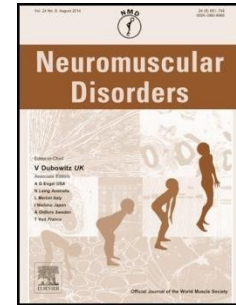


Εγκεκριμένο κείμενο

Τίτλος: Διάγνωση και διαχείριση Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας: Μέρος 2ο: αναπνευστική και οξεία φροντίδα, φαρμακευτική αγωγή, συμπληρώματα και ανοσοποίηση, εμπλοκή άλλων οργάνων, ζητήματα δεοντολογίας

Συγγραφείς: Richard S. Finkel, Eugenio Mercuri, Oscar H. Meyer, Anita K. Simonds, Mary K. Schroth, Robert J. Graham, Janbernd Kirschner, Susan T. Iannaccone, Thomas O. Crawford, Simon Woods, Francesco Muntoni, Brunhilde Wirth, Jacqueline Montes, Marion Main, Elena S. Mazzone, Michael Vitale, Brian Snyder, Susana Quiano-Roy, Enrico Bertini, Rebecca Hurst Davis, Ying Qian, Thomas Sejersen για την ομάδα Φροντίδας SMA



Αναγνωριστικό αντικειμένου εκδότη (PII): S0960-8966(17)31290-7
Ψηφιακό αναγνωριστικό αντικειμένου (DOI): <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
Κωδικός αναφοράς: NMD 3471

Εμφανίζεται σε: *Νευρομυϊκές Διαταραχές*

Ημερομηνία λήψης: 4-9-2017
Ημερομηνία αναθεώρησης: 6-11-2017
Ημερομηνία έγκρισης: 13-11-2017

Παρακαλούμε παραθέστε το παρόν άρθρο ως εξής: Richard S. Finkel, Eugenio Mercuri, Oscar H. Meyer, Anita K. Simonds, Mary K. Schroth, Robert J. Graham, Janbernd Kirschner, Susan T. Iannaccone, Thomas O. Crawford, Simon Woods, Francesco Muntoni, Brunhilde Wirth, Jacqueline Montes, Marion Main, Elena S. Mazzone, Michael Vitale, Brian Snyder, Susana Quiano-Roy, Enrico Bertini, Rebecca Hurst Davis, Ying Qian, Thomas Sejersen, για την ομάδα Φροντίδας SMA, Διάγνωση και διαχείριση της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας: Μέρος 2ο: αναπνευστική και οξεία φροντίδα, φαρμακευτική αγωγή, συμπληρώματα και ανοσοποίηση, εμπλοκή άλλων οργάνων, ζητήματα δεοντολογίας, *Νευρομυϊκές διαταραχές* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.

Το παρόν είναι ένα μη επιμελημένο κείμενο σε μορφή PDF το οποίο έχει εγκριθεί για δημοσίευση. Παρέχουμε την παρούσα πρόωμη έκδοσή του κειμένου ως εξυπηρέτηση προς τους πελάτες μας. Το κείμενο θα υποβληθεί σε επιμέλεια, στοιχειοθεσία και αναθεώρηση του τελικού δοκιμίου πριν δημοσιευτεί στην οριστική του μορφή. Παρακαλούμε λάβετε υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής ενδέχεται να διαπιστωθούν σφάλματα τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν το περιεχόμενο και ότι εφαρμόζεται στο σύνολό της η νομική αποποίηση ευθυνών που ισχύει για το περιοδικό.

Διάγνωση και διαχείριση Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας Μέρος 2ο: αναπνευστική και οξεία φροντίδα, φαρμακευτική αγωγή, συμπληρώματα και ανοσοποίηση, εμπλοκή άλλων οργάνων, ζητήματα δεοντολογίας.

Σύντομος τίτλος: Διάγνωση και διαχείριση SMA: Μέρος 2ο.

Richard S. Finkel^{1*} MD, Eugenio Mercuri^{2*} MD, Oscar H. Meyer³ MD, Anita K. Simonds⁴ MD, Mary K. Schroth⁵ MD, Robert J. Graham⁶ MD, Janbernd Kirschner⁷ MD, Susan T. Iannaccone⁸ MD, Thomas O. Crawford⁹ MD, Simon Woods¹⁰, Francesco Muntoni¹¹ MD, Brunhilde Wirth¹² PhD, Jacqueline Montes¹³ PT, Marion Main¹¹ PT, Elena S. Mazzone² PT, Michael Vitale¹⁴ MD, Brian Snyder¹⁵ MD, Susana Quijano-Roy¹⁶ MD, Enrico Bertini¹⁷ MD, Rebecca Hurst Davis¹⁸ MA, Ying Qian¹⁹ Thomas Sejersen²⁰ MD, για την ομάδα Φροντίδας SMA.

* αμφότεροι οι πρώτοι συγγραφείς

¹ Παιδιατρικό Νοσοκομείο Nemours, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κεντρικής Φλόριντα, Ορλάντο, ΗΠΑ

² Παιδιατρική Νευρολογική Μονάδα, Καθολικό Πανεπιστήμιο και Centro Clinico Nemo, Policlinico Gemelli, Ρώμη, Ιταλία

³ Τομέας Πνευμονολογίας, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Φιλαδέλφεια, Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ

⁴ Μονάδα Αναπνευστικής, Βιοϊατρικής Έρευνας NIH, Ιδρυμα Royal Brompton & Harefield NHS, Λονδίνο, ΗΒ

⁵ Τομέας Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Τμήμα Παιδιατρικής, Πανεπιστήμιο Wisconsin Σχολή Ιατρικής και Δημόσιας Υγείας, Παιδιατρικό Νοσοκομείο American Family, Madison, Wisconsin, ΗΠΑ

⁶ Τομέας Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Αναισθησιολογίας, Περιεγχειρητική Ιατρική & Ιατρική Πόνου, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Βοστόνης, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Harvard, Βοστόνη, ΗΠΑ

⁷ Τμήμα Νευροπαιδιατρικής και Μυϊκών Διαταραχών, Ιατρικό Κέντρο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Freiburg, Γερμανία.

⁸ Τομέας Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Τμήμα Παιδιατρικής, Νευρολογίας και Νευροθεραπευτικής, Ιατρικό Κέντρο και Ιατρικό Παιδιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Texas Southwestern, Dallas, ΗΠΑ

⁹ Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Johns Hopkins, Βαλτιμόρη, MD, ΗΠΑ.

¹⁰ Ερευνητικό Κέντρο Πολιτικής Δεοντολογίας και Επιστημών Ζωής, Πανεπιστήμιο

Newcastle, Newcastle, ΗΒ ¹¹Κέντρο Νευρομυϊκών Νόσων Dubowitz, Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας & Νοσοκομείο UCL Great Ormond Street, Λονδίνο, ΗΒ

¹² Ινστιτούτο Ανθρώπινης Γενετικής, Κέντρο Μοριακής Ιατρικής, Κέντρο Σπάνιων Νοσημάτων και Ινστιτούτο Γενετικής,

Πανεπιστήμιο Κολωνίας, Γερμανία

¹³ Τμήματα Αποκατάστασης και Αναγεννητικής Ιατρικής και Νευρολογίας, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Columbia, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

¹⁴ Τμήμα Ορθοπεδικής Χειρουργικής, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Columbia, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

¹⁵ Τμήμα Ορθοπεδικής Χειρουργικής, Παιδιατρικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Harvard, Βοστόνη, ΗΠΑ

¹⁶ Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Μονάδα Νευρομυϊκών Διαταραχών, Παιδιατρικό Τμήμα Εντατικής Θεραπείας, Νευρολογίας και Αποκατάστασης, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία Paris-Ile-de-France Ouest, INSERM U 1179, Πανεπιστήμιο Versailles Saint-Quentin-en -Yvelines (UVSQ) Γαλλία.

¹⁷ Μονάδα Νευρομυϊκών & Νευροεκφυλιστικών Διαταραχών, Τμήμα Νευροεπιστημών

και Νευρολογικής Αποκατάστασης, Ερευνητικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο Bambino Gesù, Ρώμη, Ιταλία

¹⁸ Intermountain Healthcare, Πανεπιστήμιο Utah, Salt Lake City, ΗΠΑ.

