



U i T

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Sykdomsaktivitet, medikamentbruk og forekomst av infeksjoner og andre bivirkninger hos barn med barneleddgikt

- en multisenter kohortstudie

Vilde Finne

MED-3950 Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin Kull 2013

Hovedveileder: Ellen Berit Nordal

Biveileder: Nils Thomas Songstad



Forord

Formålet med vår studie var å undersøke kliniske og demografiske karakteristika, analysere sykdomsaktivitet og medikamentbruk, samt undersøke og beskrive forekomst og type bivirkninger og infeksjoner blant barn med JIA i Norge som bruker metotreksat og/eller biologiske legemidler.

I september i 2016 tok jeg kontakt med Ellen Berit Nordal med spørsmål om hun kunne være min veileder, og om hun hadde forslag til prosjekt. Ellen hadde vært veileder for meg på en oppgave tidligere på studiet, og dette samt pediatri-kurset på 4. året på studiet ga mersmak til å skrive masteroppgave innen feltet. Ellen presenterte en problemstilling som omhandlet sikkerhet og effektivitet av medikamenter ved barneleddgikt som jeg syntes var spennende.

Jeg ønsker å rette en stor takk til mine veiledere Ellen Berit Nordal og Nils Thomas Songstad for svært god veiledning i prosessen. Begge innehar stor kunnskap innen barnerevmatologi som har kommet meg til nytte. Ellen har organisert prosjektet og sørget for at jeg har fått lånt data fra den norske databasen fra Pharmachild, og brukt mye tid på å hjelpe meg fra start til slutt. Jeg er spesielt takknemlig for at jeg har hatt tålmodige og tilgjengelige veiledere på mail og telefon gjennom hele prosessen. Jeg vil også takke Marite Rygg og Berit Flatø for samarbeid om data og gode innspill, samt Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn som har bidratt med midler til prosjektet. Tilslutt må jeg takke Torstein Østnor for å ha bistått meg med praktiske ting.

Kolvereid, 2. juni 2018



Vilde Finne

Innhold

Forord.....	I
Innhold	III
Liste over tabeller.....	V
Liste over figurer	V
Sammendrag	VI
Forkortelser	VII
Innledning.....	1
Juvenil idiopatisk artritt.....	1
Etiologi og patofysiologi	1
Symptomer	1
Uveitt.....	2
JIA klassifisering.....	2
Diagnostikk	2
Behandling.....	3
NSAIDs og steroider.....	4
Metotreksat (MTX).....	4
Andre syntetiske DMARDs.....	4
Biologiske legemidler	5
Sykdomsaktivitet og JADAS	6
Bivirkninger ved legemidler ved JIA	6
NSAIDs og steroider.....	6
MTX	6
Biologiske legemidler	7
Immunsuppresjon- og infeksjonstendens	8
Formål.....	9
Materiale og metode.....	11
Materiale	11
Studiedesign	11
Studiepopulasjon.....	11
Metode.....	11
Statistiske metoder	13
Etikk og personvern.....	14
Resultater	15

Demografiske og kliniske karakteristika.....	15
Observasjonstid.....	15
Medikamentbruk.....	16
JIA kategorier.....	16
Biologiske legemidler.....	16
Sykdomsaktivitet.....	17
Bivirkninger.....	17
Forekomst av moderate, alvorlige og svært alvorlige bivirkninger.....	17
Ulike typer bivirkninger.....	18
Svært alvorlige bivirkninger (SAE).....	18
Milde bivirkninger.....	19
Infeksjoner.....	19
Bakterielle infeksjoner.....	20
Varicella.....	20
Svært alvorlige infeksjoner.....	20
Diskusjon.....	22
Hovedfunn.....	22
Styrker og svakheter ved oppgaven.....	22
Kliniske og demografiske karakteristika.....	23
Medikamentbruk.....	24
Sykdomsaktivitet.....	24
Bivirkninger.....	24
Milde bivirkninger.....	26
Infeksjoner.....	26
Konklusjon.....	28
Referanser.....	29
Figurer og tabeller.....	34
Tabeller.....	34
Figurer.....	45
Litteraturevaluering (GRADE).....	47

Liste over tabeller

Tabell 1: JIA kategorier etter International League of Associations for Rheumatology (ILAR) kriterier	34
Tabell 2: Medikamenter barna har brukt gjennom hele observasjonstiden, kliniske og demografiske karakteristika blant barna i studiepopulasjonen	36
Tabell 3: Informasjon om medikamentbruk blant barna som ble fortløpende inkludert i poliklinikk	36
Tabell 4: Sykdomsaktivitet klassifisert etter JAMAR, legens vurdering og JADAS10 (gjennomsnitt eller n (%))	37
Tabell 5: Antall barn med bivirkninger blant barna, N (%)	39
Tabell 6: Barn som opplevde en bivirkning i de tre ulike behandlingsgruppene	39
Tabell 7: Bivirkninger i forhold til observasjonstid	40
Tabell 8: Alle bivirkningene i studiepopulasjonen	41
Tabell 9: De svært alvorlige bivirkningene i studiepopulasjonen	42
Tabell 10: De alvorligste AE og ESI utenom SAE	42
Tabell 11: Infeksjoner i forhold til observasjonstid blant alle barna fra Tromsø og for barna som brukte biologisk legemiddel	43
Tabell 12: Bakterielle infeksjoner blant barna fra Tromsø	43
Tabell 13: Barn som utviklet varicella-infeksjon i studiegruppen	44

Liste over figurer

Figur 1: Flytskjema for barn med JIA som deltar i Pharmachild-studien i Norge og internasjonalt utenom Norge	45
Figur 2: JIA kategorier	46
Figur 3: Fordeling av de hyppigst forekommende komorbide tilstandene blant barna i studiepopulasjonen	46
Figur 4: Medikamentbruk etter JIA-kategori	47
Figur 5: Behandlingsgruppe 1-3 etter senter	47
Figur 6: Fordeling av hvilke typer biologiske legemidler barna hadde brukt	48
Figur 7: Antall biologiske legemidler forsøkt blant barna som hadde brukt biologisk legemiddel	48
Figur 8: Klassifisering av alle 103 bivirkningene etter MedDRA klassifisering	49
Figur 9: Klassifisering av de 63 moderate og alvorlige bivirkningene (AE) etter MedDRA klassifisering	49
Figur 10: Klassifisering av de 50 hendelsene av spesiell interesse (ESI) etter MedDRA klassifisering	50

Sammendrag

Bakgrunn: Juvenil idiopatisk artritt (JIA), på norsk barneleddgikt, er den vanligste revmatiske sykdommen blant barn. Ingen medikamenter har kurativt potensial, men prognosen har blitt betydelig bedret de siste tiårene grunnet utvikling av biologiske legemidler. Disse legemidlene kan potensielt ha alvorlige bivirkninger, deriblant økt sårbarhet for infeksjoner.

Materiale og metode: Data fra den internasjonale kohortstudien Pharmachild ved universitetssykehusene i Tromsø, Trondheim og Oslo i tidsperioden 2010-2017 er analysert i oppgaven. Barn med JIA < 18 år som gjennomgikk behandling med biologiske legemidler, metotreksat, non-steroidale antiinflammatoriske medikamenter (NSAIDs) eller steroidinjeksjoner (IAS) ble inkludert. Studien er en kohortstudie med en prospektiv og retrospektiv del. Data ble registrert på de tre sentrene i Norge ut fra samme protokoll. Vi har sett på kliniske og demografiske data, sykdomsaktivitet, medikamentbruk, infeksjoner og andre bivirkninger hos barn med barneleddgikt i Norge. Barna ble kategorisert i gruppe 1-3 etter medikamentell behandling, og forekomst av bivirkninger og infeksjoner ble sammenlignet i de ulike gruppene.

Resultater: Totalt 332 barn ble inkludert, 108 fra Tromsø, 124 fra Trondheim og 100 fra Oslo. Barna ble fulgt i en median observasjonstid på 7,6 år. Gjennomsnittsalderen ved sykdomsdebut var 5,7 år (SD = 4,2 år). Forskjellen i bruk av sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) inkludert biologiske legemidler på de ulike sentrene var statistisk signifikant ($p < 0,001$). Det var ikke signifikant forskjell i sykdomsaktivitet mellom sentrene ($p = 0,121$). Antallet barn som hadde opplevd bivirkning var 67 (20,2 %). Hos disse var det tilsammen registrert 103 bivirkninger, hvorav 24 infeksjoner. Ni av bivirkningene var svært alvorlige. Den høyeste registrerte forekomsten av bivirkninger og infeksjoner var i Tromsø blant barn som brukte biologiske legemidler hovedsakelig i kombinasjon med andre DMARDs. Her var det 137 bivirkninger og 11,3 svært alvorlige bivirkninger per 1000 pasientår. Forekomsten av infeksjoner var 36 infeksjoner og 6,7 svært alvorlige infeksjoner per 1000 pasientår. Det var signifikant flere bivirkninger ($p < 0,001$) og infeksjoner ($p = 0,011$) blant barna som brukte biologiske legemidler.

Konklusjon: Vi fant signifikant forskjell i bruk av DMARDs inkludert biologiske legemidler, men ingen forskjell i sykdomsaktivitet mellom sentrene. Bivirkninger forekom i liten grad, men barna som brukte biologiske legemidler hovedsakelig i kombinasjon med andre DMARDs hadde flere bivirkninger og infeksjoner sammenlignet med barna som kun ble behandlet med MTX eller NSAIDs/IAS. Biologiske legemidler var generelt trygt og godt tolerert, men noen få av bivirkningene og infeksjonene blant barna som brukte biologiske legemidler var svært alvorlige.

Forkortelser

AE	Moderat/alvorlig bivirkning (moderate/severe Adverse Event)
ANA	Antinukleært antistoff
cJADAS10	Klinisk sykdomsaktivitetsscore (clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score)
CRP	C-reaktivt protein
DMARD	Sykdomsmodifiserende legemidler (disease-modifying antirheumatic drugs)
EBV	Ebstein-Barr virus (mononukleose)
ERA	Entesitt-relatert artritt
ESI	Hendelse av spesiell interesse (Event of Special Interest)
GI	Gastrointestinal
HLA-B27	Human leukocyt antigen B27
IAS	Intraartikulære steroider
IBD	Inflammatorisk tarmsykdom
IL	Interleukin
ILAR	International League against Rheumatism
JADAS10	Sykdomsaktivitetsscore (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)
JAMAR	Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report
JIA	Juvenil idiopatisk artritt
MAS	Makrofag aktiverings syndrom
Mild AE	Mild bivirkning (mild Adverse Event)
MMR	Vaksine mot kuma, meslinger og røde hunder (mumps, measles, rubella)
MTX	Metotreksat
MS	Multipel sklerose
NSAIDs	Non-steroid antiinflammatoriske legemidler
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
RF	Reumatoid faktor antistoff
SAE	Svært alvorlig bivirkning (Serious Adverse Event)
SD	Standardavvik
SR	Sedimentasjonsreaksjon
SLE	Systemisk lupus erythematosus
TNF- α	Tumor nekrose faktor-alfa
VAS	Visuell analog skala
VZ	Varicella zoster (vannkopper)
VZI	Varicella zoster infeksjon

Innledning

Juvenil idiopatisk artritt

Juvenil idiopatisk artritt (JIA), på norsk barneleddgikt, defineres som vedvarende artritt i ett eller flere ledd i mer enn 6 uker, og med debut før fylte 16 år (1). JIA er en kronisk autoimmun sykdom. Det vil si at kroppen angriper eget vev. Først og fremst rammes leddene i kroppen ved at det oppstår en kronisk betennelse i synovialhinnen. Dette kan gi økt væske i leddet, destruksjon av leddbrusk/bein, kontraktur og vekstforstyrrelse (2, 3). Sykdomsforløpet varierer fra symptomfattig monoartritt til langvarig polyartikulær sykdom, og noen får systemiske symptomer (4). Uveitt er den hyppigste ekstra-artikulære manifestasjonen (5). Rundt 140 barn diagnostiseres med JIA i Norge årlig. Sykdommen forekommer dobbelt så hyppig hos jenter som gutter (6).

Etiologi og patofysiologi

JIA er en multifaktoriell autoimmun sykdom (7). Den antas å skyldes en kombinasjon av genetisk disposisjon og eksponering for miljøfaktorer (8). Det ses økt risiko hos individer med forekomst av JIA og andre autoimmune sykdommer i familien (8). JIA er assosiert med enkelte vevstyper, og klarest sammenheng er det med HLAB27 (9). Vevstyper av type non-HLA er også beskrevet. Infeksjoner, antibiotika og vaksinasjoner er forslått som mulige miljøfaktorer ved JIA, men ingen er bekreftet (7). Den autoreaktive immunresponsen involverer T-celler som reagerer mot selvantigener. Denne reaksjonen forårsaker en selvopprettholdende sløyfe med aktivering av både det medfødte og adaptive immunsystemet, som forårsaker skade på eget vev (3).

Mekanismen bak den autoimmune reaksjonen er bare delvis kjent. Sentralt er en forstyrret balanse mellom proinflammatoriske effektor T-celler og antiinflammatoriske regulatoriske T-celler (7). Det finnes økt mengde aktiverte T-celler, og spesielt Th17-celler, i synovialvæsken. Andel regulatoriske T-celler er redusert. Dette fører til en inflammasjon i synovialhinnen i leddene (3). Aktiverte T-celler frigjør proinflammatoriske cytokiner. Proinflammatoriske cytokiner inkluderer TNF- α , IL-1b og IL-6. TNF- α har en kompleks rolle i patogenesen ved at det bidrar til inflammasjonen i leddene, og forhøyede nivåer ses både i serum og i synovialvæsken hos barn med JIA (7). Nivåene ser ut til å korrelere med sykdomsaktiviteten (10). Det er også vist at mengden nøytrofile leukocytter er økt, spesielt ved systemisk JIA. De nøytrofile leukocytene viser økt tendens til produksjon av IL-1b(11, 12). Det har også blitt identifisert at S100, et protein med proinflammatorisk effekt på immuncellene, er oppregulert ved JIA og reflekterer sykdomsaktiviteten (7, 13).

Symptomer

Symptomene på JIA utvikles ofte over tid og kan være diffuse. Debutsymptomene er vanligvis leddhevelse, halting, morgenstivhet og innskrenket bevegelighet i ledd. Andre ledsagende systemiske symptomer kan være slapphet, appetittløshet, feber og utslett (14). De generelle symptomene som

appetittløshet, irritabilitet og slapphet opptrer hyppigere hos de minste barna, mens de eldre barna oftere har stive ledd og smerter. Nedsatt funksjon, smerter og stivhet i kjeveledd og nakke kan også ses (15). Sykdomsbildet varierer etter hvilken type JIA barnet har (2).

Uveitt

Uveitt forekommer hos omlag 10-20 % (16). Uveitt er en inflammasjon i uvea (iris, choroidea og retina). Kronisk asymptomatisk uveitt er den vanligste typen ved JIA, derfor er regelmessig undersøkelse hos øyelege en viktig del av den medisinske oppfølgingen. Akutt symptomatisk uveitt er sjeldnere. Dersom barnet får akutt uveitt er symptomene som oftest rødhet, hodepine, smerter og lysskyhet (5). Mulige komplikasjoner av uveitt er synekier, katarakt, glaukom og maculaødem som alle kan føre til synssvekkelse. Ung alder ved JIA diagnose er den viktigste risikofaktoren for utvikling av uveitt. Andre risikofaktorer er oligoartikulær type, kvinnelig kjønn, HLA-B27 og ANA (16-18).

JIA klassifisering

Sykdomsbildet varierer mellom ulike undergrupper av JIA (2). ILAR (International League Against Rheumatism) har klassifisert JIA i 7 kategorier (1). Tabell 1 viser oversikt over disse JIA kategoriene. Inndelingen i de ulike kategoriene er omdiskutert, og det pågår for tiden et internasjonalt arbeid for å forbedre denne klassifiseringen (19). Geografiske og etniske forskjeller i forekomst av JIA og de ulike undergruppene er påvist (20).

Oligoartritt er den hyppigst forekommende kategorien, og utgjør ca. 50-60 %. Ved oligoartritt er færre enn fem ledd involvert de første 6 månedene av sykdommen, og den deles i persisterende og ekstendert oligoartritt. Ved persisterende oligoartritt er færre enn fem ledd involvert gjennom sykdomsforløpet, mens ved den utvidede formen ekstendert oligoartritt utvikler barnet betennelse i totalt fem eller flere ledd etter de første 6 månedene av sykdommen. Barna med persisterende oligoartritt har den beste prognosen (2). Systemisk type utgjør rundt 5 % og skiller seg fra de andre typene (21). Systemisk JIA karakteriseres ved feber, erytematøst utslett, hepatosplenomegali, generalisert lymfadenopati eller serositt (akkumulering av væske i perikard, pleura eller peritoneum) (21, 22). Polyartritt hvor 5 eller flere ledd er affisert i løpet av de første 6 månedene utgjør 25-45 %, og man skiller mellom revmatoid faktor positiv og negativ artritt. Psoriasisartritt utgjør 5 % og entesitt-relatert artritt (ERA) om lag 10 %. Se tabell 1 for sykdomskarakteristika. Andel udifferensiert artritt varierer, sannsynligvis ut fra hvor grundig klassifisering i de ulike kategoriene gjøres (1, 2).

Diagnostikk

JIA er hovedsakelig en klinisk diagnose. Som tidligere nevnt er JIA definert som vedvarende artritt i ett eller flere ledd i mer enn 6 uker, og med debut før fylte 16 år. Artritt defineres som betennelse i ledd som gir hevelse, varme og/eller smertefull og begrenset bevegelse (1). Andre årsaker skal være

utelukket. Hvis man tar ut leddvæske, tas det prøver for å utelukke aktuelle differensialdiagnoser som bakteriell artritt (24).

Blodprøver er ofte normale. Anemi, trombocytose, leukocytose, samt økt SR og CRP er likevel vanlige funn. Økt CRP og SR er vanligere ved systemisk JIA (14, 23). Immunologiske markører som antinukleært antistoff (ANA), anti-CPP, revmatoid faktor (RF) og HLAB27 er positive hos et mindretall, og er ikke nødvendig for å stille diagnosen. ANA er positiv hos omkring 20-30 %, mens bare ca. 5 % er positiv for RF (3). Positiv HLAB27 er sterkt assosiert med ERA (24, 25). Andelen av barn med JIA som er HLAB27 positive er angitt rundt 25 %, i overkant av 25 % for gutter og i underkant av 25 % for jenter (9, 83).

Billediagnostikk har også en viktig plass i utredningen. Røntgen tas ofte ved debut for å utelukke andre sykdommer. Artrittfunn som er synlige på vanlig skjelettrøntgen kommer ofte sent ved barneleddgikt (3). MR vil bedre detektere synovitt, beinmargsødem og leddvæske, men tas ikke rutinemessig (26). En ulempe er at de yngste barna må ha narkose for å gjennomføre MR-undersøkelser. Bruk av ultralyd øker som følge av at det er en lett tilgjengelig og ikke-invasiv undersøkelse. Ultralyd er hensiktsmessig for å detektere væske, samt at man kan påvise synovitt ved bruk av doppler. Ultralyd brukes også i økende grad blant klinikere.

Ett kriterium for diagnosen er at andre sykdommer skal være utelukket. Ved systemisk artritt vil de viktigste differensialdiagnosene være sepsis, systemisk lupus erythematosus, Kawasaki sykdom og leukemi. Ved oligoartritt er infeksjoner som osteomyelitt, bakteriell artritt eller reaktiv artritt viktige å utelukke. (2, 27). Tidlig diagnose er viktig for å starte behandling og hindre destruksjon av ledd og skade på andre organer som øyet (3).

Behandling

Behandlingsmålene ved JIA er at barnet skal ha minst mulig smerter, ha god leddfunksjon og unngå komplikasjoner som kontrakturer, vekstforstyrrelser og synsproblemer grunnet uveitt (2, 22). Ingen medikamenter for JIA har kurativt potensial, men prognosen er betydelig bedret de siste årene grunnet utvikling av nye effektive biologiske medisiner. Disse gjør klinisk remisjon mulig for en betydelig andel av barna (10).

Den medikamentelle behandlingen av JIA består av symptomlindrende, antiinflammatoriske og sykdomsmodifiserende legemidler (9). Non-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) brukes ved både systemisk artritt, oligo- og polyartritt (2,9). NSAIDs virker til en viss grad antiinflammatorisk og hovedsakelig analgetisk. Kortikosteroider brukes som intraartikulær injeksjon (IAS), og gis ofte som tilleggshandling til NSAIDs. Systemiske kortikosteroider brukes i dag sjeldnere enn før pga. tilgang på alternative medikamenter med mindre bivirkninger. Kortikosteroider virker antiinflammatorisk og bremser sykdomsprosessen med godt dokumentert effekt (2,10).

