



www.printo.it/pediatric-rheumatology/CY/intro

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτις (ΝΙΑ)

Έκδοση από 2016

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1 Ποιες εργαστηριακές εξετάσεις απαιτούνται;

Κατά τον χρόνο της διάγνωσης είναι χρήσιμες μερικές εργαστηριακές εξετάσεις μαζί με την εξέταση των αρθρώσεων και των οφθαλμών, ώστε να καθορισθεί η μορφή της νόσου και να προσδιορισθούν ασθενείς επιρρεπείς στην εμφάνιση επιπλοκών όπως η χρόνια ιριδοκυκλίτιδα.

Ο ρευματοειδής παράγων (RF) είναι ένα αυτοαντίσωμα το οποίο, αν είναι θετικό και σε υψηλές συγκεντρώσεις, προσδιορίζει ειδική μορφή ΝΙΑ.

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα είναι συχνά θετικά σε ασθενείς με ολιγοαρθρική πρώιμης έναρξης ΝΙΑ. Τα παιδιά αυτά θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ιριδοκυκλίτιδας και επομένως πρέπει να προγραμματισθούν για τακτικό έλεγχο των οφθαλμών με σχισμοειδή λυχνία (κάθε τρεις μήνες).

Το HLA B27 είναι ένας κυτταρικός δείκτης ο οποίος ανευρίσκεται σε περισσότερους από το 80% των ασθενών με το σύνδρομο αρθρίτιδας-ενθεσίτιδας. Ανευρίσκεται επίσης στο 5-8% υγιών ατόμων.

Άλλες εξετάσεις, όπως ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) ή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), οι οποίες μετρούν τον βαθμό της γενικευμένης φλεγμονής, είναι χρήσιμες. Όμως η απόφαση της διάγνωσης και της θεραπείας βασίζεται περισσότερο στην κλινική εικόνα παρά στα εργαστηριακά ευρήματα.

Ανάλογα με το είδος της θεραπείας οι ασθενείς χρειάζονται περιοδικούς εργαστηριακούς ελέγχους (όπως γενική αίματος, λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος, γενική ούρων), για την εκτίμηση φαρμακευτικών παρενεργειών και πιθανή ασυμπτωματική

φαρμακευτική τοξικότητα. Η φλεγμονή των αρθρώσεων εκτιμάται κυρίως με την κλινική εξέταση και μερικές φορές με απεικονιστικές μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα. Περιοδικές απλές ακτινογραφίες και μαγνητική απεικόνιση (MRI) μπορεί να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση της κατάστασης των οστών και ενδεχομένως τον επαναπροσδιορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

3.2 Πώς μπορούμε να θεραπεύσουμε τη νόσο;

Δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία της ΝΙΑ. Σκοπός της θεραπείας είναι να ανακουφίσει από τον πόνο, την κακουχία και την δυσκαμψία, να εμποδίσει την καταστροφή των αρθρώσεων και των οστών, να ελαχιστοποιήσει τις παραμορφώσεις, να βελτιώσει την κινητικότητα και να διατηρήσει την αύξηση και ανάπτυξη για όλες τις μορφές της ΝΙΑ. Τα τελευταία 10 χρόνια υπήρξε μεγάλη πρόοδος στη θεραπεία της ΝΙΑ με την εισαγωγή στην αγωγή φαρμάκων γνωστών ως βιολογικοί παράγοντες. Οπωσδήποτε όμως υπάρχουν και παιδιά «ανθεκτικά στα φάρμακα» το οποίο σημαίνει επιμονή της φλεγμονής στις αρθρώσεις παρά την θεραπεία. Υπάρχουν επιστημονικές οδηγίες εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής, αν και η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται για τον κάθε συγκεκριμένο ασθενή. Είναι σημαντικό να συζητείται η φαρμακευτική αγωγή με τους γονείς.

Η θεραπεία βασίζεται στην χρήση φαρμάκων τα οποία αναστέλλουν τη συστηματική ή τοπική των αρθρώσεων φλεγμονή και σε στρατηγικές αποκατάστασης οι οποίες διατηρούν τη λειτουργικότητα των αρθρώσεων και εμποδίζουν τη δημιουργία παραμορφώσεων.

Η θεραπευτική αγωγή είναι πολύπλοκη και απαιτεί την συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων (παιδορευματολόγου, χειρουργού ορθοπεδικού, οφθαλμιάτου, φυσικο- και εργασιο-θεραπευτή).

Το κείμενο που ακολουθεί περιγράφει τις ισχύουσες θεραπευτικές στρατηγικές για τη ΝΙΑ. Περισσότερες λεπτομέρειες για ειδικά φάρμακα αναγράφονται στο κείμενο περί Φαρμακευτικής Αγωγής. Να σημειωθεί ότι κάθε χώρα έχει κατάλογο εγκεκριμένων φαρμάκων. Επομένως μπορεί να μην είναι όλα τα αναφερόμενα φάρμακα εγκεκριμένα σε όλες τις χώρες.

Μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) παραδοσιακά έχουν χρησιμοποιηθεί σε όλες τις μορφές της ΝΙΑ και σε άλλα

παιδιατρικά ρευματικά νοσήματα. Χρησιμοποιούνται για συμπτωματική θεραπεία, δηλαδή για να καταστείλουν τον πυρετό κα άλλα συμπτώματα φλεγμονής, όχι να επιφέρουν ύφεση. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι η ιβουπροφαίνη και η ναπροξένη. Η ασπιρίνη, αν και αποτελεσματικό και φθηνό φάρμακο δεν χρησιμοποιείται κυρίως λόγω της τοξικότητάς της (συστηματικές εκδηλώσεις σε περίπτωση υψηλών επιπέδων στο αίμα, κυρίως ηπατική τοξικότητα σε συστηματική ΝΙΑ). Τα ΜΣΑΦ συνήθως γίνονται καλώς ανεκτά. Η δυσανεξία πεπτικού, η πιο συχνή παρενέργεια στους ενήλικες, δεν είναι συχνή στα παιδιά. Μερικές φορές ένα ΜΣΑΦ είναι αποτελεσματικό, ενώ ένα άλλο αποτυγχάνει. Συνδυασμός ΜΣΑΦ δεν ενδείκνυται. Το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα δυνατόν να επιτευχθεί μετά μερικές εβδομάδες θεραπείας.

Ενδοαρθρικές ενέσεις

Οι ενδοαρθρικές ενέσεις χρησιμοποιούνται όταν υπάρχουν μία ή περισσότερες αρθρώσεις με σοβαρή προσβολή που εμποδίζει την κίνηση της άρθρωσης ή δημιουργούν ανυπόφορο πόνο για το παιδί. Το φάρμακο που ενίεται είναι μακράς δράσης κορτικοστεροειδές. Προτιμάται το εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης λόγω της παρατεταμένης δράσης του (συχνά αρκετοί μήνες). Η συστηματική απορρόφησή της είναι αμελητέα.. Αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την ολιγοαρθρική μορφή και πρόσθετη θεραπεία για τις άλλες μορφές της ΝΙΑ.. Η μορφή αυτή θεραπείας μπορεί να επαναληφθεί αρκετές φορές στην ίδια άρθρωση. Η διαδικασία γίνεται με τοπική ή γενική αναισθησία, ανάλογα με την ηλικία του παιδιού, το είδος και τον αριθμό των αρθρώσεων. Δεν συνιστώνται περισσότερες από 3-4 ενδοαρθρικές ενέσεις ανά έτος στην ίδια άρθρωση. Συνήθως οι ενδοαρθρικές ενέσεις είναι συμπληρωματικές άλλων θεραπειών για να επιτευχθεί σύντομα ανακούφιση από τον πόνο και την δυσκαμψία και να αποκατασταθεί το εύρος κίνησης της άρθρωσης. Επίσης δίνουν σύντομο αποτέλεσμα μέχρις ότου αναλάβουν δράση άλλα φάρμακα, βραδύτερης έναρξης δράσης, εφ' όσον κρίνονται απαραίτητα.

Φάρμακα δευτέρας σειράς

Τα φάρμακα δευτέρας σειράς ενδείκνυνται σε παιδιά με ποοδευτική πολυαρθρίτιδα, παρά την επαρκή θεραπεία με ΜΣΑΦ και ενδοαρθρικές ενέσεις κορτικοστεροειδών. Τα αποτελέσματα της δράσης των

δεύτερης σειράς φαρμάκων συνήθως γίνονται αντιληπτά αρκετές εβδομάδες ή και μήνες από την έναρξη χορήγησής τους.

Μεθοτρεξάτη

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η Μεθοτρεξάτη αποτελεί το πρώτης εκλογής δεύτερης σειράς φάρμακο για τα παιδιά με ΝΙΑ σε όλο τον κόσμο. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια κατά τη διάρκεια των αρκετών ετών από την εισαγωγή του στη θεραπεία της νόσου. Η ιατρική βιβλιογραφία έχει καθιερώσει την μέγιστη αποτελεσματική δόση των 15 /τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος είτε από του στόματος είτε παρεντερικά, συνήθως υποδόρια. Επομένως η εβδομαδιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης είναι το φάρμακο εκλογής κυρίως στα παιδιά με πολυαρθρική μορφή. Είναι αποτελεσματική στην πλειονότητα των ασθενών. Έχει αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά είναι επίσης ικανή σε αρκετούς ασθενείς, αν και με άγνωστο μηχανισμό, να επιβραδύνει την πρόοδο της νόσου ή ακόμα και να επιφέρει ύφεση. Συνήθως γίνεται καλά ανεκτή. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι δυσανεξία πεπτικού και αύξηση τρανσαμινασών. Κτά τη διάρκεια της θεραπείας οι πιθανές παρενέργειες ελέγχονται με εργαστηριακές εξετάσεις.

