



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

(Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.)

Έτος Ιδρύσεως 1960

Κατευθυντήριες οδηγίες
για τη θεραπεία της
Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Μάρτιος 2015

Συγγραφείς:

Φλωρεντία Κανακούδη- Τσακαλίδου¹, Πολυξένη Πρατσίδου-Γκέρτση ², Μαρία Τραχανά ³

¹ Παιδορευματολόγος, Ομότιμη καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ

² Παιδορευματολόγος, Πανεπιστημιακή Υπότροφος Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του ΑΠΘ

³ Παιδορευματολόγος, Αν. καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ

Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Α.Π.Θ, Ιπποκράτειο Γ. Ν. Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα, από την «Επιτροπή εμπειρογνομώνων» του ACR 2011-2013 για τη ΝΙΑ, αφορούν 5 «θεραπευτικές» ομάδες ασθενών (treatment groups), με βάση κυρίως τον αριθμό ή/και το είδος των προσβεβλημένων αρθρώσεων, την παρουσία ή μη δυσμενών προγνωστικών παραγόντων μαζί με τη σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου (MDVAS global) και την παρουσία ή μη συστηματικών εκδηλώσεων. 1^η θεραπευτική ομάδα: Εντάσσονται ασθενείς με επίμονη ολιγοαρθρίτιδα, κάποιοι με ψωριασική αρθρίτιδα, κάποιοι με αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα και ορισμένοι με αταξινόμητη αρθρίτιδα, οι οποίοι, σε όλη τη διάρκεια της νόσου, έχουν προσβολή μέχρι 4 αρθρώσεις. 2^η θεραπευτική ομάδα: Εντάσσονται ασθενείς με πολυαρθρίτιδα (RF θετικοί ή αρνητικοί), κάποιοι με ψωριασική αρθρίτιδα, κάποιοι με αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα και ορισμένοι με αταξινόμητη αρθρίτιδα, οι οποίοι, σε όλη τη διάρκεια της νόσου, έχουν προσβολή τουλάχιστον 5 αρθρώσεων. 3^η θεραπευτική ομάδα: Εντάσσονται ασθενείς με κλινικές και απεικονιστικές ενδείξεις ενεργού ιερολαγονίτιδας, όπως οι ασθενείς με αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα και με ψωριασική αρθρίτιδα, αλλά και ασθενείς με οποιαδήποτε άλλη μορφή της νόσου και ενεργό ιερολαγονίτιδα. Αναφέρεται σχηματικά η όλη στρατηγική της θεραπείας για τις τρεις πρώτες θεραπευτικές ομάδες. Η στρατηγική της θεραπείας των ασθενών που ανήκουν στην 4^η και 5^η ομάδα είναι πιο πολύπλοκη και βασίζεται στον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων, (0=απουσία αρθρίτιδας, ≤ 4 = ολιγοαρθρίτιδα, >4 = πολυαρθρίτιδα), στο επίπεδο δραστηριότητας της νόσου (MDVAS global <5 ή ≥ 5) και στην παρουσία ή απουσία συστηματικών εκδηλώσεων. Έτσι, οι «θεραπευτικές ομάδες» της συστηματικής ΝΙΑ διακρίνονται σε «συστηματική ΝΙΑ με ενεργείς συστηματικές εκδηλώσεις και διαφόρου βαθμού ενεργό αρθρίτιδα (4^η ομάδα) και σε «συστηματική ΝΙΑ χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις αλλά με διαφόρου βαθμού ενεργό αρθρίτιδα (5^η ομάδα). Ειδικότερα, στην 4^η θεραπευτική ομάδα: Αρχίζουμε με ΚΣ μαζί με ή χωρίς ΜΣΑΦ και αν δεν απαντήσει ο ασθενής μετά από 2 εβδομάδες χορηγούμε συνθετικά ή βιολογικά DMARDs με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια (π.χ. εάν προέχουν οι συστηματικές εκδηλώσεις χορηγούνται anti-IL-1 ή anti-IL-6 ενώ εάν προέχει η πολυαρθρίτιδα χορηγούνται συνθετικά DMARDs και στη συνέχεια anti-TNF παράγοντες). Η πορεία του ασθενούς θα καθορίσει τη συνέχεια της θεραπείας. Στην 5^η θεραπευτική ομάδα: Αρχίζουμε με ΜΣΑΦ και ΚΣ ενδοαρθρικά και αν δεν απαντήσει ο ασθενής μετά από ένα μήνα χορηγούμε συνθετικά και βιολογικά DMARDs με βάση τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων: 1-4 ή >4 . Έτσι, σε ΣΝΙΑ με ολιγοαρθρίτιδα χορηγούνται συνθετικά DMARDs και εάν δεν απαντήσει ο ασθενής μετά από 3 μήνες, χορηγούνται βιολογικοί παράγοντες, ενώ σε ΣΝΙΑ με πολυαρθρίτιδα χορηγούνται κατευθείαν βιολογικοί παράγοντες. Η πορεία του ασθενούς θα καθορίσει τη συνέχεια της θεραπείας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος “Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα, ΝΙΑ” (πρώην “νεανική χρόνια αρθρίτιδα” ή “νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα” κατά τους Αμερικανούς), σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της ILAR (Edmonton 2001) αναφέρεται σε *κάθε αρθρίτιδα άγνωστης αιτιολογίας (ιδιοπαθής) που προσβάλλει παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών και επιμένει τουλάχιστον για 6 εβδομάδες. Η διάγνωση τίθεται αφού αποκλεισθούν άλλες γνωστές καταστάσεις που μπορεί να εκδηλωθούν με αυτά τα χαρακτηριστικά.*

Τα αναθεωρημένα διεθνή κριτήρια για την κατάταξη ενός ασθενούς στην ομάδα της ΝΙΑ είναι:

1. Η αρθρίτιδα να έχει διάρκεια τουλάχιστον 6 εβδομάδες.
2. Να αρχίζει πριν από την ηλικία των 16 ετών.
3. Να μην αποδίδεται σε άλλη αιτία/νόσο που είναι δυνατό να προβάλλει κλινικά ως χρόνια αρθρίτιδα.
4. Να μπορεί να ταξινομηθεί 6 μήνες μετά από την έναρξή της σε μια από τις ομάδες που αναφέρονται στον Πίνακα 1 π.χ. *Συστηματική* (η αρθρίτιδα να συνοδεύεται από συστηματικές εκδηλώσεις) ή *Ολιγοαρθρίτιδα* (προσβολή 1-4 αρθρώσεων) ή *Πολυαρθρίτιδα* (προσβολή ≥ 5 μέχρι όλων των αρθρώσεων) κ.ο.κ. Στο διάστημα που μεσολαβεί από τις 6 εβδομάδες μέχρι τους 6 μήνες, η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα παραμένει αταξινομητη.

Τα κριτήρια αυτά, όπως γίνεται αντιληπτό, είναι κλινικά και η διάγνωση της ΝΙΑ είναι *διάγνωση “εξ αποκλεισμού”* άλλων σχετικών καταστάσεων. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, οι ασθενείς με ΝΙΑ κατατάσσονται σε 7 ομάδες (Πίν. 1)^{1,2}.

Συχνότητα – Ηλικία. Η ΝΙΑ είναι το ρευματικό νόσημα που καλύπτει το 80% περίπου της παιδορευματολογικής πράξης. Η συχνότητά της ποικίλλει από χώρα σε χώρα, κυμαινόμενη από 2-19,5/100.000 κατοίκους/έτος. Προσβάλλει όλες τις ηλικίες των παιδιών από τη βρεφική (πριν τα πρώτα γενέθλια) μέχρι την εφηβική (≤ 16 ετών), συχνότερα τα κορίτσια στις περισσότερες μορφές της³.

Αιτιοπαθογένεια. Σε μια τόσο ετερογενή ομάδα χρόνιων αρθριτίδων λογικό είναι να περιμένει κανείς ετερογενή ή πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεση. Έτσι, το γενετικό υπόστρωμα που σχετίζεται με την παρουσία ορισμένων HLA αντιγόνων ή απλοτύπων και διάφοροι εξωγενείς/περιβαλλοντικοί (κυρίως λοιμογόνοι) παράγοντες π.χ. ιοί ή τα προϊόντα τους (ιός γρίπης, παρβοϊός B19, ιός ερυθράς, ιός Coxsackie), μυκοβακτηρίδια (μ. της φυματίωσης), ενοχοποιήθηκαν κατά καιρούς ως διεγερτικοί μηχανισμοί της χρόνιας αρθρικής φλεγμονής. Για τις απόψεις αυτές καμία μελέτη δεν έδωσε αποδεικτικά στοιχεία. Άλλες μελέτες ενοχοποίησαν για την έναρξη της φλεγμονής ενδογενείς παράγοντες (DAMPs), όπως π.χ. τις πρωτεΐνες της θερμοπληξίας (heat shock proteins)⁴. Τέλος, πρόσφατα, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στη διαταραχή της ισορροπίας των υποπληθυσμών των CD4+ T κυττάρων Treg και Th17 (ελάττωση των Treg και αύξηση των Th17) με αποτέλεσμα την

υπερέκκριση φλεγμονογόνων κυτταροκινών και μεταλλοπρωτεϊνών που συντηρούν τη φλεγμονή του αρθρικού υμένα και προκαλούν αρθρική βλάβη⁵. Για τη συστηματική μορφή ειδικότερα, πιστεύεται ότι αποτελεί ξεχωριστή οντότητα σε σχέση με τις άλλες μορφές, διότι δεν σχετίζεται με συγκεκριμένα HLA-αντιγόνα / απλότυπους, δεν έχει θετικά ANA ή άλλα αυτοαντισώματα και μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν απαντά στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες αλλά απαντά στη θεραπεία με αντι-IL-1 και αντι-IL-6⁴. Επιπλέον, ο κλινικός φαινότυπος της νόσου και η απουσία ιριδοκυκλίτιδας (αυτοάνοση κατάσταση) παραπέμπει σε αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο. Έτσι, τα τελευταία χρόνια διαμορφώθηκε η άποψη, ότι η μορφή αυτή διακρίνεται σε δύο υποπληθυσμούς, από τους οποίους, ο ένας απαντά στη θεραπεία με αντι-IL-1 και ο άλλος δεν απαντά ή απαντά μερικώς. Η παθογένεια του πρώτου σχετίζεται με την IL-1, όπως συμβαίνει με τα κληρονομικά αυτοφλεγμονώδη νοσήματα της παιδικής ηλικίας, γι' αυτό και η ΣΝΙΑ θεωρείται σήμερα ως ένα πολυγονιδιακό αυτοφλεγμονώδες νόσημα/σύνδρομο^{3,4}.

Νέες Θεραπευτικές τάσεις: Τα τελευταία 15 χρόνια επήλθε επανάσταση στα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα για την αντιμετώπιση της ΝΙΑ, με αποτέλεσμα την επίτευξη ανενεργού νόσου και περιορισμού της μακροχρόνιας αθροιστικής βλάβης, στην πλειονότητα των ασθενών⁶⁻¹¹. Στο ανασκοπικό αυτό άρθρο, παρουσιάζονται οι τρέχουσες συστάσεις του ACR καθώς και οι ομοφωνίες άλλων επιστημονικών φορέων για την αντιμετώπιση της ΝΙΑ. Για την καλύτερη κατανόηση των συστάσεων αυτών, θα προταχθούν οι σύγχρονοι ορισμοί (definitions) και τα «εργαλεία» εκτίμησης του ασθενούς (assessment tools), που χρησιμοποιούνται σήμερα διεθνώς στην παιδορευματολογική κλινική πράξη.