De sykdomsmodifiserende legemidlene inkluderer metotreksat, andre syntetiske midler og biologiske legemidler. De omtales ofte som DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) (28). Metotreksat (MTX) er det mest brukte immunmodulerende preparatet og brukes når det ikke oppnås tilfredsstillende og rask effekt av NSAIDs og IAS (29-31). Biologiske legemidler er indisert når MTX ikke er tilstrekkelig, dersom det foreligger kontraindikasjon for MTX og er førstevalg ved behov for DMARD ved ERA (14, 29).

NSAIDs og steroider

NSAIDs brukes av de aller fleste barna med JIA. Det brukes først og fremst mot smerter og leddstivhet i kortere perioder ved oppbluss av artrittsymptomer. NSAIDs alene er effektivt bare til få barn, hovedsakelig de med oligoartritt. Ved aktiv artritt har IAS svært god effekt (10). IAS er førstevalg ved oligoartritt. Det er også aktuelt ved polyartikulær artritt med affeksjon av store ledd, eller som supplement til annen behandling (15, 29). Systemiske steroider kan i enkelte tilfeller være hensiktsmessig behandling for en begrenset periode med sykdomsoppbluss, eller som tilleggsbehandling til DMARDs inntil effekten av disse inntreffer. Langvarig behandling er oftest kontraindisert pga. uønskede bivirkninger. Ved systemisk JIA med feber kan kortvarig behandling med systemiske steroider indisert (14, 15).

Metotreksat (MTX)

MTX er hjørnesteinen i langtids sykdomsmodifiserende behandling og er det mest brukte sykdomsmodifiserende legemidlet ved JIA (2, 29). Metotreksat (MTX) er et cytostatikum som virker ved å hemme celledelingen. Det er en syntetisk folsyreanalog som virker antagonistisk til folsyre og dermed hemmer nukleinsyresyntesen som er nødvendig for normal celledeling (28). Ved revmatiske sykdommer brukes MTX i lav dose ukentlig enten peroralt eller som subkutane injeksjoner for å gi antiinflammatorisk effekt (30, 31) Ved lave doser er den cytotoksiske effekten svært liten (28).

MTX gir sykdomsmodifiserende og immunsuppressiv effekt ved å hemme visse betennesceller- og prosesser. Hemming av betennelsesprosesser utøves trolig via økt dannelse av adenosin (28). Effekt kan ventes 4-12 uker etter behandlingsstart. Studier viser at en dose på 10-15 mg MTX/m² er like effektivt som høyere doser, og anses som optimalt med tanke på terapeutisk effekt uten for mye bivirkninger Rundt en tredjedel responderer ikke eller tolerer ikke MTX, og er derfor kandidater for behandling med biologiske legemidler (10, 15).

Andre syntetiske DMARDs

Andre syntetiske DMARDs som hydroxyklorokin, sulfasalazin, leflunomid og cyclosporin brukes noen ganger i behandlingen av JIA (30). I et globalt perspektiv er disse legemidlene fortsatt viktige. De brukes i større grad i land som ikke har like store ressurser som i de vestlige landene. I de nordiske landene kan disse være aktuelle dersom barnet har mild sykdom og er intolerant for MTX. Biologiske legemidler

er heller å foretrekke. Det er imidlertid evidens for at kombinasjonsterapi med hydroxyklorokin og MTX er mer effektivt enn MTX alene ved polyartikulær JIA (30). Leflunomid og sulfasalazin har begge vist effekt, men mindre enn MTX (32). Cyclosporin kan være hensiktsmessig for feber-kontroll og for å redusere bruken av kortikosteroider ved systemisk artritt, og det er spesielt effektivt for pasienter som har utviklet makrofag aktiverings syndrom (MAS). En ulempe er bivirkningene forbundet med cyclosporin, spesielt nyrepåvirkning (33).

Biologiske legemidler

Økt kunnskap om immunologiske mekanismer ved JIA de siste tiårene har ført til utvikling av biologiske legemidler. Disse biologiske legemidlene bedrer prognosen og gjør klinisk remisjon mulig (10, 34). Biologiske legemidler er en gruppe legemidler som hemmer den over-aktive immunresponsen ved autoimmune sykdommer (10). De kliniske manifestasjonene ved JIA er blant annet relatert til effekten av proinflammatoriske cytokiner som frigjøres fra aktiverte T-celler (7). Biologiske legemidler virker selektivt på inflammasjonsprosessen ved å inhibere spesifikke proinflammatorisk cytokiner, eller påvirker overflatemolekyler på B- og T-celler. De demper betennelsen og hindrer skade av leddene. Leddene bevarer dermed struktur og funksjon i større grad (7, 35)

Biologiske legemidler som er aktuelle ved JIA (35, 36):

- Etanercept, infliximab, adalimumab, certilizumab og golimumab er TNF- α hemmere
- Anakinra og canakinumab hemmer interleukin-1 β (IL-1 β)
- Tocilizumab hemmer interleukin-6 (IL-6)
- Abatacept forstyrrer T-celleaktivering ved å hemme CD28 kostimulatorisk signal
- Rituximab reduserer antallet B-celler ved at spesifikk binding til et antigen (CD20) på B-cellen resulterer i apoptose

Anti-TNF- α terapi har vist seg å være effektivt hos barn som ikke responderer på mer tradisjonell terapi som MTX (29, 34, 37). Etanercept og adalimumab er godkjent for bruk hos barn med JIA i Norge og er førstevalg ved polyartikulær JIA med behov for biologisk behandling (38, 39). Infliximab er indisert dersom barnet ikke har fått tilstrekkelig effekt av etanercept eller adalimumab. Infliximab er ikke registrert for bruk ved JIA, men for inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Infliximab og adalimumab har i motsetning til etanercept dokumentert effekt ved uveitt (15). Golimumab har nylig blitt godkjent ved polyartikulær JIA og ser ut til å ha lovende effekt ved samtidig refraktær uveitt (40, 41)

Abatacept er et effektivt legemiddel ved polyartikulær JIA. Abatacept brukes noen ganger i kombinasjon med MTX for de som ikke responderer på MTX og TNF-alfa blokkade, eller som er intolerante for disse legemidlene (42, 43). Rituximab er særlig brukt ved polyartikulær JIA med positiv RF. Systemisk juvenil artritt skiller seg fra de andre kategoriene fordi det er spesielt assosiert med de

proinflammatoriske cytokinene IL-1 og IL-6 (44). En del barn med systemisk JIA har derfor god effekt av behandling med anakinra, canakinumab eller tocilizumab (45-47).

Sykdomsaktivitet og JADAS

Det finnes flere ulike måter å klassifisere sykdomsaktivitet ved JIA på (48, 49). JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) er et verktøy som brukes for å vurdere sykdomsaktiviteten. JADAS brukes for å vurdere respons på behandling og er et viktig verktøy for å velge riktig behandlingsnivå. JADAS er basert på barnets subjektive opplevelse av sykdommens påvirkning av allment velbefinnende angitt i VAS-skala fra 0-10, antall ledd med aktiv artritt, legens evaluering av sykdomsaktivitet angitt i VAS-skala fra 0-10 og SR (49, 50). cJADAS10 består av de samme variablene med unntak av SR. Antall aktive ledd vurderes i 71, 27 eller 10 ledd og gir respektivt JADAS-71, JADAS-27 og JADAS-10. SR kan erstattes med CRP (51).

Informasjon om barnets opplevelse av leddsmerter innhentes fra JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report). JAMAR er et validert skjema for selvrapportert helse som brukes til å vurdere sykdomsstatus (52). Barnet eller barnets forelder blir spurt om å fylle ut JAMAR ved besøk i poliklinikk. I tillegg til opplevelse av leddsmerter omhandler JAMAR også trivsel, funksjon, livskvalitet, ekstra-artikulære manifestasjoner, legemiddelbivirkninger og hvor fornøyd barnet/foreldrene er med sykdomstilstanden slik den er (53). Inaktiv sykdomstilstand foreligger i henhold til Wallace kriteriene utarbeidet av Wallace et. al 2011 når følgende kriterier er oppfylt: ingen ledd med aktiv artritt, ingen systemiske manifestasjoner, ingen aktiv uveitt, normal SR eller CRP, samt at legens vurdering av sykdomsaktivitet indikerer ingen sykdomsaktivitet (48).

Bivirkninger ved legemidler ved JIA

NSAIDs og steroider

Bivirkningene av NSAIDs er først og fremst gastrointestinale. De vanligste er diarree, obstipasjon, kvalme, GI-blødning og magesår (54). Alvorlige bivirkninger som gastritt og GI-perforasjon er svært sjeldne, og barn ser ut til å tolerere NSAIDs bedre enn voksne (29). Det er også få bivirkninger ved lokal injeksjon av steroider. Den hyppigste er hudatrofi i innstikksområdet (30). Infeksiøs artritt og nekrose av caput femoris er beskrevet, men svært sjeldent (15, 29). Systemiske steroider har også relativt lite bivirkninger ved kort-tids bruk. Bruk av høye doser systemiske glukokortikoider over lengre tid er forbundet med bivirkninger som vekstretardasjon, osteoporose og metabolske bivirkninger som kan føre til Cushing syndrom (29).

MTX

MTX er et gammelt medikament som er velprøvd og regnes som trygt over tid. De hyppigst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale som kvalme og oppkast, samt levertoksitet (29, 55) Forbigående forhøyede levertransaminaser er rapportert hos 10-20 % (56). Tilskudd av folsyretabletter kan

reduere bivirkningene (57). Sykdomsfølelse, fatigue, feber og svimmelhet forekommer også. Benmargshemming og medfølgende leukopeni eller trombocytopeni er ikke uvanlige bivirkninger selv ved lave doser metotreksat (28). Dette gir nedsatt motstandskraft mot infeksjoner, spesielt virusinfeksjoner som eksempelvis varicella zoster eller herpes simplex (58). Noen få langtidsstudier antyder en assosiasjon til økt kreftforekomst (59).

Biologiske legemidler

Biologiske legemidler er forholdsvis nye på markedet og konsekvensene ved langtidsbruk er derfor ikke fullstendig kartlagt. Nyten av medisinene kontra risiko for bivirkninger som infeksjoner vurderes derfor nøye (46). Så langt har biologiske legemidler vist seg å være godt tolerert (29, 46, 60-62). Vanlige bivirkninger ved bruk av biologiske legemidler er lokal irritasjon på injeksjonsstedet og hodepine (10, 36). Biologiske legemidler virker som nevnt antagonistisk mot cytokiner eller reseptorer på immunceller i immunforsvaret. Det kan derfor tenkes at langtidsbruk affiserer kvaliteten på immunsystemet og fører til defekt forsvarsmekanisme og økt infeksjonstendens (36). Det er mistanke om at mulige bivirkninger på lang sikt kan være økt disposisjon for autoimmune sykdommer som inflammatorisk tarmsykdom, sykdommer i sentralnervesystemet som eksempelvis demyeliniserende sykdom, malignitet, infertilitet, opportunistiske infeksjoner og MAS (36, 60, 62, 63).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er definert som en bivirkning som oppstår innen en time etter fullført infusjon. Reaksjoner ved infusjon av biologiske legemidler oppstår forholdsvis sjelden (64). De hyppigste reaksjonene er hodepine, hoste, oppkast og feber. Alvorligere reaksjoner som anafylaktisk sjokk kan også forekomme (10, 65). Det har vist seg å være økt hyppighet av infusjons-relaterte reaksjon for infliximab sammenlignet med andre biologiske legemidler (29, 34). I tillegg kan immunsystemet oppfatte det biologiske legemidlet som et antigen og produsere antistoffer, som fører til at legemidlet inaktiveres (36, 66). Samtidig bruk av MTX ser ut til å redusere risikoen for dette (66).

Autoimmune- og demyeliniserende sykdommer

Behandling med biologiske legemidler har blitt assosiert med økt risiko for å utvikle autoimmune sykdommer som inflammatorisk tarmsykdom (IBD), systemisk lupus erythematosus (SLE) og multippel sklerose (MS) (67). Noen studier har vist økt forekomst av IBD blant barn som bruker biologiske legemidler, og det har blitt spekulert i om TNF-alfa hemmere kan aktivere en subklinisk IBD (62, 68-70). IBD er forbundet spondyloartropatier, og det er tenkelig at barn med entesittrelatert leddgikt uansett er mer utsatt for å utvikle dette. En potensiell link mellom biologiske legemidler og demyeliniserende sykdommer som MS har også blitt foreslått, men det finnes ingen dokumentasjon for dette (10, 71).

Nevropsykiatriske manifestasjoner

Nevropsykiatriske symptomer har vært rapportert i noen studier (37, 61). Eksempler på nevropsykiatriske symptomer er angst, depresjon, adferds- og personlighetsendringer. Nevropsykiatriske symptomer forekom hos ca. 3 % blant barn som brukte etanercept i en studie som omfattet rundt 1000 barn (61). Det kan være vanskelig å skille mellom medisinen og en psykisk grunnlidelse eller psykiske reaksjoner på belastningen ved å ha en kronisk sykdom som årsak til de nevropsykiatriske symptomer. I tillegg har andre medisiner som MTX også vist å kunne gi psykiske bivirkninger (72).

Malignitet

Det spekuleres i om biologisk behandling kan øke risikoen for kreft (10, 73). Det ble i 2010 publisert en alarmerende studie som rapporterte flere tilfeller av malignitet blant barn som ble behandlet med biologiske legemidler, spesielt lymfom (73). Per dags dato er det ingen klar evidens for økt insidens av malignitet blant barn som bruker biologiske legemidler (59, 74, 75). Risikoen for malignitet har vist seg å være noe høyere blant barn med JIA sammenlignet med den generelle populasjonen (59, 76).

Makrofag aktiverings syndrom (MAS)

Omtrent 5-8 % barn med systemisk JIA utvikler MAS, som er en potensielt livstruende komplikasjon (3, 7). MAS er karakterisert ved en ukontrollert og dysfunksjonell immunreaksjon med overaktivering av T-celler som fører til hypersekresjon av proinflammatoriske cytokiner. Dette fører til feber, koagulopati, pancytopeni, hepatosplenomegali og nevrologiske symptomer (77, 78). Det er beskrevet økt hyppighet av MAS hos pasienter som behandles med IL-1 eller IL-6 hemmende legemidler, men det er ikke klart om dette kan være en bivirkning eller skyldes grunnsykdommen (10, 44, 78).

Immunsuppresjon- og infeksjonstendens

Både steroider, MTX og biologiske legemidler kan føre til suppresjon av immunsystemet. Biologiske legemidler hemmer som nevnt komponenter i immunsystemet. Det er ikke bare immunsystemets angrep på eget vev som undertrykkes, men også hensiktsmessige immunreaksjoner mot infeksjøse mikroorganismer. Dette fører til at barn som bruker biologiske legemidler er mer disponerte for infeksjoner og regnes som immunsupprimerte (36, 79). Infeksjonene kan utvikles raskere og bli mer alvorlige.

Immunologiske konsekvenser ved bruk av biologiske legemidler kan være bakterielle og virale infeksjoner, sepsis, invasive soppinfeksjoner, oppblussing av latent tuberkulose eller vaksinerespons. Immunsupprimerte er også mer disponert for opportunistiske infeksjoner, det vil si mikroorganismer som ikke gir sykdom dersom immunforsvaret er intakt. Eksempler på opportunistiske infeksjoner er

tuberkulose, herpes zoster og soppinfeksjoner som aspergillus. Den hyppigste opportunistiske infeksjonen ved JIA er herpes zoster (36, 80).

Noen studier har vist at barn som behandles med biologiske legemidler har økt risiko for infeksjoner sammenlignet med barn som bare behandles med MTX (36, 79-82). Luftveisinfeksjoner er den vanligste typen infeksjon (36, 82). Det er forskjeller i disposisjon for infeksjoner mellom de ulike medikamentene, og samtidig bruk av MTX ser ut til å øke infeksjonsraten (83). Infeksjoner er oftere rapportert hos barn enn voksne (36). Det finnes også studier som ikke viser noen signifikant økning i insidens sammenlignet med friske barn (37).

Før oppstart med biologiske legemidler bør immunstatus for varicella, samt vaksinasjonsstatus for MMR undersøkes. Dersom barnet utvikler en alvorlig infeksjon skal det tas det pause fra den immunsupprimerende behandlingen (15). Eksempler på alvorlige infeksjoner er antibiotikakrevende bakterielle infeksjoner, mononukleose, varicella- eller herpes zoster infeksjon. Den inhiberende virkningen de biologiske legemidler har på immunsystemet kan gjøre at infeksjoner ikke blir detektert i startfasen. Dette skyldes at den normale immunologiske akuttfasereaksjonen, som gir feber og stigning i CRP, nedtones (29).

Varicella

Barn med JIA som bruker immunsupprimerende legemidler som MTX og biologiske legemidler disponert for å få et alvorlig forløp ved primær varicella zoster infeksjon (VZI) (84). For friske personer gir VZI som regel mild sykdom med kløende utslett som utvikler seg til vesikler og feber. Immunsupprimerte kan i verste fall få komplikasjoner som pneumoni, encefalitt eller Guillain-Barrès syndrom som potensielt kan være dødelig (85). Før oppstart med MTX eller biologiske legemidler gis vaksine dersom barnet er ikke-immunt, for å hindre komplikasjoner, hospitalisering og behov for behandling med acyclovir (86). Vaksinasjonen følges opp med ytterligere en vaksinedose og deretter måling av antistoffer for å sjekke om barnet har blitt VZ seropositivt (87).

Formål

Formålet med studien kan beskrives ved tre delmål:

I. Kliniske og demografiske karakteristika

Beskrive kohorten med hensyn på kjønn, tid fra symptomdebut til diagnose, alder ved diagnose, sykdomsvarighet og alder ved inklusjon, JIA kategori, komorbiditet, uveitt og HLA-B27 status ved deskriptiv statistikk.

II. Medikamentbruk og sykdomsaktivitet

Analysere medikamentbruk med fokus på forskjeller mellom sentrene og ulike JIA kategorier. Analysere sykdomsaktivitet ved JAMAR, legens undersøkelse, laboratorieprøver og JADAS. Vurdere forskjeller mellom de ulike sentrene.

III. Bivirkninger og infeksjoner

Undersøke og beskrive forekomst og type bivirkninger og infeksjoner blant barn med JIA i Norge som bruker metotreksat og/eller biologiske legemidler, samt analysere frekvensen av bivirkninger og infeksjoner i studiepopulasjonen.

Materiale og metode

Materiale

Oppgaven er basert på et datamateriale fra Tromsø, Trondheim og Oslo som del av Pharmachild, en internasjonal multisenterstudie. Pharmachild er et internasjonalt farmakovigilansprosjekt som monitorerer bivirkninger for de ulike biologiske medikamentene som brukes ved JIA. Pharmachild er et europeisk samarbeid og hovedstudien er støttet av EU-midler (FP7, EU sitt 7. rammeprogram). Delstudien i Norge har fått økonomisk støtte til lønnsmidler fra «Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn». Prosjektet gjennomføres i over 60 land ved 550 sykehus som deltar i Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation (PRINTO). Målsetningen i Pharmachild er å undersøke om biologiske legemidler og metotreksat er effektivt og sikkert hos barn på lang sikt. Det er kun moderate og alvorlige bivirkninger (AE), svært alvorlige bivirkninger (SAE) eller hendelser av spesiell interesse (ESI) som registreres i Pharmachild.

Studiedesign

Studien er en kohortstudie med en retrospektiv og prospektiv del. Den retrospektive delen omfattet innsamling av retrospektive data fra journalen for barn som allerede var under behandling. Den prospektive delen inkluderte barn som startet med behandling, i tillegg til oppfølgingsdata fra pasientene i den retrospektive kohorten som fortsatt var under behandling. Ved besøkene i poliklinikk ble barnet og/eller foreldre spurt om barnet hadde hatt noen bivirkninger eller infeksjoner siden sist konsultasjon.

Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen besto av 332 barn med JIA fra universitetssykehusene i Tromsø, Trondheim og Oslo. Barna ble kategorisert i 3 ulike grupper etter hvilke medikamenter de ble behandlet med:

1. Behandlet med biologiske legemidler +/- MTX (og andre DMARDs som cyclosporin, hydroxyklorokin, leflunomid)
2. Behandlet med MTX alene (og andre DMARDs som cyclosporin, hydroxyklorokin, leflunomid, og aldri biologiske legemidler)
3. Behandlet kun med NSAIDs og/eller IAS (og aldri DMARDs inkludert biologiske medikamenter)

Metode

Kliniske og demografiske karakteristika, medikamentbruk, sykdomsaktivitet, bivirkninger og infeksjoner ble registrert ved 3 sykehus i Norge ut fra samme protokoll. For retrospektive data og i noen tilfeller for prospektiv observasjonsperiode er barnas journal undersøkt for utfyllende opplysninger om bivirkninger og forløp.

Kliniske og demografiske karakteristika

Av kliniske og demografiske karakteristika fra studiepopulasjonen analyseres variabler som kjønn, tid fra symptomdebut til diagnose, alder ved diagnose, JIA kategori, komorbiditet, uveitt og HLA-B27. Informasjon om disse variablene er beskrevet med hensyn på ulikheter mellom de ulike sentrene og totalt i studiegruppen.