Η μεθοτρεξάτη έχει εγκριθεί στις περισσότερες χώρες σ'όλο τον κόσμο. Συνχορήγηση φυλικού ή φυλινικού οξέος, (βιταμίνη η οποία μειώνει τις ανεπιθύμητες δράσεις της, κυρίως επί της ηπατικής λειτουργίας) επίσης συνιστάται.

Λεφλουναμίδα

Η λεφλουναμίδα είναι εναλλακτική λύση της μεθοτρεξάτης, κυρίως σε παιδιά με δυσανεξία στην μεθοτρεξάτη. Η λεφλουναμίδα χορηγείται σε χάπια. Η αποτελεσματικότητά της έχει αποδειχθεί. Είναι ακριβότερο φάρμακο της μεθοτρεξάτης.

Σαλαζοπυρίνη και κυκλοσπορίνη

Άλλα μη βιολογικά φάρμακα, όπως η σαλαζοπυρίνη, επίσης έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην ΝΙΑ, αν και λιγώτερο ανεκτά σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη. Η εμπειρία με την σαλαζοπυρίνη είναι πολύ λιγότερη σε σχέση με την μεθοτρεξάτη. Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει κατάλληλες μελέτες στη ΝΙΑ για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και άλλων δυνητικά αποτελεσματικών φαρμάκων, όπως η κυκλοσπορίνη. Η σαλαζο[πυρίνη και η κυκλοσπορίνη

επί του παρόντος χρησιμοποιούνται λιγώτερο, τουλάχιστον σε χώρες όπου διατίθενται οι βιολογικοί παράγοντες. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα αξιόλογο φάρμακο σε συνδυασμό με κορτικοστερινοειδή για την αντιμετώπιση του συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγου στη συστηματική μορφή της νόσου. Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου είναι μια σοβαρή και επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή της συστηματικής ΝΙΑ,. Αναπτύσσεται δευτεροπαθώς λόγω της μαζικής γενικευμένης ενεργοποίησης της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Κορτικοστερινοειδή

Τα κορτικοστερινοειδή είναι τα πλέον αποτελεσματικά διαθέσιμα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αλλά η χρήση τους είναι περιορισμένη επειδή μακροχρόνια χορηγούμενα συνδέονται με σοβαρές παρενέργειες, όπως οστεοπώρωση και καθυστέρηση της αύξησης. Παρ'όλα αυτά τα κορτικοστερινοειδή είναι χρήσιμα στην αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων της συστηματικής μορφής, όταν είναι ανθεκτικές σε άλλες θεραπείες ή καθίστανται απειλητικές για τη ζωή. Επίσης είναι χρήσιμα σαν γεφυροποιό φάρμακο για τον έλεγχο των οξέων φαινομένων της νόσου έως ότου δράσουν τα δεύτερης σειράς φάρμακα.

Τοπικά κορτικοστερινοειδή (οφθαλμικές σταγόνες) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ιριδοκυκλίτιδας. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθούν περιβολβικές ενέσεις κορτικοστερινοειδών ή η συστηματική χορήγησή τους.

Βιολογικοί παράγοντες

Νέες προοπτικές έχουν ανοιχθεί με την ανακάλυψη φαρμάκων γνωστών ως βιολογικοί παράγοντες τα τελευταία χρόνια.. Τα φάρμακα αυτά είναι προϊόντα βιοτεχνολογίας και σε αντίθεση με την μεθοτρεξάτη ή την λεφλουναμίδη, κατευθύνονται σε ειδικά μόρια (παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF), ιντερλευκίνη 1 (IL-1), ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ή παράγοντα συνδιέγερσης T λεμφοκυττάρων). Οι βιολογικοί παράγοντες χαρακτηρίζονται από την διακοπή της φλεγμονώδους διαδικασίας η οποία είναι τυπική της ΝΙΑ. Στις ημέρες μας υπάρχουν αρκετοί βιολογικοί παράγοντες, σχεδόν όλοι εγκεκριμένοι για τα παιδιά (βλέπε σχετική νομοθεσία παρακάτω).