2.ΟΡΙΣΜΟΙ

Ενεργός ΝΙΑ: Ως «ενεργός ΝΙΑ» ορίζεται η παρουσία διόγκωσης σε κάποια άρθρωση, που δεν οφείλεται σε οστική αύξηση /διεύρυνση και συνοδεύεται συνήθως από αύξηση της θερμοκρασίας τοπικά (χωρίς ερυθρότητα) και περιορισμό της κινητικότητας λόγω πόνου. Όταν απουσιάζει η διόγκωση ή δεν είναι ορατή (π.χ. αρθρίτιδα ισχίου, μεσοσπονδυλίων αρθρώσεων), η παρουσία ενεργού αρθρίτιδας καθορίζεται από τον περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης, που συνοδεύεται από πόνο στην κίνηση ή από ευαισθησία στην εξέταση/ πίεση της άρθρωσης και δεν αποδίδεται σε άλλη, μη ρευματική αιτιολογία. Η αρθρίτιδα μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιριδοκυκλίτιδα). Σε κάποια φάση της πορείας της ΝΙΑ, μπορεί να έχουμε έξαρση ή υποτροπή μόνο της ιριδοκυκλίτιδας χωρίς συνοδό αρθρίτιδα, οπότε και πάλι η νόσος χαρακτηρίζεται ως ενεργός¹⁻³.

Ανενεργός ΝΙΑ (Κλινική ύφεση)

Ως «ανενεργός ΝΙΑ» ή «ΝΙΑ σε κλινική ύφεση» ορίζεται η κατάσταση του ασθενούς που χαρακτηρίζεται από:^{12,13}

1. Απουσία ενεργού αρθρίτιδας, πυρετού*, εξανθήματος, ορογονίτιδας, μεγαλοσπληνίας ή γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας που αποδίδεται στη ΝΙΑ
2. Απουσία ενεργού ραγοειδίτιδας
3. Φυσιολογικά επίπεδα ΤΚΕ ή CRP
4. Το καλύτερο δυνατό score (ανάλογα με το εργαλείο που χρησιμοποιείται) στη σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη δραστηριότητα της νόσου π.χ. Σε οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale ή VAS από 1-10, score ≤1)
5. Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας ≤15min

*Απουσία διαλείποντος πυρετού, χαρακτηριστικού της ΣΝΙΑ (1-2 κύματα υψηλού πυρετού > 38° ημερησίως και στα μεσοδιαστήματα, πολύ καλή γενική κατάσταση του παιδιού) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας (βλέπε πίν.1).

Κλινική ύφεση υπό θεραπεία : Ανενεργός νόσος επί 6 διαδοχικούς μήνες υπό θεραπεία.

Κλινική ύφεση εκτός θεραπείας : Ανενεργός νόσος επί 12 διαδοχικούς μήνες εκτός θεραπείας για ΝΙΑ ή για ραγοειδίτιδα.

Ελάχιστα ενεργός ΝΙΑ (ΝΙΑ με ελάχιστη δραστηριότητα)¹⁴

Ολιγοαρθρική ΝΙΑ: Σφαιρική εκτίμηση ιατρού σε Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS) από 1-10, score ≤2.5/10 και αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων 0.

Πολυαρθρική ΝΙΑ: Σφαιρική εκτίμηση ιατρού: VAS ≤3.4/10 και αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων ≤1.

Συστηματική ΝΙΑ: δεν έχουν ακόμη καθοριστεί κριτήρια.

3.ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΟΣΟΤΙΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (ACTIVITY) ΤΗΣ ΝΙΑ

Η εκτίμηση της δραστηριότητας (ενεργότητας) της νόσου αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για τον καθορισμό της κλινικής κατάστασης ενός ασθενούς με ΝΙΑ, δεδομένου ότι, η παρουσία επίμονης δραστηριότητας οδηγεί συνήθως σε καταστροφική αρθροπάθεια και σε φυσική λειτουργική μειονεκτικότητα. Επιπλέον, η ποσοτική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου διαχρονικά, είναι απαραίτητη για την εκτίμηση του αποτελέσματος κάθε θεραπευτικού σχήματος/ πρωτοκόλλου, όχι μόνο στην καθημερινή κλινική πράξη αλλά και σε όλες τις κλινικές μελέτες.

Υπάρχουν διάφορα «εργαλεία» εκτίμησης του επιπέδου δραστηριότητας της ΝΙΑ, που περιλαμβάνουν: κλίμακες συνολικής εκτίμησης της κατάστασης του ασθενούς, κλίμακες μέτρησης του πόνου, προσβολή συγκεκριμένων αρθρώσεων (π.χ. προσβολή ισχίου, αυχενικής μοίρας

σπονδυλικής στήλης κ.ά.), ερωτηματολόγια λειτουργικής ικανότητας, εργαστηριακούς δείκτες (δείκτες οξείας φάσης, επίπεδα Hb, αριθμό λευκοκυττάρων/ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων), βάρος σώματος κ.ά. Παραθέτουμε αυτά που χρησιμοποιούνται περισσότερο διεθνώς, τόσο στην καθημερινή κλινική πράξη, όσο και στην κλινική έρευνα¹².

A) JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)*^{15,16}: Δείκτης δραστηριότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας με βαθμολόγηση (score)

1. Σφαιρική εκτίμηση της συνολικής δραστηριότητας της νόσου (overall disease activity) από τον ιατρό, με βάση οπτική αναλογική κλίμακα (MDVAS global) από 0-10cm
2. Σφαιρική εκτίμηση της συνολικής ευεξίας (overall wellbeing) από τον γονέα/ασθενή με βάση το συνολικό score του σχετικού πεδίου από το ερωτηματολόγιο CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire. Βλέπε εκτίμηση σωματικής λειτουργικής ικανότητας και συνολικής ευεξίας)
3. Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα (αρίθμηση από 0-71)
4. ΤΚΕ [τροποποιημένη τιμή ως εξής: (ΤΚΕ-20)/10**]

Συνολικό Score: 0-101

*Το JADAS χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

**Σε ΤΚΕ<20mm/h, η τιμή υπολογίζεται ως 20.

Προτεινόμενα κατώτερα όρια του JADAS (cut off levels) για τον ορισμό ανενεργού και ελάχιστα ενεργού ολιγοαρθρικής (βλέπε ταξινόμηση ασθενών με ΝΙΑ) και πολυαρθρικής ΝΙΑ με βάση την τιμή του score)¹⁶

Ανενεργός ολιγοαρθρική ΝΙΑ: JADAS=1, Ελάχιστα ενεργός: JADAS=2

Ανενεργός πολυαρθρική ΝΙΑ: JADAS=2, Ελάχιστα ενεργός: JADAS=3.8

Για τη συστηματική ΝΙΑ, ανάλογα όρια δεν έχουν ακόμη ορισθεί.

B) ACRpedi=American College of Rheumatology Pediatric (ACRpedi) criteria of JIA improvement: Κριτήρια βαθμολόγησης της κατάστασης δραστηριότητας της ΝΙΑ για την εκτίμηση της βελτίωσης της νόσου, διαχρονικά.^{17,18}

Τα **ACRpedi** περιλαμβάνουν έξι βασικές παραμέτρους (*core set of variables*) που καθιερώθηκαν από το ACR για την εκτίμηση της κατάστασης δραστηριότητας της ΝΙΑ, προκειμένου να καθοριστούν κριτήρια βαθμολόγησης της βελτίωσης της νόσου με το εκάστοτε θεραπευτικό σχήμα. Με τη χρήση

αυτών των βασικών παραμέτρων ορίσθηκαν τα **ACRpedi 30, ACRpedi 50, ACRpedi 70, 90, 100** κριτήρια.

Βασικές παράμετροι (core set of variables) εκτίμησης της δραστηριότητας κατά ACRpedi

1. Σφαιρική εκτίμηση της συνολικής δραστηριότητας της νόσου (overall disease activity) από τον ιατρό, με βάση οπτική αναλογική κλίμακα (MDVAS global) από 0-10cm
2. Σφαιρική εκτίμηση της συνολικής ευεξίας (overall wellbeing) από τον γονέα/ασθενή με βάση το συνολικό score του σχετικού πεδίου από το ερωτηματολόγιο CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire. Βλέπε εκτίμηση σωματικής λειτουργικής ικανότητας και συνολικής ευεξίας)
3. Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα*
4. Αριθμός αρθρώσεων με περιορισμένη κινητικότητα**
5. Εργαστηριακός δείκτης δραστηριότητας (Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών)

*, **: Βλέπε ορισμούς.

Βαθμολόγηση βελτίωσης

ACRpedi30:

Βελτίωση από την έναρξη της θεραπείας κατά $\geq 30\%$ σε τουλάχιστον 3/6 βασικές παραμέτρους και σε περίπτωση συστηματικής NIA, ταυτόχρονη απουσία του χαρακτηριστικού διαλείποντος πυρετού κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας (βλέπε ορισμούς, ανενεργός νόσος), χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση κατά 30% σε περισσότερες από μία παραμέτρους.

ACRpedi50:

Βελτίωση από την έναρξη της θεραπείας κατά $\geq 50\%$ σε τουλάχιστον 3/6 βασικές παραμέτρους και σε περίπτωση συστηματικής NIA, ταυτόχρονη απουσία του χαρακτηριστικού διαλείποντος πυρετού κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας (βλέπε ορισμούς, ανενεργός νόσος), χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση κατά 30% σε περισσότερες από μία παραμέτρους.

ACRpedi70:

Βελτίωση από την έναρξη της θεραπείας κατά $\geq 70\%$ σε τουλάχιστον 3/6 βασικές παραμέτρους και σε περίπτωση συστηματικής NIA, ταυτόχρονη απουσία του χαρακτηριστικού διαλείποντος πυρετού κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας (βλέπε ορισμούς, ανενεργός νόσος), χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση κατά 30% σε περισσότερες από μία παραμέτρους.

ACRpedi90:

Βελτίωση από την έναρξη της θεραπείας κατά $\geq 90\%$ σε τουλάχιστον 3/6 βασικές παραμέτρους και σε περίπτωση συστηματικής NIA, ταυτόχρονη απουσία του χαρακτηριστικού διαλείποντος πυρετού

κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας (βλέπε ορισμούς, ανενεργός νόσος), χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση κατά 30% σε περισσότερες από μία παραμέτρους.

ACRpedi100:

Βελτίωση από την έναρξη της θεραπείας κατά 100% σε τουλάχιστον 3/6 βασικές παραμέτρους και σε περίπτωση συστηματικής ΝΙΑ, ταυτόχρονη απουσία του χαρακτηριστικού διαλείποντος πυρετού κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας (βλέπε ορισμούς, ανενεργός νόσος), χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση κατά 30% σε περισσότερες από μία παραμέτρους.

Υποτροπή (flare) Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας σύμφωνα με τα ACRpedi¹⁹

Επιδείνωση κατά τουλάχιστον 40% σε 2 από τις 6 βασικές παραμέτρους, χωρίς ταυτόχρονη βελτίωση κατά τουλάχιστον 30% σε περισσότερες από 1 παραμέτρους.

4. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΗΣ ΕΥΕΞΙΑΣ

Για την εκτίμηση της σωματικής λειτουργικής ικανότητας και της συνολικής ευεξίας από τον γονέα/ασθενή χρησιμοποιείται το παιδιατρικό ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής C-HAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)^{20, 21}

Το C-HAQ (για συντομία CHAQ) εκτιμά ποσοτικά **τη λειτουργικότητα του σώματος του παιδιού/εφήβου, αξιολογώντας 8 πεδία δραστηριότητας της καθημερινής ζωής:** α) Το ντύσιμο και την περιποίηση, β) την έγερση στην όρθια θέση, γ) το γεύμα, δ) το βάδισμα, ε) τη φροντίδα της υγιεινής του σώματος, στ) την προσέγγιση αντικειμένων, ζ) την ικανότητα να σφίγγει τα δάκτυλα και η) κάποιες άλλες δραστηριότητες. Το κάθε πεδίο περιλαμβάνει από 2-5 ερωτήσεις αναφορικά με την ικανότητα εκτέλεσης κάποιας δραστηριότητας, τις οποίες καλείται να απαντήσει ο γονέας/παιδί, βαθμολογώντας από **0 το άριστο έως 3 το χειρότερο**. Για κάθε πεδίο λαμβάνεται υπόψη το υψηλότερο score. Ο μέσος όρος του αθροίσματος των 8 scores αντιστοιχεί στο Δείκτη Μειονεκτικότητας (Disability Index, DI).

Επιπλέον, το CHAQ, εκτιμά με 2 οπτικές αναλογικές κλίμακες (VAS 0-10cm) **τη σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τον πόνο της προηγούμενης εβδομάδος** (όπου 0= καθόλου πόνος και 10=πολύ δυνατός πόνος) και **τη συνολική αξιολόγηση της ευεξίας** (όπου 0=μέγιστη ευεξία και 10= καθόλου ευεξία).