¹⁹ Ίδρυμα SMA, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

²⁰ Τμήμα Γυναικείας και Παιδικής Υγείας, Παιδιατρική Νευρολογία, Ινστιτούτο

Karolinska, Στοκχόλμη, Σουηδία

Συγγραφέας επικοινωνίας:

Eugenio Mercuri

Παιδιατρικό Νευρολογικό Τμήμα,

Καθολικό Πανεπιστήμιο, Largo Gemelli

8, 00168 Ρώμη, Ιταλία

Τηλ.: +390630155340, Φαξ: +390630154363

E-mail: eumercuri@gmail.com

Βασικά σημεία

- Το παρόν είναι μια ενημερωμένη έκδοση των συστάσεων αναφορικά με τα πρότυπα φροντίδας για τη νωτιαία μυϊκή ατροφία.
- Η έκθεση παρουσιάζει μια ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας.
- Παρέχεται η άποψη ειδικών πάνω σε ζητήματα για τα οποία δεν υπήρχαν αρκετά δημοσιευμένα στοιχεία.

Περίληψη

Αυτό είναι το δεύτερο και τελευταίο μέρος της ενημερωμένης έκδοσης των συστάσεων αναφορικά με τα πρότυπα φροντίδας για τη νωτιαία μυϊκή ατροφία που δημοσιεύτηκαν το 2007. Αυτό το μέρος περιλαμβάνει επικαιροποιημένες συστάσεις αναφορικά με την αναπνευστική διαχείριση και τη διαχείριση οξέων περιστατικών, καθώς και θέματα που προέκυψαν τα τελευταία χρόνια όπως η εμπλοκή άλλων οργάνων στις σοβαρότερες μορφές της νωτιαίας μυϊκής ατροφίας και ο ρόλος της φαρμακευτικής αγωγής. Εξετάζονται επίσης ζητήματα δεοντολογίας και η επιλογή της παροχής παρηγορητικής έναντι υποστηρικτικής φροντίδας. Οι εν λόγω συστάσεις αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη σημασία δεδομένου ότι οι πρόσφατες κλινικές δοκιμές και η προοπτική εμπορικής διάθεσης θεραπευτικών αγωγών είναι πιθανό να αλλάξουν τα ποσοστά επιβίωσης και τη φυσική πορεία της ασθένειας.

Εισαγωγή

Αυτό είναι το δεύτερο και τελευταίο μέρος της έκθεσης που εστιάζει στην επικαιροποίηση των συστάσεων αναφορικά με τα πρότυπα φροντίδας που δημοσιεύτηκαν το 2007.[1] Το παρόν περιλαμβάνει την ενημερωμένη έκδοση ορισμένων από τα θέματα που συμπεριλαμβάνονται στην προηγούμενη δημοσίευση, όπως η αναπνευστική διαχείριση, αλλά και θέματα τα οποία εξετάστηκαν εν συντομία στην αρχική δημοσίευση, όπως η οξεία φροντίδα, η συμμετοχή άλλων οργάνων και τα ζητήματα δεοντολογίας. Οι πρόσφατες κλινικές δοκιμές [2, 3] και η έγκριση τον Δεκέμβριο του 2016 από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (US FDA) και στην συνέχεια τον Μάιο του 2017 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), του πρώτου φαρμακευτικού προϊόντος για την SMA (νωτιαία μυϊκή ατροφία) οδήγησαν στη συμπερίληψη μιας ανασκόπησης της φαρμακευτικής αντιμετώπισης, προκειμένου να παρουσιαστούν οι φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν εξελικτικά κατά την περασμένη δεκαετία, καθώς και μια σύντομη ενημέρωση αναφορικά με τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που αναμένεται να καταστούν διαθέσιμες. Η παρούσα ενημερωμένη έκδοση εξετάζει επίσης το πώς η επίδραση των νέων θεραπειών στρέφει τις οικογένειες και τους γιατρούς προς την υιοθέτηση μιας περισσότερο προληπτικής προσέγγισης, ειδικά όσον αφορά στον τύπο 1 της Νωτιαίας μυϊκής ατροφίας (SMA). Όπως και στο πρώτο μέρος, η παρούσα έκδοση περιλαμβάνει τα αποτελέσματα αφοσιωμένων ομάδων εργασίας που αποτελούνται από ειδικούς σε κάθε θέμα, οι οποίοι, μετά από ενδελεχή μελέτη της βιβλιογραφίας, χρησιμοποίησαν την ερευνητική μεθοδολογία Delphi, προκειμένου να εντοπίσουν τους τομείς αναφορικά με τους οποίους υπήρξε επιστημονική τεκμηρίωση και κατά πόσο θα μπορούσε να επιτευχθεί ομοφωνία μεταξύ των ειδικών. Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε είναι διαθέσιμες στο πρώτο μέρος, καθώς και σε μια πρόσφατη έκθεση επιστημονικού συνεδρίου. [4]

Αναπνευστική διαχείριση

Είναι γνωστό ότι η νωτιαία μυϊκή ατροφία έχει επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα οι οποίες εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της SMA ή ακριβέστερα από τη σοβαρότητα της απώλειας μυϊκής λειτουργίας. [5]

ΜΗ ΚΑΘΙΣΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Αξιολόγηση

Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να εστιάζει στην κλινική εξέταση (πίνακας 1). Ο έλεγχος των μη καθιστικών ασθενών για αναπνευστική ανεπάρκεια θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διενέργεια αξιολόγησης με παλμική οξυμετρία και καπνογραφία (τελοεκπνευστική συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα (EtCO₂) ή διαδερμική χορήγηση διοξειδίου του άνθρακα (TcCO₂) σε εγρήγορση), και τη χρήση μελέτης ύπνου ή πνευμονογράφημα με καταγραφή του CO₂, όταν υπάρχει ακόμα και ελάχιστη υποψία υποαερισμού. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας και οι απόψεις των ειδικών υποστηρίζουν τη χρήση μελετών ύπνου, προκειμένου να εξακριβωθεί τότε ο ασθενής παρουσιάζει διαταραχές στην αναπνοή ή αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του ύπνου και απαιτείται η χρήση μη επεμβατικού αερισμού θετικής πίεσης (NIV). [6]

Η διενέργεια κλινικών επισκέψεων συνιστάται αρχικά ανά 3 μήνες για τους μη καθιστικούς ασθενείς με SMA.

Παρέμβαση

Κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας, η θεραπευτική προσέγγιση των αναπνευστικών συμπτωμάτων της SMA μετατράπηκε από αντιδραστική, όπου η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για την υποστήριξη της βατότητας του αεραγωγού και του αερισμού ξεκινούσε μόνο όταν υπήρχε σαφής ένδειξη, σε προληπτική, με την εισαγωγή των εν λόγω θεραπειών νωρίτερα στην πορεία της ασθένειας [7] (Εικόνα 1). Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβολή πνευμονολόγου προκειμένου να ξεκινήσει και να υποστηρίξει την υποβοηθούμενη απόφραξη του αεραγωγού και το εύρος των αναπνευστικών κινήσεων κατά την κινησιοθεραπεία.

Βατότητα Αεραγωγού:

Η χειρωνακτική φυσικοθεραπεία θώρακος σε συνδυασμό με τη μηχανική εμφύσηση-εκφύσηση (π.χ. Cough Assist® ή VitalCough®) θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη μορφή θεραπείας για την εξασφάλιση της βατότητας του αεραγωγού και να καθίσταται διαθέσιμη σε όλους τους μη καθιστικούς ασθενείς (πίνακας 1). Εξαιτίας του σημαντικού ρόλου που παίζει η επιθετική αντιμετώπιση των αναπνευστικών ασθενειών [6, 8-12] οι τεχνικές διασφάλισης της βατότητας του αεραγωγού θα πρέπει να εφαρμόζονται στους ασθενείς προληπτικά, ανάλογα είτε με την κλινική αξιολόγηση της παραγωγικότητας του βήχα είτε μετρώντας τη μέγιστη ροή βήχα (εξέταση που συνήθως δεν διενεργείται σε νήπια). [6] Κατά την αρχική χρήση συσκευών υποβοήθησης του βήχα, η πίεση εμφύσησης και εκφύσησης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά στα 30-40 cm H₂O αρνητικής ή θετικής πίεσης αντίστοιχα [10] ή διαφορετικά να αυξάνεται στη μέγιστη ανεκτή πίεση.

Εφόσον δεν εντοπίζονται παθήσεις του πνευμονικού παρεγχύματος με περιορισμένη απόφραξη του αεραγωγού και παγίδευση του αέρα, δεν υφίσταται σημαντικός κίνδυνος εκδήλωσης πνευμονοθώρακα κατά τη χρήση συσκευών υποβοήθησης βήχα. Παρόλο που υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αεροφαγίας και γαστρικής διάτασης κατά τη χρήση συσκευών υποβοήθησης βήχα, ο εν λόγω κίνδυνος και ο επακόλουθος κίνδυνος εισρόφησης μπορούν να περιοριστούν με τη χρήση γαστροστομίας προκειμένου να αποτραπεί η γαστρική διάταση.