Observasjonstid

Prospektiv observasjonstid (pasient-år) ble kalkulert fra det første polikliniske besøket hvor barnet ble inkludert i studien til det siste besøket i poliklinikk som ble registrert før august i 2017. Retrospektiv observasjonstid ble beregnet fra diagnosedato til det første studiebesøket i poliklinikk.

Medikamentbruk

Medikamentbruk er analysert blant barna som ble fortløpende inkludert i studien. Det ble beskrevet antall barn som har blitt behandlet med biologiske legemidler, MTX og NSAIDs/IAS og dermed om de er kategorisert i gruppe 1, 2 eller 3. Bruk av andre syntetiske DMARDs, systemiske steroider og IAS er også registrert. IAS var ikke obligatorisk å registrere. Medikamentbruk vil bli nærmere beskrevet med hensyn på forskjell mellom de tre sentrene, samt etter JIA kategori. Videre er det analysert hvilke biologiske legemidler barna har brukt og hvor mange biologiske legemidler de har forsøkt.

Sykdomsaktivitet

Vi har brukt barnas/foresattes egen vurdering av sykdommen (JAMAR), legens undersøkelse/vurdering, CRP/SR og cJADAS10/JADAS10 som mål på sykdomsaktiviteten. JADAS er et anerkjent mål på sykdomsaktivitet ved JIA. I analysene om akseptabel- og ikke akseptabel sykdomsaktivitet blir spørsmål 16 i JAMAR brukt: «Når du tenker på hvordan sykdommen påvirker deg, ville du vært fornøyd om sykdommen ikke forandret seg i de neste månedene?». For barna som manglet CRP eller SR ble cJADAS10 beregnet i stedet for JADAS10. Vi har brukt karakteristika ved inklusjon til å analysere sykdomsaktivitet, fordi variablene som omhandler sykdomsaktivitet var registrert ved alle tre sentra da barna ble inkludert i studien i perioden 2012-2016. Variablene som omhandler sykdomsaktivitet var ufullstendig registrert ved siste studiebesøk.

Bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert ut i fra MedDRA versjon 18.0. MedDRA er en internasjonal ordbok for medisinsk terminologi. Den er systematisk organisert etter organsystem, og er videre inndelt i ulike nivåer etter medisinsk tilstand eller diagnose. Primært utkom var forekomst av bivirkninger i de tre behandlingsgruppene. Bivirkninger ble klassifisert i moderate/alvorlige bivirkninger (AEs), svært alvorlige bivirkninger (SAEs) og hendelser av spesiell interesse (ESI).

Moderate/alvorlige AEs ble definert som ubehag som fører til reduksjon av eller manglende evne til å utføre normal daglig aktivitet. SAE ble definert som en hendelse som var fatal eller livstruende, førte til persisterende uførhet eller krevde langvarig hospitalisering. ESI er hendelser eller bivirkninger man overvåker ekstra nøye for barna som bruker biologiske legemidler. Eksempler på ESI er immunmedierte sykdommer, graviditet, infeksjoner som førte til hospitalisering eller langvarig antibiotikabehandling, malignitet eller død. Hendelser klassifisert som ESI behøver ikke å oppfylle kriteriet om alvorlighet som AEs.

Forekomst av bivirkninger ble undersøkt, samt at det ble analysert forskjeller i de ulike behandlingsgruppene. Bivirkningene blir omtalt med fokus på de svært alvorlige bivirkningene. Frekvensen av bivirkninger i hele studiepopulasjonen ble analysert, og oppgis i tillegg separat for Tromsømaterialiet på bakgrunn av at det var mest fokus på å registrere bivirkninger ved dette sentret. Milde bivirkninger ble ekskludert fra analysene om bivirkninger og omtales separat.

Infeksjoner

Infeksjoner er kun systematisk registrert i Tromsømaterialiet, og forekomst av infeksjoner er derfor kun analysert for barna i Tromsø-kohorten. På bakgrunn av dette oppgis observasjonstiden for Tromsø-kohorten separat. I likhet med bivirkninger er det undersøkt hyppighet av infeksjoner og sammenlignet i de ulike behandlingsgruppene. Her er alle infeksjoner inkludert, både de som ble rapportert behandlet av primærlege og de som krevde hospitalisering. Bakterielle infeksjoner og tilfeller av varicella-infeksjon (VZI) omtales separat. Noen av infeksjonene var svært alvorlige, og disse er grundigere omtalt. Andre virale infeksjoner enn VZI er ikke registrert systematisk. De som likevel ble registrert har vi valgt å beskrive summarisk i omtalen av infeksjoner, og inkludere i frekvensanalysene i de ulike behandlingsgruppene. De blir ikke nærmere omtalt.

[Statistiske metoder](#)

Deskriptiv statistikk ble hovedsakelig brukt analysearbeidet. Forekomst av bivirkninger (AE og ESI) ble sammenlignet i de ulike behandlingsgruppene 1-3 og sykdomsaktivitet ble analysert ved hjelp av relevante parametriske og ikke-parametriske statistiske analyser avhengig av egenskaper og grad av normalfordeling for de ulike variablene. Sykdomsaktivitet ble analysert med kjiqvadrattest for kategoriske variabler og Kruskal-Wallis test for ikke-normalfordelte numeriske variabler. For bivirkninger ble kjiqvadrat test og Fisher exact test brukt for kategoriske variabler, og students t-test for normalfordelte gjennomsnittsverdier. Deskriptiv statistikk og analyser ble utført ved Excel og STATA versjon 15. P-verdier < 0,05 ble ansett som signifikant. Tabeller og figurer er fremstilt i Word og Excel.

Etikk og personvern

Data ble eksportert avidentifisert fra Pharmachild databasene på de tre Universitetssykehusene og ble samlet i en felles datafil på UNN. Prosjektet er godkjent av personvernombud UNN og Regional etisk Komite (REK). REK nr. 2012/568. Skriftlig informert samtykke fra ungdom selv for deltakere ≥ 16 år eller foresatte for deltakere ≤ 16 år ble innhentet.

Resultater

Demografiske og kliniske karakteristika

Internasjonalt per 22.08.2017 er 7817 barn inkludert i Pharmachild. I den norske kohorten per 22.08.2017 foreligger kliniske data på 332 barn. Det ble rekruttert 108 barn fra Tromsø, 100 fra Oslo og 124 fra Trondheim. Av de 332 barna var 300 barn, hhv. 100 fra hvert senter, barn som møtte til poliklinisk konsultasjon og ble inkludert fortløpende. Tabell 2 viser medikamentbruk, kliniske og demografiske karakteristika blant alle de 332 deltakende barna. Alderen ved debut av barneleddgikt varierte fra 6 måneder til 15 år og var gjennomsnittlig 5,7 år (SD = 4,2 år). Det var signifikant forskjell i sykdomsvarighet og ikke signifikant forskjell i alder ved inklusjon mellom sentrene ($p = 0,008$ og $p = 0,633$, Kruskal-Wallis test). Av 314 barn som var undersøkt for HLA-B27 vevstype, var 110 (33 %) positive. Blant guttene var 44 (42 %) positive, mens 66 (29 %) av jentene var positive. Forskjellen i HLA-B27 status i forhold til kjønn var statistisk signifikant ($p = 0,035$, kjikvadrattest). Forskjellen i uveitt mellom de ulike sentrene var ikke signifikant ($p = 0,290$, kjikvadrattest).

Figur 2 viser JIA kategoriene ved studieregistrering blant barna i studiepopulasjonen. De vanligste JIA kategoriene var persisterende oligoartritt, polyartikulær artritt med negativ RF, udifferensiert artritt og ERA. Totalt 138 barn (41 %) hadde oligoartritt. Persisterende oligoartritt ble funnet hos 89 barn (27 %), mens 49 (14 %) hadde ekstendert oligoartritt. I Trondheim var det rekruttert 57 barn med oligoartritt, 41 (72 %) av disse hadde persisterende oligoartritt. Det var 40 barn med oligoartritt fra Tromsø, hvorav 19 (47 %) hadde persisterende, mens det i Oslo var 41 barn med oligoartritt hvorav 29 (70 %) hadde persisterende. Det var ikke signifikant forskjell i antall barn oligoartritt og senter ($p = 0,384$, kjikvadrattest). Det var derimot signifikant forskjell i antall barn med persisterende oligoartritt og senter ($p = 0,025$, kjikvadrattest). Det var signifikant forskjell mellom JIA kategori og kjønn ($p = 0,003$, Fishers exact test).

Figur 3 viser fordeling av de hyppigst forekommende komorbide tilstandene. Av de 332 barna hadde 70 (21 %) en komorbid tilstand. De to mest frekvente var atopisk eksem og astma. Andelen barn med astma var 19 (6 %), og andelen barn med atopisk eksem var 11 (3 %). Av andre autoimmune sykdommer hadde ett barn inflammatorisk tarmsykdom, to hadde diabetes mellitus og ett barn autoimmun hemolytisk anemi.

Observasjonstid

Total observasjonstid for de 332 inkluderte barna var 2643 pasientår. Prospektiv observasjonstid var 606 pasientår og retrospektiv observasjonstid var 2037 pasientår. Gjennomsnittlig observasjonstid per barn var 7,9 år (SD=4,1) og median observasjonstid var 7,7 år. Total observasjonstid for de 183 barna som brukte biologiske legemidler var 1548 pasientår. Gjennomsnittlig observasjonstid blant disse var 8,3 år (SD=4,1).

Total observasjonstid blant de 108 barna fra Tromsø var 965 pasientår. Prospektiv observasjonstid var 251 pasientår og retrospektiv observasjonstid var 714 pasientår. Gjennomsnittlig observasjonstid per barn var 8,9 år (SD=4,0). Total observasjonstid blant de 48 barna som brukte biologiske legemidler i Tromsø var 444 pasientår. Gjennomsnittlig observasjonstid blant denne gruppen var 9,2 år (SD=4,2).

Medikamentbruk

Tabell 3 viser medikamentbruk for de ulike sentrene. Totalt i studiegruppen var 153 (51 %) av de 300 barna behandlet med et biologisk legemiddel. Det var signifikant forskjell i bruk av DMARDs inkludert biologiske medikamenter mellom de tre sentrene ($p < 0,001$ for MTX og $p < 0,001$ for biologiske legemidler, kjiqvadrattest). Figur 5 viser fordelingen av barn i de tre behandlingsgruppene etter senter. Totalt ble 153 barn (51 %) kategorisert i gruppe 1, 103 barn (34 %) i gruppe 2 og 44 barn (15 %) i gruppe 3. Det var totalt fire pasienter som ikke var behandlet med medikamenter. De ble inkludert i gruppe 3.

Det var 14 barn som hadde brukt andre syntetiske DMARDs enn MTX. Sju barn hadde blitt behandlet med hydroxyklorokin, seks barn med cyclosporin og ett barn med leflunomid. Av disse hadde 13 også blitt behandlet med et biologisk legemiddel, mens ett barn ble behandlet med MTX og hydroxyklorokin. Av barna i Oslo hadde 99 (99 %) brukt NSAIDs, mens 98 (98 %) av barna i Trondheim og Tromsø hadde brukt NSAIDs. I Tromsø hadde 91 (91 %) blitt behandlet med IAS og Trondheim var andelen 86 (86 %). I Oslo ble IAS registrert på 37 (37 %) barn. Det var totalt 81 barn som hadde blitt behandlet med systemiske steroider, hhv. 29 i Tromsø, 22 i Oslo og 30 i Trondheim. Av disse hadde 54 (66 %) brukt systemiske steroider ≥ 3 måneder gjennom hele sykdomsforløpet.

JIA kategorier

Forskjell i medikamentbruk blant barna i de ulike JIA kategoriene er vist i figur 4. Det var signifikant forskjell i bruk av DMARDs mellom de ulike JIA kategoriene ($p < 0,001$ for biologiske legemidler og $p = 0,001$ for MTX, kjiqvadrattest).

Biologiske legemidler

Figur 6 viser hvilke typer biologiske legemidler barna hadde brukt. Av de 153 barna som ble behandlet med et biologisk legemiddel hadde 107 (71 %) brukt etanercept. TNF- α hemmerne adalimumab og infliximab hadde blitt brukt av hhv. 42 (28 %) og 41 (27 %). Abatacept hadde blitt brukt av 7 (4,6 %) barn, hvorav tre hadde polyartikulær JIA. Tre barn hadde brukt golimumab. Alle tre ble fulgt opp av samme senter. Ingen barn i studiepopulasjonen hadde brukt canakinumab, mens 7 (4,6 %) pasienter hadde brukt anakinra og 7 (4,6 %) hadde brukt tocilizumab.

Figur 7 viser hvor mange ulike biologiske legemidler barna hadde blitt behandlet med. Av de 153 barna som hadde brukt et biologisk legemiddel hadde 46 barn forsøkt flere enn ett biologisk legemiddel. Det var 27 barn som hadde forsøkt to biologiske legemidler, mens det var 19 barn som hadde forsøkt tre

til fem biologiske legemidler. Det var to pasienter som har forsøkt fem ulike biologiske legemidler. De to pasientene hadde hhv. oligo- og polyartitt og hadde forsøkt de ulike legemidlene i perioder over seks til åtte år.

Sykdomsaktivitet

Informasjon om sykdomsaktivitet og antall barn med registrerte variabler ved inklusjon i studien på de ulike sentrene finnes i tabell 4. Det var ikke signifikant forskjell i antall barn som anga akseptable symptomer på de tre sentrene ($p = 0,160$). Det var ikke signifikant forskjell mellom senter og sykdomsaktiviteten barnet selv rapporterte i JAMAR, ($p = 0,510$, kjikvadrattest). Det var ikke signifikant forskjell i barnets VAS-verdi for smerter eller sykdomsaktivitet mellom sentrene ($p = 0,254$ og $p = 0,330$, Kruskal-Wallis test).

Legens vurdering av sykdomsaktivitet viste at 121 (40,2 %) av barna totalt i studiegruppen hadde inaktiv sykdom etter Wallace kriteriene. Det var ikke signifikant forskjell i antall aktive ledd mellom de tre sentrene ($p = 0,956$, Kruskal-Wallis test) eller i legens vurdering av sykdomsaktivitet i VAS ($p = 0,121$, Kruskal-Wallis test). Det var signifikant forskjell mellom sentrene i CRP- og SR-verdi ($p < 0,001$ for CRP og $p = 0,041$ for SR). Det var ikke signifikant forskjell mellom sentrene for JADAS10 verdi ($p = 0,333$, Kruskal-Wallis test).

Bivirkninger

Forekomst av moderate, alvorlige og svært alvorlige bivirkninger

Tabell 5 viser en oversikt over deltakere med bivirkninger og antallet bivirkninger. Antall barn som hadde opplevd én eller flere bivirkninger var 67 (20,2 %). Antall barn med bivirkning klassifisert som ESI var 32 (9,6 %) og antall barn med bivirkning klassifisert som AE var 50 (15,1 %). Noen barn hadde opplevd flere bivirkninger, slik at antallet ESI totalt var 40 og antallet AE var 63. Av disse var 54 moderate/alvorlige bivirkninger (AE), mens ni var klassifisert som svært alvorlige bivirkninger (SAE). Tilsammen var det altså 103 rapporterte bivirkninger blant 67 barn.

Tabell 6 viser bivirkningene blant barna i de ulike behandlingsgruppene. Av de 67 barna som hadde opplevd en bivirkning var 52 (77,6 %) i gruppe 1 og 15 (22,4 %) i gruppe 2. Det ble ikke rapportert noen bivirkninger blant barna i gruppe 3. Det var signifikant forskjell i bivirkninger mellom behandlingsgruppe 1-3 ($p < 0,001$, Fisher exact test). Det var signifikant forskjell i forekomst av både AE og ESI mellom de tre behandlingsgruppene ($p < 0,001$ for AE og $p = 0,005$ for ESI, Fisher exact test). Det var signifikant økt risiko for å utvikle bivirkning ved lavere alder ved JIA debut ($p = 0,005$, t-test).

Det var signifikant forskjell i bivirkninger blant barna på de ulike sentrene ($p < 0,001$, Fishers exact test). Det var rapportert flest bivirkninger i Tromsø og færrest i Trondheim. Det var ingen signifikant forskjell mellom registrerte SAE mellom de ulike sentrene ($p = 0,826$, Fishers exact test). Blant de ni SAE var

fem registrert i Tromsø, to i Oslo og to i Trondheim. Tre av de fem SAE registrert i Tromsø var infeksjoner.

Tabell 7 viser bivirkninger i forhold til observasjonstid for de 332 barna totalt, samt de 108 barna i Tromsø. Totalt i studiegruppen var det 38 bivirkninger per 1000 pasientår og 3,4 SAE per 1000 pasientår. Blant barna som brukte biologiske legemidler med eller uten tilleggsmedisinering med andre DMARDs var det 40 bivirkninger og 5,8 SAE per 1000 pasientår. Blant barna i Tromsø var det 79 bivirkninger per 1000 pasientår og 5,1 SAE per 1000 pasientår. For barna i Tromsø som brukte biologisk legemidler med eller uten andre DMARDs var andelen bivirkninger 137 per 1000 pasientår og andelen SAE var 11,3 per 1000 pasientår.

Ulike typer bivirkninger

Figur 8 viser klassifiseringen av bivirkninger blant de 332 barna. Figur 9 viser klassifiseringen av AE og figur 10 viser klassifiseringen av ESI. De vanligste bivirkningene var gastrointestinale symptomer eller sykdommer. Den andre mest prevalente bivirkningen var infeksjon, men infeksjoner var som nevnt bare registrert i Tromsø. Alle de 103 bivirkningene er oppsummert i tabell 8 med informasjon om medikamentgruppe, hospitalisering og medikamentendring. Tabell 9 viser en oversikt over SAE og de tabell 10 viser de AE og ESI utenom SAE som ble ansett som mest alvorlig.

Svært alvorlige bivirkninger (SAE)

Ni barn utviklet en SAE. Alle disse barna brukte et biologisk legemiddel, eventuelt i tillegg til andre DMARDs. Det var følgende klar statistisk signifikans mellom de tre behandlingsgruppene ($p < 0,001$). Tre av de ni SAE var infeksjoner og omtales senere i oppgaven.

Mb. Crohn

Barnet utviklet magesmerter og rektal blødning ca. 12 år etter debut av JIA. Biopsi av colon viste senere kronisk inflammasjon og funn forenelig med inflammatorisk tarmsykdom. Han hadde blitt behandlet med etanercept i underkant av 11 år, samt NSAIDs i forkant av symptomdebut. Sammenhengen med etanercept og NSAIDs ble vurdert som mulig.

Anafylaktisk sjokk

Blant barna som fikk infusjonsreaksjon var det ett barn som utviklet alvorlig anafylaksi under infusjon av infliximab. Sammenhengen med infliximab ble vurdert som definitiv. Barnet fikk symptomer som pustevansker, stridor, saturasjons- og blodtrykksfall. Han ble behandlet med oksygen, adrenalin, hydrokortison og deksklorfeniramin og responderte raskt på dette.

Psykoneuropati

Et barn behandlet med etanercept utviklet neuropsykiatriske symptomer over ett og et halvt år. Barnet utviklet TICS og selektiv mutisme. Senere tilkom ataksi, skjelvinger, slørete stemme,

tungefascikulasjoner og betydelige aggressive adferdsforandringer. Barnet ble innlagt et par dager for utredning uten funn annet enn oligoklonale bånd i spinalvæsken. Det ble vurdert mulig sammenheng med etanercept og følgende ble etanercept seponert. Symptomene gikk i full remisjon. Det ble vurdert om dette kunne vært et tilfelle autoimmun encefalitt.

Psykomotorisk agitasjon

Ett barn som ble behandlet med etanercept og MTX fikk økende agitasjon, sinne, søvnforstyrrelser og humørendringer etter oppstart med etanercept. Barnet ble innlagt to dager for omfattende utredning, uten funn. Det ble vurdert en mulig sammenheng med etanercept.

Aseptisk beinnekrose

Et barn fikk påvist aseptisk beinnekrose i caput femoris bilateralt ved røntgenundersøkelse etter debut av hoftesmerter. Hun hadde blitt behandlet med adalimumab og IAS i hofteledet. Hun ble behandlet med fysioterapi, og er søkt til totalproteser begge hofter. Sammenheng med IAS ble vurdert som mulig.

Makrofag aktiverings syndrom

En gutt i 7-års alder med systemisk artritt utviklet MAS. Han ble høyfebril, fikk utslett i ansikt og på trunkus og hadde ved undersøkelse splenomegali. Han hadde brukt etanercept og MTX i forkant av symptomdebut, og sammenhengen med disse to legemidlene ble vurdert som sannsynlig. Barnet responderte dårlig på behandling med steroider, og fikk derfor behandling med anakinra med god og rask effekt.

Milde bivirkninger

Andelen barn som opplevde milde bivirkninger var 67 (20,5 %). Av de 67 barna som opplevde en mild bivirkning var 52 (77,6 %) i gruppe 1 og 15 (22,4 %) i gruppe 2. Det er ikke rapportert milde AEs i gruppe 3. Milde bivirkninger førte ikke til påvirkninger eller reduksjon i daglig aktivitet. Den hyppigste milde bivirkningen var forbigående økte levertransaminaser. Det var totalt 18 pasienter som har hatt økte levertransaminaser, og alle disse brukte MTX. Noen brukte et biologisk legemiddel i tillegg.