5.ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΙΑ

Με βάση τον κλινικό φαινότυπο έναρξης της νόσου (παρουσία συστηματικών, εξωαρθρικών εκδηλώσεων, αριθμός προσβεβλημένων αρθρώσεων στους πρώτους 6 μήνες από την έναρξη της νόσου), διακρίνονται 3 τύποι έναρξης: *ο συστηματικός, ο ολιγοαρθρικός (<5αρθρώσεις) και ο*

πολυαρθρικός (≥ 5 αρθρώσεις), ενώ με βάση όχι μόνο τον τύπο έναρξης αλλά και την πορεία της νόσου, καθώς και την παρουσία ορισμένων ορολογικών δεικτών και άλλων κλινικών εκδηλώσεων (π.χ. ψωριασικές βλάβες), διακρίνονται επτά υπότυποι /κατηγορίες της νόσου (πίν.1) σύμφωνα με την κατά ILAR κατάταξη (2001).²

Η ταξινόμηση των ασθενών με ΝΙΑ στις κατηγορίες αυτές, έχει σκοπό να δείξει τις ομοιότητες και τις διαφορές μεταξύ τους, ώστε να διευκολύνεται η επικοινωνία μεταξύ των παιδορευματολόγων παγκοσμίως (να μιλούν δηλαδή την ίδια γλώσσα), με αποτέλεσμα την καλύτερη διεξαγωγή της έρευνας (πολυκεντρικές μελέτες) και την καλύτερη κατανόηση της πρόγνωσης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου.^{4,12}

6. ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΑ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΙΑ ΣΕ ΠΕΝΤΕ (5) ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ) ΚΑΤΑ ACR 2011¹² /2013¹⁰

Η ποσοτική εκτίμηση της δραστηριότητας της ΝΙΑ, σε συνδυασμό με την παρουσία ορισμένων δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας στις διάφορες μορφές της νόσου. Στις συστάσεις του ACR για τη θεραπεία της ΝΙΑ 2011, εκτός από τα επίπεδα δραστηριότητας της νόσου, καθορίστηκαν ορισμένοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για 5 ομάδες ασθενών (βλέπε «θεραπευτικές ομάδες ασθενών με ΝΙΑ»), με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα και την προσωπική εμπειρία των εμπειρογνομόνων της Επιτροπής του ACR (Experts' opinion). Οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες και τα επίπεδα δραστηριότητας της νόσου (χαμηλή, μέτρια, υψηλή), για κάθε μία από τις ομάδες αυτές, αναφέρονται στους Πίνακες 2-6.

7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΙΑ

Η αντιμετώπιση της ΝΙΑ είναι γενικά πολύπλευρη διαδικασία. Περιλαμβάνει:

1. Τη *φαρμακευτική αγωγή* με συνθετικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (Disease Modifying Antirheumatic Drugs ή DMARDs, Πίνακας 7), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID ή ΜΣΑΦ, Πίνακας 8) και γλυκοκορτικοστεροειδή (GCS ή ΚΣ, Πίνακας 9) συστηματικά και τοπικά (ενδοαρθρικά, ενδοφθαλμικά, Πίνακας 10).

2. Τη *μη φαρμακευτική αγωγή*, όπως, τις ορθοπαιδικές και ορθοτεχνικές παρεμβάσεις, τα φυσικά μέσα θεραπείας (φυσικοθεραπεία, υδροθεραπεία), την εργασιοθεραπεία, και την ψυχο-κοινωνική υποστήριξη τόσο των παιδιών, όσο και των γονέων τους (εξίσου σημαντική).^{1,3}

7Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Τα DMARDs, διακρίνονται στα συνθετικά και τα βιολογικά DMARDs ή βιολογικούς παράγοντες. Τα DMARDs επιβραδύνουν την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου και είναι απαραίτητα τουλάχιστον στα 2/3 των περιπτώσεων.³

2. Το **DMARD εκλογής για τη ΝΙΑ είναι η μεθοτρεξάτη**. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή των DMARDs θεωρείται η θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών στις συνιστώμενες δόσεις (Πίν. 7). Οι συνδυασμοί των DMARDs θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επί αποτυχίας της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη, εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

3. Η χορήγηση βιολογικών παραγόντων για τη θεραπεία της **διαγνωσμένης ΝΙΑ** συστήνεται:

Σε όλες κατηγορίες των ασθενών με πολυαρθρική πορεία, ανεξαρτήτως της παρουσίας ή μη RF, αλλά με παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων και υψηλή δραστηριότητα της νόσου (βλέπε Πίνακες 3,4), σε ασθενείς με συστηματικές εκδηλώσεις με ή χωρίς αρθρίτιδα καθώς και σε επίμονα ενεργό ραγοειδίτιδα, (εξωαρθρική εκδήλωση της ΝΙΑ) που είναι ανθεκτική στα άλλα DMARDs, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη αρθρίτιδας ^{7,12} **και εφόσον** έχουν αποτύχει στη θεραπεία:

με ≥ 2 κλασικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων,

ή με ≥ 1 DMARD επί παρουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων,

ή σε περίπτωση αποδεδειγμένης αντένδειξης ή δυσανεξίας ή τοξικότητας της θεραπείας με DMARDs

4. Οι **εγκεκριμένοι (κατ' αλφαβητική σειρά) βιολογικοί παράγοντες** για τη θεραπεία της ΝΙΑ στην Ευρώπη (EMA)²² είναι μέχρι στιγμής το Abatacept, το Adalimumab, το Canakinumab, το Etanercept, και το Tocilizumab (Πίν. 8). Ωστόσο, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και συστήνονται από εμπειρογνώμονες και άλλοι βιολογικοί παράγοντες που έχουν πάρει προς το παρόν ένδειξη μόνο σε ενήλικες με αρθρίτιδες διαφόρων μορφών, (όπως Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, σπονδυλοαρθρίτιδα ή αρθρίτιδα στα πλαίσια φλεγμονώδους νόσου του εντέρου). Αυτοί είναι (κατ' αλφαβητική σειρά) το Anakinra, το Infliximab, το Rilonacept (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα) και το Rituximab (μόνον επί αποτυχίας των προαναφερθέντων παραγόντων).^{3,6-8,22,23}

5. Σε ασθενείς με αντένδειξη, δυσανεξία ή τοξικότητα στα DMARDs (κυρίως στη μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη ή λεφλουνομίδη) ενδείκνυται η χορήγηση, ως μονοθεραπεία, των βιολογικών παραγόντων Adalimumab, Anakinra, Canakinumab, Etanercept και Tocilizumab, κατά περίπτωση.¹²

6. Μεταξύ των βιολογικών παραγόντων υπάρχουν επιμέρους διαφορές στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και στον τρόπο χορήγησης (ανάλογα με την κατηγορία της ΝΙΑ) που πρέπει να

συνεκτιμώνται κατά την επιλογή της θεραπείας. Η επιλογή του βιολογικού παράγοντα στηρίζεται στην ηλικία του ασθενή, στην κατηγορία της ΝΙΑ, σε συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου και ξεκινά με φάρμακα που έχουν πάρει ένδειξη στη ΝΙΑ.²⁴

7. Ασθενείς που παίρνουν αγωγή με συνθετικά ή/και βιολογικά DMARDs πρέπει να παρακολουθούνται με ευρέως αποδεκτά διεθνή εργαλεία εκτίμησης της κατάστασης δραστηριότητας της νόσου (π.χ. JADAS, ACRpedi) κάθε 1-3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3-6 μήνες μετά την επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής δραστηριότητας της νόσου. Η θεραπεία αυτή συνεχίζεται, εφόσον οι ασθενείς έχουν τουλάχιστον ACRpedi 30 μετά από 3μήνες θεραπείας καθώς και σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που με τη θεραπεία ελέγχθηκαν οι συστηματικές τους εκδηλώσεις. *Προς το παρόν δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τον τρόπο ελάττωσης ή το χρόνο διακοπής των βιολογικών παραγόντων. Η ελάττωση της δόσης ή η διακοπή αυτών των θεραπειών εξατομικεύεται, ανάλογα με την περίπτωση, και συνήθως δεν επιχειρείται πριν από τη 2ετία ύφεσης υπό θεραπεία.*²⁴

8. Ο στόχος της σύγχρονης αντιμετώπισης της ΝΙΑ είναι η όσο το δυνατόν ταχύτερη επίτευξη ανενεργού ή ελάχιστα ενεργού νόσου (βλέπε «ορισμούς») για να αποφευχθούν μόνιμες μυοσκελετικές βλάβες και μελλοντικές αναπηρίες. Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνεται ο στόχος αυτός, συνιστάται αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.

Με βάση πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, η τάση, ως προς τη φαρμακευτική αγωγή, είναι η, όσο το δυνατόν ενωρίτερα, έναρξη της αγωγής. Επιπλέον, στις μορφές που έχουν πολυαρθρική πορεία, η αγωγή πρέπει να είναι εξαρχής επιθετική.^{25,26}

9. Η αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων αναμένεται στις πρώτες 16-24 εβδομάδες αγωγής. Τότε πρέπει να ποσοτικοποιείται το αποτέλεσμα κατά ACRpedi και να λαμβάνεται θεραπευτική απόφαση (π.χ. εάν το score ACRpedi<30, αλλαγή θεραπείας).^{12,17}

10. Επί αποτυχίας του πρώτου αντί-TNF παράγοντα, θεωρούνται, ως αποδεκτές πρακτικές, η αλλαγή σε 2^{ον} αντί-TNF ή σε άλλον βιολογικό παράγοντα, κατά περίπτωση (βλέπε θεραπευτικές ομάδες ασθενών).¹²

7B. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΝΙΑ

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) : Κανένα δεν υπερτερεί έναντι των άλλων. Η επιλογή βασίζεται σε άλλους παράγοντες, όπως η συχνότητα χορήγησης, η μορφή του φαρμάκου σε υγρή μορφή (εναιώρημα) για τα μικρά παιδιά, το κόστος, και η εξατομικευμένη ανοχή του σκευάσματος. Η ταυτόχρονη χορήγηση 2 ή περισσότερων ΜΣΑΦ δεν συστήνεται. Τα ΜΣΑΦ, ανακουφίζουν μόνο από την πρωινή δυσκαμψία και τον πόνο, αλλά δεν καταστέλλουν τη χρόνια φλεγμονώδη διεργασία, δεν επηρεάζουν δηλαδή την έκβαση της νόσου (Πίν. 8).^{3,4}

Κορτικοστεροειδή

Έχουν απόλυτη ένδειξη στη συστηματική μορφή της ΝΙΑ (Πιν. 9), συγκεκριμένα για την καταστολή του πυρετού, της ορογονίτιδας και του συνδρόμου ενεργοποίησης του μακροφάγου (MAS). Στα παιδιά δεν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση γαστροπροστασίας.^{4, 12, 27, 28}

7Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ/ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΤΙΣ 5 ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΙΑ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ACR 2011/2013^{10,12}

Η συσταθείσα Επιτροπή του ACR για προτάσεις θεραπευτικών σχημάτων στις διάφορες κατηγορίες της ΝΙΑ επέλεξε 5 ομάδες ασθενών με βάση κυρίως **τον αριθμό** (ολιγοαρθρίτιδα, πολυαρθρίτιδα) **ή/και το είδος των προσβεβλημένων αρθρώσεων** (π.χ ιερολαγόνιες), **την παρουσία ή μη δυσμενών προγνωστικών παραγόντων** μαζί με τη **σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου σε οπτική αναλογική κλίμακα 0-10** (θα αναφέρεται στο εξής ως **MDVAS global**) και την **παρουσία ή μη συστηματικών εκδηλώσεων**. Για συντομία, οι 5 αυτές ομάδες καλούνται «**θεραπευτικές ομάδες (treatment groups) ασθενών με ΝΙΑ**». Παρακάτω, παρατίθενται οι ομάδες αυτές με τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα (Πίν. 7-11) και την παρακολούθηση της ασφάλειάς τους (Πίν. 12), σύμφωνα με την προσθήκη μεταγενέστερων δημοσιευμένων δεδομένων.²⁹⁻³²

Για την 4^η και 5^η ομάδα, που αφορούν τη συστηματική ΝΙΑ, ο πρώην διαχωρισμός (2011) στις ομάδες αυτές με βάση την παρουσία ή την απουσία συστηματικών εκδηλώσεων και ενεργού αρθρίτιδας (ανεξάρτητα από τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων) τροποποιήθηκε στις συστάσεις του ACR 2013, και ο διαχωρισμός γίνεται τώρα με βάση τον **αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων**, (0 =απουσία αρθρίτιδας, ≤ 4 = ολιγοαρθρίτιδα, >4 = πολυαρθρίτιδα), **το επίπεδο δραστηριότητας της νόσου** με την **MDVAS global ≤ 5 ή ≥ 5** και την **παρουσία ή την απουσία συστηματικών εκδηλώσεων**. Με τα κριτήρια αυτά οι «θεραπευτικές ομάδες» της συστηματικής ΝΙΑ διακρίνονται σε «**συστηματική ΝΙΑ με ενεργείς συστηματικές εκδηλώσεις και με διαφόρου βαθμού ενεργό αρθρίτιδα (διαφόρου αριθμού προσβεβλημένες αρθρώσεις)**» και σε «**συστηματική ΝΙΑ χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις και με διαφόρου βαθμού ενεργό αρθρίτιδα (διαφόρου αριθμού προσβεβλημένες αρθρώσεις)**».