Αν και υπάρχουν αναφορές περιστατικών που προτείνουν τη χρήση μηχανικής εμφύσησης ή μη επεμβατικού αερισμού θετικής πίεσης προκειμένου να αποτραπεί η παραμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος, [10, 13, 14] υπήρξε περιορισμένη ομοφωνία ως προς το κατά πόσο αυτό αποτελεί πάντα μια εύλογη προσδοκία και αναφορικά με τις λεπτομέρειες για το ποιος θα ήταν ο καλύτερος τρόπος να επιτευχθεί (συμπληρωματικός πίνακας 1).

Η αναρρόφηση με τη χρήση μηχανικής αντλίας αναρρόφησης και καθετήρα αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της διατήρησης της βατότητας του αεραγωγού στους μη καθιστικούς ασθενείς και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με μη παραγωγικό βήχα.

Η θεραπεία με εφαρμογή υψηλής συχνότητας ταλάντωσης στο θωρακικό τοίχωμα (συσκευή Vest) δεν βελτιώνει την αποβολή των εκκρίσεων στα πλαίσια μη παραγωγικού βήχα.

Αερισμός:

Ο μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (NIV) θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλα τα νήπια που παρουσιάζουν συμπτώματα [8-10, 14, 15], και στους μη καθιστικούς ασθενείς πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων αναπνευστικής ανεπάρκειας, προκειμένου να «προετοιμαστούν» για την εκδήλωση αναπνευστικής ανεπάρκειας, να εμποδιστεί/περιοριστεί η παραμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος και να μετριαστεί η δύσπνοια.

Η συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας, ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή προσωρινά για να συμβάλει στην σταθεροποίηση του όγκου των πνευμόνων (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC)) σε νεότερους ασθενείς που δεν μπορούν να συγχρονιστούν με τον αναπνευστήρα του μηχανισμού αερισμού θετικής πίεσης και οι οποίοι δεν εμφανίζουν υπερκαπνία. Αυτό ισχύει και για τους αδύναμους μη καθιστικούς ασθενείς. Θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι η CPAP ενδέχεται να προκαλεί κόπωση στους ασθενείς με SMA και θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της μόνιμης χρήσης.

Συνιστάται ανεπιφύλακτα η επιλογή διεπαφής και η εφαρμογή στον ασθενή από έμπειρο κλινικό ιατρό, η χρήση τουλάχιστον δύο διεπαφών με διαφορετικά σημεία επαφής με το πρόσωπο, καθώς και η αρχική χρήση ρινικής διεπαφής. Στους μη καθιστικούς ασθενείς υποστηρίζεται ιδιαίτερα η έναρξη NIV με χρήση κλινικής τιτλοποίησης εστιάζοντας στη διόρθωση της ανταλλαγής αερίων και στη μείωση της προσπάθειας αναπνοής.

Ο αερισμός με τραχειοστομία αποτελεί επιλογή για συγκεκριμένους ασθενείς για τους οποίους ο NIV είναι ανεπαρκής ή αναποτελεσματικός, ή σε περίπτωση που δεν υπάρχει κατάλληλη διεπαφή για την παροχή αερισμού. Αυτή είναι μια απόφαση η οποία θα πρέπει να ληφθεί εστιάζοντας στην κλινική κατάσταση, στην πρόγνωση και στην ποιότητα ζωής του συγκεκριμένου ασθενή και βασίζεται στην συζήτηση με την οικογένεια.

Φαρμακευτική αγωγή:

Νεφελοποιημένα βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει να χορηγούνται εφόσον υπάρχει υποψία άσθματος. Νεφελοποιημένα βλεννολυτικά, υπέρτονο διάλυμα φυσιολογικού ορού 3% ή 7% ή δορνάση-α (Pulmozyme®) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε μόνιμη βάση καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία που να στηρίζουν τη χορήγησή τους. Επιπλέον, σε περίπτωση που διάλυμα φυσιολογικού ορού 3% ή 7% χορηγηθεί σε ποσότητα μεγαλύτερη από τη θεραπευτική ανάγκη, μπορεί να αραιώσει τις εκκρίσεις φυσιολογικού ιξώδους αυξάνοντας έτσι το φορτίο των εκκρίσεων. Η γλυκοπυρρολάτη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή για την αντιμετώπιση της υπερβολικής σιελόρροιας εστιάζοντας ιδιαίτερα στην προσαρμογή της δόσης, προκειμένου να επιτευχθεί το κατάλληλο αποτέλεσμα και αποφεύγοντας την υπερβολική ξήρανση των εκκρίσεων, κάτι που θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανάπτυξη βλέννας. Δεν υπήρξε ομοφωνία αναφορικά με την έγχυση αλλαντικής τοξίνης στους σιελογόνους αδένες ή με άλλες μεθόδους για τον περιορισμό της παραγωγής στοματικών εκκρίσεων. Η παλιβιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο έξαρσης του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV), ανάλογα με την τοπική δραστηριότητα του RSV κατά τους πρώτους 24 μήνες ζωής, ενώ ο εμβολιασμός κατά της γρίπης θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε χρόνο μετά την ηλικία των 6 μηνών. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση θα πρέπει να εξετάζεται ως πιθανότητα και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά εφόσον παρουσιαστεί.

ΚΑΘΙΣΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Αξιολόγηση

Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να εστιάζει στην κλινική εξέταση σε συνδυασμό με την κλινική αξιολόγηση του βήχα. Για τους καθιστικούς και τους περιπατητικούς ασθενείς, υπάρχει ομοφωνία ότι όσοι από αυτούς μπορούν, θα πρέπει να υποβάλλονται σε σπιρομέτρηση σε κάθε τους επίσκεψη.

Δεν υπήρξε ξεκάθαρη ομοφωνία αναφορικά με την τιμή μέτρησης της μέγιστης ροής βήχα ή με το πότε θα πρέπει να διενεργηθεί μελέτη ύπνου στη διαχείριση των καθιστικών ασθενών. Ωστόσο, η μελέτη ύπνου θα πρέπει πάντα να διενεργείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα ή ακόμα και με την ελάχιστη υποψία νυχτερινού υποαερισμού, προκειμένου να εξακριβωθεί πότε ο ασθενής εκδηλώνει διαταραχές στην αναπνοή ή αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του ύπνου και είναι απαραίτητη η χρήση αερισμού δύο επιπέδων πίεσης. [6]

Για τους καθιστικούς ασθενείς προτείνονται κλινικές επισκέψεις κάθε 6 μήνες.

Παρέμβαση

Βατότητα Αεραγωγού:

Η χειρωνακτική φυσικοθεραπεία θώρακος σε συνδυασμό με τη μηχανική εμφύσηση-εκφύσηση (π.χ. Cough Assist® ή VitalCough®) θα πρέπει να καθίσταται διαθέσιμη σε όλους τους ασθενείς με μη παραγωγικό βήχα. Θα πρέπει να διενεργείται στους ασθενείς προληπτικά με βάση είτε την κλινική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του βήχα είτε τη μέτρηση της μέγιστης ροής βήχα. [6] Σε ό,τι αφορά τις ρυθμίσεις, αυτές είναι παρόμοιες με τις ρυθμίσεις που περιγράφηκαν για τους μη καθιστικούς ασθενείς.

Αερισμός:

Όπως και στους μη καθιστικούς ασθενείς, ο μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (NIV) θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα [8-10, 14, 15]. Συνιστάται η εξατομικευμένη προσέγγιση που βασίζεται στις ανάγκες και την ποιότητα ζωής κάθε ασθενή. Μια μελέτη ύπνου θα πρέπει να διενεργηθεί προκειμένου να εξακριβωθεί τότε ένας ασθενής παρουσιάζει διαταραχές στην αναπνοή ή αναπνευστική ανεπάρκεια και είναι απαραίτητη η χρήση αερισμού δύο επιπέδων πίεσης και η τιτλοδότηση των ρυθμίσεων [6]. (εικόνα 1)

Όπως έχει αναφερθεί για τους μη καθιστικούς ασθενείς, η συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP), με ελάχιστες εξαιρέσεις, δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται.