Infeksjoner

Av de 108 barna i Tromsø-kohorten utviklet 20 (18,5 %) barn en infeksjon. Blant de 48 barna som ble behandlet med biologiske legemidler eventuelt i kombinasjon med andre DMARDs var det 27,1 % som utviklet en infeksjon, og blant barna som bare ble behandlet med MTX utviklet 19,4 % infeksjon. Noen barn hadde flere infeksjoner, og totalt var det 24 tilfeller. Av disse var det 12 bakterielle infeksjoner og 12 virale infeksjoner. Ni av de virale infeksjonene var VZ-infeksjoner. Det var signifikant forskjell i infeksjoner mellom de ulike medikamentgruppene ($p = 0,011$, Fishers exact test). I ni (37,5 %) av de 24 tilfellene førte infeksjonen til at barnet ble hospitalisert. Av de som ble hospitalisert brukte sju barn et

biologisk legemiddel. Gjennomsnittlig innleggelsestid var to og et halvt døgn. Det var ingen barn i studiegruppen som utviklet opportunistiske infeksjoner.

Tabell 10 oppsummerer infeksjoner i forhold til observasjonstid for deltakerne fra Tromsø. Det var 25 infeksjoner og 3,1 svært alvorlige infeksjoner per 1000 pasientår totalt i studiegruppen. Blant barna som brukte biologiske legemidler med eller uten andre DMARDs var det 36 infeksjoner og 6,7 svært alvorlige infeksjoner per 1000 pasientår.

Bakterielle infeksjoner

Tabell 11 viser oversikt over de bakterielle infeksjonene barna utviklet. Det var 12 bakterielle infeksjoner. Blant disse var det 10 (83 %) barn som brukte et biologisk legemiddel ved infeksjonsdebut. Fem av pasientene ble hospitalisert, men én av disse på bakgrunn av dagkirurgisk behandling.

Varicella

Tabell 12 beskriver tilfellene VZ-infeksjon i studiegruppen. Det var totalt 10 registrerte tilfeller VZI i studiegruppen. Fem av barna ble behandlet med et biologisk legemiddel +/- MTX, og fem ble bare behandlet med MTX. To barn utviklet et mer langvarig og alvorlig forløp, og totalt fire barn ble hospitalisert for intravenøs behandling med aciklovir. Alle de fire barna som ble hospitalisert brukte et biologisk legemiddel. Ingen fikk varige komplikasjoner. MTX og/eller biologiske legemidler ble midlertidig seponert for alle barna under infeksjonen. Ni av 10 barn som utviklet VZ-infeksjon hadde tidligere blitt vaksinert. Fem av ni fikk to doser vaksine, fire fikk én dose vaksine.

Svært alvorlige infeksjoner

Tre av infeksjonene var svært alvorlige. Disse tre barna var behandlet med ulike biologisk legemidler i kombinasjon med MTX.

Peritonsillær abscess med komplikasjoner

En gutt utviklet en bakteriell tonsillitt med halssmerter, feber og redusert allmenntilstand. Han var ved symptomdebut behandlet med infliximab og MTX. Han responderte dårlig på antibiotika og utviklet senere en peritonsillær abscess som ble incisert, samt at det senere ble utført bilateral tonsillektomi. Han fikk deretter antibiotika intravenøst og var hospitalisert i totalt fire dager.

Pyelonefritt med urosepsis

En jente i studiegruppen utviklet akutt pyelonefritt og alvorlige symptomer forenelig med urosepsis. Infeksjonen utviklet seg raskt. Hun var behandlet med adalimumab og MTX ved diagnositidspunktet. Hun ble hospitalisert i tre dager for behandling med ampicillin og gentamycin intravenøst.

Sepsis

En jente som var behandlet med certolizumab og MTX utviklet høy feber og symptomer forenelig med sepsis. Det ble ikke funnet noe klart infeksjonsfokus, men på bakgrunn av mistenkt luftveisfokus ble hun under sykehusoppholdet behandlet med benzylpenicillin og ampicillin intravenøst. I forløpet utviklet hun også leukopeni. Hun var hospitalisert i fem dager.

Diskusjon

Hovedfunn

Bruk av DMARDs inkludert biologiske legemidler var ulik på de tre sentrene, hvorav barna i Trondheim brukte signifikant mer biologiske legemidler og barna i Oslo brukte signifikant mer MTX. Det var også signifikant forskjell mellom JIA kategori og bruk av DMARDs inkludert biologiske medikamenter. Andelen barn som hadde brukt andre syntetiske DMARDs utenom MTX eller systemiske steroider var forholdsvis liten. De fleste barna hadde brukt NSAIDs og en stor andel hadde brukt IAS. Det var ingen signifikant forskjell i sykdomsaktivitet ved inklusjon mellom de tre sentrene.

Det var få barn som opplevde bivirkninger i studiegruppen. Biologiske legemidler var i hovedsak trygge og godt tolerert. Blant barna som utviklet en bivirkning brukte likevel de fleste et biologisk legemiddel, hovedsakelig i kombinasjon med andre DMARDs. Forskjellen i bivirkninger mellom behandlingsgruppene 1-3 var statistisk signifikant. Det ble registrert 103 bivirkninger hvorav 24 var infeksjoner. Det var 9 SAE. Den høyeste målte forekomsten var 137 bivirkninger og 11,3 SAE per 1000 behandlingsår blant barn i Tromsø som brukte biologiske legemidler hovedsakelig i kombinasjon med andre DMARDs. Den høyeste forekomsten av infeksjoner var 36 infeksjoner og 6,7 svært alvorlige infeksjoner per 1000 behandlingsår blant barna som brukte biologiske legemidler hovedsakelig i kombinasjon med andre DMARDs.

Styrker og svakheter ved oppgaven

Den retrospektive delen av Pharmachild-studien er basert på data fra journalen for barn som er under behandling. En begrensing for retrospektive data er skjevhet i forhold til måten datainnsamlingen foregår på. Måten retrospektiv data har blitt rapportert på fra de tre sykehusene er svært ulik. Det var registrert flest bivirkninger i Tromsø, noe færre i Oslo og bare de alvorligste i Trondheim. Dersom man leser alle journalnotater grundig kan man registrere flere bivirkninger og infeksjoner sammenlignet med hvis man kun ser etter de mest alvorlige hendelsene. Andelen registrerte svært alvorlige bivirkninger var derimot likt registrert for de tre sentrene. Infeksjoner var kun registrert i Tromsø, og således er studiegruppen i analysene av infeksjoner liten. Det er sannsynlig at en del barn har hatt infeksjoner mellom besøk på poliklinikken som ikke er rapportert og registrert, fordi de er behandlet av primærlege eller ikke har søkt hjelp. I likhet med bivirkningene er det sannsynlig at de mest alvorlige infeksjonene som krevde hospitalisering og langvarig behandling er registrert. Andelen bivirkninger og infeksjoner bør derfor tolkes som minimumstall.

En aktuell feilkilde i oppgaven er at bivirkninger og infeksjoner er rapportert ekstra nøye for de barna som behandles med et biologisk legemiddel, siden disse medikamentene overvåkes nøye. I tillegg behandles mange av barna i gruppe 1 med MTX eller andre syntetiske DMARDs i tillegg til et biologisk legemiddel, slik at totalmengden legemidler gir større grad av gir immunosuppresjon i denne gruppen.

Barna som blir behandlet med biologiske legemidler er også de som i utgangspunktet er sykest og således kan være mest sårbar for å utvikle bivirkninger og infeksjoner uavhengig av medikamentbruk.

Den prospektive delen av oppgaven er en styrke, på den måten at barna følges underveis i sykdomsforløpet og bivirkninger og infeksjoner registreres fortløpende. En annen styrke med oppgaven er at den omfatter en homogen pasientpopulasjon med tydelige inklusjonskriterier. Studien har også forholdsvis lang observasjonstid.

Kliniske og demografiske karakteristika

Av de 332 inkluderte barna ble 300 inkludert fortløpende. De 300 barna ble rekruttert slik for mest mulig å representere et tilfeldig utvalg i forhold til alvorlighetsgrad av sykdommen og bruk av medikamenter. De resterende 32 ble rekruttert i studiens siste inklusjonsperiode, hovedsakelig for sikkerhetsovervåkning i Pharmachild hos barn som bruker DMARDs inkludert biologisk behandling, og 30 av disse ble behandlet med et biologisk legemiddel.

Tiden fra symptomdebut til diagnose varierte på de ulike sentrene. Forskjell i sykdomsvarighet var signifikant mellom sentrene hvor Oslo hadde barn med totalt kortest sykdomsvarighet før inklusjon. Andelen HLAB27 positive barn og andelen som hadde hatt uveitt var høyere sammenlignet med studier i de nordiske landene. Det var lite alvorlig komorbiditet i studiepopulasjonen. Det viser at barn med JIA er friske barn med unntak av at de har barneleddgikt. En del av de komorbide tilstandene var autoimmune sykdommer som kan ha felles autoimmun etiologi med JIA (88). Andelen barn med oligoartritt er vanligvis noe høyere i populasjonsbaserte studier, så dette kan tyde på at studiepopulasjonen er noe selektert ved at det er flere deltakere med polyartikulær sykdom og alvorligere sykdomsforløp som går hyppigere til polikliniske konsultasjoner (89). Det var forskjell i andel deltakende barn med persisterende oligoartritt på de ulike sentrene hvor Trondheim hadde rekruttert klart flest og Tromsø færrest med signifikant forskjell. Til tross for at Trondheim har rekruttert flest barn med persisterende oligoartritt, hadde de også rekruttert flest selekterte barn som ble behandlet med biologiske legemidler i studiens totale inklusjonsperiode.

Barna som er inkludert er trolig de med mest avansert sykdom som derfor følges opp ved et universitetssykehus med størst barnreumatologisk kompetanse. Lokalsykehus og primærhelsetjenesten håndterer sannsynligvis en del pasienter med mildere sykdom. Det er også mulig at det er forskjell i seleksjon av barn på de ulike sykehusene, i form av at Trondheim og spesielt Oslo behandler en pasientgruppe med mer avansert sykdom på bakgrunn av større befolkningsgrunnlag. I Tromsø ser man alle barna med JIA fra Finnmark og Troms, og dermed kan det være sannsynlig at Tromsø behandler en pasientgruppe med bredere spekter i forhold til alvorlighetsgrad av JIA.

Medikamentbruk

I overkant av halvparten av barna ble behandlet med biologiske legemidler. Det er forskjell i bruk av medikamenter mellom de ulike sentrene, hvor Trondheim har høyest andel barn som er behandlet med DMARDs inkludert biologiske legemidler. Tromsø og Oslo har forholdsvis lik bruk av biologiske legemidler, men Tromsø har en færre andel barn som bruker MTX sammenlignet med de to andre sentrene. Oslo hadde registrert betydelig færre barn som hadde fått IAS, men dette bør tolkes med forsiktighet siden dette ikke var obligatorisk å registrere. Selv om vårt materiale viser at Trondheim har flere barn med persisterende oligoartritt samtidig som de bruker mest biologiske legemidler, er kohorten for liten og forskjell i seleksjon av barn på sykehusene for usikker til å trekke noen sikre konklusjoner.

De tre hyppigst brukte biologiske legemidlene var TNF- α -hemmerne etanercept, infliximab og adalimumab. Etanercept er hyppig brukt i forhold til de andre biologiske legemidlene. Dette skyldes trolig at dette er det eneste legemidlet som har vært godkjent for bruk i lav alder i en årrekke. Til tross for at infliximab er godkjent for IBD og ikke JIA, er det en del av barna som bruker dette legemidlet. En betydelig andel barn hadde brukt flere enn ett biologisk legemiddel.

Sykdomsaktivitet

Det var generelt lav sykdomsaktivitet i studiepopulasjonen hvor 121 (42,2 %) barn ikke hadde påvisbar aktivitet i sykdommen ved legeundersøkelse og 105 (36,9 %) av barna rapporterte at de ikke hadde symptomer ved inklusjon i studien. Det var ikke signifikant forskjell i sykdomsaktivitet mellom de tre sentrene. Forskjellen var ikke signifikant for barnets smerte, trivsel, sykdomsaktivitet angitt i VAS, antall aktive ledd, legens VAS eller cJADAS10/JADAS10. Det var derimot signifikant forskjell i CRP og SR hvor Trondheim kom best ut. Trondheim hadde også lavest gjennomsnittlig verdi av JADAS10, men forskjellen var ikke signifikant. Sammenlignet med studier som Nordal et. al 2012 og Guzman et al. 2015 var sykdomsaktiviteten ved inklusjon lav (4, 89).

Bivirkninger

Totalt i studiegruppen var andelen barn som opplevde bivirkning 67 (20,2 %). Det var 265 (79,8 %) barn som i løpet av observasjonstiden aldri hadde hatt en ESI, AE eller SAE. Altså ble 4 av 5 barn medikamentelt behandlet for JIA i en gjennomsnittlig observasjonstid på 7,8 år uten å oppleve ESI, AE eller SAE. Blant barna som utviklet en bivirkning brukte de fleste (77,6 %) et biologisk legemiddel hovedsakelig i kombinasjon med andre DMARDs. De resterende barna som utviklet bivirkning (22,4 %) ble behandlet kun med MTX eller andre DMARDs, og det ble ikke rapportert noen bivirkninger blant barna som bare ble behandlet med NSAIDs og/eller IAS. Forskjellen i bivirkninger mellom de tre behandlingsgruppene var statistisk signifikant, også om man klassifiserte bivirkningene i AE og ESI. Det må tas i betraktning at noen barn kunne opplevd bivirkninger av NSAIDs/IAS, men at de er kategorisert

i gruppe 1 eller 2 på bakgrunn av samtidig bruk av DMARDs inkludert biologiske legemidler. Det bør også nevnes at barna i gruppe 1 i tillegg til å behandles med et biologisk legemiddel, som regel også var behandlet med MTX/andre DMARDs. De hadde trolig derfor totalt sett en større grad av immunsuppresjon enn gruppen som bare var behandlet med MTX, og det var ikke alltid mulig å relatere bivirkningene i denne gruppen til en enkelt medikamentgruppe.

Biologiske legemidler var stort sett trygge og godt tolerert, til tross for at de fleste barna som utviklet en bivirkning brukte et biologisk legemiddel. Tilsammen 28,4 % av barna som ble behandlet med biologisk legemiddel opplevde en AE, SAE eller ESI. Forskjellen i rapportering av bivirkninger fra de ulike sentrene var stor ($p < 0,001$). Det var derimot nærmest ingen forskjeller i rapportering av svært alvorlige bivirkninger ($p = 0,648$). Det tyder på at de mest alvorlige bivirkningene trolig er registrert. Vi fant økt risiko for å utvikle bivirkning ved tidlig debut av JIA.

Ut i fra resultatene i denne studien hvor den høyest målte forekomsten av bivirkninger (i Tromsø materialet) var 137 bivirkninger per 1000 pasientår kan man si at bivirkninger forekommer sjelden. Det var likevel noen svært alvorlige bivirkninger i studien. De var ytterligere sjeldne med høyest målte forekomst på 11,3 per 1000 behandlingsår, men har store konsekvenser på individnivå. Forekomsten av bivirkninger bør som nevnt tolkes som et minimumstall på bakgrunn av ulik rapportering og forskjell i prospektiv- og retrospektiv registrering.

Totalt i dette materialet vil det gå 26,3 behandlingsår før det oppstår en bivirkning og 294 år før det oppstår en SAE hos et barn som behandles for JIA. Blant barna som behandles med biologiske legemidler vil det oppstå en bivirkning etter 25,0 behandlingsår, samt at det vil gå 172 behandlingsår før det oppstår en SAE. Blant barna i Tromsøkohorten med mest omfattende registrering av bivirkninger og infeksjoner vil det gå 12,5 behandlingår før det oppstår en bivirkning og 196 år før det oppstår en SAE. Blant barna i Tromsø som bruker biologisk legemiddel vil det gå hhv. 7,2 og 88,8 år før det oppstår en bivirkning og en SAE.

Blant de ni SAE utviklet ett barn inflammatorisk tarmsykdom. Tidligere studier har vist en mulig sammenheng mellom IBD og biologiske legemidler, men sammenhengen er fortsatt uklar (68-70). Derimot finnes det en klar sammenheng mellom JIA og IBD, så tolkninger blir vanskelige (68). Nevropsykiatriske symptomer var den tredje hyppigste bivirkningen. Tilfeller av nevropsykiatriske symptomer er rapportert i andre studier av etanercept (37, 90). De fem infusjonsrelaterte reaksjonene hvorav ett tilfelle var svært alvorlig oppsto alle under infusjon av infliximab. Dette ligner resultat i andre studier som oppgir økt hyppighet av infusjonsrelaterte reaksjoner for infliximab sammenlignet med andre biologiske legemidler (61, 65). Samtidig var det få andre medikamenter som ble gitt med infusjon i studien, så resultat må tolkes med forsiktighet. Aseptisk nekrose på bakgrunn av IAS er tidligere

beskrevet, men sjelden. Hvorvidt årsaken er artritt i hoftelrådet, steroidinjeksjoner, en kombinasjon av disse to faktorene eller var idiopatisk vet man ikke.

Sammenhengen mellom autoimmune sykdommene og biologiske legemidler er fortsatt uklar (61). Risikoen for autoimmune- og demyeliniserende sykdommer ved bruk av biologiske legemidler er usikker pga. konfunderende faktorer som felles autoimmun etiologi. Eksempler på dette er Mb. Crohn og MAS. MAS er en fryktet komplikasjon av systemisk JIA, samtidig som det spekuleres i om biologiske legemidler kan øke risikoen for å utvikle MAS (44, 78, 91). Det var ingen barn som utviklet kreft. At det observeres tilfeller av malignitet blant barn som bruker biologiske legemidler i enkelte studier understreker behovet for å følge opp disse pasientene over lang tid (59, 61, 74). Det kreves langsiktig oppfølging og data for å undersøke bivirkninger av biologiske legemidler på lang sikt (60, 63).

Sammenlignet med andre studier som omhandler bivirkninger av biologiske legemidler hos barn med JIA er frekvensen av bivirkninger noe lavere, og typer bivirkninger er relativt like. En italiensk studie i regi av Verazza et al. 2016 som omhandlet bivirkninger og årsaker til medikamentendring ved etanercept fant en bivirkningsfrekvens på 27,8 %. De dominerende bivirkningene var i likhet med denne studien gastrointestinale- og nevropsykiatriske manifestasjoner, samt at infeksjon var den andre mest prevalente bivirkningen (61). Giannini et al. 2009 oppgir en frekvens av bivirkninger på 216 per 1000 pasientår og 60 alvorlige bivirkninger per 1000 pasientår for barn som brukte biologisk legemiddel i kombinasjon med MTX (37). Lovell et al. 2008 oppgir 13 SAE per 1000 pasientår blant barn behandlet med etanercept (38).

Milde bivirkninger

Resultatene av milde bivirkninger uten påvirkning av daglig aktivitet bør som nevnt tolkes med forsiktighet på bakgrunn av at det ikke ble systematisk spurt om dette. Den hyppigste var økte levertransaminaser, hvorav alle brukte MTX. Det kan ikke utelukkes at noen av de som fikk transaminasestigning kunne fått dette på pga. biologiske legemidler, men årsakssammenheng er ikke mulig å påvise.

Infeksjoner

Infeksjon var den andre mest prevalente bivirkningen i Tromsø-kohorten. Det var 20 (18,5 %) av de 108 barna som utviklet en infeksjon i løpet av observasjonstiden. Rundt to-tredjedeler av barna som utviklet infeksjon brukte et biologisk legemiddel. Man kan også snu på dette ved å se på hvor stor andel av barna som ble behandlet med biologiske legemidler som utviklet infeksjon. Dette var kun 27,1 % i løpet av en observasjonstid i underkant av 10 år. De fleste infeksjonene var alminnelige infeksjoner alle barn opplever i løpet av oppveksten, men noen var kompliserte i form av at de ble residiverende, krevde hospitalisering eller langvarig antibiotikabehandling. Det vil gå 149 behandlingsår før det

oppstår en svært alvorlig infeksjon hos et barn som behandles med biologisk legemiddel hovedsakelig i kombinasjon med andre DMARDs i dette materialet.

Tre av infeksjonene var svært alvorlige. Alle tre var bakterielle infeksjoner og alle barna som utviklet en svært alvorlig infeksjon ble behandlet med et biologisk legemiddel. Det var 10 barn som utviklet VZ-infeksjon, hvorav ni var vaksinert. De fleste hadde mild sykdom, med unntak av to barn som fikk et mer langvarig og komplisert forløp. Ingen utviklet alvorlige symptomer, og en mulig årsak til det er nok at alle barna ble godt oppfulgt og raskt behandlet med antivirale midler ved tegn til VZI eller ved eksponering for VZ.

