999 då TNF-hämmaren etanercept introducerades. Därefter har andra cytokinhämmare riktade mot TNF, IL-1 och IL-6 samt antikroppar och fusionsproteiner riktade mot B- och T-celler blivit tillgängliga för behandling av artritsjukdom. Alla studier av behandling med biologiska läkemedel till barn och tonåringar är gjorda på liknande sätt (man har gett läkemedlet till patienter med ett polyartikulärt sjukdomsförlopp) och de visar likartade resultat. Risken för allvarliga infektioner är ökad måste beaktas, även om risken är mycket låg och betydligt lägre än befarat från början. Samtidigt har andra potentiellt allvarliga biverkningar än infektioner blivit uppenbara efter registreringen av TNF-hämmare hos vuxna patienter, som autoimmuna fenomen liknande SLE och försämring av hjärtsvikt. Alla dessa biverkningar är mycket sällsynta. Misstanken om ökad förekomst av lymfom har inte kunnat bekräftas förutom att azatioprin ensamt eller kombinerat med antikroppar mot TNF-alfa är associerad med insjuknande i hepatosplenalt T-cellslymfom med mycket aggressivt förlopp. Epidemiologiska studier av vuxna och barn har inte kunnat påvisa en ökad risk för malignitet som kan kopplas enbart till behandling med TNF-alfahämmare men fortsatta resultat genom kvalitetsregister och forskning följs med stor observans.

Ett biologiskt läkemedel vid artritsjukdom är aktuellt när metotrexat subkutant inte har effekt eller där biverkningar av metotrexat inte är acceptabla (gäller inte för systemisk JIA). I

första hand används en TNF-hämmare, förutom vid systemisk JIA. Behandlingen är dyrare jämfört med behandling med metotrexat, men samhällsekonomiskt kan kostnaden väl försvaras om läkemedlen används på strikt indikation och genom att patienternas produktiva år ökar.

OBSERVERA!

Före behandling

Anamnes avseende riskexponering för tuberkulos, Quantiferontest (är en interferon-gamma release assay (IGRA-test)) eller PPD, lungröntgen, samt screening för hepatit B med analys av HBsAg och anti-HBc.

Alla biologiska läkemedel har inte godkänd indikation för behandling av barn och tonåringar. Vi rekommenderar att man alltid diskuterar med en regionspecialist före insättande av biologisk behandling, oavsett om det gäller ett preparat som har godkänd indikation eller inte.

Tuberkulos

För alla biologiska läkemedel finns en risk för reaktivering av tuberkulos efter påbörjad behandling. Därför rekommenderas att man före behandling tar en utförlig anamnes för tuberkulos, gör lungröntgen och sätter PPD eller analyserar QuantiFERON[®]-TB Gold. Noggrann anamnes avseende riskexponering för tuberkulos bör göras årligen och barn som lever i högriskmiljö bör screenas årligen.

Metotrexat och biologiska läkemedel

Biologiska preparat ska inte kombineras med varandra. Vi rekommenderar att man behåller metotrexat under pågående TNF-blockad. Det finns emellertid ingen säkerställd vinst med att behålla metotrexat vid IL-6-blockad och behandling med tocilizumab.

Om metotrexat används i kombination med ett biologiskt läkemedel enbart för att minska risken för antikroppsutveckling mot det biologiska läkemedlet, behövs inte behandlingsdos av metotrexat utan en betydligt lägre dos kan ges (2,5–7,5 mg).

Effekt

De biologiska läkemedlen har alla en ungefärlig motsvarande effekt [16]. Grovt sett har en tredjedel god effekt, en tredjedel måttlig och en tredjedel otillräcklig effekt. Läkemedlets farmakokinetik är inte alltid relaterat till effektduration.

Immunogenitet vid bDMARD behandling och monitorering

För blodprovskontroller se tabell över de biologiska läkemedlen. Vid studier på vuxna patienter är antikroppar mot TNF-hämmande läkemedel associerat med lägre serumkoncentration av preparatet, sämre effekt och mer biverkningar. Samtidig behandling med metotrexat tycks minska problemet med immunogenitet. I de svenska behandlingsrekommendationerna för IBD hos barn tar man upp möjligheten att i klinisk verksamhet mäta dalvärdet av infliximab eller adalimumab vid en eventuell terapivikt. Ett lågt värde trots adekvat dos kan tyda på förekomst av neutraliserande antikroppar vilket också kan analyseras. Den här formen av monitorering har hittills använts enbart i enstaka fall av JIA i Sverige men är rutin vid behandling av inflammatorisk tarmsjukdom. Analys av serumnivåer och eventuella antikroppar bör övervägas vid avtagande effekt men det finns inga riktlinjer för terapeutiskt intervall vid behandling av JIA.

Uppföljning

Uppföljning av effekter och biverkningar av biologiska läkemedel bör registreras på ett standardiserat sätt och alla patienter som behandlas med biologiska preparat bör följas i Svenska barnreumaregistret. Besöksregistrering ska ske vid påbörjad behandling och därefter efter 3-6 månader samt senare minst en gång i halvåret.

Utveckling av ANA och ev. SLE

Flera patienter som inte tidigare har haft ANA utvecklar detta under behandlingen. En del får även antikroppar mot dubbelsträngat DNA, men det är i sig ingen anledning att avsluta behandlingen. Ett fåtal fall av SLE-utveckling finns beskrivna. Risken är störst vid behandling med de monoklonala antikropparna mot TNF [17].

Uppehåll i behandlingen

Inför en större operation utsätts det biologiska läkemedlet ett dosintervall före operationen och sätts in igen när sårhäkning skett, oftast efter en vecka.

Infektioner

Vid allvarliga infektioner bör behandlingen uppskjutas.

Byte av bDMARD

Byte av kan ske efter ett dosintervall av föregående läkemedel.