Η ανάγκη αερισμού με τραχειοστομία είναι πιο σπάνια απ' ό,τι στους μη καθιστικούς ασθενείς, ωστόσο σε ορισμένους αδύναμους καθιστικούς ασθενείς ο αερισμός δύο επιπέδων πίεσης ενδέχεται να είναι ανεπαρκής ή αναποτελεσματικός. Όσο για τους μη καθιστικούς ασθενείς, αυτή είναι μια απόφαση που θα πρέπει να ληφθεί με βάση την κλινική κατάσταση και μέσω συζήτησης με την οικογένεια και τον ασθενή, εφόσον το επιτρέπει η ηλικία.

Φαρμακευτική αγωγή:

Νεφελοποιημένα βρογχολυτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εφόσον υπάρχει βάσιμη υποψία άσθματος ή ξεκάθαρη κλινική βελτίωση μετά τη χορήγηση. Δεν συνιστάται η χρόνια χορήγηση νεφελοποιημένων

βλεννολυτικών. Ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης και η ανοσοποίηση κατά του πνευμονιόκοκκου θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις τυπικές συστάσεις της παιδιατρικής για τους ασθενείς με χρόνιες νευρομυϊκές παθήσεις.

ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Αξιολόγηση

Οι περισσότεροι περιπατητικοί ασθενείς με SMA τύπου 3 παρουσιάζουν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, με μια μικρή επιδείνωση που σημειώνεται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 ετών σε μια μελέτη της φυσικής πορείας της νόσου. [5,16] Ωστόσο, η κλινική αξιολόγηση της συγκεκριμένης κατηγορίας ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει την προσεκτική εξέταση της αποτελεσματικότητας του βήχα, όταν υπάρχει λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, και την αναζήτηση τυχόν συμπτωμάτων υπνικής άπνοιας ή υποαερισμού (ροχαλητό, αφυπνίσεις, πρωινοί πονοκέφαλοι, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας). Η παρουσία οποιουδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να υποκινήσει τη διενέργεια αξιολόγησης από πνευμονολόγο εξετάζοντας την πιθανότητα ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας και μελέτης ύπνου. Η προεγχειρητική αξιολόγηση είναι επίσης σημαντική.

Παρέμβαση

Δεν ενδείκνυται η διενέργεια προληπτικών παρεμβάσεων στους περιπατητικούς ασθενείς με SMA. Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα, όταν υπάρχουν συγκεκριμένοι προβληματισμοί που εντοπίζονται κατά την κλινική αξιολόγηση. Η ανοσοποίηση θα πρέπει να γίνεται όπως και στους καθιστικούς ασθενείς.

Διαχείριση Οξείας Φροντίδας

Η παροχή οξείας φροντίδας σε παιδιά και ενήλικες με SMA συμπεριλαμβάνει την ιδιαίτερα προσεκτική αναπνευστική και διεπισημονική φροντίδα που προτείνονται για τη διαχείριση των μη νοσηλευόμενων ασθενών. Τα άτομα που πάσχουν από SMA είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένα στην εκδήλωση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, η οποία συνδέεται με λοιμώξεις της κοινότητας, εισρόφηση και περιορισμένη αποβολή των εκκρίσεων [1, 17, 18]. Η τυπική διάχυτη μυϊκή αδυναμία συχνά επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια ασθενειών. Οι αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις σε συνδυασμό με την υπέρμετρη απώλεια υγρών απαιτούν την επιπλέον χορήγηση κατάλληλης διατροφικής υποστήριξης, ενώ η νηστεία θα πρέπει να αποφεύγεται. [19-21] Ενδέχεται να απαιτείται η παροχή επείγουσας νοσοκομειακής φροντίδας για την υποστήριξη ασθενών με SMA που βιώνουν ένα εύρος καθημερινών διαταραχών (π.χ. λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα με αφυδάτωση και σκωληκοειδίτιδα μεταξύ άλλων οξέων καταστάσεων), της διαχείρισης μη αναμενόμενων οστικών καταγμάτων, της κύησης και του τοκετού για γυναίκες με SMA και των προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων (π.χ. τοποθέτηση σωλήνα γαστροστομίας, οστεοστομία μηριαίου οστού και τοποθέτηση σπονδυλικών εμφυτευμάτων σε συνδυασμό με άλλες προληπτικές μεθόδους, υποστηρικτικές

παρεμβάσεις ή διαχείριση συμπτωμάτων). Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, είτε η εισαγωγή είναι προγραμματισμένη είτε όχι σε νοσοκομείο νευρομυϊκής φροντίδας όπου παρακολουθείται ο ασθενής ή σε άλλο νοσοκομειακό ίδρυμα (πίνακας 2). Οι παρακάτω παράμετροι αφορούν κυρίως μη καθιστικούς και καθιστικούς ασθενείς, ωστόσο ορισμένες πτυχές τους μπορούν να εφαρμοστούν και σε αδύναμους περιπατητικούς ασθενείς τύπου 3, οι οποίες επίσης παρουσιάζουν κάποιον βαθμό αναπνευστικής δυσλειτουργίας ή ορισμένες διατροφικές διαταραχές και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε περιόδους οξέων ασθενειών (συμπληρωματικός πίνακας 2).

Αξιολόγηση και διαχείριση οξείας ασθένειας στο σπίτι

Το πρόγραμμα εξατομικευμένης προληπτικής φροντίδας θα πρέπει να διαμορφωθεί και να περιλαμβάνει την επανεξέταση των ζωτικών δεικτών (π.χ. αποκορεσμός οξυγόνου και ταχυκαρδία) και των παραμέτρων των συμπτωμάτων, κλιμακώνοντας την παροχή φροντίδας μέσω εξειδικευμένων συστάσεων αναφορικά με την απόφραξη του αεραγωγού, τον αερισμό, την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών, την ενυδάτωση, τη χορήγηση αντιβιοτικών και τα μέτρα έκτακτης ανάγκης (πίνακας 2).

Θα πρέπει να δημιουργηθούν ειδικά πρωτόκολλα φροντίδας για τον ασθενή με βάση τους κοινοτικούς πόρους, τις ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης και τη δυνατότητα του νοσοκομείου να παρέχει κατάλληλη φροντίδα σε παιδιά και ενήλικες με SMA και άλλες νευρομυϊκές διαταραχές.

Όταν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να παρέχεται στις οικογένειες οικιακός τεχνικός εξοπλισμός για την παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας και την παροχή σχετικής υποστήριξης, όπως η αναρρόφηση και ο μη επεμβατικός αερισμός πίεσης δύο επιπέδων, προκειμένου να αποτραπεί η νοσηλεία στο νοσοκομείο και να βελτιωθεί η κατάσταση του ασθενούς πριν την προσέλευση σε αυτό. Η οικογένεια θα πρέπει να φέρει μαζί της τον συγκεκριμένο εξοπλισμό, όταν είναι διαθέσιμος, για πιθανή χρήση κατά τη μεταφορά.

Ως μέρος της προληπτικής φροντίδας, οι συζητήσεις με τις οικογένειες αναφορικά με τις επιλογές παροχής τόσο χρόνιας όσο και επείγουσας αναπνευστικής φροντίδας θα πρέπει να λάβουν χώρα σε πρώιμο στάδιο της πορείας της νόσου, ενώ γραπτές προληπτικές δηλώσεις αναφορικά με την ανάνηψη θα πρέπει να συνταχθούν και να καθίστανται διαθέσιμες σε οποιοδήποτε επαγγελματία εμπλέκεται στη μεταφορά ή στη μονάδα επειγόντων περιστατικών. Παρομοίως, οι οικογένειες θα πρέπει να διαθέτουν έναν κατάλογο παρόχων ιατρικής και νευρομυϊκής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής/αναπνευστικής φροντίδας.

Τα κριτήρια προσέλευσης στη μονάδα επειγόντων περιστατικών θα πρέπει να περιλαμβάνουν την σοβαρότητα των οξέων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων σε συνδυασμό με τις δυνατότητες και τους περιορισμούς του οικιακού τεχνολογικού εξοπλισμού και των παρόχων.