Sammenlignet med andre studier var forekomsten av infeksjoner og svært alvorlige infeksjoner noe lavere. Klotsche et al. 2016 sammenlignet infeksjoner og svært alvorlige infeksjoner blant barn som brukte etanercept og adalimumab med barn som kun ble behandlet med MTX. Den høyeste målte forekomsten var her 57 infeksjoner per 1000 pasientår og 9 svært alvorlige infeksjoner per 1000 pasientår (62). Lovell et al. 2009 fant en forekomst på 4 svært alvorlige infeksjoner per 1000 pasientår i en studie som omhandlet barn med JIA som ble behandlet med etanercept (38).

Ut i fra resultatene våre hvor den høyest målte forekomsten av infeksjoner var 36 infeksjoner per 1000 pasientår og 6,7 svært alvorlige infeksjoner per 1000 pasientår kan man si at infeksjoner og alvorlige infeksjoner forekommer sjelden blant barn med JIA som behandles med biologiske legemidler. En del studier har vist at barn med JIA som bruker biologiske legemidler har økt insidens av infeksjoner sammenlignet med friske barn (81, 83, 92). Hvorvidt den økte infeksjonstendensen skyldes medikamenter eller sykdommen i seg selv vet man ikke sikkert. Det kan tenkes at den inflammatoriske prosessen i kroppen hos barn med JIA predisponerer for infeksjoner uavhengig av behandling, og således er en konfunderende faktor (81, 82).

Konklusjon

Kliniske og demografiske data ble rapportert og viser at studiepopulasjonen kan være noe selektert, og at seleksjonen kan være ulik på de forskjellige sentrene. Bakgrunnen for dette er en forholdsvis lav andel barn med oligoartritt i forhold til det som oppgis i populasjonsbaserte studier, en høy andel barn med uveitt og mange barn som har forsøkt flere ulike biologiske legemidler. Det var betydelig forskjell i bruk av DMARDs inkludert biologiske medikamenter mellom sentrene. Sykdomsaktiviteten hos barna var på samme nivå ved de tre sentrene.

Bivirkninger forekom i liten grad blant barna som ble behandlet for barneleddgikt i denne studien. Biologiske legemidler var godt tolerert, på bakgrunn av at under en tredjedel av barna som brukte biologisk legemiddel utviklet moderate eller alvorlige bivirkninger i løpet av observasjonstiden. Blant de barna som opplevde bivirkninger, brukte de fleste et biologisk legemiddel. Det var signifikant flere barn som ble behandlet med biologiske legemidler eventuelt i kombinasjon med andre DMARDs som utviklet bivirkninger, sammenlignet med de som ble behandlet med MTX og/eller NSAIDs/IAS. Det var en liten andel barn som utviklet bivirkninger som var svært alvorlige.

Sammenlignet med barna som kun ble behandlet med MTX og/eller NSAIDs/IAS, var hyppigheten av infeksjoner økt blant de barna ble behandlet med biologiske legemidler eller kombinasjonen biologiske legemidler og MTX. Om infeksjoner forekom hyppigere blant barn med JIA sammenlignet med en frisk populasjon, gir ikke denne studien svar på. Mange barn har svært god effekt av behandling med biologiske legemidler. Man må vurdere risikoen for bivirkninger og infeksjoner opp mot effekt og nytten av legemidlene. Effekt og sikkerhet av de biologiske legemidlene i et livsløp-perspektiv er ikke kartlagt. Videre oppfølging er nødvendig for å vurdere risikoen for alvorlige bivirkninger og infeksjoner ved behandling med DMARDs inkludert biologiske medikamenter på lang sikt.

Referanser

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
3. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9783):2138-49.
4. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(9):2809-18.
5. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):27.
6. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(10):2275-82.
7. Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009;23(5):599-608.
8. Hersh AO, Prahallad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:113-24.
9. Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(10):2055-61.
10. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *European Journal of Pediatrics*. 2017;176(9):1147-53.
11. Ter Haar NM, Tak T, Mokry M, Scholman RC, Meerding JM, de Jager W, et al. Neutrophils in systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis display sepsis-like features which can be reverted by IL-1 blockade. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018.
12. Giancane G, Minoia F, Davi S, Bracciolini G, Consolaro A, Ravelli A. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7:467.
13. Gohar F, Anink J, Moncrieffe H, Van Suijlekom-Smit LWA, Prince FHM, van Rossum MAJ, et al. S100A12 Is Associated with Response to Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2018.
14. Nordal EB. Disease activity and outcome in juvenile idiopathic arthritis; A longitudinal cohort study in the Nordic countries [Doktorgradsavhandling]. Tromsø: Universitetet i Tromsø; 2011.
15. Songstad NT, Nordal EB, Rygg M. Generell veileder i pediatri, Juvenil idiopatisk artritt (Internett) Helsebiblioteket.no: Norsk barnelegeforening; 2018 [cited 2018 22.02]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/revmatologi-ortopedi/juvenil-idiopatisk-artritt>.
16. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, Aalto K, Berntson L, Fasth A, et al. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2017;15:66.
17. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(2):647-57.
18. Zak M, Fledelius H, Pedersen FK. Ocular complications and visual outcome in juvenile chronic arthritis: a 25-year follow-up study. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2003;81(3):211-5.
19. Guillaume-Czitrom S, Sibia J, Nordal E. Growing up with chronic arthritis: the confusing matter of classification. *RMD Open*. 2017;3(1).
20. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(6):1974-84.

21. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatology and therapy*. 2016;3(2):187-207.
22. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(7):1260-3.
23. Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(3):492-7.
24. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(11):3573-82.
25. Swart JF, de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *European Journal of Immunology*. 2016;46(9):2068-77.
26. Chauvin NA, Khwaja A. Imaging of Inflammatory Arthritis in Children: Status and Perspectives on the Use of Ultrasound, Radiographs, and Magnetic Resonance Imaging. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2016;42(4):587-606.
27. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean Journal of Pediatrics*. 2010;53(11):931-5.
28. Metotreksat (Internett) Norsk legemiddelhåndbok2015 [updated 05.01.2018; cited 2018 07.03]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bmetotrexat/38915>.
29. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(10):1008-15.
30. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Jama*. 2005;294(13):1671-84.
31. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, 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 and rheumatism*. 2004;50(7):2191-201.
32. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1655-66.
33. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malattia C, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(5):599-605.
34. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C, 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):718-22.
35. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:13.
36. Swart JF, de Roock S, Wulffraat NM. What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(3):213-.
37. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(9):2794-804.
38. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(5):1496-504.
39. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine*. 2000;342(11):763-9.

40. Palmou-Fontana N, Calvo-Rio V, Martin-Varillas JL, Fernandez-Diaz C, Mesquida M, Adan A, et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017.
41. Calvo-Rio V, Blanco R, Santos-Gomez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. *Multicenter study of 15 patients. Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(1):95-101.
42. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9636):383-91.
43. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug design, development and therapy*. 2011;5:61-70.
44. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2017;8:125-35.
45. Swart JF, Barug D, Mohlmann M, Wulffraat NM. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert opinion on biological therapy*. 2010;10(12):1743-52.
46. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(4):669-79.
47. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2385-95.
48. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Irtter L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929-36.
49. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(5):658-66.
50. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):23.
51. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(7):1122-7.
52. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalpra S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(5):938-53.
53. Flato B, Rygg M, Nordal EB, Røisland M, Ødegård HB, Hoftun GB, et al. The Norwegian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology international*. 2018;38(1):291-8.
54. Ibuprofen (Internett) Felleskatalogen2015 [updated 02.10.2017; cited 2018 22.02]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ibux-weifa-559957>.
55. in 't Veld J, Wulffraat N, Swart J. Adverse events of methotrexate treatment in JIA. *Pediatric Rheumatology*. 2011;9(1):P203.
56. Bulatovic M, Heijstek MW, Van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM, Pluijm SM, de Jonge R. Prediction of clinical non-response to methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1484-9.
57. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(5):625-7.
58. Sykdomsmodifiserende (immunmodulerende) antirevmatiske legemidler (Internett) Norsk legemiddelhandbok2016 [updated 11.10.2016 cited 2018 15.02]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/75857>

59. Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: A nationwide cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(12):3776-82.
60. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(7):1111-26.
61. Verazza S, Davi S, Consolaro A, Bovis F, Insalaco A, Magni-Manzoni S, et al. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):68.
62. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):855-61.
63. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(10):561-71.
64. Vinod SS, Reed AB, Maxwell J, Cron RQ, Stoll ML. Pediatric rheumatology infusion center: report on therapeutic protocols and infusions given over 4 Years with focus on adverse events over 1 Year. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):16.
65. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(9):3096-106.
66. Kosmac M, Avcin T, Toplak N, Simonini G, Cimaz R, Curin Serbec V. Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. *Pediatric research*. 2011;69(3):243-8.
67. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, Battellino M, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(7):703-8.
68. van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, Pontikaki I, Linnemann K, Girschick H, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(7):1441-6.
69. Wiegering V, Morbach H, Dick A, Girschick HJ. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatology international*. 2010;30(6):801-4.
70. Dalocchio A, Canioni D, Ruemmele F, Duquesne A, Scoazec JY, Bouvier R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(9):1694-8.
71. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*. 1996;47(6):1531-4.
72. van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, Hugle B, Hardt S, Ganser G, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(1):148-54.
73. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2517-24.
74. Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(6):968-74.
75. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1263-71.
76. Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2018.
77. Giancane G, Minoia F, Davi S, Bracciolini G, Consolaro A, Ravelli A. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7.

78. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(1):218-28.
79. Davies HD. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics*. 2016;138(2).
80. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(5):1384-9.
81. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2773-80.
82. Lee WJ, Lee TA, Suda KJ, Calip GS, Briars L, Schumock GT. Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(2):273-82.
83. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Current rheumatology reports*. 2015;17(11):66.
84. Boldingh A, Nordal E. Varicella immunity and vaccine response in children with juvenile idiopathic arthritis treated with DMARD. *Pediatric Rheumatology*. 2011;9(1):P132.
85. Varicella (vannkopper) og herpes zoster (helvetesild) - veileder for helsepersonell Folkehelseinstituttet2010 [updated 18.04.2017; cited 2018 27.02]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/varicella-vannkopper-og-herpes-zost/>.
86. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, Berthet G, Cannizzaro E, Hofer M, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):34.
87. Speth F, Hinze CH, Andel S, Mertens T, Haas JP. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):15.
88. S. Berentsen TS, T. Hervig, G. Tjønnfjord. Autoimmun hemolytisk anemi. *Tidsskrift norske legeforening*. 2009;129.
89. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1854-60.
90. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(4):1093-101.
91. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A. Macrophage activation syndrome (MAS) during anti-IL-1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis (soJIA): A report and review of the literature2005. 79-85 p.
92. Becker I, Horneff G. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(4):552-60.

Figurer og tabeller

Tabeller

Tabell 1: JIA kategorier etter International League of Associations for Rheumatology (ILAR) kriterier¹

JIA kategori	Definisjon	Eksklusjonskriterier
Systemisk artritt	Artritt i ett eller flere ledd, med eller innledet av feber med varighet minst 2 uker der feberen er dokumentert i minst 3 sammenhengende dager, ledsaget av ett eller flere av følgende symptomer: <ol style="list-style-type: none">1. Flyktig erytematøst utslett2. Lymfadenopati3. Hepatomegali og/eller splenomegali4. Serositt²	A.) Psoriasis hos barn eller 1. gradsslektning B.) Artritt hos HLA-B27 positiv gutt med debut etter 6 års alder C.) Ankyloserende spondylitt, entesitt-relatert artritt, sakroilitt med fremre uveitt hos barn eller 1. gradsslektning D.) RF IgM positiv 2 ganger med minst 2 mnd. mellomrom
Oligoartritt (persisterende eller ekstendert)	Artritt i 1 til 4 ledd de første 6 mnd. av sykdommen Persisterende: maks 4 ledd er affisert gjennom sykdomsforløpet Ekstendert: flere enn 4 ledd affisert etter de første 6 mnd. av sykdommen	A, B, C, D E.) Systemisk JIA
Polyartritt (RF-negativ) ³	Artritt med affeksjon av 5 eller flere ledd de første 6 mnd. av sykdommen, og RF er negativ	A, B, C, D, E
Polyartritt (RF positiv)	Artritt med affeksjon av 5 eller flere ledd de første 6 mnd. av sykdommen, og RF er positiv 2 ganger med minst 3 mnd. mellomrom	A, B, C, E

¹ Tabellen er utarbeidet etter Petty RE. et al: Journal Rheumatology 2004 (1)

² Serositt er perikarditt, pleuritt eller peritonitt

³ RF = revmatoid faktor, IgM type

Psoriasisartritt	Artritt og psoriasis, eller artritt og minst to av følgende: 1. Daktylitt ⁴ 2. Neglepitting eller onykolyse ⁵ 3. Psoriasis hos 1. gradslektning	B, C, D, E
Entesitt-relatert artritt	Artritt og entesitt ⁶ , eller artritt med minst 2 av følgende: 1. Sakroilitt eller inflammatoriske lumbosakralsmerter ⁷ 2. HLAB27 positiv 3. Debut av artritt hos gutt over 6 år 4. Akutt fremre uveitt med rødhet og smerter 5. Positiv familieanamnese hos 1. gradsslektning på ankyloserende spondylitt, sakroilitt med IBD, Reiters syndrom eller akutt anterior artritt hos 1. gradsslektning	A, D, E
Udifferensiert artritt	Artritt som ikke passer med noen av kriteriene i noen kategori, eller i 2 eller flere kategorier	

⁴ Daktylitt = betennelse i fingre eller tær som gir hevelse

⁵ Neglepitting = fordypninger i negl. Onykolyse = negl løsner helt eller delvis fra negleseng

⁶ Entesitt = betennelse der sener, ligament eller leddkapsel fester i bein

⁷ Inflammatoriske lumbosakrale smerter = smerter lumbosakralt i hvile, og med morgenstivhet som bedres av bevegelse

Tabell 2: Medikamentbruk, kliniske og demografiske karakteristika blant barna i studiepopulasjonen, n = 332

	Tromsø n = 108	Trondheim n = 124	Oslo n = 100	Totalt/gjennomsnitt n = 332	p-verdi ¹
Jenter, N (%)	67 (62)	88 (71)	73 (73)	228 (69)	0,184
Debutalder ved JIA (år) ²	5,5 (3,8)	6,3 (4,5)	5,1 (4,2)	5,7 (4,2)	0,040*
Tid fra 1. kliniske manifestasjon til diagnose (år) ²	0,3 (0,6)	0,7 (1,7)	2,5 (3,3)	1,1 (2,3)	0,094*
Alder ved inklusjon ²	12,1 (4,4)	11,5 (4,5)	11,8 (4,7)	11,8 (4,5)	0,633*
Sykdomsvarighet ved inklusjon ²	6,6 (4,1)	5,2 (4,0)	6,7 (4,3)	6,1 (4,2)	0,008*
HLAB27+, N (%) ³	43 (40)	45 (36)	22 (22)	110 (33)	< 0,001
Uveitt, N (%)	28 (26)	25 (20)	28 (28)	83 (25)	0,290
Oligoartritt, N (%) ⁴	40 (37)	57 (46)	41 (41)	138 (41)	0,384
Komorbiditet, N (%)	29 (27)	22 (18)	19 (19)	70 (21)	0,096
MTX, N (%) ⁵	81 (75)	110 (89)	90 (90)	281 (85)	< 0,001
Biologisk legemiddel, N (%) ⁵	48 (44)	87 (70)	48 (48)	183 (55)	< 0,001
NSAIDs/steroidinjeksjoner, N (%) ⁵	107 (99)	121 (97)	98 (98)	326 (98)	0,685
IAS, N (%) ^{5,6}	98 (90)	108 (89)	37 (37)	243 (73)	< 0,001
Systemiske steroider, N (%) ^{5,6}	30 (28)	35 (28)	22 (22)	87 (26)	0,518
JADAS10, gjennomsnitt ⁷	4,8	4,7	5,1	4,9	0,333*

¹ p-verdier beskriver forskjell mellom sentrene. Kjikvadrat-test er benyttet, og dersom * er Kruskal-Wallis test brukt

² Gjennomsnitt (standardavvik)

³ 314 barn ble undersøkt for HLA-B27

⁴ Oligoartritt ved inklusjon i studien

⁵ Medikamenter barna har brukt gjennom hele observasjonstiden

⁶ IAS og systemiske steroider var ikke obligatorisk å registrere

⁷ Informasjon om JADAS10 ved inklusjon i studien, n = 299, 99 fra Tromsø og 100 fra Trondheim og 100 fra Oslo

Tabell 3: Informasjon om medikamentbruk blant barna som ble fortløpende inkludert i poliklinikk, n = 300

	Tromsø N (%)	Trondheim N (%)	Oslo N (%)	Totalt N (%)
Biologiske legemidler	41 (41)	64 (64)	48 (48)	153 (51 %)
MTX	74 (74)	86 (86)	90 (90)	250 (83 %)
NSAIDs/IAS	99 (99)	98 (98)	98 (98)	295 (98 %)

Tabell 4: Sykdomsaktivitet klassifisert etter JAMAR, legens vurdering og JADAS10 (gjennomsnitt eller n (%))

Informasjon om sykdomsaktivitet	Total ¹ n = 284(300)/301(300)/219 (223)/299	Tromsø ¹ n = 89(100)/100(99)/37(44)/99	Oslo ¹ n = 100(100)/100(100)/99(98)/100	Trondheim ¹ n = 95(100)/101(101)/83(81)/100	P-verdi ²
JAMAR ³ sykdomsaktivitet					p = 0,165
Akseptabel sykdomsaktivitet ⁴	192 (67,6 %)	67 (75,2 %)	63 (63,0 %)	62 (65,2 %)	p = 0,510
Ikke-akseptabel sykdomsaktivitet ⁴	92 (32,4 %)	22 (24,8 %)	37 (37,0 %)	33 (34,8 %)	
Symptomer	105 (36,9 %)	36 (40,4 %)	33 (33,0 %)	36 (37,8 %)	p = 0,254* p = 0,330* p = 0,330*
Inaktiv sykdom ⁵	100 (35,3 %)	27 (30,4 %)	42 (42,0 %)	31 (32,7 %)	
Persisterende aktivitet	79 (27,8 %)	26 (29,2 %)	25 (25,0 %)	28 (29,5 %)	
Sykdomsoppbluss	2,5	2,3	2,7	2,4	
Barnets sykdomsaktivitet VAS	2,5	2,4	2,8	2,3	
Barnets smerte VAS	2,1	1,9	2,3	2,1	
Barnets trivsel					
Legens vurdering av sykdomsaktivitet	121 (40,2 %)	32 (32,0 %)	52 (52,0 %)	37 (36,6 %)	p = 0,014
Inaktiv sykdom ⁵	127 (42,2 %)	53 (53,0 %)	30 (30,0 %)	44 (43,6 %)	p = 0,180
Persisterende aktivitet	53 (17,6 %)	15 (15,0 %)	18 (18,0 %)	20 (19,8 %)	
Sykdomsoppbluss					
Grad av sykdomsaktivitet ⁶	85 (47,2 %)	40 (58,9 %)	20 (41,3 %)	25 (39,1 %)	p = 0,956* p = 0,121*
Minimal	89 (49,5 %)	26 (38,2 %)	26 (54,5 %)	37 (57,8 %)	
Moderat	6 (3,3 %)	2 (2,9 %)	2 (4,2 %)	2 (3,1 %)	
Høy					
Antall aktive ledd	1,3	1,4	1,0	1,3	
Legens sykdomsaktivitets VAS	1,5	1,5	1,6	1,3	
Laboratorieprøver					
CRP	2,2	6,0	2,5	0,2	P < 0,001* p = 0,041*
SR	9,7	14,4	9,3	7,6	
JADAS10 ⁷	4,9	4,8	5,1	4,7	p = 0,333 *

¹ Antall barn med JAMAR sykdomsaktivitet og symptomer (VAS)/antall barn med legevurdering sykdomsaktivitet (VAS)/antall barn med CRP (SR)/antall barn med JADAS10

² P-verdi er beregnet med kjiqvadratetest, dersom merket med * er Kruskal-Wallis test benyttet

³ JAMAR er et selvrapporteringskjema ved JIA for barn eller foreldre som omhandler trivsel, funksjon, livskvalitet, smerter, sykdomsaktivitet og medikamentrelaterte effekter

⁴ Akseptabel og ikke akseptabel sykdomsaktivitet er basert på spørsmål 16 i JAMAR, som omhandler om barnet eller foreldrene er fornøyd med tilstanden slik den er. Sykdomsaktivitet er basert på spørsmål 7 som omhandler om barnet barnets symptomer: ingen symptomer, symptomer eller tilbakefall av symptomer etter en periode med inaktiv sykdom

⁵ Inaktiv sykdom i henhold til Wallace kriterier: Ingen ledd med aktiv artritt, ingen systemiske manifestasjoner, ingen aktiv uveitt, normal SR eller CRP, legens vurdering av sykdomsaktivitet indikerer ingen sykdomsaktivitet (48).