Biosimilarer

Byte från originalpreparat till biosimilar vid behandling som har gett avsedd effekt tycks inte innebära några uppenbara risker eller minskad effekt men kunskapen är baserad på forskning på vuxna, inte barn (NOR-Switch). Forskningsresultat visar effekt på gruppnivå samtidigt som man redovisar att det finns patienter som inte har effekt av biosimilaren vid byte från originalpreparatet. Prisbilden mellan en biosimilar och originalpreparatet varierar mycket och det är inte säkert att biosimilaren alltid är den billigaste. Det är viktigt att göra genomtänkta byten mellan biosimilarer och originalpreparat och inte växla fram och tillbaka. En biosimilar är framställd så lik originalprodukten som möjligt och eventuella skillnader är omöjliga att överblicka. Samtidigt har originalpreparaten genomgått förändringar över tid sedan de blev registrerade, skillnader som man tror är lika stora som skillnaden mellan originalpreparat och biosimilarer [18]. Det är ändå viktigt att veta att biosimilarer inte är testade på samma sätt som originalpreparaten och att de inte är studerade på barn men har ändå barnindikation. European Medicines Agency (EMA) redovisar en farmakologisk bedömning av preparaten men inte behandlingseffekt och biverkningar. Det är viktigt att veta att biosimilarerna kan innehålla ämnen som kan ge upphov till sveda. I sista hand är det upp till den ansvariga läkaren att avgöra om en biosimilar kan användas eller inte. Om en biosimilar används är det viktigt att följa upp klinisk effekt och säkerhet för biosimilarer inom ramen för kvalitetsregistret.

Utsättning av medicinering:

Det är viktigt att kontinuerligt värdera patientens behov av antireumatisk medicinering för att inte utsätta patienten för onödig behandling. Kvarstående smärta beror inte alltid på kvarstående inflammation utan kan bero på så kallad centraliserad smärta (smärtförstärkning), men det är av stor vikt att ha full inflammationskontroll vid ledvärk och smärta. Utsättning kan övervägas när sjukdomen varit inaktiv i minst 12 månader men det är betydelsefullt hur svårt det har varit att nå remission och om det finns eventuella skador av

sjukdomen. Det finns ingen säkerställd kunskap vid kombinationsbehandling om vilket som bör sättas ut först, metotrexat eller det biologiska läkemedlet. Många patienter får ökad sjukdomsaktivitet inom några veckor vid utsättande av biologisk behandling och inom några månader vid utsättning av metotrexat. Snabb återinsättning av medicineringen ger oftast full sjukdomskontroll varför skärpt observans tillsammans med patienten är viktig. Majoriteten av patienter som har biologisk behandling har nytta av behandling under mycket lång tid. Återfallsrisken är lika stor vid utsättande av metotrexat efter 6 respektive 12 månaders inaktiv sjukdom [13]. Risk för återfall varierar mellan undergrupper av JIA, biomarkörer för stöd i riskbedömningen är under utveckling.

Preparaten är presenterade i alfabetisk ordning efter deras generiska namn, indelat i de med och utan barnindikation.

Biologiska läkemedel (bDMARD) med indikation för behandling av barn med JIA

T-cellshämmare

Abatacept (Orencia®)

Läkemedel

Abatacept är ett humant fusionsprotein som modifierar co-stimuleringen vid antigenpresentation och därmed hämmas T-cellsaktivering. Abatacept består av den extracellulära domänen av humant cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen (CTLA-4) kopplat till Fc-delen av humant IgG1.

Effekt

Vid en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på barn med polyartikulär JIA i åldern 6 – 17 fick 20 % av de som fick abatacept nya skov jämfört med 53 % hos de som fick placebo. [19]. Effekten kan komma snabbt men också dröja, ibland upp till 6 månader.

Indikation

FASS: Orencia® (abatacept) intravenöst i kombination med metotrexat är indicerad för behandling av måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (JIA) hos pediatriiska patienter från 6 års ålder och uppåt som svarat otillräckligt på andra DMARDs och bDMARDs inklusive åtminstone en TNF-hämmare.

Kommentar

Abatacept har inte studerats på barn under 6 år.

Dosering

10 mg/kg som ges som intravenös infusion under 30 minuter. Dosen ges dag 1, 15 och 29 därefter var 28:e dag. Behandling med subkutana injektioner har inte studerats på barn men i en stabil behandlingssituation kan detta övervägas.

Biverkan

Infusionsreaktioner är förhållandevis ovanliga. Huvudvärk och illamående är ganska vanligt. Risken för infektioner är ökad.

Uppföljning och kontroller

Som för andra biologiska läkemedel.

TNF-hämmare

Adalimumab (Humira[®], Hulio[®], Hyrimoz[®], Imraldi[®])

Läkemedel

Adalimumab är en human monoklonal antikropp mot TNF- α .

Effekt

Adalimumab har bättre effekt om man kombinerar det med metotrexat [20]. Adalimumab har effekt även vid uveit och IBD.

Indikation

FASS: Humira[®] (adalimumab) i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, hos patienter från 2 års ålder som har svarat otillräckligt på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs eller bDMARDs). Humira[®] kan ges som monoterapi vid intolerans för metotrexat eller då fortsatt behandling med metotrexat är olämplig. Effekt och säkerhet för Humira[®] har inte studerats hos patienter yngre än 2 år. Humira[®] är indicerat för behandling av aktiv entesitrelaterad artrit hos patienter, 6 år och äldre, som inte svarat på eller som inte tolererar konventionell terapi. Humira[®] är också indicerat för behandling av pediatrik icke-infektiös kronisk främre uveit hos patienter från 2 års ålder som inte har svarat tillräckligt eller som inte tolererar konventionell behandling eller där konventionell behandling inte är lämpligt [21].

Kommentarer:

- Adalimumab har i en dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad studie på barn visat effekt mot uveit som var associerad med JIA och som inte svarat tillfredställande på topikala steroider och metotrexat.
- Det är särskilt viktigt att kombinera Humira[®] med metotrexat (även i låg dos) för att minska antikroppsutveckling mot Humira[®] men även för bättre effekt.
- Humira[®] kan vara ett lämpligt val till patienter som utretts under misstanke om IBD men där detta inte kunnat säkerställas.

Dosering

Behandlingsrekommendation är för barn 10 - 30 kg, 20 mg varannan vecka, och för barn över 30 kg, 40 mg varannan vecka. Humira[®] finns som förfylld spruta med 20, 40 respektive 80 mg per 0,4 ml. Beredningarna om 40 och 80 mg finns också som injektionspenna. Dosen 80 mg är möjlig att välja som induktionsdos vid behandling av främre uveit hos barn som väger > 30 kg. För behandling av främre uveit se separat behandlingsrekommendation som kom under 2018.

IL-1 hämmare (kortverkande)

Anakinra (Kineret[®])

Läkemedel

Anakinra är en IL-1-receptorantagonist som hämmar både IL-1 α och IL-1 β .

Indikation

FASS: Kineret är avsett för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som är 8 månader och äldre med en kroppsvikt på 10 kg eller mer, för behandling av Stills sjukdom, inklusive systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) och vuxendebuterande Stills sjukdom (AOSD), med aktiva systemiska manifestationer motsvarande måttlig till hög sjukdomsaktivitet.