Αντι-TNF παράγοντες

Οι αντι-TNF παράγοντες είναι τα πρώτα φάρμακα τα οποία εκλεκτικά

εμποδίζουν τη δράση του TNF, ένας στοιχειώδης παράγοντας της διαδικασίας της φλεγμονής. Χρησιμοποιούνται μόνα τους ή σε συνδυασμό με την μεθοτρεξάτη και είναι αποτελεσματικά στους περισσότερους ασθενείς. Η αποτελεσματικότητά τους είναι σχεδόν άμεση και έχουν αποδειχθεί ασφαλή τουλάχιστον για όσο χρόνο χρησιμοποιούνται (βλέπε ασφάλεια παρακάτω). Οπωσδήποτε όμως χρειάζεται μακροχρόνια παρακολούθηση για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τις ανεπιθύμητες παρενέργειές τους. Οι βιολογικοί παράγοντες στη NIA, περιλαμβανομένων των διαφόρων μορφών αναστολής της δράσης του TNF, διαφέρουν ως προς τον τρόπο και την συχνότητα χορήγησης. Για παράδειγμα η ετanerσέπτη χορηγείται 1 ή 2 φορές ανά εβδομάδα υποδόρια, η αδαλιμουμάβη κάθε 2 εβδομάδες υποδόρια, η ινφλιξιμάβη κάθε δεύτερο μήνα στάγδην ενδοφλέβια.. Άλλοι παράγοντες μελετώνται ακόμα για τη χρήση τους στα παιδιά (π.χ. κολιμουμάβη και πεγκυλιωμένα σερτολιζουμάβη) καθώς και άλλα μόρια που μελετώνται στους ενήλικες μπορεί να εφαρμοσθούν και στα παιδιά στο μέλλον.

Συνήθως οι αντι TNF παράγοντες εφαρμόζονται στις περισσότερες μορφές της NIA, με εξαίρεση την ολιγοαρθρίτιδα, για την οποία συνήθως δεν χρειάζονται βιολογικοί παράγοντες για την αντιμετώπισή της. Έχουν περιορισμένη χρησιμότητα στην συστηματική μορφή της νόσου, όπου άλλοι βιολογικοί παράγοντες έχουν ένδειξη, όπως η αντι-IL-1 (ανακίναρα, κανακινουμάβη) ή η αντι-IL-6 (τοκιλιζουμάβη). Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Όπως και όλα τα άλλα δεύτερης σειράς φάρμακα πρέπει να χορηγούνται κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση.

Αντι- CTL4Ig (αμπαντασέπτη)

Η αμπαντασέπτη είναι ένα φάρμακο με διαφορετικό τρόπο δράσης, κατευθυνόμενη έναντι κυττάρων τα οποία ονομάζονται T λεμφοκύτταρα. Στις ημέρες μας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία παιδιών με πολυαρθρική μορφή, τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Αντι ιντερλευκίνη 1 (αντι-IL-1) (ανακίναρα, κανακινουμάβη) και αντι ιντερλευκίνη 6 (αντι- IL-6) (τοκιλιζουμάβη)

Τα φάρμακα αυτά είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την θεραπεία της

συστηματικής μορφής της ΝΙΑ. Κανονικά η θεραπεία της συστηματικής ΝΙΑ αρχίζει με κορτικοστεροειδή. Αν και αποτελεσματικά τα κορτικοστεροειδή συνοδεύονται από ανεπιθύμητες παρενέργειες, κυρίως στην αύξηση. Έτσι αν δεν μπορούν να ελέγξουν την δραστηριότητα της νόσου σε σύντομο χρονικό διάστημα, (συνήθως μέσα σε λίγους μήνες) προστίθεται αντι-IL-1 (ανακίνηρα ή κανακινυμάβη) ή αντι- IL-6 (τοσιλιζουμάβη), φάρμακα για την αντιμετώπιση και των δύο, των συστηματικών εκδηλώσεων (πυρετός) και της αρθρίτιδας .Σε παιδιά με συστηματική μορφή νόσου μερικές φορές οι συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου εξαφανίζονται αυτόματα, αλλά η αρθρίτιδα επιμένει. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθεί μεθοτρεξάτη, μόνη της ή σε συνδυασμό με αντι-TNF ή αμπαντασέπτη. Η τοσιλιζουμάβη μπορεί να χορηγηθεί στη συστηματική και πολυαρθρική ΝΙΑ.. Αρχικά εγκρίθηκε για την συστηματική μορφή και στη συνέχεια και για την πολυαρθρική. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην μεθοτρεξάτη ή άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Άλλες συμπληρωματικές θεραπείες

Αποκατάσταση

Η αποκατάσταση είναι σημαντικό τμήμα της θεραπείας. Περιλαμβάνει κατάλληλες ασκήσεις και επί ενδείξεως την χρήση κηδεμόνων για την διόρθωση της θέσης των αρθρώσεων, για την ελάττωση του πόνου, της δυσκαμψίας, των παραμορφώσεων. Πρέπει να γίνεται έγκαιρα και να αποτελεί διαδικασία ρουτίνας για την βελτίωση ή την διατήρηση της κίνησης των αρθρώσεων.

Ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις

Η κύρια ένδειξη για ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση είναι η προσθετική χειρουργική αντικατάσταση των αρθρώσεων(κυρίως ισχίων και γονάτων) σε περίπτωση καταστροφής της άρθρωσης, καθώς και χειρουργική απελευθέρωση μαλακών μορίων σε περίπτωση μόνιμης μυικής σύσπασης..