⁶ Minimal, moderat og høy sykdomsaktivitet er vurdert for de 180 barna som hadde persisterende sykdomsaktivitet eller sykdomsoppbluss

⁷ JADAS10 = barnets VAS + legens VAS + antall aktive ledd / (SR/CRP-20/10). For de barna som manglet SR eller CRP er cJADAS10 beregnet. cJADAS10 = barnets VAS + legens VAS + antall aktive ledd

Tabell 5: Antall barn med bivirkninger blant barna, N (%)

	Deltakere med bivirkning	Antall bivirkninger
AE ^{1, 2, 3}	50 (15,1 %)	63
ESI ⁴	32 (9,6 %)	40
Totalt	67 (20,2 %)	103

¹AE = Adverse events; moderate og alvorlige bivirkninger

² Milde AEs er ikke inkludert her

³ 9 av de 103 bivirkningene er klassifisert som SAE (serious adverse event)

⁴ ESI = Events of special interest

Se metode-delen for nærmere beskrivelse av begreper

Tabell 6: Barn som opplevde en bivirkning i de tre ulike behandlingsgruppene, n = 332

	Biologisk +/- MTX N = 183	MTX N = 105	NSAIDs/IAS N = 44	Totalt
ESI	25 (13,7 %)	7 (6,6 %)	0 (0 %)	32 (9,6 %)
AE	41 (22,4 %)	9 (8,6 %)	0 (0 %)	50 (15,1 %)
ESI og/eller AE	52 (28,4 %)	15 (14,3 %)	0 (0 %)	67 (20,2 %)
Ingen ESI og/eller AE	131 (71,6 %)	90 (85,7 %)	44 (100 %)	265 (79,8 %)

Tabell 7: Bivirkninger i forhold til observasjonstid blant alle barna i studiepopulasjonen, n = 332 og barna i Tromsø, n = 108

	Moderate, alvorlige og svært alvorlige bivirkninger (AE og SAE) per pasientår		Hendelser av spesiell interesse (ESI) per pasientår	Totalt antall bivirkninger per pasientår
	Moderate og alvorlige bivirkninger (AE)	Svært alvorlige bivirkninger (SAE)		
Totalt n = 332	54/2643	9/2643	40/2643	103/2643 (0,038)
Blant barna som bruker biologiske legemidler	22/1548	9/1548	31/1548	62/1548 (0,040)
Tromsø n = 108	43/965	5/965	29/965	77/965 (0,079)
Blant barna i Tromsø som bruker biologiske legemidler n = 41	36/444	5/444	20/444	61/444 (0,137)

Tabell 8: Alle bivirkningene i studiepopulasjonen

Bivirkning	N	Førte til medikamentendring	Hospitalisert	Medikamentgruppe		
				Gruppe 1 Bio +/- MTX	Gruppe 2 MTX	Gruppe 3 NSAIDs/IAS
Nevropsykiatriske bivirkninger	17	10	3	13	4	
Hodepine	6	5		5	1	
Anoreksi	4			3	1	
Depresjon	3	1	1	2	1	
Psykoneuropati ¹	1	1	1	1		
Psykomotorisk agitasjon ¹	1	1	1	1		
Adferdsendring	1	1		1		
Angst	1	1			1	
Gastrointestinale bivirkninger	37	30		30	7	
Kvalme/oppkast	30	26		24	6	
GI-blødning	2	1		1	1	
Mb. Crohn ¹	1	1		1		
Colon polyp	1			1		
Magesår	1	1		1		
Perinanal abscess	1			1		
Magesmerter	1	1		1		
Hematologiske bivirkninger	5	5	1	5		
Leukopeni	4	4	1	4		
Anemi	1	1		1		
Infusjonsrelaterte reaksjoner	5	5	1	5		
Hoste, dyspnè, flushing	3	3		3		
Utslett	1	1		1		
Anafylaktisk sjokk ¹	1	1	1	1		
Immunologiske sykdommer	1	1	1	1		
MAS ¹	1	1	1	1		
Muskel-skjelett bivirkninger	2	1		2		
Aseptisk beinnekrose caput femoris ¹	1	1		1		
Muskelsmerter	1			1		
Metabolske bivirkninger	2	2		2		
Cushing syndrom	1	1		1		
Vekstsuppresjon	1	1		1		
Infeksjoner	25	11	10	16	9	
Varicella ²	10	10	4	5	5	
Cystitt/pyelonefritt ¹	2		1	2		
EBV-infeksjon	2			1	1	
Tonsilitt	2		1	1	1	
Otitt	1			1		
Impetigo	1			1		
Peritonsillær abscess ¹	1		1	1		
Gastroenteritt	1		1		1	
Sinusitt	1			1		
Kikhoste	1			1		
Pneumoni	1				1	
Hudinfeksjon	1		1	1		
Sepsis ¹	1	1	1	1		
Andre bivirkninger	9	4		9		
Munnsår	2	1		2		
Fatigue	2			2		
Feber	1			1		
Kløe	1	1		1		
Ineffektivt medikament	1			1		
Hårtap	1	1		1		
Hypertensjon	1	1		1		
Totalt	103	59	17	83	20	0

¹ Peritonsillær abscess med komplikasjoner, psykoneuropati, psykomotorisk agitasjon, Mb. Crohn, anafylaktisk sjokk, MAS, Calve Perthes sykdom, pyelonefritt og sepsis var svært alvorlige bivirkninger (SAE)

² Alle VZ-infeksjonene som er registrert med medikamentendring førte kun til midlertidig stopp i behandling

Tabell 9: De svært alvorlige bivirkningene i studiepopulasjonen¹

	Alder ved JIA debut (år)	Kjønn	Alder ved bivirkning (år)	Klinikk/beskrivelse av bivirkning	Medikasjon ved tidspunkt for bivirkning	Relasjon til medikament(er)	Behandling	Hospitalisering (dager)
Aseptisk beinnekrose caput femoris	6,7	Jente	13,8	Hoftesmerter	Adalimumab Steroidinjeksjoner	Avaskulær nekrose av caput femoris kan være relatert til steroidinjeksjoner i hofteledd	Fysioterapi Totalprotese bilateral	Nei
Infusjonsreaksjon	3,5	Gutt	7,4	Anafylaktisk reaksjon. Pustevansker, stridor, metningsfall (SaO2 87 %)	Infliximab MTX	Infliximab-infusjon	Oksygen, adrenalin, hydrokortison og deksklorfeniramin	Ja, 1 dag for observasjon
Makrofag aktiverings syndrom (MAS)	4,6	Gutt	7,2	Høyfebril, utslett på trunkus og i ansikt, palpabel milt	Etanercept MTX	Sannsynlig sammenheng med Etanercept og MTX	Steroider Anakinra	Ja, 2
Mb. Crohn	4,7	Gutt	16,7	Magesmerter, rektal blødning. Biopsi viste kronisk inflammasjon og funn forenelig med IBD	Etanercept NSAIDs	Mulig sammenheng med Etanercept og NSAIDs	Ukjent	Nei
Psykomotorisk agitasjon	1,4	Jente	3,9	Agitasjon, sinne, søvnforstyrrelse og humørendringer. Utredet med MR, EEG og spinalvæske-undersøkelse uten funn	Etanercept MTX	Mulig for etanercept	Ingen	2 dager for utredning
Psykoneuropati	1,1	Jente	5,6	Adferdsendringer, aggresjon, langsom tale, økte oligoklonale bånd i cerebrospinalvæske. MR og EEG negativ	Etanercept	Mulig for etanercept	Etanercept seponert	2 dager for utredning

¹ Infeksjonene er ekskludert og finnes i egen tabell

Tabell 10: De alvorligste AE og ESI utenom SAE

	Alder ved JIA debut (år)	Kjønn	Alder ved bivirkning (år)	Klinikk/beskrivelse av bivirkning	Medikasjon ved tidspunkt for bivirkning	Relasjon til medikament(er)	Behandling	Hospitalisering (dager)
Leukopeni	6,7	Jente	14,6	Alvorlig leukopeni under øvre luftveisinfeksjon	Certolizumab MTX	Trigget av immunsupprimerende legemidler og infeksjon? Sannsynlig sammenheng med Certolizumab og MTX	Antibiotika og væske iv., deretter antibiotika po.	Ja, 5
Leukopeni	1,2	Jente	7,2	Ukjent	Etanercept MTX	Sannsynlig sammenheng med Etanercept. Normaliserte leukocytter etter seponering	Seponering av Etanercept	Nei
Nøytropeni	1,9	Jente	9,9	Virusinfeksjon (forkjølelse) og tilfeldig funn av nøytropeni	MTX Hydroksylorokin	Mulig sammenheng med MTX eller hydroksylorokin	Midlertidig seponering av MTX	Nei
Nøytropeni	4,6	Gutt	8,2	Ukjent	Anakinra MTX Metylprednisolon	Definitiv for MTX. Nøytropeni etter reintroduksjon av MTX, normalisert etter seponering	Seponering av MTX	Nei
Infusjonsreaksjon	4,8	Jente	7,0	Hoste og flushing	Infliximab MTX	Definitiv for infliximab	Stopp iv. infusjon	Nei
Infusjonsreaksjon	1,1	Jente	6,1	Dyspnø og hoste	Infliximab Metylprednisolon	Definitiv for infliximab	Stopp iv. infusjon	Nei
Infusjonsreaksjon	6,6	Jente	8,6	Dyspnø, hoste, flushing og utslett på trunkus	Infliximab MTX	Definitiv for infliximab	Stopp iv. infusjon	Nei
Infusjonsreaksjon	2,2	Jente	5,2	Utslett og kløe	Infliximab MTX	Definitiv for infliximab	Stopp iv. infusjon	Nei
Adferdsendring	0,9	Jente	4,1	Personlighetsendringer med svingende humør. Urolig, deprimentert og irritabel	Abatacept MTX	Mulig for abatacept	Endret til anakinra	Nei

Tabell 11: Infeksjoner i forhold til observasjonstid blant alle barna fra Tromsø, n = 108 og for barna som brukte biologisk legemiddel, n = 48

	Bakterielle infeksjoner	Varicella-infeksjon	Virale infeksjoner utenom VZ ²	Totalt antall infeksjoner per pasientår
Totalt	12/965 ¹	9/965	3/965	24/965 (0,025)
Blant barna som bruker biologiske legemidler	10/444 ¹	5/444	1/444	16/444 (0,036)

¹ Tre av de bakterielle infeksjonene var svært alvorlige

² Antall virale infeksjoner utenom VZ er et minimumstall, pga. at det er overveiende sannsynlig tilfeldig hvilke som ble registrert

Tabell 12: Bakterielle infeksjoner blant barna fra Tromsø, n = 108

Infeksjon, N = 12	Alder ved JIA debut (år)	Kjønn	Alder ved infeksjon (år)	Medikasjon ved tidspunkt for infeksjon	Relasjon til medikament(er)	Klinikk/beskrivelse av infeksjon	Alvorlighet sgrad	Behandling	Varighet (dager)	Hospitalisering (dager)
Sinusitt	13,5	Jente	16,8	Etanercept MTX	Mulig	Sinusittsymptomer	Mild	Antibiotika po.	10	Nei
Peritonsillær abscess	2,9	Gutt	6,3	Infliximab MTX	Mulig	Halssmerter, feber, redusert allmenntilstand	Moderat	Incisjon av abscess Bilateral tonsillektomi Klindamycin iv., deretter po.	9	Ja, 4
Otitt	2,9	Gutt	5,5	Infliximab MTX Prednisolon	Mulig	Otitt med langvarig forløp	Moderat	Amokisicillin po. Steroid-øredråper Paracentese	124	Nei
Tonsillitt + otitt	0,9	Gutt	5,1	MTX	Mulig	Akutt purulent tonsillitt og otitt med residiv	Moderat	Benzylpenicillin + væske iv., deretter fenoksymetylpenicillin po.	9	Ja, 3
Tonsillitt	3,5	Gutt	11,9	Abatacept MTX	Mulig	Feber og halssmerter	Mild	Apocillin po, deretter Erytromycin po.	13	Nei
Atypisk pneumoni	1,9	Jente	3,8	MTX	Mulig	Mildt forløp. Agens: mycoplasma og chlamydia pneumonia	Mild	Erytromycin po.	60	Nei
Kikhoste	1,7	Jente	18,1	Etanercept	Mulig	Mildt forløp, ingen komplikasjoner	Mild	Ingen	17	Nei
Impetigo	2,9	Gutt	9,5	Infliximab MTX	Mulig	Moderat affeksjon i ansikt	Mild	Fusidin topikalt	7	Nei
Sebakøs kjertelinfeksjon	5,9	Jente	16,3	Adalimumab MTX	Mulig	Hud-/sebakøs kjertel infeksjon i aksille	Moderat	Kirurgisk drenering og postoperativt antibiotika po.	30	Ja, 1 for operasjon
Infeksjon med ukjent fokus	6,7	Jente	14,6	Certolizumab MTX	Mulig	Sepsis-lignende klinisk bilde med ukjent etiologi og fokus. Alvorlig leukopeni	Alvorlig	Benzylpenicillin + ampicillin iv., deretter fenoksymetylpenicillin po.	11	Ja, 5
Cystitt	2,7	Jente	13,2	Etanercept	Mulig	Diagnostisert og behandlet av primærlege	Mild	Antibiotika po.	12	Nei
Pyelonefritt	7,4	Jente	17,1	Adalimumab MTX	Mulig	Akutt pyelonefritt med kliniske tegn til urosepsis	Alvorlig	Ampicillin og gentamycin iv., deretter trimetoprim-sulfa po.	10	Ja, 3

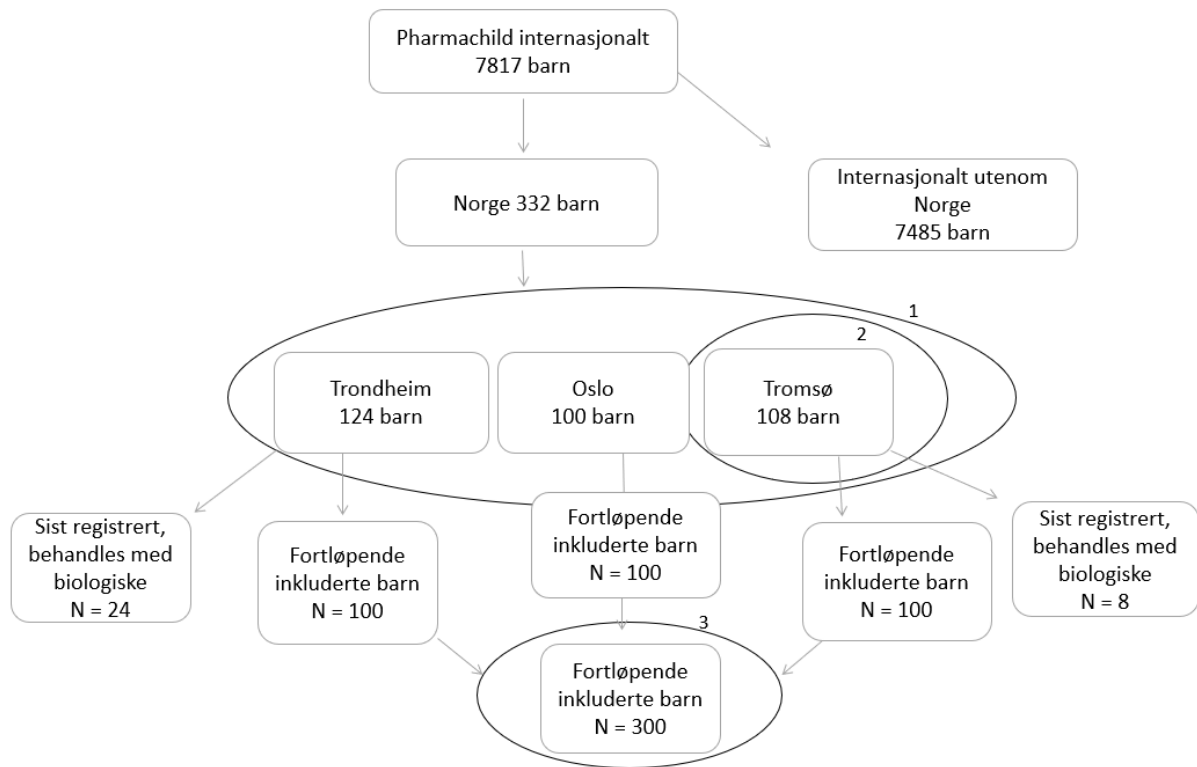
Tabell 13: Barn som utviklet varicella-infeksjon i studiegruppen¹

Alder ved JIA-debut (år)	Kjønn	JIA kategori	Alder ved VZ (år)	Medikasjon ved tidspunkt for VZ	Alvorlighetsgrad	Vaksinasjon (antall doser)	IgG-status etter vaksinasjon	Behandling	Varighet (dager)	Hospitalisering (dager)
2,9	Gutt	Polyartikulær	5,7	MTX Infliximab Prednisolon	Mild	2	IgG-	Aciklovir iv. og po.	17	Ja, 5
2,8	Gutt	Ekstendert oligoartikulær	8,9	MTX	Mild	2	IgG+	Valaciklovir po.	17	Nei
0,9	Gutt	Ekstendert oligoartikulær	12,3	MTX	Mild	1	IgG+	Valaciklovir po.	7	Nei
2,0	Gutt	Polyartikulær	5,6	Etanercept	Moderat	2	IgG+	Aciklovir iv. og po.	11	Ja, 3
1,1	Jente	Ekstendert oligoartikulær	4,9	MTX	Mild	1	IgG+	Aciclovir po.	8	Nei
5,1	Jente	Polyartikulær	7,9	MTX Etanercept	Mild	1	IgG-	Aciklovir iv. og po.	10	Ja, 1
3,8	Jente	Ekstendert oligoartikulær	4,4	MTX	Mild	2	Gråsone IgG+/IgG-	Ingen	10	Nei
0,9	Gutt	Entesitt-relatert	9,6	MTX Etanercept	Mild	1	IgG-	Aciklovir po.	20	Nei
2,5	Jente	Polyartikulær	7,1	MTX Etanercept	Moderat	Ingen	Ikke undersøkt	Aciklovir iv. og po.	25	Ja, 2
1,4	Jente	Polyartikulær	3,3	MTX	Mild	2	Ikke undersøkt	Aciklovir po.	14	Nei

¹ Barna som utviklet VZ er bare systematisk registrert i Tromsø, og ikke de øvrige sentrene. De ni første er registrert i Tromsø, mens det siste er registrert i Trondheim

Figurer

Figur 1: Flytskjema for barn med JIA som deltar i Pharmachild-studien i Norge og internasjonalt utenom Norge

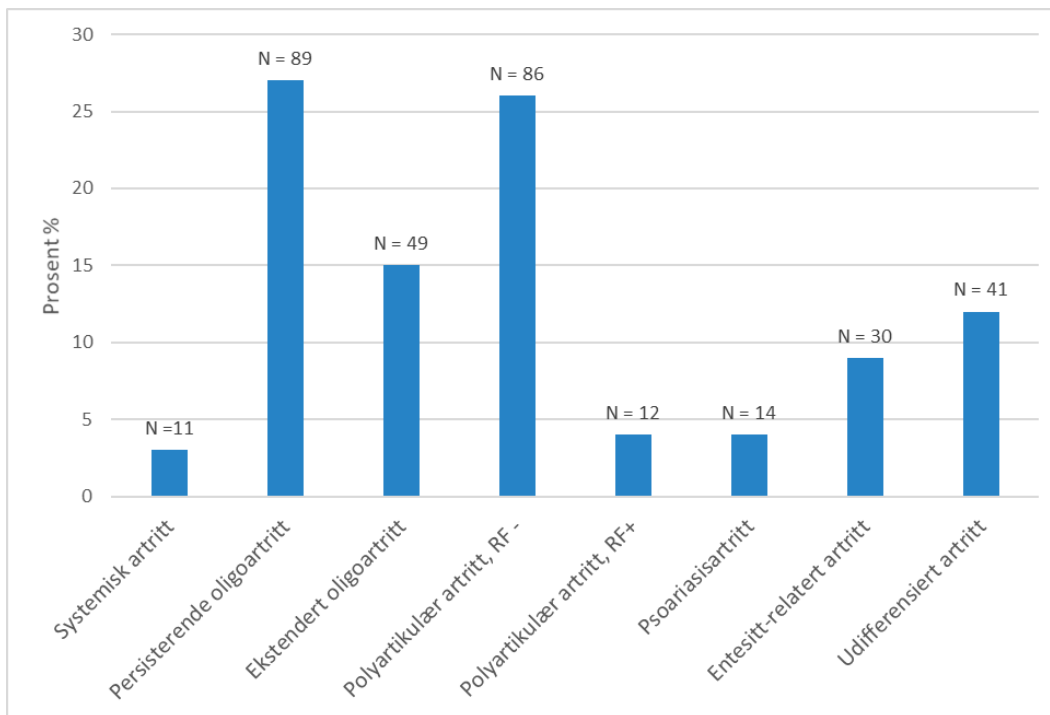


¹ Bakgrunnsinformasjon og bivirkninger analysert hos alle barna, n = 332

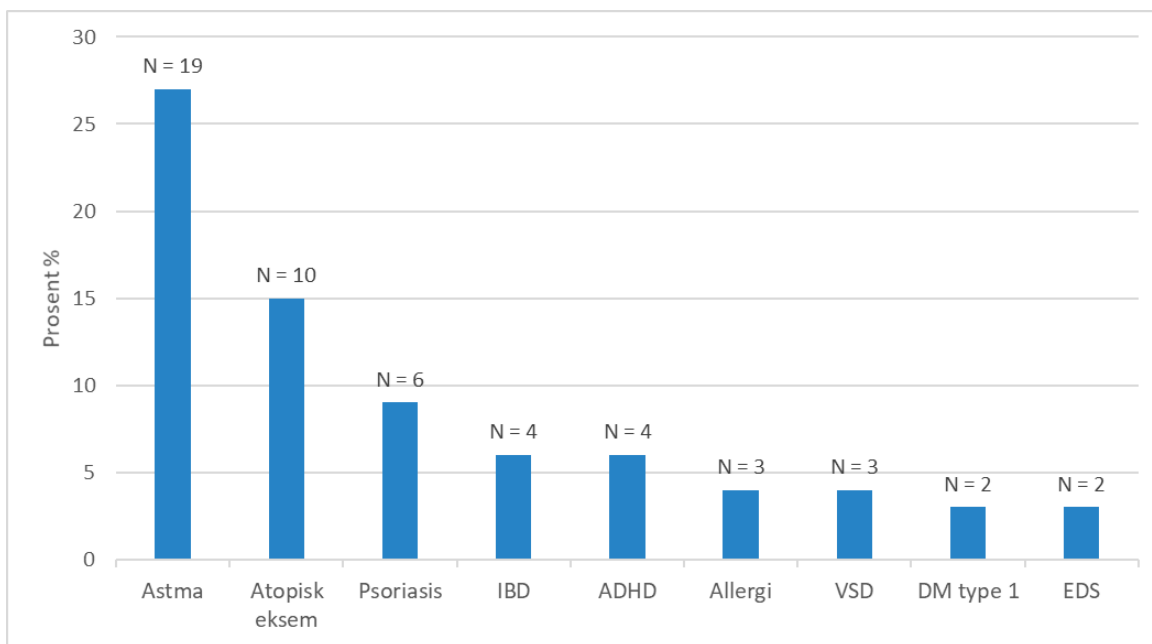
² Infeksjoner analysert hos alle barn i Tromsø, n = 108

³ Informasjon om medikamentbruk analysert hos alle fortløpende inkluderte barna i poliklinikk, n = 300.