Kommentarer

- Anakinra har ofta god effekt vid systemisk JIA och många andra autoinflammatoriska tillstånd. Patienter som påbörjar behandling med anakinra där de systemiska symtomen av sjukdomen alltmer övergått i artritsjukdom har ofta snabb effekt på eventuella kvarvarande systemiska manifestationer men sämre effekt på artriterna [22]. I en senare studie där anakinra var insatt mycket tidigt (utan samtidigt givet kortison), vid nydebuterad systemisk JIA hade behandlingen god effekt mot såväl artriterna som de systemiska manifestationerna [23].
- Lokal sveda av injektionen är vanlig. Cirka 70 % av patienterna får en lokal reaktion, ofta efter 10 dagar, i form av utslag som oftast går över inom 2-4 veckor. Risk finns för neutropeni, se FASS för monitorering.
- Anakinra ges som en daglig dos. Startdosen är beroende av vikten med en högre dos till små barn (cirka 3 mg/kg/dygn upp till 10 kg vikt, 2 mg/kg/dygn vid kroppsvikt 10-50 kg, 1 mg/kg/dygn > 50 kg), se [24]. Av praktiska skäl ges vanligen hela dosen (100 mg) upp till 2 mg/kg hos patienter som väger över 50 kg. Ibland krävs avsevärt högre dos, vilket bör stämmas av med regionklinik med särskild kunskap om autoinflammatoriska sjukdomar. Anakinra ges subkutant och bör, på grund av den korta halveringstiden, ges vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Förväntad effekt inom 1 vecka.
- Neutrofila granulocyter bör undersökas varje månad under 6 månader, därefter kvartalsvis.

Etanercept (Enbrel[®], Benepali[®], Erelzi[®])

Läkemedel

Etanercept är en human löslig TNF-receptor framställd med rekombinant DNA-teknik som kopplats till Fc-delen av en IgG1 molekyl. Verkningsmekanismen är kompetitiv hämning av TNF- α .

Effekt

I den ursprungliga studien på JIA påvisades mer än 30 % förbättring (ACR_{Ped} 30) hos 75 % av barnen [25].

Indikation

FASS: Behandling av polyartrit och utvidgad oligoartrit från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat. Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat. Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Kommentarer

Etanercept har ingen säkerställd effekt på uveit och heller ingen säkerställd effekt på IBD.

Dosering

0,4 mg/kg subkutant 2ggr/vecka upp till 25 mg per dos eller behandling med 0,8 mg/kg, upp till 50 mg/vecka, givet en gång per vecka.

Flertalet svarar bra på en dos i veckan men det finns individer som har bättre effekt med två doser i veckan [26].

Golimumab (Simponi®)

Läkemedel

Golimumab är en humaniserad monoklonal antikropp mot TNF- α .

Indikation

FASS: Simponi® i kombination med MTX, är avsett för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn med en kroppsvikt på minst 40 kg, som svarat otillräckligt på tidigare behandling med MTX

Effekt

Golimumab har i fallserier visat effekt även mot uveit och IBD

Dosering

50 mg subkutant en gång per månad

IL-6-hämmare

Tocilizumab (RoActemra®)

Läkemedel

Humaniserad monoklonal musantikropp mot interleukin-6-receptorn (IL-6R).

Indikation

FASS: RoActemra® är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med COX-hämmare och systemiska kortikosteroider. RoActemra® kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.

RoActemra®, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (reumatoidfaktorpositiv eller –negativ) samt utvidgad oligoartrit hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat och där TNF-hämmare inte har haft tillräcklig effekt. RoActemra® kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Effekt

Effekt av tocilizumab vid behandling av systemisk JIA har utvärderats i två fas III, dubbelblind, placebokontrollerade studier [27, 28] och i en studie med polyartikulär JIA [29].

Dosering

Vid systemisk JIA: 12 mg/kg vid kroppsvikt upp till 30 kg. Vid kroppsvikt 30 kg eller över 8 mg/kg. Medicinen ges som i.v. infusion varannan vecka vid systemisk JIA.

Vid polyartikulär JIA: 10 mg/kg vid kroppsvikt upp till 30 kg, däröver 8 mg/kg. Ges som i.v. infusion var 4:e vecka. I en stabil behandlingssituation kan subkutan behandling övervägas. FDA har godkänt subkutan behandling med tocilizumab till barn/tonåringar över 2 år med polyartikulär JIA i dosering 162 mg var tredje vecka vid kroppsvikt < 30 kg och 162 mg varannan vecka vid kroppsvikt > 30 kg.

Kommentarer

- Dosintervallet kan ofta förlängas vid systemisk JIA.
- Vid eventuell påverkan på laboratorieprover, se FASS.
- Minskad förmåga att producera CRP och neutrofila granulocyter vid inflammation/infektion. Patienten kan ha lågt CRP trots pågående inflammation/infektion.
- Subkutan beredningsform finns men är ännu inte godkänd för användning till barn.
- Innan ny dos ges ska aktuellt värde på ALAT, ASAT, TPK och neutrofila bedömas.
- Patient som behandlas med RoActemra[®] ska förses med ett informationskort (framtaget av Roche) där säkerhetsinformation framgår.
- Vid subkutan behandling föreslås kontroll av ALAT, ASAT, TPK och neutrofila en gång i månaden initialt.

IL-1 hämmare

Kanakinumab (Ilaris[®])

Läkemedel

Långverkande IL-1 β -hämmare, human monoklonal antikropp mot humant interleukin 1- β (IL-1 β). Ges subkutant var fjärde vecka.

Indikation

FASS: Kanakinumab är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 2 år eller äldre, eller väger > 7,5 kg, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (COX-hämmare) och systemiska kortikosteroider. Kanakinumab kan ges som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är infektioner, huvudsakligen i de övre luftvägarna.

Dosering

4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg) subkutant, givet var fjärde vecka.

Kommentarer

Läkemedlet är mycket dyrt, flera gånger dyrare än TNF-hämmare. Överväg andra alternativ noga. Bör ges på sjukhus/mottagning framför beroende på det höga priset och något mer komplicerad blandningsteknik.

Biologiska läkemedel utan indikation för behandling av barn med JIA

TNF-hämmare

Infliximab (Remicade[®], Inflectra[®], Remsima[®], ZESSLY[®])

Läkemedel

Infliximab är en humaniserad monoklonal musantikropp mot TNF- α .