3.3 Μή συμβατικές/συμπληρωματικές θεραπείες

Υπάρχουν αρκετές συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες που μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση στους ασθενείς και στις οικογένειές

τους. Χρειάζεται σοβαρός προβληματισμός για τις θεραπείες αυτές, η καταλληλότητα των οποίων δεν έχει αποδειχθεί. Επί πλέον οδηγούν σε απώλεια χρόνου και χρημάτων. Εάν επιθυμείτε να διερευνήσετε συμπληρωματικές ή εναλλακτικές θεραπείες, παρακαλείσθε να το συζητήσετε με τον παιδορευματολόγο σας.. Μερικές από αυτές μπορεί να αντιδρούν με την κλασική αγωγή. Αρκετοί γιατροί μπορεί να μην αντιτίθενται σε συμπληρωματικές θεραπείες, υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η ορθόδοξη αγωγή. Είναι πολύ σημαντικό να μην σταματάτε την σωστή φαρμακευτική αγωγή. Όταν φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή είναι απαραίτητα για τον έλεγχο της νόσου, είναι πολύ επικίνδυνο να διακοπούν. Παρακαλεέσθε να συζητάτε τις ανησυχίες σας για τα φάρμακα του παιδιού σας με τον γιατρό του.

3.4 Πότε αρχίζει η χορήγηση των φαρμάκων

Στις ημέρες μας υπάρχουν διεθνείς και εθνικές συστάσεις που καθοδηγούν τους γιατρούς και τις οικογένειες των ασθενών για την επιλογή κατάλληλης θεραπείας

Διεθνείς συστάσεις έχουν τελευταία εκδοθεί από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR, στο www.rheumatology.org) και από άλλους, όπως την Ευρωπαϊκή Παιδορευματολογική Κοινότητα (PRES www.pres.org.uk).

Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτές παιδιά με λιγώτερο σοβαρή νόσο (λίγες προσβεβλημένες αρθρώσεις) συνήθως αντιμετωπίζονται αρχικά με ΜΣΑΦ και ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών.

Για σοβαρότερη νόσο (αρκετές προσβεβλημένες αρθρώσεις) ή μεθοτρεξάτη (ή η λεφλουναμίδη σε μικρότερη έκταση) χορηγείται αρχικά και αν αυτή δεν είναι αποτελεσματική προστίθεται βιολογικός παράγων (αρχικά αντι-TNF) ή χορηγείται μόνος του. Για παιδιά ανθεκτικά στη θεραπεία αυτή ή που παρουσιάζουν δυσανεξία, ένας άλλος παράγοντας χορηγείται (διαφορετικός αντι-TNF ή αμπαντασέπτη)

3.5 Σχετική παιδιατρική νομοθεσία, φάρμακα εντός και εκτός ένδειξης, μελλοντικές θεραπείες

Μέχρι πριν 15 χρόνια όλα τα φάρμακα τα χορηγούμενα για τη θεραπεία της ΝΙΑ και πολλών άλλων παιδιατρικών παθήσεων δεν υπόκειντο σε κατάλληλες μελέτες. Αυτό σημαίνει ότι οι γιατροί

χορηγούσαν φάρμακα βασιζόμενοι στην προσωπική τους εμπειρία και στις μελέτες των ενηλίκων ασθενών.

Πράγματι στο παρελθόν ήταν δύσκολη η διεξαγωγή κλινικών μελετών σε παιδορευματολογικούς ασθενείς κυρίως λόγω έλλειψης χορηγιών και της ανυπαρξίας ενδιαφέροντος από τις φαρμακευτικές εταιρείες για την περιωρισμένη, μη προσοδοφόρα παιδιατρική αγορά.. Η κατάσταση άλλαξε εντυπωσιακά εδώ και μερικά χρόνια. Αυτό έγινε με την ψήφιση ανάλογων νομοθεσιών, για τις ΗΠΑ την Πράξη Άριστης Εφαρμογής Φαρμακευτικών Προϊόντων για Παιδιά , για δε την Ευρωπαϊκή Ένωση ανάλογες Παιδιατρικές Νομοθεσίες. Αυτοί οι συσχετισμοί υποχρέωσαν τις φαρμακευτικές εταιρείες να αναλάβουν μελέτες φαρμάκων και στα παιδιά.

Οι πρωτοβουλίες των ΗΠΑ και της ΕΕ μαζί με 2 μεγάλα δίκτυα, τον Παιδιατρικό Οργανισμό Διεθνών Ρευματολογικών Μελετών (Paediatric Rheumatology International Trial Organisation PRINTO, στο www.printo.it), ο οποίος συνενώνει πάνω από 50 χώρες σε όλο τον κόσμο και το Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG www.prcsg.org) στην Βόρειο Αμερική είχαν θετική δράση στην εξέλιξη της παιδιατρικής ρευματολογίας και στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για τα παιδιά με ΝΙΑ. Εκατοντάδες παιδιών με ΝΙΑ που αντιμετώπισθηκαν σε κέντρα συνδεδεμένα με το PRINTO ή το PRCSG σ' όλο τον κόσμο έχουν συμμετάσχει στις μελέτες αυτές. Μερικές φορές η συμμετοχή στις μελέτες αυτές απαιτεί τη χρήση εικονικού φαρμάκου (χάπι ή έγχυση χωρίς δραστική ουσία) για να εξακριβωθεί ότι το υπό μελέτη φάρμακο κάνει περισσότερο καλό απ' ό,τι βλάβη.