Παράμετροι μεταφοράς από το σπίτι σε ιατρικές εγκαταστάσεις και αξιολόγηση τμήματος επειγόντων περιστατικών

Οι παράμετροι νοσοκομειακής φροντίδας θα πρέπει να περιλαμβάνουν τον τόπο ή το επίπεδο της φροντίδας, τη βαρύτητα της ασθένειας και τους στόχους της φροντίδας συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης αναπνευστικών πρωτοκόλλων, επαρκούς πρόσληψης θρεπτικών ουσιών και ενυδάτωσης. Οι μη καθιστικοί και οι καθιστικοί ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται σε κέντρα τριτοβάθμιας περίθαλψης με ειδίκευση στην SMA. Το ενδεχόμενο προσέλευσης στο κοντινότερο νοσοκομείο θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τους στόχους της φροντίδας, την απόσταση από το νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης, τη διαθεσιμότητα παιδιατρικής ομάδας μεταφοράς και άλλες πτυχές, όπως οι περιβαλλοντικές παράμετροι.

Η αφοσίωση της ομάδας παρόχων νευρομυϊκής φροντίδας στα πλαίσια οξέων περιστατικών έχει καθοριστική σημασία.

Οι ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης θα πρέπει να παρέχονται από εξειδικευμένο προσωπικό, ικανό να παρέχει το πλέον κατάλληλο επίπεδο αερισμού και μηχανικής καρδιοαναπνευστικής υποστήριξης.

Ο τρόπος μεταφοράς από το σπίτι στο κέντρο οξείας φροντίδας θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση με την συμβολή της ομάδας νευρομυϊκής φροντίδας.

Παράμετροι δυνατοτήτων κέντρου ιατρικής περίθαλψης/νοσοκομείου

Η αναπνευστική αξιολόγηση και υποστήριξη θα πρέπει να αποτελεί πρώτη προτεραιότητα [22-25] (πίνακας 3). Η διαχείριση θα πρέπει να περιλαμβάνει προληπτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης χρήσης θετικού αερισμού πίεσης δύο επιπέδων (δηλ. NIV και όχι CPAP), της αναπνευστικής υποστήριξης με εφεδρικό αναπνευστικό ρυθμό (που παρέχεται μέσω μη επεμβατικών μέσων, τραχειοστομίας ή ενδοτραχειακού σωλήνα) και της αυξημένης αποβολής εκκρίσεων πριν από την χορήγηση συμπληρώματος οξυγόνου εμπειρικά.

Το συμπλήρωμα οξυγόνου δεν θα πρέπει να χορηγείται εμπειρικά ελλείψει NIV ή χωρίς παρακολούθηση ανταλλαγής υγρού και αερίου. Η χορήγηση συμπληρώματος οξυγόνου δεν θα πρέπει να αναβάλλεται, ωστόσο θα πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο πριν από την αποσπλήνωση και να μην χρησιμοποιείται στη θέση της αναπνευστικής υποστήριξης θετικής πίεσης.

Η διεπιστημονική ομάδα (νευρομυϊκής και αναπνευστικής διαχείρισης) θα πρέπει να ειδοποιηθεί προκειμένου να βοηθήσει στην εφαρμογή των πρωτοκόλλων οξείας φροντίδας, συμπεριλαμβανομένου του ιατρού, συνήθως του νευρολόγου ή του παιδίατρου νευρολόγου, ο οποίος γνωρίζει την πορεία της ασθένειας και τα ζητήματα που είναι πιθανό να προκύψουν. [26, 27] Η οικογένεια θα πρέπει επίσης να συμμετέχει. [28, 29]

Όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα Διατροφικής Φροντίδας, κατά τη διάρκεια οξέων ασθενειών, η νηστεία θα πρέπει να αποφεύγεται ώστε να αποτραπεί η εκδήλωση μεταβολικής οξέωσης, υπερ/υπογλυκαιμίας και ανωμαλιών στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων [20, 21, 30-32]. Επιβάλλεται η επαρκής ενυδάτωση και η διατήρηση ισορροπίας στα επίπεδα ηλεκτρολυτών.

Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον κίνδυνο αναρρόφησης κατά την σίτιση από το στόμα του πιο αδύναμου παιδιού εξαιτίας της ασθένειας.

Τα κριτήρια καθορισμού του ορίου για τη διενέργεια ενδοτραχειακής διασωλήνωσης θα πρέπει να προσδιορίζονται λαμβάνοντας υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως η μειωμένη κινητικότητα του λαιμού και της γνάθου, οι περιορισμένες δυνατότητες τοποθέτησης σώματος και οι προτιμήσεις του ασθενή και της οικογένειας.

Τα κριτήρια και η διαδικασία αποσωλήνωσης θα πρέπει να καθοριστούν (βλ. συμπληρωματικό πίνακα 3). Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη με βάση την οποία να υποστηρίζεται η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών ή η επαναφορά του όγκου (εκτός από την περίπτωση διαχείρισης σήψης στον γενικό πληθυσμό) κατά τη διάρκεια οξείας ασθένειας ή στα πλαίσια της διενέργειας ιολογικών ή άλλων διαγνωστικών εξετάσεων. Αναφορικά με τα συγκεκριμένα ζητήματα, οι πάροχοι θα πρέπει να εξετάσουν τα συμπτώματα του ασθενούς, τη χρήση μόνιμων ιατροτεχνολογικών συσκευών, το ιστορικό των πρόσφατων χειρουργικών επεμβάσεων και την επαναλαμβανόμενη χορήγηση αντιβιοτικών.

Η έναρξη φυσικοθεραπείας και κινησιοθεραπείας, η παροχή ψυχοκοινωνικών υπηρεσιών, η συμβολή λογοθεραπευτή, οι υπηρεσίες παρηγορητικής φροντίδας και οι συμβουλές ενδοκρινολόγου μπορούν να συμβάλλουν σε άλλες πτυχές της περίθαλψης όπως η δερματική φροντίδα και ο κίνδυνος οστικών καταγμάτων.

Παράμετροι αποχώρησης από το νοσοκομείο

Ο σχεδιασμός της αποχώρησης από το νοσοκομείο θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά τον προσδιορισμό των στόχων φροντίδας σε συνεργασία με τον ασθενή/την οικογένεια, την ενδονοσοκομειακή ιατρική ομάδα και τους παρόχους πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Ο σχεδιασμός θα πρέπει να εξετάζει τους όρους χορήγησης εξιτηρίου, την ανάγκη επέκτασης των παρεχόμενων εξωνοσοκομειακών υπηρεσιών, την ιατρική μεταπαρακολούθηση και τις ενδείξεις επείγουσας επανανοσηλείας. Οι όροι χορήγησης εξιτηρίου που βασίζονται στην ιατρική κατάσταση θα εξαρτώνται από την άνεση και τις δυνατότητες της οικογένειας και της εξωνοσοκομειακής ομάδας ιατρικής φροντίδας.

Προεγχειρητικός έλεγχος[33], παράμετροι αναισθησίας/καταστολής [34, 35] και διαχείριση του πόνου

Η διενέργεια πολυυπνογραφήματος και η διατροφική αξιολόγηση μπορούν να θεωρηθούν μέρος της προαναισθητικής εκτίμησης. Δεν συνιστάται η διενέργεια καρδιολογικού ελέγχου, εκτός αν υπάρχει πιθανότητα καρδιακής δυσλειτουργίας σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ή άλλες παθήσεις που δεν συνδέονται με την SMA. Η ύπαρξη δυσλειτουργικής κατάστασης στους αεραγωγούς θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τις συστάσεις της γνώθου, την μειωμένη κινητικότητα του λαιμού, τους περιορισμούς στην τοποθέτηση του σώματος, καθώς και άλλους παράγοντες. Θα πρέπει να καθοριστεί το ελάχιστο όριο για την αναστολή προαιρετικής/μη επείγουσας καταστολής/αναισθησίας κατά την εκδήλωση συνοδών νοσημάτων σε όλους του τύπους SMA. Η χορήγηση αναλγησίας με βάση τα οπιοειδή θα πρέπει να θεωρείται μέρος της τυπικής μετεγχειρητικής διαχείρισης, εν αναμονή της χορήγησης κατάλληλου NIV και συσκευών υποβοήθησης βήχα.

Η χορήγηση τοπικής αναλγησίας μπορεί να εξεταστεί για όλους τους τύπους SMA και ενδέχεται να καταστήσει δυνατή τη λήψη μικρότερης ποσότητας συστηματικών αναλγητικών με συνεπακόλουθες συνέπειες στην αναπνευστική ώση και στην κινητικότητα του εντέρου. Πρακτικές παράμετροι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της τοποθέτησης επισκληρίδιου καθετήρα στα πλαίσια προϋπάρχουσας σκολίωσης. Η παρακολούθηση κατά την περιεγχειρητική καταστολή και αναισθησία θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διενέργεια καπνογραφίας συμπληρωματικά της οξυμετρίας, καθώς θα πρέπει να αποφεύγεται η απνοϊκή ή υποπνοϊκή οξυγόνωση.