Indikation

Kommentar

- Infliximab har inte indikation JIA, däremot IBD hos barn och ungdomar från 6 års ålder. Studier har visat att effekten av preparatet på artritjukdom hos vuxna är mycket god. En multinationell studie med barn visade ingen statistisk signifikant effekt vid den primära ändpunkten efter 14 veckors behandling. Detta anses bero på en oväntat hög behandlingseffekt av placebo i kombination med få patienter i studien. Behandlingseffekt sågs dock efter 1 års behandling [30].
- Preparatet används idag på barn med JIA som ett alternativ när etanercept inte har varit verksamt eller adalimumab av någon anledning inte kan användas eller vid problem med svår stickrädsla eller dålig följsamhet till behandlingen. Randomiserade kontrollerade studier saknas. Erfarenheten av att använda infliximab vid behandling av barn är stor då preparatet har använts i mer än 15 års tid.
- Kronisk uveit hos patienter med JIA svarar ofta på infliximab.

Dosering

6 mg/kg givet som intravenös infusion under 2 timmar, 0, 2, 6 veckor och sedan var 8:e vecka. Bakgrund till dosen är en randomiserad studie på barn där biverkningar (särskilt allergisk reaktion) var vanligare med 3 mg/kg, som är standarddos enligt FASS [30]. Man behöver ofta individualisera behandlingsintervallet, eftersom var 8:e vecka som regel blir för glest. Infliximab ges tillsammans med metotrexat (eller annat immunsupprimerande läkemedel) för att minimera utvecklingen av antikroppar mot preparatet. Antikroppar minskar effekten och ökar risken för allvarliga biverkningar.

Biverkningar

Infusionsreaktion förekommer, inte sällan efter flera infusioner. Allvarliga reaktioner med anafylaxi är ovanliga. Efter en infusionsreaktion kan man inför nästa infusion förbehandla med antihistamin, hydrokortison och paracetamol.

Biologisk terapi riktad mot B-lymfocyter

Rituximab (Mabthera[®], Ritemvia[®], Rixathon[®])

Läkemedel

Rituximab är en monoklonal chimär mus/human antikropp riktad mot proteinet CD20. Proteinet uttrycks på B-celler i olika mognadsstadier, men inte på plasmaceller. Rituximab lyserar B-celler selektivt.

Indikation

Ingen godkänd indikation för JIA. Preparatet är endast aktuellt för patienter som har prövat flera TNF-inhibitorer, abatacept och IL-6-hämning. Mabthera är registrerat för vuxna med RA. Det finns endast enstaka studier där rituximab getts till barn med JIA [31]. Tid till förväntad effekt är cirka tre månader.

Dos

Det råder osäkerhet om vilken dos och hur många doser som är lämpligast vid behandling av JIA. Enligt FASS rekommenderas 1000 mg till vuxna med RA, med upprepning efter 2 veckor följt av behandlingsuppehåll och utvärdering efter 3-6 månader.

Biverkan

Infusionsrelaterade reaktioner är vanliga. Exempel på dessa är frossa, feber, illamående, kräkningar, muskelvärk och huvudvärk. Blodtryckssänkning kan förekomma. Reaktioner är vanligast under första infusionen. Premedicinering med kortison, antihistamin och paracetamol kan minska risk för reaktioner.

Risken för allvarliga infektioner är ökad. I fallrapporter har man beskrivit ett samband mellan behandling med rituximab och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Det finns risk för övergående eller bestående hypogammaglobulinemi, som kan utvecklas ännu senare än ett år efter behandling med rituximab.

Uppföljning och kontroller

Antalet B-lymfocyter (CD19+ eller CD20+-celler) kontrolleras före behandling och följs till normalisering efter behandling. Ofta tar det 6 – 12 månader innan nivåerna är normala. IgG, IgA och IgM följs i minst ett år. Vissa studier talar för att även B minnesceller (CD19+, CD27+) ska följas och att om ingen återhämtning av dessa sker så ökar risken för bestående hypogammaglobulinemi.

Biosimilarer

Det finns numera flera biosimilarer till originalpreparatet Mabthera[®]. Rekommendationen är att man undviker byte mellan de olika preparaten förrän detta är tillräckligt studerat.

JAK-hämmare

Med tillkomst av JAK-hämmare har vi fått läkemedel med ett nytt angreppssätt för behandling av inflammatoriska sjukdomar. JAK står för januskinas. Idag känner vi till fyra olika januskinaser. Alla ingår i en intracellulär signalkedja som leder till aktivering av olika gener, bland annat flera proinflammatoriska cytokingener, varför en blockering har antiinflammatorisk effekt. De olika januskinaserna har delvis överlappande funktion. Baricitinib (Olumiant[®]) och tofacitinib (Xeljanz[®]) är JAK-hämmare som nyligen blev godkända av EMA för behandling av RA hos vuxna. Tofacitinib (Xeljanz[®]) har även indikation behandling av psoriasisartrit hos vuxna. De hämmar delvis olika januskinaser. Alla ges peroralt.

Erfarenheten vid användning till barn och tonåringar är ännu mycket begränsad. Vi rekommenderar kontakt med regionklinik om behandling med JAK-hämmare övervägs.

Doseskalering och avtagande effekt

Doseskalering och avtagande effekt är omdiskuterat. Med doseskalering menas helt enkelt ökning av dosen. Detta kan lätt göras med biologiska läkemedel då deras säkerhetsprofil är sådan att en dosökning inte ger väsentligt fler biverkningar. Det är viktigt med utvärdering inte minst på grund av förhöjd läkemedelskostnad. Några studier pekar på att man faktiskt når en ökad effekt och både FDA och EMA anger möjlighet till doseskalering för adalimumab, infliximab och anakinra, men inte för övriga biologiska läkemedel. Dosökning vid behandling med anakinra är väletablerad.

FDA skriver om infliximab, "Some patients may benefit from increasing the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks." Detta gäller vuxna med RA, ingen sådan rekommendation finns för barn med JIA. På motsvarande sätt skriver man om adalimumab "Some patients with RA not receiving methotrexate may benefit from increasing the frequency to 40 mg every week". EMA diskuterar endast infliximab "If a patient has an inadequate response or loses response after this period, consideration may be given to increase the dose step-wise by approximately 1.5 mg/kg, up to a maximum of 7.5 mg/kg every 8 weeks. Alternatively, administration of 3 mg/kg as often as every 4 weeks may be considered. If adequate response is achieved, patients should be continued on the selected dose or dose frequency". Man är alltså något försiktigare, samtidigt som vi vet från studien på barn med JIA att lägsta dos är 6 mg/kg och intervallet 8 veckor. Läkemedelsverket har godkänt doseskalering för adalimumab till en gång per vecka vid RA, Crohns sjukdom (barn och vuxna) och ulcerös kolit. Viktigt är att inga nya biverkningar har rapporterats vid dosökning av adalimumab inklusive när den högre dosen getts till barn med JIA.