Εξ αιτίας αυτών των σημαντικών ερευνών, σήμερα αρκετά φάρμακα έχουν εγκριθεί ειδικά για τη ΝΙΑ. Αυτό σημαίνει ότι ελεγκτικές επιτροπές, όπως the Food and Drug Administration (FDA), the European Medicine Agent (EMA) και άλλοι εθνικοί οργανισμοί έχουν ανασκοπήσει τις επιστημονικές πληροφορίες που προέρχονται από τις κλινικές μελέτες και έχουν επιτρέψει τις φαρμακευτικές εταιρείες να δηλώσουν στην ετικέτα ενός φαρμάκου ότι είναι αποτελεσματικό και ασφαλές για τα παιδιά.

Ο κατάλογος των φαρμάκων που ειδικά έχει εγκριθεί για τα παιδιά περιλαμβάνει την μεθοτρξάτη, την ετανερσέπτη, την ανταλιμουμάβη, την αμπαντασέπτη, την τοσιλιζουμάβη και την κανακινουμάβη.

Αρκετά άλλα φάρμακα μελετώνται στην τρέχουσα χρονική περίοδο στα παιδιά, οπότε μπορεί να ερωτηθείτε από τον/την γιατρό του να συμμετάσχετε σε ανάλογες μελέτες.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα τα οποία δεν έχουν τυπικά εγκριθεί στη ΝΙΑ, όπως αρκετά μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη, το ανακίνρα, η ινφλιξιμάβη, η κολιμουμάβη και η σερτολιζουμάβη. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να χρησιμοποιηθούν ακόμα και χωρίς την εγκεκριμένη ένδειξη (όπως ονομάζεται εκτός ένδειξης χρήση) και ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει την χορήγησή τους ειδικά αν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες θεραπείες.

3.6 Ποιες είναι οι κυριώτερες φαρμακευτικές παρενέργειες

Τα φάρμακα τα χρησιμοποιούμενα για την θεραπεία της ΝΙΑ είναι συνήθως καλώς ανεκτά. Η γαστρική δυσανεξία, η πιο συχνή παρενέργεια των ΜΣΑΦ (τα οποία πρέπει να λαμβάνονται με κάποιο γεύμα), είναι σπανιότερη στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, πράγμα σπάνιο για άλλα φάρμακα πλην της ασπιρίνης.

Η μεθοτρεξάτη επίσης είναι καλά ανεκτή . Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία και έμετοι, δεν είναι σπάνιες. Για τον έλεγχο ηπατοτοξικότητας είναι σημαντικός ο έλεγχος των ηπατικών ενζύμων με συνήθεις εξετάσεις αίματος. Η πλέον συχνή εργαστηριακή διαταραχή είναι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων, τα οποία αποκαθίστανται με την ελάττωση της δόσης της μεθοτρεξάτης. Η συνεχής χορήγηση φολινικού ή φυλικού οξέος ελαττώνει ή προλαμβάνει την ηπατοτοξικότητα. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην μεθοτρεξάτη συμβαίνουν σπάνια.

Η σαλαζοπυρίνη είναι αρκετά καλά ανεκτή. Οι πιο συχνές παρενέργειες της είναι δερματικά εξανθήματα, γαστρεντερικές διαταραχές , υπερτρανσαμινασαιμία (ηπατιοτοξικότητα), λευκοπενία (ελάττωση των λευκοκυττάρων του αίματος, που οδηγεί σε κίνδυνο λοιμώξεων). Όπως και με την μεθοτρεξάτη, συνήθεις εξετάσεις αίματος είναι απαραίτητες.

Η μακρόχρονη χορήγηση κορτικοστερινοειδών σε μεγάλες δόσεις συνδέεται με σημαντικές παρενέργειες, οι οποίες περιλαμβάνουν αναστολή της αύξησης και οστεοπώρωση. Υψηλές δόσεις κορτικοστερινοειδών αυξάνουν την όρεξη, πράγμα το οποίο οδηγεί σε παχυσαρκία. Επομένως είναι σημαντικό τα παιδιά να παροτρύνονται σε κατανάλωση τροφών που ικανοποιεί την όρεξή τους, αλλά είναι χαμηλής θερμιδικής αξίας.