Επιπρόσθετες συστάσεις που δεν αναλύονται στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε με την τεχνική των Δελφών συμπεριλαμβάνουν την παράμετρο της εμφάνισης νέων στοχευμένων γονιδιακών θεραπειών και άλλων παρεμβάσεων για άτομα με SMA. Για παράδειγμα, η εφαρμογή επαναλαμβανόμενων θεραπειών με φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ενδορραχιαίως, όπως τα προσφάτως εγκεκριμένα αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια, απαιτεί εκτενή σχεδιασμό για την παροχή εξελικτικά κατάλληλης και ασφαλούς φροντίδας, συμπεριλαμβανομένης της περιεγχειρητικής καταστολής, της υποστήριξης με επεμβατική ακτινολογία και των πιθανών ορθοπεδικών παραμέτρων. Η αναμενόμενη γονιδιακή αντικατάσταση μέσω ιικών φορέων και άλλοι παράγοντες τροποποιητικοί της ασθένειας/των συμπτωμάτων μπορεί επίσης να απαιτούν εντατική οξεία φροντίδα. Η αντίληψη ότι η φυσική πορεία της συγκεκριμένης νόσου καθώς και οι αναγνωρισμένοι φαινότυποι πρόκειται να τροποποιηθούν, θα έπρεπε να παρακινήσει όλους του παρόχους (οξείας, χρόνιας, νοσοκομειακής ή κοινοτικής φροντίδας) να συμμετάσχουν σε ενημερωμένες συζητήσεις και να προχωρήσουν στην προσαρμογή των προτύπων οξείας φροντίδας.

Φαρμακευτική αγωγή, Συμπληρώματα και Ανοσοποίηση

Μέχρι πρόσφατα, καμία φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ικανή να επηρεάσει την πορεία της SMA. Μια έκθεση που δημοσιεύτηκε στη βιβλιοθήκη Cochrane το 2012 ανέφερε έξι τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία της SMA με χορήγηση κρεατίνης, φαινυλοβουτυρικού, γκαμπαπεντίνης, ορμόνης απελευθέρωσης της θυρεοτροπίνης, υδροξυουρίας και συνδυαστικής θεραπείας με βαλπροϊκό και ακέτυλο-L-καρνιτίνη [36, 37]. Καμία από τις εν λόγω μελέτες δεν έδειξε να έχει στατιστικά σημαντικές επιπτώσεις στα αποτελέσματα των μετρήσεων στους συμμετέχοντες με SMA τύπου 2 και 3. Σε άλλες μελέτες αναφέρεται η χρήση έτερων πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως η

χορήγηση σαλβουταμόλης, ενός β-αδρενεργικού αγωνιστή, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την ενθαρρυντική βελτίωση της λειτουργικότητας σε μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού [38] [39].

Παρά την έλλειψη στοιχείων από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ορισμένα από αυτά τα φάρμακα, ειδικά η σαλβουταμόλη, χρησιμοποιούνται συχνά σε κάποιες χώρες στην κλινική εφαρμογή σε καθιστικούς και περιπατητικούς ασθενείς.

Η χορήγηση αντιβιοτικών ή συμπληρωμάτων για την υγεία των οστών, όπως η βιταμίνη D, το ασβέστιο και τα δισφωσφωνικά, ή η φαρμακευτική αγωγή για τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, συστήνονται. Ωστόσο, με εξαίρεση τη βιταμίνη D, σπάνια χορηγούνται προληπτικά, αλλά κατά κύριο λόγο όταν κρίνεται απαραίτητο/ ή παρουσιάζεται ανεπάρκεια. Τα συγκεκριμένα ζητήματα εξετάζονται στις ενότητες που είναι αφιερωμένες στην υγεία των οστών και στη διατροφή. Ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης και η ανοσοποίηση κατά του πνευμονιόκοκκου, όπως αναφέρεται στην ενότητα για την αναπνευστική διαχείριση, προτείνονται ανεπιφύλακτα.

Στον χρόνο κατά τον οποίο ολοκληρώθηκε η ομοφωνία, κανένα από τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική δοκιμή δεν είχε ολοκληρώσει τη ρυθμιστική διαδικασία και δεν είχε διατεθεί στο εμπόριο. Η νουσινερσένη (Spinraza™), ένα αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο που είχε ολοκληρώσει τη φάση 3 της κλινικής δοκιμής τόσο για τον τύπο 1, όσο και για τον τύπο 2 της SMA, [3, 40, 41] εγκρίθηκε πρόσφατα τόσο από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ όσο και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για τη θεραπεία όλων των τύπων της SMA και διατέθηκε στο εμπόριο σε αρκετές χώρες. Παρόλο που τα αρχικά αποτελέσματα στους ασθενείς και στις οικογένειες υπήρξαν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, επειδή χορηγείται ενδορραχιαίως, απαιτείται κατάλληλη υποδομή ώστε η χορήγηση της ουσίας και η παρακολούθηση μετά την έγχυση να γίνονται με αξιόπιστο τρόπο. Επιπλέον, το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής καθιστά τη μακροχρόνια έγκριση εκ μέρους των ασφαλιστικών εταιρειών αβέβαιη.

Το Olesoxime, ένα νευροπροστατευτικό φαρμακευτικό προϊόν, ολοκλήρωσε τη φάση 3 της κλινικής δοκιμής σε ασθενείς με SMA τύπου 2 και 3, ωστόσο το κύριο καταληκτικό σημείο δεν επετεύχθη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία και η ανάλυση ευαισθησίας δείχνουν ότι το olesoxime θα μπορούσε να συμβάλει στη διατήρηση της κινητικής λειτουργικότητας σε ασθενείς με SMA [42]. Άλλες προσεγγίσεις, όπως η χορήγηση μικρών μορίων με στόχο την αύξηση του επιπέδου της πρωτεΐνης SMN ή η αντικατάσταση του γονιδίου *SMN1* χρησιμοποιώντας ιικό φορέα, εφαρμόζονται επίσης σε κλινικές δοκιμές με ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα [43], ενώ στα επόμενα χρόνια η κατάσταση είναι πιθανό να αλλάξει με γρήγορους ρυθμούς.

Εμπλοκή άλλων συστημάτων

Η SMA είναι προπαντός μια ασθένεια που πλήττει τους κινητικούς νευρώνες, αλλά η έλλειψη της πρωτεΐνης SMN εκφράζεται καθολικά σε όλα τα κύτταρα σε όλη τη διάρκεια της εμβρυϊκής και της μεταγεννητικής ανάπτυξης. [44-46] Ως εκ τούτου, υπάρχει μια εν εξελίξει συζήτηση αναφορικά με τον βαθμό στον οποίο οι άλλοι ιστοί θα μπορούσαν να επηρεαστούν σε ασθενείς με SMA. Σε αρκετά μοντέλα πειραματόζωων και σε ορισμένες μελέτες μεμονωμένων περιπτώσεων ή μικρές σειρές ασθενών αναφέρεται η εμπλοκή άλλων συστημάτων, όπως το περιφερικό νευρικό σύστημα, ο εγκέφαλος, οι μύες, η καρδιά, το αγγειακό σύστημα και το πάγκρεας (για άρθρα ανασκόπησης βλ. [47-50]). Παρόλο που η εμπλοκή άλλων ιστών θα μπορούσε να επηρεάσει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις, μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών με SMA παρουσιάζει ξεκάθαρες κλινικές εκδηλώσεις άλλων οργάνων.