Vår försiktiga bedömning är att i man i svåra fall med partiellt svar kan prova att öka dosen, men att det då är viktigt att senast efter 3 månader bedöma om dosökningen lett till förbättring. Om inte, så ska man återgå till rekommenderad dos eller behandla med annat läkemedel. Likaså om effekt av den högre dosen så är det viktigt att regelbundet se om det är möjligt att behandla med en lägre dos.

Vissa studier visar på en avtagande effekt av vissa biologiska läkemedel med tiden. En förklaring skulle kunna vara antikropps bildning mot läkemedlet. Det kan vara lämpligt att undersöka detta innan en eventuell dosökning. Adalimumab ger upphov till antikropps bildning i högre grad än etanercept, men om detta har en klinisk betydelse är oklart.

I. Biologisk behandling av JIA, alla undergrupper utom systemisk form

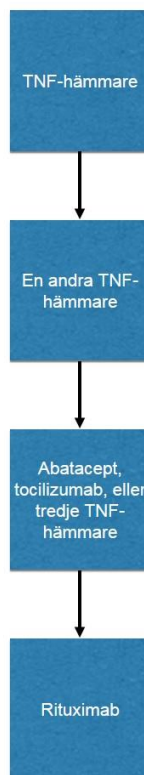
Föreslagen väg att följa om otillräcklig eller oönskad effekt av TNF-blockad

Innan byte av läkemedel tänk över om dosen av TNF-hämmaren är optimal och om dosen av metotrexat är adekvat

Otillräcklig eller oönskad effekt:

- Ingen effekt
- Initialt god effekt, därefter svikt
- Oacceptabla Biverkningar

OBS. Alfabetisk ordning, ingen rangordning



II. Biologisk behandling av systemisk JIA

Arbetsgruppen rekommenderar tidigt insättande av anakinra (Kineret[®]), eventuellt tocilizumab (RoActemra[®]), om anakinra inte har effekt. Kortison ges peroralt eller intravenöst om patienten har högaktiv sjukdom till exempel perikardit med risk för tamponad, eller om effekten av övriga läkemedel dröjer. Osäkerheten är stor om vad som är optimal behandling. Om patienten går in i en polyartikulär sjukdomsbild trots denna regim rekommenderas såväl metotrexat som TNF-hämmare [32].

Dos- och kontrollschema för biologiska läkemedel

*Standardprover (för kontroll av behandlingseffekt): SR/CRP, blodstatus, ALAT, kreatinin, u-sticka, i övrigt vid klinisk frågeställning. Obs. att T_{1/2} är ett farmakokinetiskt mått men detta säger inget om effektdurationen.

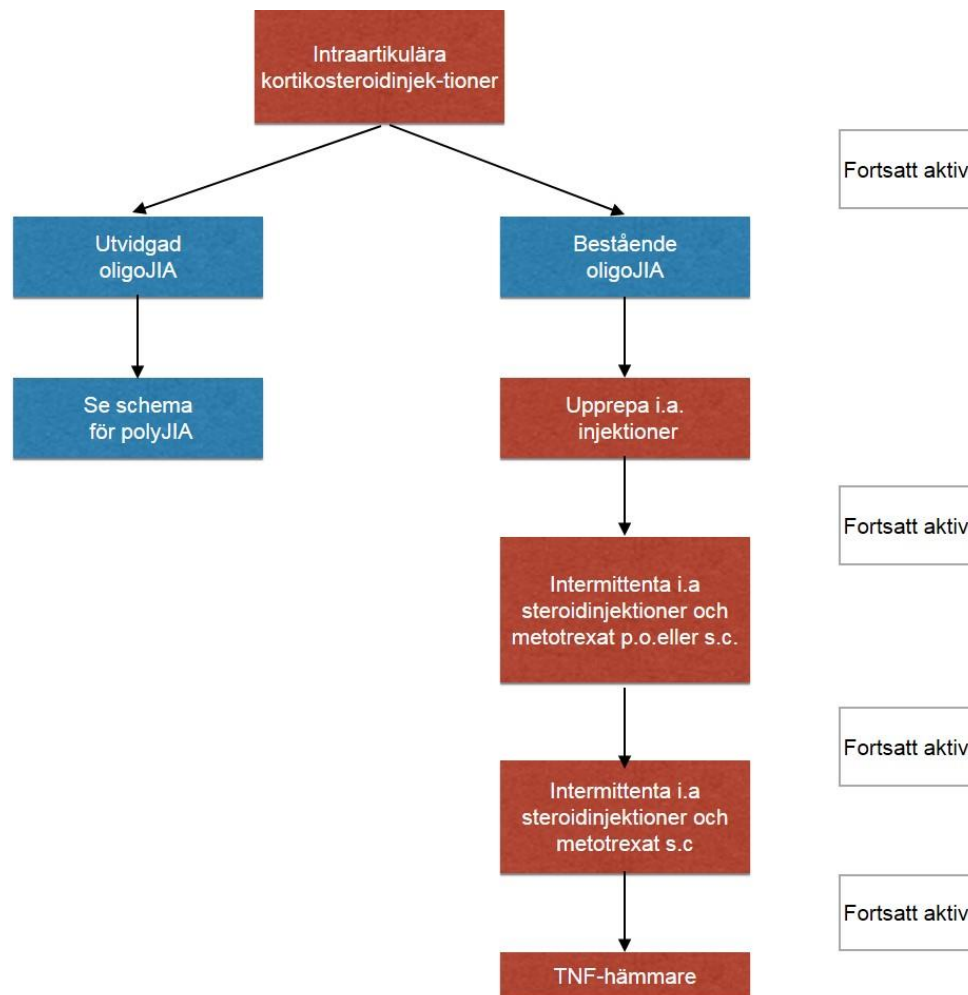
Läkemedel (administrationssätt) Indikation från ålder	Dos	Intervall för behandling	Kontroller – lab	T _{1/2}
Etanercept (subkutant) ≥ 2 år	0,4mg/kg/dos 2 gånger/vecka alternativt 0,8mg/kg/dos 1 gång/vecka Max. 50mg/vecka	Se under Dos.	*Standardprover var 6:e månad	70 timmar
Adalimumab (subkutant) ≥ 2 år	Vid vikt 10 - 30 kg, 20 mg varannan vecka, och för barn över 30 kg, 40 mg varannan vecka.	Se under Dos.	*Standardprover var 6:e månad	2 veckor
Abatacept (infusion 30 min) ≥ 6 år	10 mg/kg max. 1000mg	0, 2, 4, sedan var 4:e vecka	*Standardprover var 3:e månad	17 dagar
Infliximab (infusion 2 tim) ≥ 18 år	6mg/kg (barn) 3mg/kg (vuxen)	0, 2, 6 och sedan var 8:e vecka barn kräver ofta kortare intervall	*Standardprover var 6:e månad	8 – 10 dagar
Tocilizumab (infusion 1 tim) ≥ 2 år	8-12mg/kg (barn) 8mg/kg (vuxen) Kan enligt FDA ges s.c. även till barn	var annan till var 4:e vecka beroende på indikation	*Standardprover samt neutrofila med svar före infusion CRP stiger inte på vanligt sätt vid en infektion	8 – 14 dagar