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι καλά ανεκτοί τουλάχιστον κατά τα

πρώτα χρόνια χορήγησής τους. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για το ενδεχόμενο λοίμωξης ή άλλων ανεπιθυμητών παρενεργειών.. Οποσδήποτε όμως είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι η εμπειρία με όλα τα επί του παρόντος χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη ΝΙΑ είναι περιορισμένη σε μέγεθος (μόλις λίγες εκατοντάδες παιδιών συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες) και χρόνο (οι βιολογικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι από το 2000). Για τον λόγο αυτόν υπάρχουν αρκετές καταγραφές σε εθνικό επίπεδο (γερμανικό, βρετανικό, αμερικανικό κ.ά) και διεθνές (Pharmachild , πρωτόκολλο από PRINTO και PRES), με σκοπό την εκ του σύνεγγυς παρακολούθηση των παιδιών με ΝΙΑ, για να δούμε αν δεδομένα ασφάλειας επιβεβαιώνονται μακροχρόνια (αρκετά χρόνια μετά την έναρξη χορήγησης των φαρμάκων).

3.7 Πόσο πρέπει να διαρκεί η θεραπεία;

Η θεραπεία διαρκεί τόσο όσο διαρκεί η δραστηριότητα της νόσου. Η διάρκεια της νόσου είναι απρόβλεπτη. Στην πλειονότητα των ασθενών η ύφεση επέρχεται μετά μια περίοδο που κυμαίνεται από μερικά έως πολλά έτη. Η πορεία της ΝΙΑ συχνά χαρακτηρίζεται από περιόδους υφέσεων και εξάρσεων οι οποίες οδηγούν σε σημαντικές αλλαγές της θεραπείας. Η πλήρης απόσυρση της φαρμακευτικής αγωγής λογίζεται μόνο όταν η αρθρίτιδα έχει υποχωρήσει για μακρά χρονική περίοδο (6-12 μήνες ή και περισσότερο). Όμως δεν υπάρχουν ασφαλείς πληροφορίες για την πιθανή υποτροπή της νόσου μετά την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Οι γιατροί παρακολουθούν τα παιδιά με ΝΙΑ μέχρι να γίνουν ενήλικες, ακόμα και αν η αρθρίτιδα είναι ήσυχη.

3.8 Εξέταση οφθαλμών (εξέταση με σχισμοειδή λυχνία): πόσο συχνά και με για πόσο χρονικό διάστημα;

Σε ασθενείς με επιβαρυντικά προγνωστικά στοιχεία (κυρίως σε ANA θετικούς ασθενείς) η εξέταση οφθαλμών με σχισμοειδή λυχνία πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες. Αυτοί που αναπτύσσουν ιριδοκυκλίτιδα πρέπει να εξετάζονται συχνότερα, ανάλογα με την σοβαρότητα των ευρημάτων κατά την οφθαλμολογική εξέταση.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ιριδοκυκλίτιδας μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, όμως οποσδήποτε ο κίνδυνος παραμένει αρκετά χρόνια από

την έναρξη. Επομένως η οφθαλμολογική εξέταση πρέπει να συνεχίζεται για πολλά χρόνια ακόμα και κατά την ύφεση της αρθρίτιδας.

Η οξεία ραγοειδίτιδα η οποία συμβαίνει σε ασθενείς με αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα συνήθως είναι συμπτωματική (ερυθρότητα οφθαλμών, φωτοφοβία, άλγος). Εάν υπάρχουν τέτοια φαινόμενα απαιτείται άμεση αναφορά στον οφθαλμίατρο.

3.9 Ποιά είναι η μακροχρόνια πρόγνωση της αρθρίτιδας;

Η πρόγνωση της ΝΙΑ έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, αλλά ακόμα εξαρτάται από την σοβαρότητα της νόσου, την μορφή της, την έγκαιρη και κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Η έρευνα συνεχίζεται για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και βιολογικών παραγόντων.

Σημαντικά βήματα βελτίωσης της πρόγνωσης έγιναν τα τελευταία δέκα χρόνια. Συνολικά περίπου 40% των παιδιών θα βγούν εκτός θεραπείας χωρίς συμπτώματα, 8-10 χρόνια από την έναρξη της νόσου, παραμένοντας σε ύφεση. Η υψηλότερη συχνότητα ύφεσης αφορά την εμμένουσα ολιγοαρθρική μορφή και υποκατηγορίες της συστηματικής μορφής.