Καρδιακές ανωμαλίες που σχετίζονται με αιμοδυναμικούς παράγοντες έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις νηπίων με SMA τύπου 1 σε προχωρημένο στάδιο. Σε πρόσφατες αναθεωρήσεις της βιβλιογραφίας [50, 51] εντοπίστηκε ένας αριθμός περιπτώσεων ασθενών που εμφάνισαν συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως το έλλειμμα μεσοκολπικού ή μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς στο σύνολό τους παρουσίασαν στη νεογνική ηλικία σοβαρή εκδήλωση της νόσου, η οποία αναφέρεται και ως τύπος 0, εκδηλώνοντας αναπνευστική δυσχέρεια αμέσως μετά τη γέννηση. Όλοι τους διέθεταν μόνο ένα αντίγραφο του γονιδίου SMN2. [51] Στους μακροχρόνια επιβίωσαντες ασθενείς με SMA τύπου 1 οι οποίοι λαμβάνουν αναπνευστική υποστήριξη, 15 από τους 63 ασθενείς (24%) εμφάνισαν σοβαρή, συμπτωματική βραδυκαρδία, η οποία υποδηλώνει παράλληλη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. [52]

Αντίθετα, η συμμετοχή του καρδιακού συστήματος είναι πολύ πιο σπάνια στους τύπους 2 και 3 της SMA. Υπάρχουν ορισμένες αναφορές που αφορούν σε ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού στον τύπο 3 της SMA. [53, 54] Πρόσφατες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με SMA τύπου 2 και 3 ανέφεραν ότι η τακτική καρδιακή παρακολούθηση δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς τύπου 2 και 3, καθώς είναι ιδιαίτερα απίθανο οι συγκεκριμένοι ασθενείς να αναπτύξουν εμφανή κλινικά συμπτώματα, ηλεκτροκαρδιογραφικά ή ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα καρδιομυοπάθειας [33, 55].

Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα για την διατροφική φροντίδα, μεμονωμένες περιπτώσεις παγκρεατικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και των μεταβολών στον μεταβολισμό της γλυκόζης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με SMA. [56] Η υπερλεπτιναιμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με SMA τύπου 1, 2 και 3. [57] Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία έχει περιγραφεί σε ασθενείς και ανθρώπινες νευρωνικές κυτταρικές σειρές.

Υπήρξε ομοφωνία ανάμεσα στους ειδικούς ως προς το ότι η διενέργεια εξειδικευμένων εξετάσεων παρακολούθησης προκειμένου να εξακριβωθεί η συμμετοχή άλλων οργάνων, θα πρέπει γενικά να βασίζεται σε κλινικά συμπτώματα και επομένως δεν είναι απαραίτητη στους περισσότερους ασθενείς. Πιθανές εξαιρέσεις αποτελούν η εμφάνιση καρδιακών προβλημάτων σε νήπια με SMA τύπου 1 σε προχωρημένο στάδιο και η παρακολούθηση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε όλους τους τύπους SMA. Παρά την ακινητοποίηση πολλών ασθενών με SMA, η προληπτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν θεωρείται απαραίτητη, όταν δεν υφίστανται επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου.

Επειδή η ενδορραχιαία χορήγηση της νουσινερσένης στοχεύει κυρίως τους κινητικούς νευρώνες [40], υπάρχει ανησυχία ότι άλλοι ιστοί εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος ενδέχεται μεταγενέστερα να εκδηλώσουν συμπτώματα ή σημεία δυσλειτουργίας εξαιτίας έλλειψης της πρωτεΐνης SMN. Οι κινητικές δυσλειτουργίες ενδέχεται να υποχωρήσουν ενώ εμφανίζονται διαφορετικά συμπτώματα. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών που ακολουθούν θεραπεία με νουσινερσένη αναφορικά με την εμφάνιση συγκεκριμένης ύποπτης σημειολογίας .

Δεοντολογικές παράμετροι

Η εφαρμογή παρηγορητικής φροντίδας σε συνδυασμό με τις δεοντολογικές προκλήσεις που την συνοδεύουν αποτέλεσαν το επίκεντρο των εργασιών μιας διεθνούς διεπιστημονικής ομάδας εργασίας στην οποία συμμετείχαν ιατροί, ερευνητές στον τομέα της βιοηθικής, γονείς και εκπρόσωποι ασθενών, καθώς και ειδικοί στην παροχή παιδιατρικής παρηγορητικής φροντίδας.

Η προηγούμενη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών των προτύπων φροντίδας [1] υπογράμμισε την έλλειψη ομοφωνίας και τις αντιθέσεις που υφίστανται ανάμεσα στις παρηγορητικές και τις επεμβατικές προσεγγίσεις. Ελλείψει θεραπειάς, ορισμένες οικογένειες αντιλήφθηκαν την επεμβατική προσέγγιση, ειδικά την τραχειοστομία, ως μια μέθοδο που αντιδιαστέλλει την ποιότητα με την διάρκεια ζωής, η οποία παρατείνει την ταλαιπωρία του ασθενή, αντί να τον απαλλάσσει από το βάρος της νόσου. [26, 52, 60, 61] Η προηγούμενη επιτροπή κατάφερε να πετύχει ομοφωνία ως προς το ότι ενώ δεν υπήρχε ηθική υποχρέωση για εξεύρεση θεραπείας, υπήρχε ωστόσο η βαθιά ευθύνη να παρουσιαστούν επιλογές φροντίδας με δίκαιο και ισορροπημένο τρόπο, παρέχοντας ακριβείς πληροφορίες που να εξηγούν ότι η επιλογή ανάμεσα στην παρηγορητική και στην επεμβατική υποστηρικτική φροντίδα δεν ήταν μια αποκλειστικά δυαδική επιλογή.

Η ενημερωμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση παρείχε ελάχιστες επιπρόσθετες ισχυρές ενδείξεις και καμία ομοφωνία αναφορικά με τα πρότυπα παρηγορητικής φροντίδας που εφαρμόστηκαν για την SMA [62-65]. Ως εκ τούτου, η ομάδα εργασίας δεν κατάφερε να καταλήξει σε ομοφωνία αναφορικά με την παροχή παρηγορητικής φροντίδας, αναγνωρίζοντας απλά τα ουσιαστικά ζητήματα δεοντολογίας που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη λήψη αποφάσεων για την παροχή φροντίδας στο πλαίσιο της SMA, πλέον με βάση τις πιο πρόσφατες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η ομάδα εντόπισε 3 βασικούς τομείς για μελλοντική ανάλυση: 1) Την έννοια της παρηγορητικής φροντίδας, όπως αυτή εφαρμόζεται στην περίπτωση της SMA, 2) Τη διαχείριση των ασθενών και τη λήψη αποφάσεων, 3) Τη διαχείριση των προσδοκιών.

Παρόλο που η έννοια της παρηγορητικής φροντίδας έχει οριστεί και επανερμηνευθεί

πολλές φορές, είναι ανάγκη να αντιμετωπίζεται ως μια αυθόρμητη διαδικασία συνεχώς εξελισσόμενη, ειδικά όταν εφαρμόζεται στα πλαίσια μη στατικών ασθενειών όπως η SMA [66]. Η SMA, στα πλαίσια όλων των βαθμών σοβαρότητας στα οποία εκφράζεται, δεν ταιριάζει στο μοντέλο μιας πάθησης η πορεία της οποίας χαρακτηρίζεται από συνεχή επιδείνωση. [67.68] Η πρόσφατη διάθεση νέων θεραπειών δημιούργησε βάσιμες ελπίδες για αλλαγές στον τομέα της πρόγνωσης, ωστόσο υπάρχουν αρκετά ζητήματα που απαιτούν περαιτέρω διευκρίνιση πριν την διαμόρφωση ενός προτύπου παρηγορητικής φροντίδας για την SMA, [40,41] ιδιαίτερα όσον αφορά στο νόημα της παρηγορητικής φροντίδας για την κοινότητα των ανθρώπων που επηρεάζονται από αυτή. Παρά τις πρόσφατες τάσεις που υπογράμμισαν το γεγονός ότι ο ρόλος της παρηγορητικής φροντίδας είναι να εστιάζει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, εισάγοντας την παροχή της πολύ νωρίτερα στην πορεία της ασθένειας, η παρηγορητική φροντίδα εξακολουθεί να συνδέεται με την φροντίδα των ασθενών τελικού σταδίου. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη η αλλαγή της νοοτροπίας, η οποία αντιμετωπίζει την παρηγορητική φροντίδα ως συμπληρωματική της θεραπείας χρόνιων ασθενειών που επιφέρουν αναπηρία και έχουν μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Μια από τις κυριότερες προκλήσεις είναι επομένως η απόρριψη του διχοτομικού μοντέλου, το οποίο θέτει την ενεργητική θεραπεία σε αντιπαράθεση με την παρηγορητική φροντίδα, υπέρ ενός μοντέλου συμπληρωματικότητας. Οι δεοντολογικές προκλήσεις αναμφίβολα θα διατηρηθούν, απαιτώντας τόσο κλινικές ενδείξεις όσο και ορθή κρίση. Ένας τέτοιου είδους προβληματισμός έγκειται στην πρόκληση της διαχείρισης της επιβάρυνσης της φροντίδας, όταν πρέπει να επιτευχθεί ισορροπία στη «θεραπευτική αναλογία» ανάμεσα στις παρενέργειες και στα οφέλη. Ένας δεύτερος συνδέεται με τη διαχείριση των φάσεων μετάβασης κατά την πορεία της ασθένειας, τα σημεία στα οποία η εξελισσόμενη νόσος σηματοδοτεί μια μετάβαση υπέρ της παρηγορητικής φροντίδας και τη διακοπή των θεραπειών που έχουν ως στόχο την επέκταση της ζωής. [69] Η πρόκληση της διαχείρισης των προσδοκιών σε αυτό το ρευστό πλαίσιο, ειδικά όταν οι εν λόγω προσδοκίες βρίσκονται στην σκιά πολλών και αντικρουόμενων απόψεων, προσθέτει περισσότερη πολυπλοκότητα στο έργο της καθιέρωσης ενός προτύπου φροντίδας.