1^η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΣΕ 4 Ή ΛΙΓΟΤΕΡΕΣ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ (ΟΛΙΓΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ)

Εντάσσονται ασθενείς με επίμονη ολιγοαρθρίτιδα, κάποιοι από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, κάποιοι με αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα και ορισμένοι με αταξινόμητη αρθρίτιδα, οι οποίοι, σ' όλη τη διάρκεια της νόσου, έχουν προσβολή μέχρι 4 αρθρώσεις.

Η διαβάθμιση δραστηριότητας της νόσου σε 3 επίπεδα και οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες γι' αυτή τη «θεραπευτική ομάδα» ασθενών με ΝΙΑ, παρατίθεται στον Πίνακα 2. Σχηματικά, η όλη στρατηγική της θεραπείας φαίνεται στον αλγόριθμο/σχήμα 1.

Θεραπεία

Ως αρχική θεραπεία στην ομάδα αυτή των ασθενών προτείνονται, μονοθεραπεία με ΜΣΑΦ (**α**) ή ενδοαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδών (**β**) ή μεθοτρεξάτη (**γ**)

α. Μονοθεραπεία με ΜΣΑΦ (χωρίς ενδοαρθρική έγχυση ΚΣ) συστήνεται:

- Για ασθενείς με χαμηλή δραστηριότητα της νόσου, χωρίς μόνιμη σύγκαμψη αρθρώσεων και με απουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων. Επί παραμονής ενεργού αρθρίτιδας για περίπου 2 μήνες δεν συνεχίζεται η μονοθεραπεία με ΜΣΑΦ αλλά προτείνεται αλλαγή σε άλλη ομάδα φαρμάκων.

β. Ενδοαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδών (ΚΣ) (με ή χωρίς επιπρόσθετη θεραπεία) συστήνεται:

- Για όλους τους ασθενείς με ενεργό αρθρίτιδα ανεξάρτητα από το επίπεδο δραστηριότητας της νόσου και παρουσία ή απουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων ή σύγκαμψη των αρθρώσεων (Πιν.10). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα (κλινική βελτίωση) αναμένεται να διαρκέσει τουλάχιστον 4 μήνες. Εάν η διάρκεια είναι συντομότερη τότε προστίθεται και συστηματική θεραπεία. Εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα διαρκέσει ≥ 4 μήνες τότε η ενδοαρθρική έγχυση ΚΣ μπορεί να επαναληφθεί με ή χωρίς συστηματική θεραπεία ανάλογα και με την κατάσταση των άλλων αρθρώσεων.

γ. Μεθοτρεξάτη. Η χορήγηση μεθοτρεξάτης συστήνεται:

- Ως αρχική θεραπεία (εάν δεν έχει προηγηθεί άλλη θεραπεία) για ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Εάν έχει προηγηθεί ενδοαρθρική έγχυση ΚΣ, συστήνεται για ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου χωρίς παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων καθώς και για ασθενείς με μέτρια δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Εάν έχουν προηγηθεί επανειλημμένες ενδοαρθρικές εγχύσεις ΚΣ, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συστήνεται για ασθενείς με μέτρια δραστηριότητα της νόσου και απουσία δυσμενών

προγνωστικών παραγόντων καθώς και για ασθενείς με χαμηλή δραστηριότητα της νόσου αλλά με παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

Για ασθενείς που ανήκουν στην κατηγορία της **αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα** συστήνεται η χορήγηση **Σουλφασαλαζίνης** στις εξής περιπτώσεις:

- Εάν έχει προηγηθεί ενδοαρθρική έγχυση ή μονοθεραπεία με ΜΣΑΦ διάρκειας 2 μηνών, και, παρόλα αυτά, υπάρχει μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων. Δεν συστήνεται σουλφασαλαζίνη στους ασθενείς που δεν ανήκουν σ' αυτήν την κατηγορία της νόσου.

Αναστολείς του TNF- α (TNF- α inhibitors, TNF*ai*). Χορήγηση ενός TNF-*ai* συστήνεται:

- Για ασθενείς, οι οποίοι έχουν κάνει ενδοαρθρικές εγχύσεις ΚΣ και έχουν πάρει μεθοτρεξάτη στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τουλάχιστον 3 μήνες και παρόλα αυτά έχουν μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Για ασθενείς που έχουν κάνει ενδοαρθρικές εγχύσεις ΚΣ και έχουν πάρει μεθοτρεξάτη για 6 μήνες και παρόλα αυτά έχουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου χωρίς να έχουν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες.
- Για ασθενείς που ανήκουν στην κατηγορία της αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα, οι οποίοι έχουν κάνει ενδοαρθρικές εγχύσεις ΚΣ και έχουν πάρει σουλφασαλαζίνη επί 3μηνο, (χωρίς να έχει προηγηθεί απαραίτητα μεθοτρεξάτη), και παρόλα αυτά εξακολουθούν να έχουν μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

Το αποτέλεσμα της χορήγησης άλλων βιολογικών παραγόντων (πχ Abatacept), ή άλλων συνθετικών DMARDs (υδροξυχλωροκίνης, λεφλουνομίδης) σ' αυτή την ομάδα δεν είναι βέβαιο.

2^η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΣΕ 5 ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ (ΠΟΛΥΑΡΘΡΙΤΙΔΑ):

Εντάσσονται ασθενείς με πολυαρθρίτιδα (RF θετικοί ή αρνητικοί), κάποιοι από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, κάποιοι με αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα και ορισμένοι με αταξινόμητη αρθρίτιδα, οι οποίοι, σ' όλη τη διάρκεια της νόσου, έχουν προσβολή τουλάχιστον 5 αρθρώσεων.

Η διαβάθμιση δραστηριότητας της νόσου σε 3 επίπεδα και οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες γι' αυτή τη «θεραπευτική ομάδα» ασθενών με ΝΙΑ, παρατίθεται στον Πίνακα 3. Σχηματικά, η όλη στρατηγική της θεραπείας φαίνεται στον αλγόριθμο/σχήμα 1.

Θεραπεία

Μονοθεραπεία με ΜΣΑΦ: Η έναρξη μονοθεραπείας με ΜΣΑΦ και χωρίς ενδοαρθρική έγχυση ΚΣ, δεν αποδίδει συνήθως στους ασθενείς με ενεργό πολυαρθρίτιδα. Επιπλέον, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, η συνέχιση της θεραπείας με ΜΣΑΦ για περισσότερο από 2 μήνες, σε παραμένουσα ενεργό αρθρίτιδα δεν έχει θέση.

Κορτικοστεροειδή: Μπορεί να χορηγηθούν συστηματικά βραχυχρόνια, μέχρι να δράσουν τα DMARDS.

Συνθετικά DMARDS

Μεθοτρεξάτη : Η χορήγηση μεθοτρεξάτης συστήνεται :

- Ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων
- Ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Μετά από έναν περίπου μήνα θεραπείας με ΜΣΑΦ σε ασθενείς με χαμηλή δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Μετά από 1 – 2 περίπου μήνες θεραπείας με ΜΣΑΦ χωρίς αποτέλεσμα, σε ασθενείς με μέτρια δραστηριότητα της νόσου χωρίς παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

Λεφλουνομίδη: Η επιτροπή του ACR εκτιμά ότι η μεθοτρεξάτη υπερέχει της λεφλουνομίδης, βάσει της προσωπικής αλλά και της συνολικής δημοσιευμένης εμπειρίας. Η χορήγησή της συστήνεται:

- Ως αρχική μονοθεραπεία σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών παραγόντων.
- Ως αρχική μονοθεραπεία σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, εφόσον προηγήθηκε θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- Ως αρχική μονοθεραπεία σε ασθενείς με μέτρια δραστηριότητα της νόσου και με παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, εφόσον προηγήθηκε θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Υδροξυχλωροκίνη: Χορήγηση υδροξυχλωροκίνης είτε ως μονοθεραπεία ή με/χωρίς συγχορήγηση ΜΣΑΦ δεν θεωρείται σήμερα κατάλληλη για ασθενείς με ενεργό πολυαρθρίτιδα.

Σουλφασαλαζίνη : Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της σουλφασαλαζίνης είναι αβέβαιο γι' αυτή την ομάδα. Επιπλέον, δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που ανήκουν στην κατηγορία της αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα και έχουν ιστορικό προσβολής ≥ 5 αρθρώσεις.

Συνδυασμοί συνθετικών DMARDs: Ο συνδυασμός που χρησιμοποιείται σε αρκετά παιδορευματολογικά κέντρα της Ευρώπης με πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα (δημοσιευμένη εμπειρία) είναι της μεθοτρεξάτης με κυλοσπορίνη. Ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης με σουλφασαλαζίνη και/ή υδροξυχλωροκίνη έχει αβέβαιο αποτέλεσμα.

Βιολογικοί παράγοντες (κατά αλφαθητική σειρά, Πίνακας 11)

Αναστολείς της συνδιέγερσης (Abatacept) συστήνονται:

- Σε ασθενείς που έχουν πάρει έναν TNF-αί για 4 μήνες και έχουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που έχουν πάρει διαδοχικά περισσότερους από έναν TNF-αί και έχουν μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που έχουν πάρει διαδοχικά περισσότερους από έναν TNF-αί και έχουν χαμηλή δραστηριότητα της νόσου με παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

Αναστολείς του TNF- α (TNF-αί , Adalimumab, Etanercept, Infliximab) συστήνονται:

- Σε ασθενείς που έχουν πάρει μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη για 3 μήνες στη μεγαλύτερη προβλεπόμενη δόση και έχουν μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που έχουν πάρει μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη για 6 μήνες και έχουν χαμηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

Μετακίνηση από έναν TNF-αί σε άλλον συστήνεται , ως εναλλακτική θεραπεία:

- Σε ασθενείς που έχουν πάρει έναν TNF-αί για 4 μήνες και παραμένουν σε μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που έχουν πάρει Abatacept για 3 μήνες και έχουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

- Σε ασθενείς που έχουν πάρει Abatacept για 6 μήνες και έχουν μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

Αναστολείς της IL-6 (IL-6i) Tocilizumab:

Πρόσφατα εγκρίθηκε η χορήγηση Tocilizumab και για παιδιά άνω των 2 ετών με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ανθεκτική στα άλλα DMARDs.^{29,30}

Αναστολείς των B κυττάρων (Rituximab) συστήνονται:

- Σε ασθενείς που έχουν πάρει έναν TNF-αί και στη συνέχεια Abatacept ή Tocilizumab και έχουν παραμένουσα υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων,
- Σε ασθενείς που έχουν πάρει έναν TNFi και στη συνέχεια Abatacept ή Tocilizumab και έχουν μέτρια δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.