Anakinra (subkutant) ≥ 18 år	100mg/kg/dygn (vuxen) 3 mg/kg/dygn (barn) ≥10 kg kroppsvikt 2 mg/kg 10-50 kg k.v. 1 mg/kg ≥50 kg k.v.	Se under Dos	Första 6 mån: neutrofila varje månad Bör ej gå under 1 x 10 ⁹ /L	4 timmar
Rituximab (infusion under upp- trappningsschema/ förbehandling med kortison, antihistamin och paracetamol) ≥ 18 år	750 mg/m ² i två doser med två veckors intervall (max 1000mg/dos) eller 375mg/m ² /vecka i 4v	Se under Dos	Efter behandling följs antalet B- lymfocyter (CD-19+ celler och CD19+CD27+) till normalisering av IgG, IgA och IgM följs i minst ett år	190 timmar (efter 4 infusioner). Kan detekteras 3 – 6 mån (68 timmar efter en infusion)
Golimumab (subkutant) ≥ 18 år	50mg/månad	Se under Dos	*Standardprover var 6:e månad	10 – 13 dagar
Certolizumab pegol ≥ 18 år Ev. till pat. med allergi på Remicade [®] och Humira [®]	Start: 400mg en gång varannan vecka (givet som 200mgx2 en dag) (0, 2, 4 v)	Från v. 6: 200 mg varannan vecka	*Standardprover var 6:e månad	14 dagar
Kanakinumab ≥ 2 års ålder Indikation: systemisk JIA	4 mg/kg max: 300mg (>7.5 kg kroppsvikt)	Var 4:e vecka vid systemisk JIA	*Standardprover samt neutrofila varannan månad	26 dagar

Farmakologisk behandling vid oligoartikulär, polyartikulär, systemisk, entesit-relaterad JIA och juvenil psoriasisartrit.

Behandling av oligoartikulär JIA (< 5 leder)

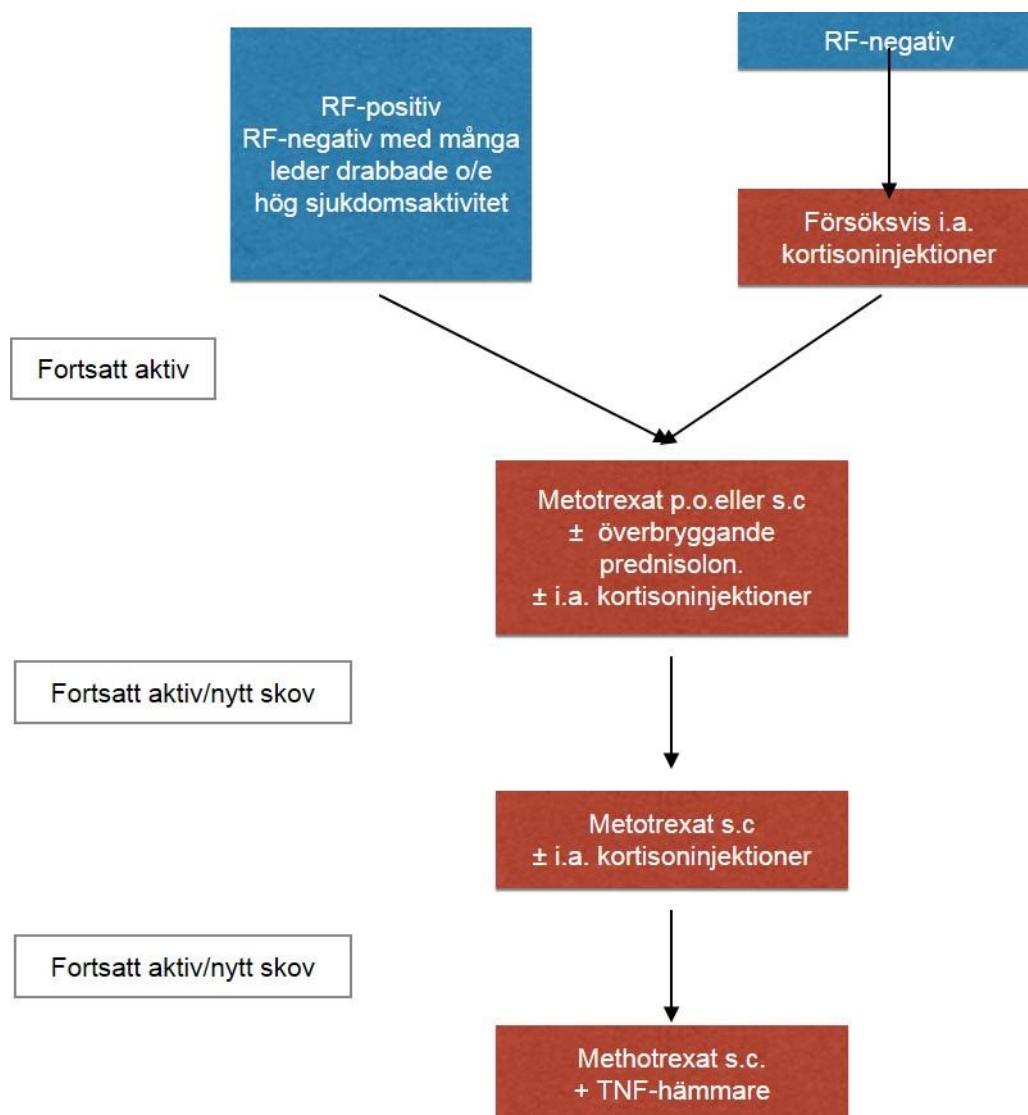
Hos barn som debuterar med artrit i en eller några få leder är snar behandling med intraartikulära kortisoninjektioner viktig särskilt vid tendens till kontraktur eller påverkad funktion. COX-hämmare kan lindra stelhet och smärta samt dämpa en del av inflammationen. Ibland är COX-hämmare till god hjälp i väntan på kortisoninjektioner. Med tanke på de rapporter som finns om COX-hämmare och ökad risk för hjärt/kärlsjukdom hos vuxna är det en fördel om långvarig användning begränsas så långt som möjligt. Om artriten återkommer trots två eller fler på varandra följande kortisoninjektioner, eller om flera leder blir engagerade inleds behandling med metotrexat samtidigt som kortisoninjektionerna upprepas. En del patienter med oligoartikulär JIA behöver anti-TNF-behandling i kombination med metotrexat för att nå ett bra behandlingsresultat. Engagemang av fotled och/eller mellanfotsleder är en riskfaktor för dålig prognos, sträva efter snabb upptrappning av behandlingen om initial kortisoninjektion inte har god effekt. Det är viktigt att upprepa intraartikulära kortisoninjektioner för att förhindra tillväxtstörning samt för att förbättra rörlighet och funktion.