Fortløpende inkluderte barn vil si barn som møtte fortløpende til poliklinisk konsultasjon, og således representerer et tilfeldig utvalg i forhold til medikamentbruk



Figur 2: JIA kategorier, n = 332



Figur 3: Fordeling av de hyppigst forekommende komorbide tilstandene blant barna i studiepopulasjonen

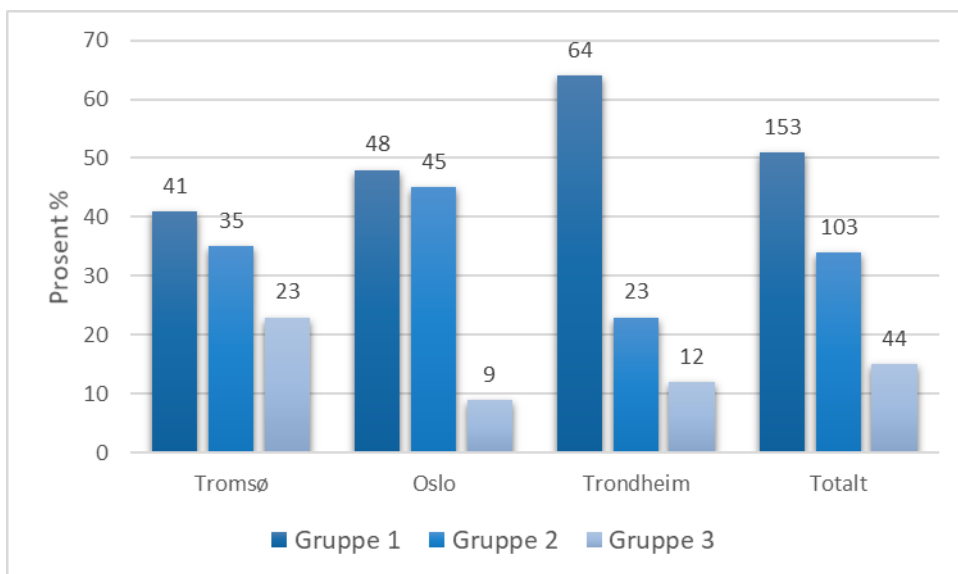
¹ IBD = Inflammatorisk tarmsykdom, fellesbetegnelse for mb. crohn og ulcerøs kolitt

² ADHD = Attention deficit hyperactivity disorder

³ VSD = Ventrikkelseptumdefekt

⁵ DM type 1 = Diabetes mellitus type 1

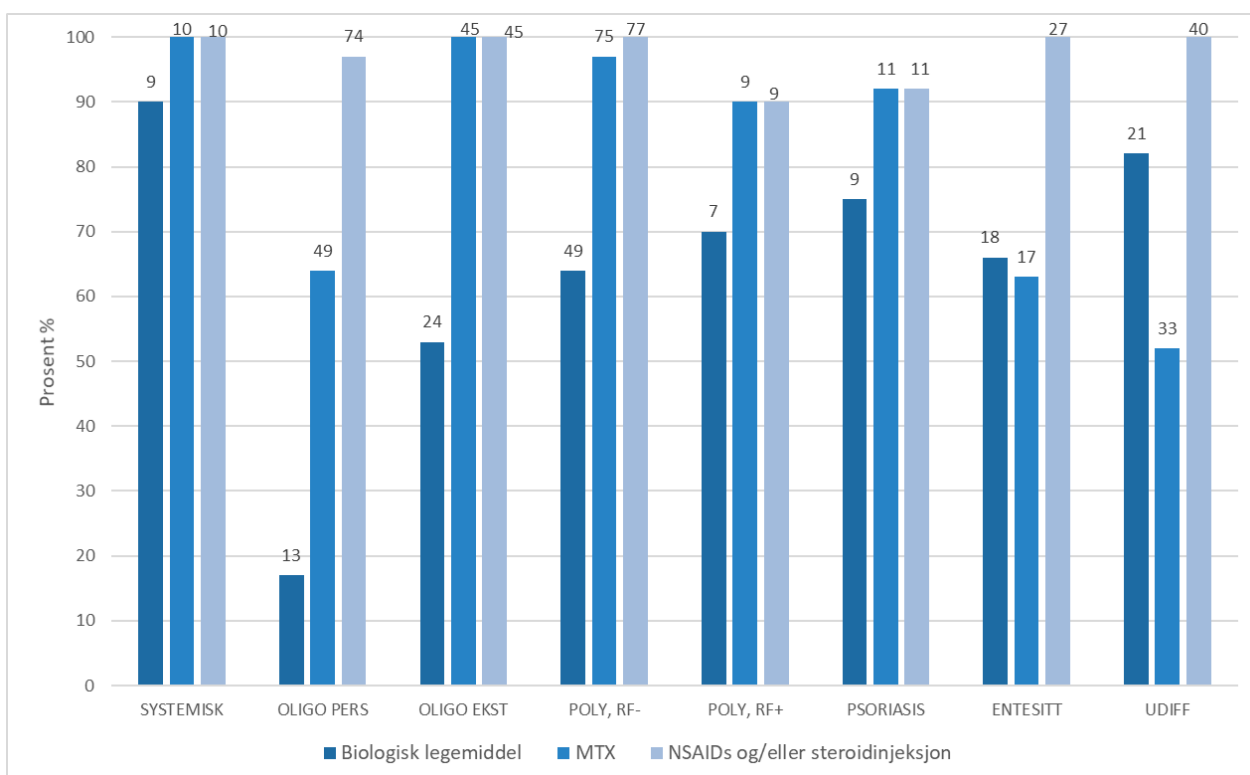
⁵ EDS = Ehlers-Danlos syndrom



Figur 4: Behandlingsgruppe 1-3 etter senter, $n = 300^{1,2}$

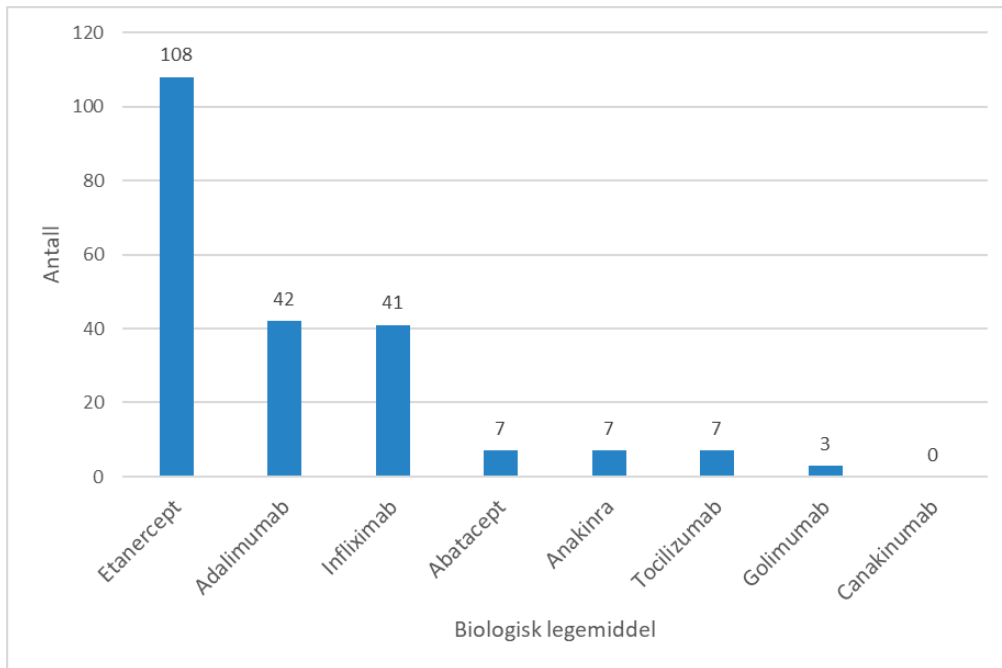
¹ Tallene over søylene viser antall barn

² Gr. 1: Behandlet med biologiske legemidler +/- MTX ($n = 153$). Gr. 2: Behandlet med MTX alene ($n = 103$). Gr. 3: Behandlet kun med steroidinjeksjoner/NSAIDs ($n = 41$) eller ingen behandling ($n = 3$)

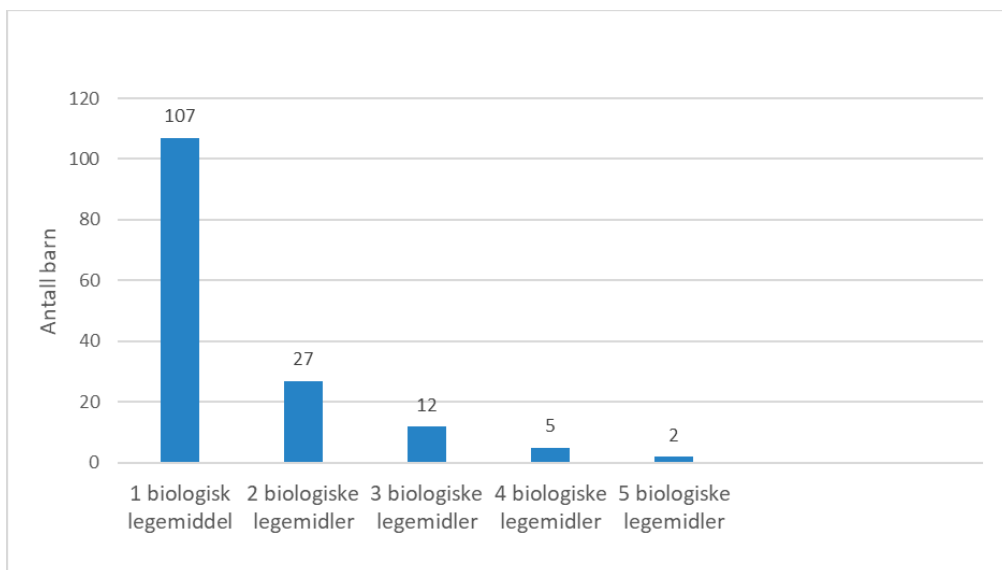


Figur 5: Medikamentbruk etter JIA-kategori, $n = 300^1$

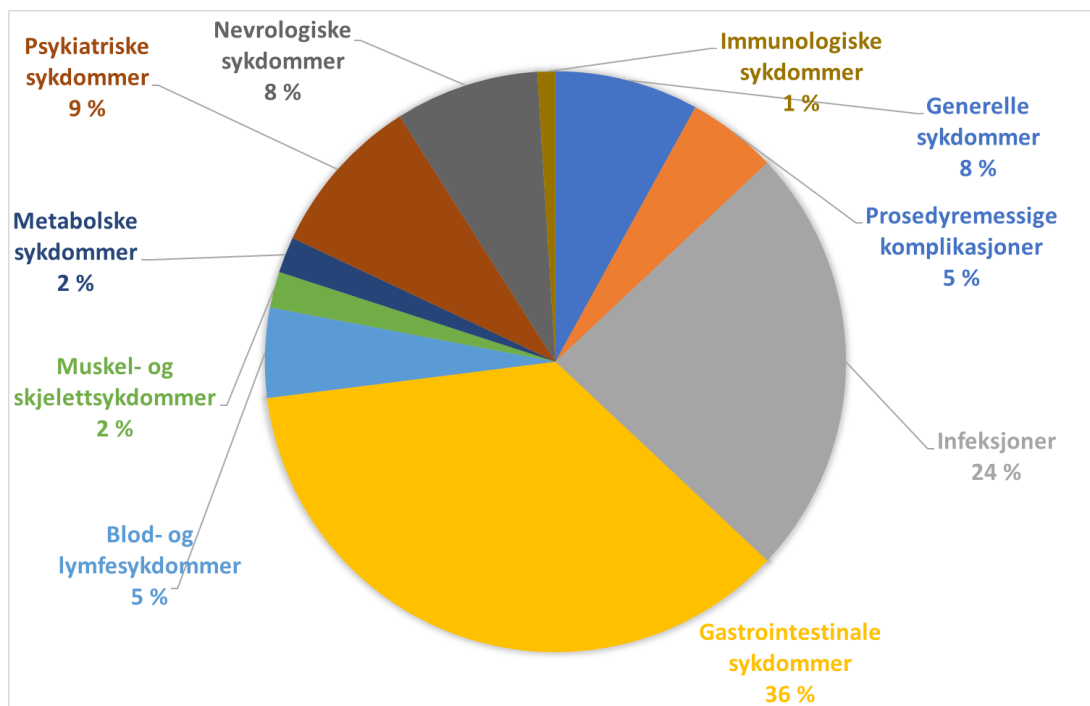
¹ Tallene over søylene viser antall barn



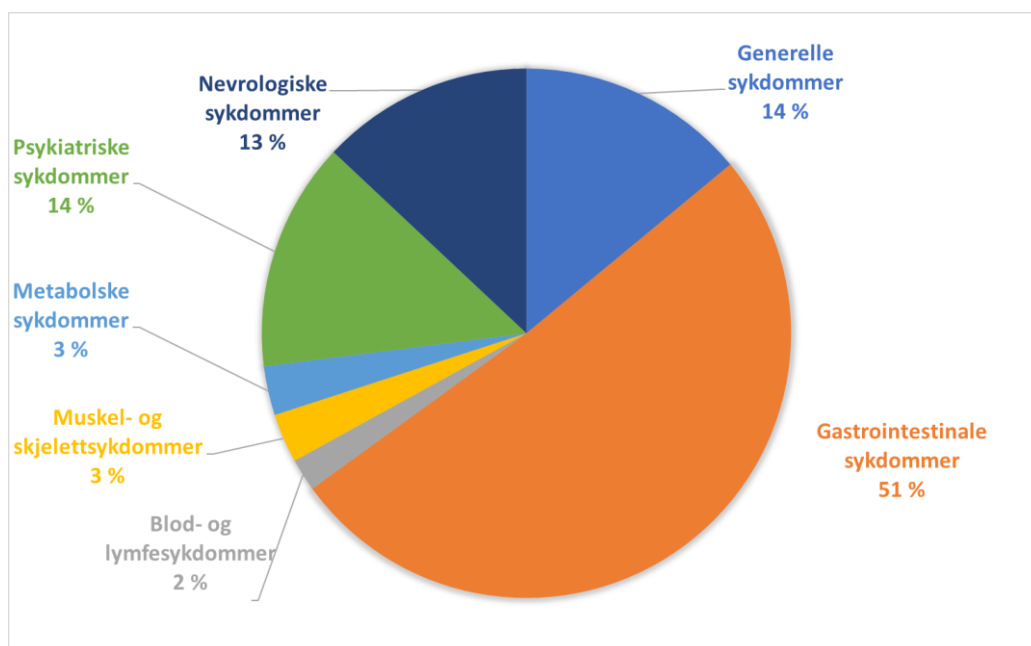
Figur 4: Fordeling av hvilke typer biologiske legemidler barna hadde brukt, n = 153



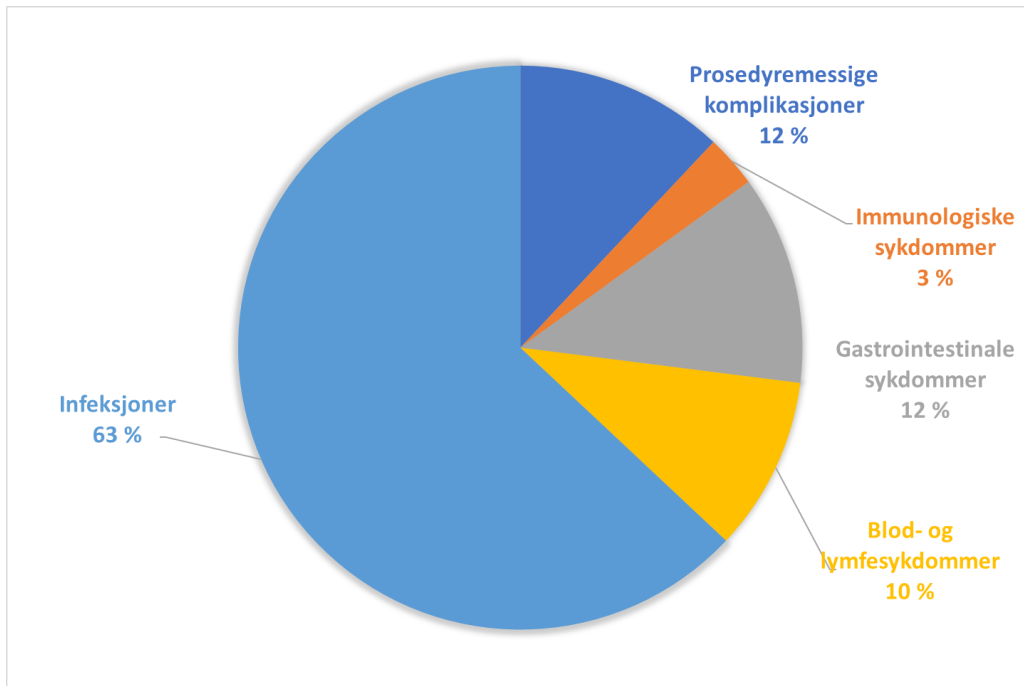
Figur 5: Antall biologiske legemidler forsøkt blant barna som hadde brukt biologisk legemiddel, n = 153



Figur 6: Klassifisering av alle 103 bivirkningene etter MedDRA klassifisering



Figur 7: Klassifisering av de 63 moderate og alvorlige bivirkningene (AE) etter MedDRA klassifisering



Figur 8: Klassifisering av de 50 hendelsene av spesiell interesse (ESI) etter MedDRA klassifisering

Litteraturevaluering (GRADE)

Referanse: Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism. 2009;60(9):2794-804.			Design: Prospektiv kohortestudie
			Dokumentasjonsnivå II
			Grade: Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere sikkerhet og effektivitet av etanercept (ETN) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) for barn med juvenil idiopatisk artritt (JIA)	Barn i alderen 2-18 år med JIA kategoriene systemisk artritt, polyartikulær artritt (både RF + og -) eller ekstendert oligoartritt i alderen 2-18 år ble inkludert. Ved inklusjon i studien ble barna kategorisert i tre grupper: Behandlet med MTX alene, ETN alene eller ETN + MTX. Effektivitet ble vurdert etter legens evaluering av sykdomsaktivitet i skala 0-10, barnets/foreldre subjektive opplevelse av smerter/funksjonsnedsettelse 0-10 og antall aktive ledd. Sikkerhet ble vurdert etter registrering av bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner. Alvorlige infeksjoner ble definert som infeksjoner som krevde intravenøs antibiotika/hospitalisering.	197 barn som ble inkludert brukte bare MTX, 103 bare ETN og 294 ETN + MTX. Alle tre gruppene hadde god effekt av behandlingen. Frekvensen av artritt-oppbluss under observasjonstiden var hhv. 1,0 i MTX-gruppen, 0,5 i ETN-gruppen og 2,4 i ETN+MTX gruppen. Ved baseline var median antall aktive ledd 6 for MTX, 4 for ETN og 6 for MTX+ETN. Ved 6 mnd. var det 1 for MTX-gruppen, 2 for ETN og 2 for ETN-MTX. Etter 36 mnd. ved avslutning av studien var median 0 aktive ledd for alle gruppene. Alle gruppene. Både legens vurdering av sykdomsaktivitet og barnets opplevelse av smerter var bedret etter 3, 6 og 36 mnd. Median for legenes vurdering av sykdomsaktivitet ble bedret for alle gruppene og var 1 for alle gruppene i mnd. 12, 24 og 36.	Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Var studien prospektiv? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Nei. 33,5 % av barn i gruppen MTX, 45,6 % ETN og 44,9 % MTX + ETN Er det utført frafallsanalyser? Ja. Tabell med beskrivelse av årsak til frafall Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negativ utfall? Både ja og nei. Kun bivirkninger som oppstår de første 36 mnd. blir registrert. Vet lite om langtidseffekter Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei Styrke Kohorten er prospektiv. Resultatene ligner resultat fra and sammenliknbare studier Svakhet Barna i ETN-gruppen hadde lengre sykdoms-varighet ved baseline sammenlignet med MTX-gruppen. De fleste i ETN-gruppe hadde ikke respondert på behandling med MTX først, mens mange av barna i MTX gruppen akkurat hadde startet med behandling. Bare alvorlige infeksjoner ble rapportert.
Konklusjon			
Monoterapi med ETN eller behandling med ETN og MTX har en akseptabel sikkerhetsprofil og er effektive hos barn med JIA			
Land	Eksklusjonskriterier:		
USA og Canada	Gravitet eller amming, tidligere deltakelse i intervensjonell studie for biologisk legemiddel, behandlet med andre TNF- α -hemmere enn ETN ved start (INF, ADA), alvorlig medisinsk tilstand, medikament- eller alkoholmisbruk, malignitet siste 5 år		
År data innsamling			
2005-2008	Deskriptiv statistikk ble brukt.	Frekvensen for bivirkninger var hhv. 18,3 per 100 pasientår for MTX-gruppen, 18,7 per 100 pasientår for ETN-gruppen og 21,6 per 100 pasientår for MTX + ETN-gruppen. Frekvensen av alvorlige bivirkninger var 4,6 per 100 pasientår for MTX, 7,1 for ETN og 6,0 i MTX + ETN. Frekvensen av alvorlige infeksjoner var 1,3 for MTX, 1,8 for ETN og 2,1 for ETN + MTX. Bivirkningene fremstilles tydelig i tabell.	