Υπάρχουν πρώιμες ενδείξεις ότι το Rituximab μπορεί να είναι καταλληλότερο για RF οροθετικούς ασθενείς, συγκριτικά με τους οροαρνητικούς.

Αναστολείς της IL-1 (IL-1i Anakinra/Canakinumab) : Δε συστήνονται για αυτή την ομάδα των ασθενών

3^η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ:ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΤΩΝ ΙΕΡΟΛΑΓΟΝΙΩΝ

Εντάσσονται ασθενείς με κλινικές και απεικονιστικές ενδείξεις ενεργού ιερολαγονίτιδας, όπως είναι συνήθως οι ασθενείς με αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα και με ψωριασική αρθρίτιδα, μπορεί όμως να εντάσσονται και ασθενείς με οποιαδήποτε άλλη μορφή της νόσου και ενεργό ιερολαγονίτιδα.¹²

Σχηματικά, η όλη στρατηγική της θεραπείας φαίνεται στον αλγόριθμο/σχήμα 1.

Θεραπεία

Η θεραπεία στηρίζεται κυρίως στην αντίστοιχη δημοσιευμένη εμπειρία για ενήλικες ασθενείς με σποδυλοαρθρίτιδα, λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών στα παιδιά αυτής της ομάδας.^{12,31} Τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν τα ΜΣΑΦ, τις ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών, και τη μεθοτρεξάτη ή σουλφασαλαζίνη για μικρό διάστημα. Η επιτροπή του ACR αξιολόγησε μόνο τη θέση των βιολογικών παραγόντων στην ομάδα αυτή.¹²

ΜΣΑΦ: Χρησιμοποιούνται για 4-8 εβδομάδες.

Ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών: κατά περίπτωση

Συνθετικά DMARDs

Μεθοτρεξάτη για διάστημα μέχρι 3μήνες και επανεκτίμηση.

Σουλφασαζίνη για διάστημα μέχρι 3μήνες και επανεκτίμηση. Αποτελεί και αυτή μία αποδεκτή επιλογή μετά από τα ΜΣΑΦ και /ή τις ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών.

Βιολογικοί παράγοντες^{6-8,12}

TNF-αί συστήνονται:

- Σε ασθενείς με ενεργό ιερολαγονίτιδα που δεν ανταποκρίθηκαν σε ΜΣΑΦ, έχουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που δεν έχουν απαντήσει σε 3μηνη χορήγηση μεθοτρεξάτης και έχουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που δεν έχουν απαντήσει σε 6μηνη χορήγηση μεθοτρεξάτης, έχουν μέτρια δραστηριότητα της νόσου και απουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που δεν έχουν απαντήσει σε 3μηνη χορήγηση σουλφασαζίνης, έχουν μέτρια ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων.
- Σε ασθενείς που δεν έχουν πλέον ενεργό ιερολαγονίτιδα, αλλά έχουν περιφερική αρθρίτιδα (που προβάλλει είτε ως ολιγοαρθρίτιδα ή ως πολυαρθρίτιδα), μετά από ανεπαρκή απάντηση σε 3μηνη ή 6μηνη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, με ιστορικό προηγηθείσας θεραπείας με ΜΣΑΦ επί 1-2 μήνες και συχνές ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών.

4^η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΝΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΝΕΡΓΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΕΝΕΡΓΟ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΣΒΕΒΛΗΜΕΝΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ: 0, 1-4, >4)

Εντάσσονται όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ILAR για τη συστηματική μορφή της ΝΙΑ (ΣΝΙΑ), που έχουν συστηματικές εκδηλώσεις αλλά απουσία ενεργού αρθρίτιδας (π.χ. ασθενείς που η αρθρίτιδά τους υφέθηκε χωρίς θεραπεία ή ελέγχθηκε με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αλλά ο πυρετός επιμένει) ή που έχουν συστηματικές εκδηλώσεις με διαφόρου βαθμού ενεργό αρθρίτιδα^{11,12}.

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τους ασθενείς της ομάδας αυτής συστήνονται με βάση **την παρουσία συστηματικών εκδηλώσεων, το επίπεδο δραστηριότητας της νόσου με την MDVAS global <5 και ≥5** (όπου 0=απουσία δραστηριότητας και 10= μέγιστη δραστηριότητα) **και τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων (0, 1-4, >4)**. Σε κάθε περίπτωση, μπορεί να προτείνονται περισσότερα από ένα θεραπευτικά μονοπάτια, οπότε, εναπόκειται στην κρίση του ιατρού να επιλέξει το κατάλληλο για την περίπτωση μονοπάτι, σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τις προτιμήσεις αυτού και της οικογένειας. Στο θεραπευτικό σχήμα μπορεί να προστεθούν σε οποιοδήποτε στάδιο κορτικοστεροειδή (συστηματικά ή ενδοαρθρικά), σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Όλα τα DMARDs (συνθετικά και βιολογικά) που αναφέρονται στις θεραπευτικές επιλογές/μονοπάτια **αναγράφονται κατά αλφαβητική σειρά**. Όταν υπάρχει κάθετος (/) μεταξύ 2 DMARDs σημαίνει ότι αρχίζουμε με το πρώτο είτε λόγω του ότι έχει αποδειχτεί ως φάρμακο 1^{ης} εκλογής (π.χ. μεθοτρεξάτη/λεφλουνομίδη) είτε λόγω κόστους (π.χ. Anakinra/Canakinumab) ή λόγω άλλης αιτίας/αντένδειξης.

Τα στάδια στην πρόοδο της θεραπείας μπορεί να είναι προσθήκη ή διαδοχική χορήγηση φαρμάκων, **εκτός από τους βιολογικούς παράγοντες που η χορήγηση είναι πάντα διαδοχική**.

Εάν απαντούν στη θεραπεία οι συστηματικές εκδηλώσεις αλλά όχι και η αρθρίτιδα, τότε η επόμενη θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να βασίζεται στις συστάσεις που αφορούν τη «ΣΝΙΑ με ενεργό αρθρίτιδα αλλά χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις».

Θεραπεία

1. MDVAS global <5 και απουσία ενεργού αρθρίτιδας

Χορηγούνται ΜΣΑΦ για 1 μήνα. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής, προτείνονται 3 επιλογές/μονοπάτια:

α. Παραμένουν MDVAS global <5 και απουσία ενεργού αρθρίτιδας: Χορηγούνται αναστολείς της IL-1 (IL-1i Anakinra/Canakinumab) για 1μήνα. Εάν δεν απαντήσει προτείνονται 2 επιλογές /μονοπάτια:

α1. Εάν υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε 0-4 αρθρώσεις, ανεξάρτητα από την MDVAS global, χορηγούνται αναστολείς της IL-6 (IL-6i Tocilizumab), ή Μεθοτρεξάτη / Λεφλουνομίδη.

α2. Εάν υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >4 αρθρώσεις, ανεξάρτητα από την MDVAS global, χορηγούνται αναστολείς της IL-6 (IL-6i, Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη / Λεφλουνομίδη ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

β. Παραμένει η MDVAS global <5 και υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις: Προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

β1. Χορηγούνται ΚΣ από το στόμα ή ενδοφλέβια για 2 εβδομάδες. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- MDVAS global ≥ 5 ανεξάρτητα από τον αριθμό των αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα ή MDVAS, < 5 με απουσία ενεργού αρθρίτιδας : Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab)
- MDVAS global < 5 και αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα > 0 : Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη/ Λεφλουνομίδη

β2. Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) για 1 μήνα. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα 0-4, ανεξάρτητα από την MDVAS global : Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη
- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα > 4 , ανεξάρτητα από την MDVAS global: Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη/Λεφλουνομίδη ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

γ. Εάν η MDVAS global ≥ 5 ανεξάρτητα από τον αριθμό αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα, προτείνονται 3 επιλογές/μονοπάτια:

γ1. Χορηγούνται ΚΣ από το στόμα ή ενδοφλέβια για 2 εβδομάδες. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- MDVAS global ≥ 5 ανεξάρτητα από τον αριθμό αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα ή MDVAS global < 5 με απουσία ενεργού αρθρίτιδας : Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab)
- MDVAS global < 5 και αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα > 0 : Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη.

γ2. Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) για 1 μήνα. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής, προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα 0-4, ανεξάρτητα από την MDVAS global : Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη
- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα > 4 , ανεξάρτητα από την MDVAS global: Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη/Λεφλουνομίδη ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

γ3. Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) για ένα μήνα. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στον ένα παράγοντα χορηγείται ο άλλος.

2. MDVAS global < 5 και 1-4 αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα

Χορηγούνται ΜΣΑΦ (**α**) ή IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) (**β**) για 1 μήνα.

α. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στα ΜΣΑΦ προτείνονται 3 επιλογές/μονοπάτια όπως και στην περίπτωση **1(α,β,γ)**

β. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στους IL-1i (Anakinra/Canakinumab)) προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα 0-4, ανεξάρτητα από την MDVAS global : Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη
- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα >4, ανεξάρτητα από την MDVAS global: Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

3. MDVAS global <5 και >4 αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα

Χορηγούνται ΜΣΑΦ (**α**) ή ΚΣ (**β**) από το στόμα ή ενδοφλέβια για 2 εβδομάδες ή IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) (**γ**) για 1 μήνα.

α. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στα ΜΣΑΦ προτείνονται 3 επιλογές/μονοπάτια όπως και στην περίπτωση **1 (α,β,γ)**

β. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στα ΚΣ προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- MDVAS global <5 και αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα >0 : Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη
- MDVAS global ≥5 ανεξάρτητα από τον αριθμό αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα ή MDVAS global <5 με απουσία ενεργού αρθρίτιδας : Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab)

γ. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στους IL-1i (Anakinra/Canakinumab) προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα 0-4, ανεξάρτητα από την MDVAS global : Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη / Λεφλουνομίδη
- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα >4, ανεξάρτητα από την MDVAS global: Χορηγούνται IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη/Λεφλουνομίδη ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

4. MDVAS global ≥5 ανεξάρτητα από τον αριθμό αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα

Χορηγούνται ΚΣ από το στόμα ή ενδοφλέβια (**α**) για 2 εβδομάδες ή IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) (**β**) για 1 μήνα

α. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στα ΚΣ, προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια όπως και στην περίπτωση **3(β)**

β. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στους IL-1i (Anakinra/Canakinumab) προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια όπως στις περιπτώσεις **2 (β) και 3 (γ)**

Σχηματικά, η όλη στρατηγική της θεραπείας φαίνεται στους αλγόριθμους/σχήματα 2-5.

5^η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΝΙΑ ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΠΡΟΕΧΕΙ Η ΕΝΕΡΓΟΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΠΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΟΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Εντάσσονται όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ILAR για τη ΣΝΙΑ, και οι οποίοι έχουν ενεργό αρθρίτιδα χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις. (π.χ. ασθενείς με κλινικό φαινότυπο ΣΝΙΑ στους οποίους υφέθηκαν οι συστηματικές εκδηλώσεις αυτόματα ή μόνο με τη λήψη ΜΣΑΦ αλλά παραμένει ενεργός αρθρίτιδα).¹²

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τους ασθενείς της ομάδας αυτής συστήνονται μόνο με βάση **τον βαθμό ενεργού αρθρίτιδας (0, 1-4, >4) και όχι το επίπεδο δραστηριότητας της νόσου (MDVAS global ≤5 ή ≥5)**. Σε κάθε περίπτωση μπορεί να προτείνονται περισσότερα από ένα θεραπευτικά μονοπάτια, οπότε, εναπόκειται στην κρίση του ιατρού να επιλέξει το κατάλληλο μονοπάτι σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του ασθενή και τις προτιμήσεις αυτού και της οικογένειας.

Όλα τα DMARDs (συνθετικά και βιολογικά) που αναφέρονται στις θεραπευτικές επιλογές/μονοπάτια *αναγράφονται κατά αλφαθητική σειρά*. Όταν υπάρχει κάθετος (/) μεταξύ 2 DMARDs, σημαίνει, ότι αρχίζουμε με το πρώτο είτε λόγω του ότι έχει αποδειχτεί ως φάρμακο 1^{ης} εκλογής (π.χ. μεθοτρεξάτη/λεφλουνομίδη) είτε λόγω κόστους (π.χ. Anakinra/Canakinumab) ή λόγω άλλης αιτίας/αντένδειξης.