Behandling av polyartikulär JIA

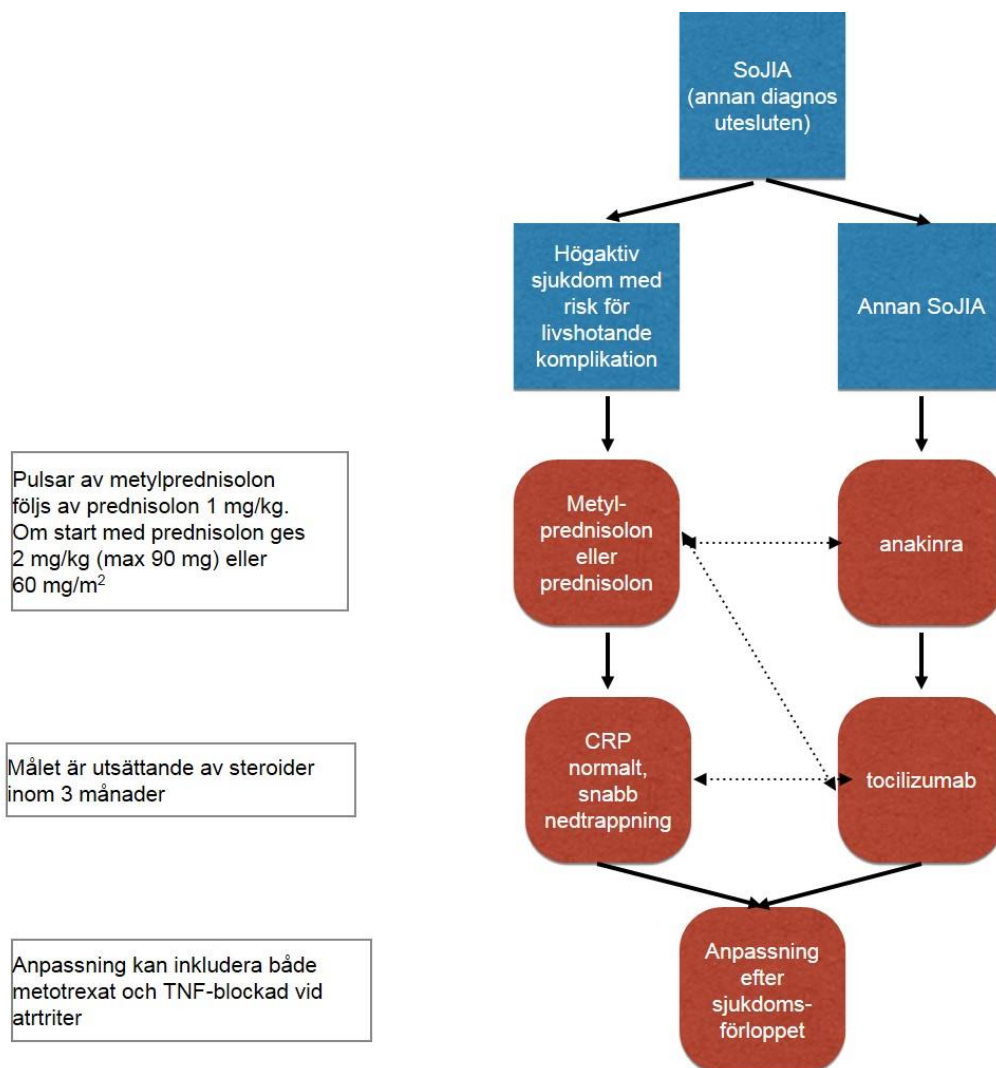
Hos några få procent av patienter med JIA kan man påvisa reumatoidfaktor och/eller antikroppar mot CCP och dessa antikroppar hittas framför allt hos de med en polyartikulär sjukdom. Risken för en aggressiv sjukdomsbild är sannolikt större om reumatoidfaktor och/eller antikroppar mot CCP påvisas.

För alla med polyartikulär JIA bör behandling med metotrexat övervägas tidigt, gärna i kombination med kortisoninjektion i aktiva leder. COX-hämmare kan lindra stelhet och smärta samt dämpa en del av inflammationen. Hos barn utan påvisad RF/anti-CCP kan man överväga att ge kortisoninjektion i några leder initialt för att se vilket svar man får och om man kan avvakta med metotrexat. Om metotrexat peroralt har dålig effekt efter 6-8 veckor rekommenderas subkutana injektioner p.g.a. bättre biotillgänglighet. Vid högaktiv sjukdom vid debut kan det vara indicerat att börja med subkutan behandling direkt utan att prova per oral behandling. Vid otillräcklig sjukdomskontroll av metotrexat är anti-TNF-behandling i kombination med metotrexat indicerad. Etanercept och adalimumab är godkända för behandling av barn med JIA. Om patienten har/har haft uveit, rekommenderas adalimumab eftersom etanercept inte har effekt på uveiten. Etanercept och adalimumab har båda effekt på sakroiliit men hos vuxna är adalimumab förstahandsval. Om möjligt behålls metotrexat då det effektmässigt är en fördel att kombinera. Ibland är det nödvändigt att komplettera med en låg dos prednisolon under flera veckor för att nå kontroll av sjukdomen.