Referanse: Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet (London, England). 2008;372(9636):383-91			Design: RCT
			Dokumentasjonsnivå
			Grade: Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke om abatacept (ABA) er effektivt for barn med JIA som ikke responderer på TNF α -blokkade, og evaluere bivirkninger	190 pasienter i alderen 6-17 år fra 45 ulike sentre i Europa ble inkludert. Inklusjonskriterier var JIA med minst 4 aktive ledd og aktiv sykdom, samt inadekvat respons eller intoleranse for et annet DMARD (inkl. andre biologiske legemidler). Barna som ble rekruttert var stort sett barn som ikke hadde respondert på TNF- α -blokkade. Alle ble behandlet med en standardisert dose ABA i 4 mnd. 170 fullførte denne behandlingen. 47 barn responderte ikke og ble ekskludert. De 122 som responderte ble randomisert. 60 fikk ABA og 62 placebo. Primært utkom var oppbluss av artritt. Oppbluss var definert som forverring av minst 3 av følgende 6 variabler: antall aktive ledd, antall ledd med begrenset bevegelsesutslag, legens vurdering av sykdomsaktivitet, foreldres vurdering av barnets sykdomsaktivitet, CHAQ spørreskjema og SR.	Artrittoppbluss oppsto hos 33 av 62 (52 %) av pasientene i placebogruppen og hos 12 av 60 (20 %) av ABA-gruppen. P = 0,0003. Risikoen for sykdomsforverring for ABA-gruppen var under en tredjedel sammenlignet med kontrollene som fikk placebo (HR 0,31, 95 % CI 0,16-0,95). Sykdomsaktivitet ble signifikant bedret eller stabilisert hos pasientene som fikk ABA sammenlignet med placebogruppen. Bivirkninger oppsto hos 37 (62 %) av ABA-deltakerne og hos 34 (55 %) av placebo-deltakerne (p=0,47). Bare to alvorlige bivirkninger var rapportert, begge i placebogruppen(p=0,5)	Er formålet med studien klart formulert? Både ja og nei. Formålet med effekt av ABA er godt formulert og definert, delen som omfatter bivirkninger er diffus. Det var likevel beskrevet at bivirkninger ikke var hovedfokus Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ikke beskrevet, men gruppene er like ift. bakgrunnsinformasjon Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja. Bivirkninger kan muligens ha gitt klinisk kjennskap til gruppe om de er kjent med medikament? Var gruppene like ved starten? Ja Ble gruppene behandlet likt? Ja Hva er resultatene? Gruppen som fikk ABA hadde signifikant mindre artritt-oppbluss sammenlignet med placebogruppen Det var ingen signifikant forskjell i bivirkninger mellom de to gruppene Kan resultatene overføres til praksis? Ja, på den måten at ABA kan være effektivt hos barn med JIA Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Styrke Like og godt definerte grupper. Inkluderer barn fra ulike sykehus. Svakhet Kort observasjonstid for å vurdere bivirkninger. Randomiseringsprosedyre ikke beskrevet.
Konklusjon	ABA er et effektivt og trygt medikament for barn med JIA som ikke har respondert på TNF- α -blokkade		
Land			
Internasjonal multisenterstudie	Mulige konfunderende faktorer var at noen av barna brukte MTX samtidig. Alle andre sykdomsmodifiserende ble trukket tilbake under forsøket.		
År data innsamling			
2004-2006	Eksklusjonskriterier: Aktiv uveitt, andre alvorlige medisinske tilstander, graviditet eller amming. Analysene ble utført ved Cox-regresjon og proporsjonal hazard modell, og ble benyttet til å sammenligne HR og 95 % CIs for oppbluss av artritt mellom de to gruppene.		

Referanse: Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann Rheum Dis. 2016;75(5):855-61			Design: Prospektiv kohortestudie
			Dokumentasjonsnivå II
			Grade: Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke toleranse for biologiske legemidler ved å registrere hyppighet av svært alvorlige bivirkninger (SAE) og hendelser av spesiell interesse (ESI) under behandling med etanercept (ETN) og adalimumab (ADA)	Barn med JIA ble observert prospektivt, i et tysk register over barn med JIA som bruker biologiske legemidler kalt (BiKeR), og oppfølgingsregistrert (JuMBO) som følger unge voksne etter de blir overført til voksen-reumatologisk avdeling. Barn med polyartikulær-, systemisk-, psoriasis eller entesitt-relatert artritt med minst ett besøk i BiKeR eller JuMBO ble inkludert. Barn med JIA som startet behandling med ETN eller ADA ble inkludert fra 2001-2011, mens kohorten med barn som bare ble eksponert for MTX foregikk fra 2005-2011.	Blant barna som ble behandlet med ETN og ADA var det signifikant flere SAE, infeksjoner og alvorlige infeksjoner observert sammenlignet med gruppen som ble behandlet med bare MTX. Det var 2,6 SAE per 100 EY for MTX. For barna behandlet med ETN var det 4,5 SAE/100 EY, RR 2,2, $p < 0,001$ og for gruppen som ble behandlet med ADA 4,6 SAE/100 EY, RR 2,2, $p = 0,006$. Det var som nevnt også signifikant økt forskjell i utvikling av infeksjoner og svært alvorlige infeksjoner (ETN: 5.7, 0.9; ADA: 11.4, 0.4; MTX 5.5, 0.5 per 100 EY). Risikoen for malignitet var ikke signifikant økt, hverken for ETN eller ADA sammenlignet med MTX-gruppen. Det var totalt 8 tilfeller malignitet, hvorav 2 tilfeller oppsto i MTX gruppen (0,07 hendelser/100 PY). 6 av barna som utviklet malign sykdom brukte ETN (0.09/100 EY, RR = 1,03, $p = 0,612$) og 2 brukte ADA (0.27/100 PY, RR 1,92, $p = 0,612$). Det var 4 barn som døde, 4 i ETN-kohorten (0,06 per 100 EY) av sepsis, MAS og karditt og ett barn som døde i MTX-gruppen av leukemi. Det var økt hyppighet av inflammatorisk tarmsykdom (IBD) og uveitt blant barna som ble behandlet med monoterapi med ETN sammenlignet med barna som ble behandlet med ETN + MTX eller MTX alene (ETN: 0,5, 0,8; ETN + MTX: 0,1, 0,2; MTX: 0,03, 0,1 per 100 EY).	Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Nei Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Var studien prospektiv? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja Er det utført frafallsanalyser? Nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Både ja og nei (en del bivirkninger og infeksjoner detekteres, men langtidseffekter vanskelig å registrere). Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Delvis Er den som vurderte resultatene (endepunktet) blindet gruppetilhørighet? Ukjent Styrke Prospektiv studie. Stor studiepopulasjon Svakhet Kort oppfølgingstid. ADA-gruppen har kort varighet av legemiddeleksponering.
Konklusjon	Det ble registrert SAE og ESI blant barn som ble behandlet med ETN, ADA og MTX. Frekvensen blant barna som brukte biologiske legemidler ble sammenlignet med barn som bare ble behandlet med MTX. Konfunderende faktorer: Pasienter som startet på ETN eller ADA hadde signifikant høyere sykdomsaktivitet. ETN og ADA-gruppen hadde høyere bruk av glukokortikoider.		
ETN og ADA var godt tolerert ved JIA			
Land			
Tyskland			
År data innsamling			
2001-2011	1414 barn behandlet med ETN (4461 eksponeringsår), 320 barn behandlet med ADA (493 eksponeringsår) og 1455 barn (2907 eksponeringsår) som ble behandlet med MTX (og ikke noen andre syntetiske DMARDs eller biologiske legemidler) ble inkludert. Hendelser per 100 eksponeringsår (EY) for SAE og ESI, og hendelser per personår (PY) for malignitet og mortalitet ble kalkulert ved deskriptiv statistikk.		

Referanse: Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: A nationwide cohort study. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(12):3776-82.		Design: Retrospektiv kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	II
		Grade:	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke risikoen for kreft hos barn med JIA sammenlignet med befolkningen generelt	<p>En nasjonal JIA-kohorte med 9027 barn med JIA ble undersøkt retrospektivt. Hvert barn med JIA ble sammenlignet med 5 generelle befolkningskomparatorer. Komparatorene ble tilstrebet å være like mhp. kjønn, alder og geografisk tilhørighet.</p> <p>Det ble skilt mellom JIA identifisert fra 1969-1986 og JIA identifisert 1987-2007. De biologiske legemidlene kom på markedet i 1999 i Sverige. Det svenske befolkningsregistret ble brukt til å identifisere komparatorer. Det svenske biologisk-medikamentregistret inneholder data om barn med JIA som starter med biologisk behandling. Via kreftregistret ble alle registrerte cancer-tilfeller til 2007 i studiepopulasjonen identifisert.</p> <p>Den relative risikoen for primærkreft hos barn med JIA ble estimert og sammenlignet med den generelle befolkningspopulasjonen.</p>	<p>Blant barna med JIA ble det observert 60 tilfeller malignitet ila. 131 144 personår, sammenlignet med 266 krefttilfeller ila 661 758 personår i den generelle befolkningsgruppen (0.46 tilfeller/1,000 personår versus 0.40 tilfeller/1,000 personår; RR 1.1, 95% konfidensintervall [95% CI] 0.9–1.5).</p> <p>Pasienter med JIA identifisert før 1987 hadde ikke signifikant økt risiko for kreft, mens pasienter med JIA identifisert i 1987 og deretter hadde signifikant økt risiko for lymfoproliferativ kreft (RR 4.2, 95% CI 1.7–10.7) og kreft generelt (RR 2.3, 95% CI 1.2–4.4). Det var signifikant forskjell mellom de to gruppene, $p = 0,02$. Forskjellen var størst for lymfoproliferativ kreft (RR 0.3 blant de identifisert med JIA før 1987 versus RR 4.2 blant de identifisert med JIA i 1987 og deretter; $P < 0.001$). En sammenheng med de biologiske legemidlene som kom på markedet i 1999 kunne ikke utelukkes.</p>	<p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ukjent</p> <p>Var studien prospektiv? Nei</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ikke aktuelt, retrospektiv</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? Ikke aktuell, prospektiv</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Delvis.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Nei</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktet) blindet gruppetilhørighet? Nei</p> <p>Styrke Gruppene er like mhp. kjønn, alder og geografisk tilhørighet</p> <p>Svakhet Ikke tatt hensyn til grad av sykdom, JIA kategori, medikamentell behandling. Ikke utført separate analyser for barna som startet med biologisk behandling</p>
Konklusjon	Selv om den absolutte risikoen var lav, ble det observert en forhøyet risiko for malignitet blant barn med JIA		
Land	Sverige		
År data innsamling	1969-2007		
	<p>Eksklusjonskriterier:</p> <p>Tidligere kreft, > 16 år ved JIA diagnose</p>		

Referanse: Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine. 2000;342(11):763-9.		Design: RCT	
		Dokumentasjonsnivå	I
		Grade:	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere effektivitet og trygghet av etanercept (ETN) hos barn med polyartikulær JIA som ikke tolererte eller responderte på MTX	69 barn fra 4-17 år med aktiv polyartikulær JIA som ikke hadde respondert på eller ikke tolererte MTX ble inkludert i studien. Aktiv JIA var definert som 4 eller flere hovne ledd og 3 eller flere ledd med begrenset bevegelse eller ømhet. MTX ble seponert 14 dager før start av behandling med ETN, og andre DMARDs 28 dager før. NSAIDs eller lave doser glukokortikoider var tillat. Det var ikke tillat med analgetika de siste 12 timene før leddundersøkelse. Klinisk undersøkelse, bedømming av sykdomsaktivitet og laboratorietester ble utført dag 1, dag 15 og ved slutten av studien. De 69 barna som ble inkludert fikk ETN subcutant to ganger ukentlig inntil 3 mnd. i den første delen av studien. De som responderte på behandlingen entret deretter en dobbeltblindet studie hvor studiepopulasjonen ble randomisert til å enten få placebo eller videre behandling med ETN i 4 mnd., eller til sykdomsoppbluss oppsto.	I den første delen av studien hadde 51 av de 69 (74 %) barna respondert på behandling med ETN. 51 barn entret dermed den dobbeltblindete delen av studien, hvorav 26 fikk placebo og 25 videre behandling med ETN Det var signifikant flere pasienter i placebo-gruppen som fikk sykdomsoppbluss, p = 0,003. Blant de 51 barna som responderte og deltok i den dobbeltblindete delen av studien, måtte 21 av 26 (81 %) pasienter som fikk placebo trekke seg grunnet sykdomsoppbluss. Til sammenligning fikk 7 av de 25 (28 %) pasientene som fikk ETN sykdomsoppbluss. Median tid til sykdomsoppbluss ved placebo var 28 dager, mens det var 116 dager for ETN, p < 0,001. I den dobbeltblindete delen av studien var det ingen signifikante forskjeller mellom de to behandlingsgruppene i forhold til frekvens av bivirkninger. ETN var trygt og godt tolerert. To pasienter ble hospitalisert pga. svært alvorlige bivirkninger (SAEs); èn alvorlig depresjon/ personlighetsforstyrrelse og èn pga. gastroenteritt. De resterende bivirkningene var moderate i intensitet. De hyppigste bivirkningene var injeksjons-stedsreaksjoner, øvre luftveisinfeksjoner, hodepine, magesmerter, oppkast og kvalme	Er formålet med studien klart formulert? Ja Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprose-dyre? Ja Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ukjent Var gruppene like ved starten? Ja Ble gruppene behandlet likt? Ja Hva er resultatene? Gruppen som fikk ETN hadde signifikant bedre klinisk effekt sammenlignet med gruppen som fikk placebo. ETN var godt tolerert Kan resultatene overføres til praksis? Ja, ETN er effektivt hos barn som ikke responderer på MTX Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Styrke Bare de barna som hadde effekt ble randomisert. Like grupper med tydelige inklusjonskriterier, og objektive mål på effekt av legemidlet Svakhet Få pasienter. Sier ikke noe om trygghet på lengre sikt.
Konklusjon	ETN er effektivt og fører til signifikant bedring av artritt hos barn med aktiv polyartikulær JIA. ETN har en akseptabel sikkerhetsprofil		
Land			
Internasjonal studie			
År data innsamling			
2000-2004	Eksklusjonskriterier: Gravid, ammende, samtidig annen alvorlig sykdom, unormale leukocytter, trombocytter eller levertransaminaser.		

Referanse: De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. The New England journal of medicine. 2012;367(25):2385-95.			Design: RCT
			Dokumentasjonsnivå I
			Grade: Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke om tocilizumab (TCZ) var effektivt og trygt ved alvorlig systemisk JIA	Studien hadde to deler: en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert 12 ukers fase med to grupper og en åpen forlengelses-fase opptil 5 år. Inklusjonskriterier: Varighet sJIA > 6 mnd., aktiv artritt, inadekvat respons til NSAIDs og glukokortikoider	Av de 112 pasientene ble 37 randomisert til placebo og 75 til TCZ. 20 av pasientene som fikk placebo oppfylte kriteriene for ikke-respons og fullførte ikke den dobbeltblindete fasen. Ved uke 12 var det signifikant flere barn som hadde remisjon av symptomer i gruppen som fikk TCZ, sammenlignet med gruppen som fikk placebo (64 av 75 [85%] vs. 9 av 37 [24%], P<0.001). I uke 52 hadde 48 % av barna som fikk TCZ ingen aktive ledd og 52 % hadde sluttet med orale glukokortikoider. Det var 73 pasienter som fortsatte studien i den åpne-forlengelsesfasen. I den placebokontrollerte dobbel-blindete fasen ble observert 159 bivirkninger i TCZ-gruppen, inkludert 60 infeksjoner hvorav 2 var alvorlige. I placebogruppen ble det observert 38 bivirkninger hvorav 15 var infeksjoner og ingen alvorlige. Dersom man kombinerer den dobbelblindete fasen og den utvidede perioden oppsto 39 alvorlige bivirkninger (0,25 per pasientår), inkludert 18 alvorlige infeksjoner (0,11 per pasientår) i TCZ-gruppen. 19 barn utviklet nøytropeni og 21 transaminasestigning. Pasientene som ble behandlet med TCZ hadde 25 % risiko for en alvorlig bivirkning og 11 % risiko for en alvorlig infeksjon per behandlingsår.	Er formålet med studien klart formulert? Ja Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja Var gruppene like ved starten? Ja Ble gruppene behandlet likt? Hva er resultatene? TCZ var mer effektivt enn placebo ved alvorlig sJIA. Bivirkninger var vanlige, men det var få alvorlige bivirkninger og infeksjoner Kan resultatene overføres til praksis? Ja, ved at TCZ er effektiv behandling ved sJIA, men at fordelene ved behandling må vurderes opp mot risikoen for bivirkninger for hver enkelt pasient Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Styrke Dobbeltblindet-studie, placebo-kontrollgruppe, inkluderer barn fra 43 ulike senter i Europa, godt definerte og like grupper. Effekt ble vurdert ut ifra godt definerte og objektive kriterier. Bivirkninger ble nøye registrert Svakhet Noe kort observasjonstid
Konklusjon	112 barn med aktiv systemisk JIA mellom 2-17 år ble randomisert til å få TCZ i en standardisert dose iv. eller placebo iv. hver 2. uke i 12 uker i den dobbelt-blindete fasen. Pasientene i placebogruppen som oppfylte kriteriene for ikke-respons (feber, serositt, MAS, forverring av artritt) ble tilbudt TCZ. Alle pasientene kunne forlenge studien etter uke 12.		
Tocilizumab var effektivt ved alvorlig systemisk JIA (sJIA). Bivirkninger var vanlige, og de hyppigste var infeksjon, nøytropeni og økte levertransaminaser. Fordelene ved behandling må vurderes opp mot risiko for bivirkninger	Effekt og sykdomsoppbluss ble vurdert etter seks definerte variabler utarbeidet av American College of Rheumatology (ACR).		
Land			
Internasjonal studie			
År data innsamling	Eksklusjonskriterier:		
2007-2012	Bruk av andre syntetiske DMARDs inkludert biologiske legemidler		