Τα στάδια στην πρόοδο της θεραπείας μπορεί να είναι προσθήκη ή διαδοχική χορήγηση φαρμάκων, εκτός από τους βιολογικούς παράγοντες που η χορήγηση είναι πάντα διαδοχική.

Θεραπεία:

1. Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα 1-4

Χορηγούνται ΚΣ ενδοαρθρικά (**α**) ή ΜΣΑΦ (**β**) για 1 μήνα.

α. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στην ενδοαρθρική έγχυση ΚΣ, προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

Εάν υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε 1-4 αρθρώσεις :

- Χορηγούνται Μεθοτρεξάτη/Λεφλουνομίδη. Εάν πάλι δεν απαντήσει ο ασθενής και υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις μετά 3 μήνες χορήγησης των ανωτέρω φαρμάκων συνεχίζουμε με Abatacept ή IL-1i (Anakinra/Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

Εάν υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >4 αρθρώσεις προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- Χορηγούνται Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη. Εάν πάλι δεν απαντήσει ο ασθενής και υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις μετά 3 μήνες χορήγησης των ανωτέρω φαρμάκων συνεχίζουμε με Abatacept ή IL-1i (Anakinra/Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)
- Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/ Canakinumab) για 1 μήνα. Εάν πάλι δεν απαντήσει ο ασθενής και υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις μετά 1 μήνα χορήγησης των ανωτέρω παραγόντων συνεχίζουμε με Abatacept ή IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη/Λεφλουνομίδη ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

β. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στα ΜΣΑΦ μετά από 1 μήνα θεραπείας προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

Εάν υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε 1-4 αρθρώσεις:

- Χορηγούνται Μεθοτρεξάτη/Λεφλουνομίδη. Εάν πάλι δεν απαντήσει ο ασθενής και υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις μετά 3 μήνες χορήγησης των ανωτέρω φαρμάκων συνεχίζουμε με Abatacept ή IL-1i (Anakinra/Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

Εάν υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >4 αρθρώσεις προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια:

- Χορηγούνται IL-1i (Anakinra/Canakinumab) για 1 μήνα και αν πάλι δεν απαντήσει ο ασθενής και υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις μετά 1 μήνα χορήγησης των ανωτέρω παραγόντων συνεχίζουμε με Abatacept ή IL-6i (Tocilizumab) ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)
- Χορηγούνται Μεθοτρεξάτη/Λεφλουνομίδη. Εάν πάλι δεν απαντήσει ο ασθενής και υπάρχει ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις μετά 3 μήνες χορήγησης των ανωτέρω φαρμάκων συνεχίζουμε με Abatacept ή IL-1i (Anakinra/Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

2. Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα >4

Χορηγούνται ΜΣΑΦ (**α**) για 1 μήνα ή Μεθοτρεξάτη /Λεφλουνομίδη (**β**) για 3 μήνες.

α. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στα ΜΣΑΦ μετά από ένα μήνα θεραπείας προτείνονται 2 επιλογές/μονοπάτια όπως και στην περίπτωση **1(β)**:

β. Εάν δεν απαντήσει ο ασθενής στη χορήγηση Μεθοτρεξάτης /Λεφλουνομίδης μετά από 3 μήνες θεραπείας και υπάρχει ακόμη ενεργός αρθρίτιδα σε >0 αρθρώσεις, χορηγούνται Abatacept ή IL-1i (Anakinra/Canakinumab) ή IL-6i (Tocilizumab) ή TNF-ai (Adalimumab, Etanercept, Infliximab).

Σχηματικά, η όλη στρατηγική της θεραπείας φαίνεται στους αλγόριθμους/σχήματα 6-7.

7Δ.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΙΑ

1. Χρόνια πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιριδοκυκλίτιδα, Πίνακας 13)^{3,4,33-36}

Πρόκειται για μη κοκκιωματώδη φλεγμονή του πρόσθιου θαλάμου του οφθαλμού, η οποία είναι τελείως ασυμπτωματική και η οποία αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη όραση ή και τύφλωση. Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της θεραπείας καθορίζει και την έκβασή της. Γι αυτό η σημαντικότερη ενέργεια για την αντιμετώπισή της είναι η προληπτική εξέταση σε σχισμοειδή λυχνία από έμπειρο οφθαλμίατρο σε τακτά χρονικά διαστήματα. Είναι συχνότερη σε κορίτσια <6χρονών που έχουν ANA θετικά, προσβολή μέχρι 4 αρθρώσεων και RF αρνητικό. Η απουσία ενεργού αρθρίτιδας δεν συνεπάγεται και ανενεργό ραγοειδίτιδα.

Θεραπεία

Η Θεραπεία καθορίζεται από τον οφθαλμίατρο και αρχίζει με την ανεύρεση και ενός ακόμη κυττάρου στον πρόσθιο θάλαμο. Διακρίνεται σε τοπική και συστηματική θεραπεία.

Τοπική θεραπεία:

Ενσταλλάξεις κορτικοστεροειδών και κυκλοπληγικών (ενδοφθαλμική ένεση σπάνια χρησιμοποιείται στα παιδιά). Η συχνότητα ενσταλλάξεων καθορίζεται από τη βαρύτητα της φλεγμονής και χρειάζεται τακτική παρακολούθηση για το ενδεχόμενο ανάπτυξης επιπλοκών (καταρράκτη, ενδοφθάλμια υπέρταση, γλαυκώματος). Ο απογαλακτισμός (tapering) από τα κορτικοστεροειδή είναι εφικτός εφόσον κατασταλεί η ραγοειδίτιδα, εξατομικεύεται, και πρέπει να γίνεται αργά και σταδιακά. Η προληπτική εξέταση συνεχίζεται και μετά τη διακοπή της θεραπείας για το ενδεχόμενο υποτροπής.

Συστηματική θεραπεία:^{35,36}

Σε επίμονη ενεργό ΙΚ η τοπική θεραπεία συνδυάζεται και με συστηματική χορήγηση ΚΣ.

Ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή πρόσθια ραγοειδίτιδα

Αντιμετωπίζεται με επιπλέον συστηματική χορήγηση συνθετικών και βιολογικών DMARDS.

Μεθοτρεξάτη: Αποτελεί το φάρμακο πρώτης εκλογής χορηγούμενο στις καθιερωμένες δόσεις, με το ενδεχόμενο υποτροπής (περίπου στο 50% των περιπτώσεων) μετά τη διακοπή της, γι αυτό αποτρέπεται η διακοπή της πριν την παρέλευση 3ετίας.

Σε αποτυχία μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη, μπορεί να προστεθεί 2^ο ανοσοτροποποιητικό φάρμακο, όπως η **κυκλοσπορίνη**, το **MMF**, ή ένας **TNF-*i***. Επίσης, σε δυσανοχή στη μεθοτρεξάτη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί, ως μονοθεραπεία, η κυκλοσπορίνη ή κάποιο άλλο από τα προαναφερθέντα DMARDS.

Βιολογικοί παράγοντες: ³⁴⁻³⁶

Χρησιμοποιούνται σε επίμονες περιπτώσεις που δεν απαντούν στα καθιερωμένα ανοσοτροποποιητικά ή είναι αυξημένος ο κίνδυνος απώλειας της όρασης, καθώς και σε συχνά υποτροπιάζουσα ΙΚ.

Χρησιμοποιούνται οι TNF-αί, κυρίως το adalimumab και το infliximab

Το adalimumab, χορηγείται υποδόρια στις συνήθεις δόσεις. Υπάρχουν προς το παρόν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για το ότι το adalimumab υπερτερεί από το infliximab στη διατήρηση ανενεργού ΙΚ και στην αποφυγή υποτροπών.

Το infliximab χορηγείται ενδοφλέβια μαζί με μεθοτρεξάτη για καλύτερη αποτελεσματικότητα.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στο θεραπευτικό σχήμα, το abatacept και το rituximab, αλλά είναι περιορισμένη ακόμη η διεθνής εμπειρία.

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου (macrophage activation syndrome, MAS) ³⁷

Εισβάλλει με εικόνα «υπερφλεγμονής», συχνότερα στη ΣΝΙΑ, στην έναρξη ή στην πορεία της νόσου ή σε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, ανθεκτικό στη χορήγηση αντιβιοτικών, και πρώιμο εύρημα-κλειδί, την παράδοξη σταδιακή πτώση της ΤΚΕ.

Θεραπεία: Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία για τον καθορισμό ενός αποδεκτού θεραπευτικού πρωτοκόλλου για το MAS. Σε πολλά κέντρα χρησιμοποιούν τα θεραπευτικά πρωτόκολλα του οικογενούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.

Οι περισσότεροι χρησιμοποιούν ως φάρμακο εκλογής τα κορτικοστεροειδή, αρχικά σε ενδοφλέβιες ώσεις με μεθυλπρεδνιζολόνη ως μονοθεραπεία (όχι για περισσότερες από 2 εβδομάδες) ή σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη ή με Anakinra και στη συνέχεια από του στόματος πρεδνιζόνη, σε δόση 2mg/kg/Η. Σε περίπτωση ανθεκτικής στα κορτικοστεροειδή ΙΚ χρησιμοποιείται η κυκλοσπορίνη και ως μονοθεραπεία. Οι σοβαρές περιπτώσεις απαιτούν εισαγωγή σε Εντατική Μονάδα.

** Οι συγγραφείς εκφράζουν τις θερμές τους ευχαριστίες στη βιολόγο του Παιδιατρικού και Ανοσολογικού Κέντρου Αναφοράς κα Άννα Ταπάρκου για την πολύτιμη συμβολή της στη διαμόρφωση και επιμέλεια των σχημάτων-αλγορίθμων.*

Recommendations for treating various types of established Juvenile Idiopathic Arthritis

Kanakoudi-Tsakalidou F, Pratsidou-Gertsi P, Trachana M.

Pediatric Immunology and Rheumatology Referral Center, First Dept of Pediatrics, Aristotle University, Thessaloniki, Greece

Abstract

The therapeutic regimens, recommended by the ACR(2011-2013) for Juvenile idiopathic Arthritis (JIA), refer to “5 treatment groups”, according to the number and type of the joints affected, the presence or absence of poor prognostic factors in combination with the physician’s global assessment for the disease activity (MDVAS global) and the presence of systemic features. *1st therapeutic group:* Patients with persistent oligoarthritis, some with psoriatic, some with enthesitis related arthritis and some with unclassified arthritis, all of whom had oligoarthritis (<5 joints) during the disease course. *2nd therapeutic group:* Patients with polyarthritis, some with psoriatic, some with enthesitis related arthritis and some with unclassified arthritis, all of whom had polyarthritis (>4 joints) during the disease course. *3rd therapeutic group:* Patients with clinical or imaging indications of active sacroiliitis, as patients with enthesitis related arthritis or psoriatic arthritis or any other type of arthritis with active sacroiliac arthritis. The therapeutic strategy is schematically depicted for the first 3 groups. The therapeutic strategy for patients belonging to the 4th and 5th groups is more complicated and is based on the number of joints affected (0=absence of arthritis, ≤4 = oligoarthritis, >4 = polyarthritis), on the level of disease activity (MDVAS global <5 ή ≥5) and the presence or absence of systemic features. Thus, the systemic JIA therapeutic groups are discriminated in “systemic JIA with active systemic features and varying degrees of synovitis (*4th group*)” and in “systemic JIA without active systemic features and varying degrees of synovitis (*5th group*)”. For the *4th therapeutic group* : Initial treatment with CS with or without NSAIDs; in case of non-response within 2 weeks, synthetic or biologic DMARDs are administered, based on the criteria aforementioned; in case of predominant systemic features, initial treatment with anti-IL-1 or anti-IL-6 and in case of predominant polyarthritis, synthetic DMARDs followed by anti-TNFs is recommended. The patient’s response will determine the continuation of the regimen. For the *5th therapeutic group*: Initial treatment with NSAIDs and intra-articular steroids; in case of non-response within 1 month, synthetic or biologic DMARDs are administered based on the number of joints affected (1-4 or >4). Thus, in oligoarthritis , synthetic DMARDs first, followed by biologic ones in case of non-response within 3 months, are administered; in polyarthritis, biologic DMARDs are administered. The patient’s response will determine the continuation of the regimen.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ansell BM. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Current Orthopedics* 1998; 12:174-80
2. 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. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
3. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics in Review* 2012; 33:303-13.
4. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377: 2138-49.
5. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum* 2008;5: 875-87.
6. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target *Nat. Rev. Rheumatol* advance online publication 6 January 2015; [doi:10.1038/nrrheum.2014.212](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.212)
7. Ostring GT, Singh-Grewal D. Juvenile idiopathic arthritis in the new world of biologics. *J Paediatr Child Health* 2013; [doi:10.1111/jpc.12218](https://doi.org/10.1111/jpc.12218).
8. Horneff G. Update on biological for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin* 2013; 13:361-76.
9. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, de Witt EM, Lee T, Onel K et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for New-Onset Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthr Care & Research* 2014; 66, 2014, 1063–72.
10. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Care & Research* 2013;65: 1551–63.
11. Nigrovic PA. Is There a Window of Opportunity for Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? *Arthr Rheum* 2014; 66: 1405–13.
12. Beukelman T, Patkar NM, Saag kg, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, Morgan DeWitt E, et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res* 2011; 63:465-82.
13. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). American College of Rheumatology provisional criteria for

- defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis CareRes (Hoboken)* 2011;63: 929–36.
14. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1120-7.
 15. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61:658-66.
 16. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64: 2366-74.
 17. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
 18. Ringold S, Wallace CA. Measuring clinical response and remission in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19: 471-6.
 19. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1058-64.
 20. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(4 Suppl 23):S1-9
 21. Pratsidou-Gertsis P, Vougiouka O, Tsitsami E, Ruperto N, Siamopoulou-Mavridou A, Dracou C, et al. The Greek version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(4 Suppl 23):S76-80.
 22. www.ema.europa.eu
 23. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: A review of clinical presentation and treatment. *Intern J of Inflam* 2012; Article ID 271569.
 24. Santos MJ, Canjao H, Conde M, Foseca JE, Mourao AF, Ramos F. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis – December 2011 update. *Acta Rheumatol Port*, 2012; 37:4868.
 25. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2012-21.
 26. Baildam E. A commentary on Treat: The trial of early aggressive drug therapy in juvenile idiopathic arthritis. *MBC Medicine* 2012; 10: 59.
 27. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl. 68):S148-52.
 28. Ruth N M, Passo MH. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012;4: 99–110

29. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012; 22:109–15.
30. Gurion R, Singer NG. Tocilizumab in Pediatric Rheumatology: The Clinical Experience. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:338. DOI 10.1007/s11926-013-0338-y
31. Tse S, Burgos-Vargas R, Colbert RA. Juvenile Spondyloarthritis Treatment Recommendations. *Am J Med Sci* 2012; 343: 367–70.
32. Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic P, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 1001-10.
33. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21:468-72
34. Ozdal P, Tutkun IT. Inflammatory Eye Disease in Children with Chronic Arthritis. *Ann Paediatr Rheumatol* 2013; Vol 2, Issue:2, 62-77.
35. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology* 2013; 120:186-92.
36. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32:1121-33.
37. Ravelli A. Macrophage activation Syndrome. [emedicine.medscape.com /article/1380671-overview](http://emedicine.medscape.com/article/1380671-overview). Accessed: 20 July 2012

Πίνακας 1. Κατάταξη της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΝΙΑ) κατά ILAR 2001 σε 7 κατηγορίες με βάση ορισμένα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ¹³

Κατηγορία ΝΙΑ	Κριτήρια κατάταξης
1. Ολιγοαρθρική ΝΙΑ	ΝΙΑ με προσβολή 4 ή λιγότερων αρθρώσεων στο πρώτο εξάμηνο από την έναρξη της νόσου
1α. Επίμονη ολιγοαρθρική	ΝΙΑ με προσβολή 4 ή λιγότερων αρθρώσεων σε όλη τη διάρκεια της νόσου
1β. Επεκταθείσα ολιγοαρθρική	ΝΙΑ που αρχίζει ως ολιγοαρθρίτιδα, αλλά επεκτείνεται σε > 4 αρθρώσεις μετά το πρώτο εξάμηνο από την έναρξη της νόσου
2. Πολυαρθρική ΝΙΑ, οροθετική ως προς τον ρευματοειδή παράγοντα (RF)	ΝΙΑ με προσβολή τουλάχιστον 5 αρθρώσεων στο πρώτο εξάμηνο από την έναρξη της νόσου και RF στον ορό θετικό
3. Πολυαρθρική ΝΙΑ, οροαρνητική ως προς τον ρευματοειδή παράγοντα (RF)	ΝΙΑ με προσβολή τουλάχιστον 5 αρθρώσεων στο πρώτο εξάμηνο από την έναρξη της νόσου και RF στον ορό αρνητικό
4. Συστηματική ΝΙΑ	ΝΙΑ που αρχίζει με χαρακτηριστικό πυρετό*, που συνοδεύεται από 1 ή περισσότερα από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> 1. Αρθρίτιδα** 2. Φευγαλέο ερυθηματώδες εξάνθημα 3. Λεμφαδενοπάθεια 4. Διόγκωση ήπατος ή /και σπλήνα 5. Ορογονίτιδα <p>Η συστηματική ΝΙΑ μπορεί να επιπλακεί στην έναρξη ή στην πορεία της με το Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγου (Macrophage Activation Syndrome ή MAS, βλέπε εξωαρθρικές επιπλοκές ΝΙΑ).</p>

* Υψηλός πυρετός ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), διαλλείπων (1-2 κύματα ημερησίως), επί 3 διαδοχικές ημέρες και συνολικής διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων. Στα μεσοδιαστήματα απυρεξίας, χαρακτηριστικά, η γενική κατάσταση του παιδιού είναι εξαιρετική.

** Η αρθρίτιδα μπορεί να μην είναι έκδηλη στην έναρξη ή/και στην πρώιμη πορεία της νόσου (<6 μήνες)

5. Ψωριασική αρθρίτιδα

Αρθρίτιδα και ψωρίαση ή αρθρίτιδα και τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:

1. Δακτυλίτιδα
2. Εντυπώματα ονύχων ή ονυχόλυση
3. Ψωρίαση σε συγγενή πρώτου βαθμού

6. Αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα

Αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα ή αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα και τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:

1. Ευαισθησία στην ιερολαγόνια άρθρωση ή πόνος στην οσφυοϊερή περιοχή
2. Παρουσία του HLAB27 αντιγόνου
3. Έναρξη αρθρίτιδας σε αγόρια ηλικίας >6 ετών.
4. Οξεία (συμπτωματική) πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιριδοκυκλίτιδα)
5. Ιστορικό νοσήματος που συσχετίζεται με το αντιγόνο HLAB27 σε συγγενή πρώτου βαθμού*

* Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα, ιερολαγονίτιδα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σύνδρομο Reiter

7. Αδιαφοροποίητη ή αταξινόμητη Αρθρίτιδα που δεν εκπληρώνει όλα τα κριτήρια

αρθρίτιδα

κάποιας από τις προηγούμενες 6 κατηγορίες ή
εκπληρώνει τα κριτήρια από 2 ή περισσότερες
κατηγορίες

Πίνακας 2. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες και επίπεδα δραστηριότητας σε ασθενείς με ολιγοαρθρίτιδα

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες (εκπλήρωση τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω)

- Αρθρίτιδα ισχίου ή αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης
- Αρθρίτιδα ποδοκνημικής ή πηχεοκαρπικής και υψηλοί δείκτες φλεγμονής (πχ ΤΚΕ, CRP) ή παρατεταμένη αύξηση αυτών.
- Ακτινολογικά ευρήματα αρθρικής βλάβης (διαβρώσεις ή στένωση μεσαρθρίου διαστήματος)

Επίπεδα δραστηριότητας της νόσου

Χαμηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση όλων)

≤ 1 αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα

ΤΚΕ (≤ 20mm) ή CRP φυσιολογική

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: MDVAS global < 3

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τη συνολική ευεξία: VAS < 2

Μέτρια δραστηριότητα (δεν εκπληρώνονται τα κριτήρια ούτε χαμηλής ούτε υψηλής δραστηριότητας της νόσου)

1 ή περισσότερα κριτήρια με >score/τιμές από αυτές της χαμηλής, και < 3 κριτήρια με < σκορ/τιμές από αυτές της υψηλής δραστηριότητας της νόσου

Υψηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση τουλάχιστον 3 κριτηρίων)

Τουλάχιστον 2 αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα

Επίπεδα ΤΚΕ ή CRP τουλάχιστον 2πλάσια από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: MDVAS global ≥ 7

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τη συνολική ευεξία: VAS ≥ 4

Πίνακας 3. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες και επίπεδα δραστηριότητας σε ασθενείς με πολυαρθρίτιδα

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες (εκπλήρωση τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω)

- Αρθρίτιδα ισχίου ή αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης
- Θετικός ρευματοειδής παράγοντας ή θετικά αντικιτρολλινικά αντισώματα (anti-CCP)
- Ακτινολογικά ευρήματα αρθρικής βλάβης (διαβρώσεις ή στένωση μεσαρθρίου διαστήματος)

Επίπεδα δραστηριότητας της νόσου

Χαμηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση όλων)

≤4 αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα κατά την τρέχουσα εκτίμηση

ΤΚΕ ή CRP σε φυσιολογικά επίπεδα

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: *MDVAS global* <4

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τη συνολική ευεξία: VAS <2

Μέτρια δραστηριότητα (δεν εκπληρώνονται τα κριτήρια ούτε χαμηλής ούτε υψηλής δραστηριότητας της νόσου)

1 ή περισσότερα κριτήρια με μεγαλύτερο score/τιμές από αυτές της χαμηλής, και < 3 κριτήρια με μικρότερο σκορ/τιμές απ' αυτές της υψηλής δραστηριότητας της νόσου

Υψηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση τουλάχιστον 3 κριτηρίων)

Τουλάχιστον 8 αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα

Επίπεδα ΤΚΕ ή CRP τουλάχιστον 2πλάσια από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: *MDVAS global* ≥7

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για την συνολική ευεξία: VAS ≥5

Πίνακας 4. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες και επίπεδα δραστηριότητας στη ΝΙΑ με ενεργό ιερολαγονίτιδα

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

Ακτινολογικά ευρήματα αρθρικής βλάβης (διαβρώσεις ή στένωση μεσαρθρίου διαστήματος)

Επίπεδα δραστηριότητας της νόσου

Χαμηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση όλων)

Φυσιολογική κάμψη της σπονδυλικής στήλης

ΤΚΕ ή CRP σε φυσιολογικά επίπεδα

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: MDVAS global <4

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τη συνολική ευεξία: VAS<2

Μέτρια δραστηριότητα(δεν εκπληρώνονται τα κριτήρια ούτε χαμηλής ούτε υψηλής δραστηριότητας της νόσου)

1 ή περισσότερα κριτήρια με μεγαλύτερο score/τιμές από αυτές της χαμηλής δραστηριότητας, και <2 κριτήρια με μικρότερο σκορ/τιμές από αυτές της υψηλής δραστηριότητας της νόσου

Υψηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση τουλάχιστον 2 κριτηρίων)

Επίπεδα ΤΚΕ ή CRP τουλάχιστον 2πλάσια από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: MDVAS global ≥7/10

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τη συνολική ευεξία: VAS≥4

Πίνακας 5. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες και επίπεδα δραστηριότητας στη συστηματική ΝΙΑ με ενεργείς συστηματικές εκδηλώσεις και διαφόρου βαθμού ενεργό αρθρίτιδα

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

Παραμένουσα επί 6μηνο σοβαρή ενεργός συστηματική νόσος που ορίζεται από την παραμονή πυρετού και αυξημένων δεικτών οξείας φάσης ή από την ανάγκη συνεχούς χορήγησης κορτικοστεροειδών

Επίπεδα δραστηριότητας της νόσου

Χαμηλή δραστηριότητα: MDVAS global <5 + απουσία ενεργού αρθρίτιδας.