Behandling av systemisk JIA, systemic onset JIA (SoJIA)

Den kliniska bilden kan variera från ett måttligt påverkat barn med febertoppar på kvällarna till ett barn med kraftig allmänpåverkan, serosit, artriter och feber. Diagnosen ställs efter uteslutande av bland annat infektion och malignitet. Ibland förekommer systeminflammation som reaktion på en bakteriell infektion (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) trots adekvat antibiotikabehandling. I detta läge kan en kortare kortisonbehandling ha mycket god effekt. Det kan vara svårt att skilja SIRS från SoJIA, varför det i enstaka fall kan vara bra att inleda med kortison före IL-1-blockad. Idag ses systemisk JIA som en autoinflammatorisk sjukdom, och inte som en autoimmun sjukdom. Preparat som blockerar IL-1 respektive IL-6 har god effekt. Anakinra har bevisad effekt i många fall, och effekten kommer redan inom några dygn. Rekommendationen är att tidigt i förloppet inleda behandling med anakinra. Se publikation av Ringold et al [10]. För farmakokinetik och doser, se [24]. Serosit utgör indikation för omedelbar behandling och tät terapeutisk kontroll. En viss uppdelning av sjukdomens delfenomen kan vara till hjälp i det terapeutiska tänkandet även om såväl kliniska fynd som behandling i verkligheten överlappar varandra. Laborietester är till viss hjälp för att styra behandlingen. Högt antal leukocyter, hög SR, högt CRP, sänkt Hb och trombocytos är tecken på aktiv sjukdom. **Ett högt s-ferritin och sjunkande antal trombocyter ska ge misstanke om utveckling av makrofagaktiverande syndrom, (MAS).** I nya kriterier för MAS har man angivit ett värde över 700 i s-ferritin i kombination med två av följande för diagnos: sjunkande trombocyter, förhöjda triglycerider, lågt fibrinogen och förhöjt ASAT [33]. MAS kan vara ett livshotande tillstånd. Ta kontakt med regionklinik. Om den systemiska fasen övergår i en högaktiv polyartikulär sjukdomsbild kan behandlingen behöva anpassas till detta och behandlas med såväl metotrexat som en eventuell TNF-hämmare.



Behandling av entesit-relaterad artrit (ERA)

Klassifikationen av entesit-relaterad JIA (ERA) tillåter inkludering av patienter med en mycket heterogen klinisk bild. Detta gör att vi inte kan överföra resultat från medicinska studier gjorda på vuxna med ankyloserande spondylit till barn och tonåringar med ERA. Många barn med entesit och artrit har erfarenhetsmässigt hjälp av behandling enligt riktlinjerna för oligoartikulär, respektive polyartikulär JIA. Hos vuxna har man visat att metotrexat har dålig effekt vid axial sjukdom (sakroiliit eller spondylit). Vi vet inte om detta gäller även för barn/tonåringar men rekommendationen är att överväga adalimumab eller etanercept vid röntgenologiskt påvisad sakroiliit. Sakroiliit/spondylit är ovanligt hos barn och bör fastställas med MRT eftersom andra orsaker till ryggsmärta dominerar. Vid en lindrig ERA/sakroiliit hos HLA-B27-positivt barn/tonåring kan man prova sulfasalazin.

COX-hämmare har ofta god effekt vid entesit-relaterad JIA på samma sätt som vid ankyloserande spondylit hos vuxna.

Behandling av juvenil psoriasisartrit

Det finns ingen studie som visar att vi borde använda någon särskild medicinsk regim för barn/tonåringar med psoriasisrelaterad JIA. Erfarenhetsmässigt har dessa barn hjälp av behandling enligt riktlinjerna för oligoartikulär respektive polyartikulär JIA. Den karakteristiska daktyliten engagerar inte bara ledkapseln utan även brosk, benhinna och andra lednära strukturer. Det gör det svårt att få en lika tydlig effekt av lokala steroidinjektioner som vid andra former av JIA.

Metotrexat, adalimumab, etanercept och infliximab har effekt även mot psoriasis.

REFERENSER

1. 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 (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 465-82.
2. Ringold, S., et al., *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(7): p. 1063-72.
3. Dewitt, E.M., et al., *Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(7): p. 1001-1010.
4. Ringold, S., et al., *2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis*. Arthritis Rheumatol, 2019. **71**(6): p. 846-863.
5. Coxib, et al., *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials*. Lancet, 2013. **382**(9894): p. 769-79.

6. Sobel, R.E., et al., *Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the phase 4 registry*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014. **12**: p. 29.
7. van Rossum, M.A., et al., *Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(5): p. 808-16.
8. Ruperto, N., et al., *A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(7): p. 2191-201.
9. Giannini, E.H., et al., *Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial*. *The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(16): p. 1043-9.
10. Ringold, S., et al., *2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications*. *Arthritis and rheumatism*, 2013. **65**(10): p. 2499-512.
11. Bulatovic, M., et al., *High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(7): p. 2007-13.
12. Falvey, S., et al., *Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017. **15**(1): p. 52.
13. Foell, D., et al., *Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2010. **303**(13): p. 1266-73.
14. Gottlieb, B.S., et al., *Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis*. *Pediatrics*, 1997. **100**(6): p. 994-7.
15. Ferrara, G., et al., *Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018. **16**(1): p. 46.
16. Amarilyo, G., et al., *Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials*. *Semin Arthritis Rheum*, 2016. **46**(3): p. 312-318.
17. Moulis, G., et al., *Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database*. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. **53**(10): p. 1864-71.
18. Schneider, C.K., *Biosimilars in rheumatology: the wind of change*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(3): p. 315-8.
19. Ruperto, N., et al., *Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9636): p. 383-91.
20. Lovell, D.J., et al., *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(8): p. 810-20.
21. Ramanan, A.V., et al., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(17): p. 1637-1646.
22. Quartier, P., et al., *A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial)*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(5): p. 747-54.

23. Vastert, S.J., et al., *Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(4): p. 1034-43.
24. Urien, S., et al., *Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes*. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2013. **14**: p. 40.
25. Lovell, D.J., et al., *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(11): p. 763-9.
26. Windschall, D., et al., *Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis*. *Clin Rheumatol*, 2015. **34**(1): p. 61-9.
27. Yokota, S., et al., *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial*. *Lancet*, 2008. **371**(9617): p. 998-1006.
28. De Benedetti, F., et al., *Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(25): p. 2385-95.
29. Brunner, H.I., et al., *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(6): p. 1110-7.
30. Ruperto, N., et al., *Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(4): p. 718-22.
31. Alexeeva, E.I., et al., *Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis*. *Clin Rheumatol*, 2011. **30**(9): p. 1163-72.
32. Ringold, S., et al., *2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(10): p. 2499-512.
33. Ravelli, A., et al., *2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(3): p. 566-76.