Η συστηματική ΝΙΑ έχει ποικίλη πρόγνωση. Περίπου μισοί από τους ασθενείς έχουν λίγα στοιχεία αρθρίτιδας και η νόσος χαρακτηρίζεται κυρίως από περιοδικές υποτροπές. Η πρόγνωση μπορεί να είναι καλή καθώς μπορεί να υπάρξει αυτόματη ύφεση. Στους άλλους μισούς ασθενείς η νόσος χαρακτηρίζεται από επίμονη αρθρίτιδα, ενώ τα συστηματικά φαινόμενα τείνουν προς εξασθένηση με το πέρασμα του χρόνου. Σε λίγους ασθενείς μπορεί να δημιουργηθεί σοβαρή βλάβη των αρθρώσεων. Ακόμα σε μειωνότητα των ασθενών αυτών τα συστηματικά φαινόμενα επιμένουν μαζί με την αρθρίτιδα, οπότε η πρόγνωση είναι δυσμενέστερη. Στους ασθενείς αυτούς δυνατόν να αναπτυχθεί δευτεροπαθής αμυλοείδωση, μια σοβαρή επιπλοκή η οποία μπορεί να απαιτεί θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί με τις στοχευμένες θεραπείες με anti-IL-6 (τοσιλιζουμάβη) και anti-IL-1 (ανακίρρα και κανακινουμάβη) δυνατόν να συμβάλλουν τα μέγιστα στην βελτίωση της μακροχρόνιας πρόγνωσης.

Η οροθετική πολυαρθρική ΝΙΑ πολύ συχνά καταλαμβάνει επίμονα πολλές αρθρώσεις και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή καταστροφή αυτών. Η μορφή αυτή είναι το αντίστοιχο της οροθετικής μορφής της ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων.

Η οροαρνητική ΝΙΑ είναι πολύπλοκη τόσο ως προς τις κλινικές

εκδηλώσεις όσο και ως προς την πρόγνωση. Οπωσδήποτε η συνολική πρόγνωση είναι πολύ καλύτερη απ' ό,τι η οροθετική πολυαρθρική μορφή. Μόνο περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναπτύσσουν σοβαρή αρθρική βλάβη.

Η ολιγοαρθρική μορφή συνήθως έχει καλή πρόγνωση όσον αφορά το σκέλος της αρθρίτιδας και εφ' όσον η αρθρίτιδα περιορίζεται σε λίγες αρθρώσεις (εμμένουσα ολιγοαρθρίτιδα). Οι ασθενείς στους οποίους η αρθρική προσβολή επεκτείνεται σε αρκετές αρθρώσεις (επεκταθείσα ολιγοαρθρική) έχουν παρόμοια πρόγνωση με τους ασθενείς με οροαρνητική πολυαρθρική μορφή.

Πολλοί ασθενείς με ψωριασική μορφή έχουν νόσο παρόμοια με αυτούς με ολιγοαρθρική ΝΙΑ, ενώ άλλοι έχουν εικόνα παρόμοια με την ψωριασική αρθρίτιδα των ενηλίκων.

Η πρόγνωση της ΝΙΑ που συνδυάζεται με ενθεσίτιδα ποικίλλει επίσης. Μερικοί ασθενείς μπαίνουν σε ύφεση, ενώ άλλοι έχουν προοδευτική προσβολή αρθρώσεων, με δυνατότητα συμμετοχής και των ιερολαγονίων αρθρώσεων.

Επί του παρόντος, κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου οι ιατροί δεν έχουν αξιόπιστους κλινικούς ή εργαστηριακούς δείκτες για την επισήμανση των ασθενών με την χειρότερη πρόγνωση. Τέτοιοι προγνωστικοί δείκτες θα ήταν εξαιρετικής σημασίας, διότι θα μπορούσαν να διακρίνουν τους ασθενείς που χρειάζονται πιο επιθετική θεραπεία από την αρχή της νόσου. Άλλοι εργαστηριακοί παράγοντες τελούν υπό διερεύνηση για την πρόβλεψη του χρόνου διακοπής της θεραπείας με μεθοτρεξάτη ή βιολογικό παράγοντα.

3.10 Και τί ισχύει για την ιριδοκυκλίτιδα;

Η ιριδοκυκλίτιδα, αν μείνει αθεράπευτη, μπορεί να έχει πολύ σοβαρές επιπτώσεις από τους οφθαλμούς, όπως καταρράκτη και απώλεια όρασης. Οπωσδήποτε όμως, αν αντιμετωπισθεί σε πρώιμα στάδια, οι επιπτώσεις αυτές αποφεύγονται. Αρχικά η φλεγμονή των οφθαλμών αντιμετωπίζεται με οφθαλμικές σταγόνες που ελέγχουν την φλεγμονή και διαστέλλουν την κόρη. Αν η θεραπεία αυτή δεν αποδώσει δυνατόν να χρειασθεί θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Όμως δεν υπάρχει ακόμα σαφής ένδειξη για την καλύτερη επιλογή θεραπείας της σοβαρής ιριδοκυκλίτιδας εξ αιτίας της ποικίλλης ανταπόκρισης των παιδιών με την εκδήλωση αυτή της νόσου. Επομένως η έγκαιρη διάγνωση παραμένει ο μέγιστος παράγων καλής πρόγνωσης.

Καταρράκτης μπορεί επίσης να αναπτυχθεί σαν συνέπεια μακροχρόνιας χορήγησης κορτικοστερινοειδών, και μάλιστα στην συστηματική μορφή της νόσου.