Μέτρια δραστηριότητα: MDVAS global <5 + ολιγοαρθρίτιδα (1-4 αρθρώσεις).

Υψηλή δραστηριότητα: MDVAS global ≥5 ανεξάρτητα από τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων

Πίνακας 6. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες και επίπεδα δραστηριότητας στη συστηματική ΝΙΑ με ενεργό αρθρίτιδα αλλά χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις³

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες (εκπλήρωση 1 κριτηρίου)

- Αρθρίτιδα ισχίου
- Ακτινολογικά ευρήματα αρθρικής βλάβης (διαβρώσεις ή στένωση μεσαρθρίου διαστήματος)

Επίπεδα δραστηριότητας της νόσου (σύμφωνα με τις συστάσεις του ACR 2011)

Χαμηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση όλων)

≤ 4 αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα κατά την τρέχουσα εκτίμηση

ΤΚΕ ή CRP σε φυσιολογικά επίπεδα

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: MDVAS global < 4

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τη συνολική ευεξία: VAS < 2

Μέτρια δραστηριότητα (δεν εκπληρώνονται τα κριτήρια ούτε της χαμηλής ούτε της υψηλής δραστηριότητας της νόσου)

1 ή περισσότερα κριτήρια με >score/τιμές από αυτές της χαμηλής, και < 3 κριτήρια με < score /τιμές από αυτές της υψηλής δραστηριότητας της νόσου

Υψηλή δραστηριότητα (εκπλήρωση τουλάχιστον 3 κριτηρίων)

Επίπεδα ΤΚΕ ή CRP τουλάχιστον 2πλάσια από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια

Σφαιρική εκτίμηση του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου: MDVAS global ≥ 7

Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενή για τη συνολική ευεξία: ≥ 5

Πίνακας 7. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) που χρησιμοποιούνται στη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

ΜΣΑΦ	Ημερήσια δόση (από του στόματος)	Μέγιστη Ημερήσια Δόση
Diclofenac*	50-100 mg σε 2 δόσεις /Η	200 mg
Ibuprofen *	30-50 mg/kg ,σε 3-4 δόσεις/Η	2400 mg
Indomethacin*	1-2 mg/kg σε 3 δόσεις/Η	200 mg
Naproxen*	10-20mg/kg,σε 2 δόσεις /Η	1000 mg
Celecoxib**	10-25 kg: 50 mg σε 2 δόσεις /Η	100 mg
	> 25 kg: 100 mgσε 2 δόσεις/Η	200 mg
Meloxicam**	0.125–0.25 mg/kg/ ΣΕ 1 δόση/Η	15 mg

*Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ.

**Οι COX-2 αναστολείς δεν χρησιμοποιούνται σε παιδιά, παρά μόνο σε περιπτώσεις σοβαρών γαστρεντερικών ενοχλημάτων στα άλλα ΜΣΑΦ και φλεγμονώδους νόσου του εντέρου

Πίνακας 8. Κορτικοστεροειδή

Κορτικοστεροειδή	Ημερήσια δόση	Μέγιστη Ημερήσια Δόση
Ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών*		Βλέπε πίνακα 8α
Μεθυλπρεδνιζολόνη** (ενδοφλέβιες ώσεις)	30mg/kg/H	1g/H
Πρεδνιζολόνη*** από του στόματος	0.5-2mg/kg/H	40-60 mg/H

*Η εξακετονική τριαμσινολόνη (triamcinolone hexacetonide) θεωρείται ότι υπερέρχει θεραπευτικά από την ακετονική (triamcinolone acetonide). Η διεθνής εμπειρία υποστηρίζει την 24ωρη ανάπαυση μετά την ενδοαρθρική θεραπεία επειδή βελτιώνει την αποτελεσματικότητά της.

**Για 3 διαδοχικές ημέρες και επανεκτίμηση σε 1-2 εβδομάδες.

*** Στα παιδιά συνήθως η επιθυμητή μέγιστη ημερήσια δόση είναι τα 40mg/H εφάπαξ το πρωί, (αποφυγή πλήρους καταστολής της ενδογενούς έκκρισης κορτιζόλης)

Πίνακας 9. Προτεινόμενο είδος και δόση κορτικοστεροειδούς για τις ενδοαρθρικές εγχύσεις, αναφορικά με την τοπογραφία της προσβολής

Τοπογραφία άρθρωσης ή είδος περιαρθρικού μορίου	Είδος κορτικο- στεροειδούς	Δόση
Όμος	Εξακετονική τριαμσινολόνη	1mg/kg (μέγιστη δόση 40mg)
Αγκώνας	Εξακετονική τριαμσινολόνη	0.75mg/kg (μέγιστη δόση 30mg)
Καρπός	Εξακετονική τριαμσινολόνη	0.25-0.5mg/kg (μέγιστη δόση 20mg)
Μετακαρποφαλαγγικές/ μεσοφαλαγγικές χεριού	Μεθυλπρεδνιζολόνη	5-10mg
Ισχίο	Εξακετονική τριαμσινολόνη	1mg/kg (μέγιστη δόση 40mg)
Γόνατο	Εξακετονική τριαμσινολόνη	1mg/kg (μέγιστη δόση 40mg)
Ποδοκνημική	Εξακετονική τριαμσινολόνη	0.75mg/kg (μέγιστη δόση 30mg)
Αστράγαλος/πτέρνα	Μεθυλπρεδνιζολόνη	20-40mg
Μετατάρσια ή μεσοφαλαγγικές ποδιών	Μεθυλπρεδνιζολόνη	5-10mg
Ενθέσεις ή έλυτρα τενόντων	Μεθυλπρεδνιζολόνη	20-40mg

Πίνακας 10. Κύρια συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs)

Φάρμακο	Δράση	Συνολική δόση (μέγιστη)	Οδός χορήγησης
Αζαθειοπρίμη*			
Κυκλοσπορίνη	Κυρίως επίδραση στη λειτουργία Τ-λεμφοκυττάρων	στη 3-5mg/kg/H σε 2 δόσεις	Από του στόματος ή ενδοφλέβια
Λεφλουνομίδη	Κυρίως επίδραση στη λειτουργία αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων	στη <20 kg ΒΣ: 100 mg για την πρώτη ημέρα και στη συνέχεια 10 mg παρήμερα 20-40 kg ΒΣ: 100mg για τις πρώτες 2 ημέρες και μετά 10 mg/H >40 kg ΒΣ: 100 mg για τις πρώτες 3 ημέρες και μετά 20mg/H	Από του στόματος
Μεθοτρεξάτη**	Κυρίως επίδραση στη λειτουργία αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων	στη 15mg/H σε 1 ή 2 συνεχόμενες Η/Εβδ (25mg)	Από του στόματος ή υποδόρια
Σουλφασαλαζίνη	Άγνωστη, πιθανή αντιφλεγμονώδης δράση μέσω καταστολής προσταγλανδινών και λευκοτριενίων	50 mg/kg/H σε 2 ή 3 δόσεις (2000 mg)	Από του στόματος
Υδροξυχλωροκίνη***			

* Δεν χρησιμοποιείται σήμερα στη θεραπεία της ΝΙΑ

**Μεθοτρεξάτη από του στόματος ή υποδορίως και η πλήρης αποτελεσματικότητά της είναι εμφανής μετά από 6-12 εβδομάδες θεραπείας. Η υποδόρια χορήγησή της φαίνεται να αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητά της και ενδείκνυται σε ασθενείς με δυσανοχή στην από του στόματος χορήγηση ή με μόνο γαστρική δυσανοχή και σε πτωχή συμμόρφωση του ασθενούς.

***Χρησιμοποιείται σπάνια σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη με αβέβαια αποτελέσματα

Πίνακας 11. Βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα ή βιολογικοί παράγοντες

Παράγων	Μηχανισμός δράσης	Δόση (μέγιστη)	Οδός χορήγησης
Abatacept	Αναστολέας συνδιέγερσης των κυττάρων	της 10 mg/kg (1000 mg) στις 0, 2 και 4 εβδομάδες και μετά ανά 4 εβδομάδες	Ενδοφλέβια
Adalimumab	Εξανθρωποποιημένο αντίσωμα κατά του TNF	24mg/m ² / ανά 2 εβδομάδες ή <30 kg ΒΣ*, 20 mg / ανά 2 εβδομάδες >30kg ΒΣ, 40 mg / ανά 2 εβδομάδες	Υποδόρια
Anakinra	Ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1	2 mg/kg/H (100 mg)	Υποδόρια
Canakinumab	Εξανθρωποποιημένο αντίσωμα κατά της IL-1β	4 mg/kg/H (150 mg) ανά μήνα	Υποδόρια
Etanercept	Διαλυτός υποδοχέας του TNF	0.8 mg/kg/εβδομάδα,(50mg/εβδομάδα)	Υποδόρια
Infliximab	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNF-α	5-10mg/kg στις 0, 2, 6 εβδομάδες και μετά ανά 4-8 εβδομάδες	Ενδοφλέβια
Rituximab	Αντίσωμα κατά του επιφανειακού μορίου CD20	Δεν έχει καθοριστεί η παιδιατρική δόση, (μέγιστη δόση 1000mg 0,2 εβδομάδες και 6 μήνες μετά)	Ενδοφλέβια
Tocilizumab	Αντίσωμα κατά του υποδοχέα της IL-6	<20 kg, 12 mg/kg/ ανά 2-4εβδομάδες** >20 kg, 8 mg/kg ανά 2-4εβδομάδες	Ενδοφλέβια

*ΒΣ=Βάρος Σώματος, ** Ανά 2 εβδομάδες στη συστηματική ΝΙΑ και ανά 4 εβδομάδες στην πολυαρθρική

Πίνακας 12. Παρακολούθηση της ασφάλειας των συνθετικών και βιολογικών DMARDS σε ασθενείς με NIA

Γενικές συστάσεις

- Δεν επιτρέπεται έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με κοινή ενεργό λοίμωξη, φυματίωση (ενεργό ή λανθάνουσα), ανοσοανεπάρκεια ή προ-καρκινική κατάσταση.
- Σε κάθε επεισόδιο λοίμωξης πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα παροδικής διακοπής της θεραπείας έως ότου ελεγχθεί η λοίμωξη.
- Να γίνονται τακτικά εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση της φυσιολογικής αιμοποίησης (γενική αίματος), της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας.
- Να αποφεύγονται εμβολιασμοί με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εμβολιασμοί με νεκρά εμβόλια μπορεί να διενεργηθούν. Υπάρχει βέβαια το ενδεχόμενο χαμηλότερης αντισωματικής απάντησης αλλά η διεθνής εμπειρία δείχνει, ότι συνήθως ο τίτλος εξακολουθεί να είναι προστατευτικός. Ο ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός δεν αντενδείκνυται, απεναντίας συστήνεται.
- Η συστηματική αναζήτηση ανεπιθύμητων ενεργειών απότοκων της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των νευρολογικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών, καθώς και της εμφάνισης νέων αυτοάνοσων παθήσεων και νεοπλασιών, επιβάλλεται να γίνεται τακτικά.

Συστάσεις για συγκεκριμένα φάρμακα

- Μεθοτρεξάτη

Χορήγηση φολλινικού οξέος 24-48 ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης για τον περιορισμό των γαστρεντερικών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών

Για τη βελτίωση της ανοχής και βιοδιαθεσιμότητας, προτείνεται η παρεντερική οδός όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης

- Λεφλουνομίδη και κυκλοσπορίνη: Τακτική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης
-

Πίνακας 13. Συχνότητα οφθαλμολογικής εξέτασης σε παιδιά με ΝΙΑ (οδηγίες της American Academy of Pediatrics)

Κατηγορία ΝΙΑ	Ηλικία έναρξης	ΑΝΑ	Συχνότητα οφθαλμολογικής εξέτασης
Ολιγοαρθρική ή πολυαρθρική	<6έτη	θετικά	Ανά 3-4μηνο
Ολιγοαρθρική ή πολυαρθρική	ανεξάρτητα	Αρνητικά	Ανά 6μηνο
Ολιγοαρθρική ή πολυαρθρική	>7έτη	ανεξάρτητα	Ανά 6μηνο
Συστηματική	ανεξάρτητα	ανεξάρτητα	Ανά 12μηνο