Οι περιορισμένοι πόροι και οι πολιτισμικές διαφορές θα πρέπει επίσης να εξεταστούν, ειδικά με δεδομένο ότι το διαφορετικό επίπεδο προσβασιμότητας σε πόρους ανά τον κόσμο σημαίνει ότι οι ανισότητες είναι αναπόφευκτες.

Παράλληλα προκύπτουν νέα ζητήματα αναφορικά με την επιλογή της παρηγορητικής φροντίδας σε ασθενείς που είναι εγγεγραμμένοι σε κλινικές δοκιμές [70]. Μια πρόσφατη έρευνα σε ιατρούς ερευνητές, ειδικούς κλινικής αξιολόγησης και συντονιστές μελετών από διαφορετικές χώρες υποστήριξε την άποψη ότι η παροχή προκαθορισμένου βαθμού διατροφικής και αναπνευστικής υποστήριξης ήταν σε αυτό το πλαίσιο εγγυημένη.

Συμπεράσματα

Η νωτιαία μυϊκή ατροφία εκδηλώνεται μέσα από ένα ευρύ φάσμα φαινοτυπικών κινητικών δυσλειτουργιών και συνοδών νοσημάτων. Η αποδοτική και αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών με SMA απαιτεί τον συντονισμό πολλών ειδικών κλινικών ιατρών, οι οποίοι καλούνται να εξετάσουν τόσο παροντικούς όσο και μελλοντικούς προβληματισμούς. Τα παρόντα επικαιροποιημένα πρότυπα παραμέτρων φροντίδας αναπτύχθηκαν προκειμένου να εκθέσουν την σύγχρονη άποψη των ειδικών αναφορικά με την παροχή επείγουσας φροντίδας και, όπου ήταν απαραίτητο, βέλτιστης διαχείρισης. Κατά την ανασκόπηση των αποτελεσμάτων, μας προκάλεσε έκπληξη η απόκλιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στη βιβλιογραφία και στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με την τεχνική των Δελφών. Παρά τις πολλαπλές εξελίξεις που έχουν λάβει χώρα αναφορικά με πολλές διαφορετικές πτυχές της φροντίδας, οι οποίες επηρέασαν σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης, καθώς και τον αρχικό χρόνο εκδήλωσης και την σοβαρότητα των επιπλοκών, τα στοιχεία που αναφέρονταν στη βιβλιογραφία ήταν ανεπαρκή. Ελάχιστες μελέτες παρείχαν ένα επίπεδο ενδείξεων που βασιζόταν σε έναν ικανοποιητικό σχεδιασμό και οι περισσότερες εκθέσεις περιείχαν αναφορές σε κλινικές παρατηρήσεις και μικρές σειρές μελετών. Αντιθέτως, παρά τον περιορισμένο όγκο ενδείξεων, οι οποίες βασίζονται σε συγκεκριμένες συστάσεις, για κάθε θέμα υπήρξε από πλευράς των ειδικών ευρεία ομοφωνία αναφορικά με διαφορετικές παραμέτρους της φροντίδας για την SMA. Για πολλά θέματα, όπως η διεξαγωγή χειρουργικών επεμβάσεων της σπονδυλικής στήλης σε πρώιμο στάδιο ή η μηχανική υποβοήθηση βήχα, οι περισσότεροι, και συχνά όλοι οι ειδικοί ήταν πεπεισμένοι για τον αντίκτυπο των συγκεκριμένων συστάσεων στη φυσική πορεία της ασθένειας. Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις θεωρήθηκε ότι παρόλο που θα ήταν προτιμότερη η διεξαγωγή ευρέως τυχαιοποιημένων μελετών προκειμένου να αξιολογηθεί πιο συστηματικά η αποτελεσματικότητά τους, ο αντίκτυπος στη φυσική πορεία της ασθένειας πριν και μετά την εισαγωγή τους ήταν επαρκής, ώστε να προταθεί η συμπερίληψή τους στην κοινή πρακτική. Παρά το γεγονός ότι η έλλειψη τεκμηριωμένων εκθέσεων δυσχεραίνει την ακριβή εκτίμηση του επιπέδου αποτελεσματικότητας των μεμονωμένων πτυχών φροντίδας, η αναμφισβήτητη πρόοδος που σημειώθηκε πρόσφατα τόσο στα ποσοστά επιβίωσης στον τύπο 1 όσο και στην εξελικτική επιδείνωση σε όλους τους τύπους SMA επαληθεύει τις επιπτώσεις, συνολικά, της εφαρμογής των συγκεκριμένων παρεμβάσεων.

Ο απώτερος στόχος αυτών των οδηγιών είναι η συνεχής προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας ζωής και η μείωση της επιβάρυνσης της νόσου για τους συγκεκριμένους ασθενείς. Παρόλο που πολλές από αυτές τις παραμέτρους βασίζονται στην τεχνολογία, διαμορφώνονται όλες, εστιάζοντας στα κλινικά συμπτώματα και σημεία που παρουσιάζει ο ασθενής και στους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με αυτά. Οι συστάσεις βασίζονται πλέον στην παροντική λειτουργική κατάσταση του ασθενή: καθιστικός, μη καθιστικός και περιπατητικός. Η αυτονομία του ασθενή και της οικογένειας και οι δεοντολογικές διαστάσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με σεβασμό. Ως εκ τούτου οι συγκεκριμένες

οδηγίες θα πρέπει να εφαρμόζονται προσεκτικά με βάση τους προβληματισμούς και τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενή και όχι σαν αυστηροί κανόνες. Τα ζητήματα εξατομικευμένης αποδεικτικής ισχύος που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι η ηλικία και η γενική ιατρική κατάσταση του ασθενή, η έκταση της υποστηρικτικής φροντίδας που λαμβάνει, η διαθεσιμότητα κλινικής εμπειρίας σε τοπικό επίπεδο, ο βαθμός παροχής ιατρικής περίθαλψης και οι νέες επιλογές θεραπειών. Με την εμφάνιση της πρώτης εγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής για τη θεραπεία των ασθενών με SMA, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να συνδυαστεί η παροχή βέλτιστης φροντίδας με την εφαρμογή θεραπειών που αλλάζουν θεμελιωδώς τη φυσική πορεία της νόσου. Αυτή η προσπάθεια εντόπισε ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα σε πολλούς τομείς της υποστηρικτικής φροντίδας για ασθενείς με SMA, ενώ πρόκειται να οδηγήσει στη διενέργεια περαιτέρω ερευνών στο μέλλον. Η μελλοντική έρευνα είναι επίσης απαραίτητη σε άλλες πτυχές, όπως η ψυχιατρική και η συναισθηματική υγεία, ή σε πτυχές που συνδέονται με τη βελτίωση της καθημερινής λειτουργικότητας. Καθώς η πλειονότητα των τομέων φροντίδας συνδέεται με τους πιο σοβαρούς φαινότυπους που εκδηλώνονται στην παιδική ηλικία, απαιτείται περαιτέρω προσπάθεια για την αντιμετώπιση ζητημάτων που αφορούν τον πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικίας, όπως οι έφηβοι και οι ενήλικες. Περαιτέρω προσπάθεια απαιτείται επίσης προκειμένου να εντοπιστούν νέα μοντέλα υποστήριξης των οικογενειών και των ιατρών, ώστε να βελτιωθεί η φροντίδα που παρέχεται σε τοπικό επίπεδο και να περιοριστεί ο αριθμός των επισκέψεων και των εισαγωγών σε κέντρα τριτοβάθμιας περίθαλψης.

Πίνακας 1. Αναπνευστική αξιολόγηση, συστάσεις παρέμβασης και διαχείρισης.

	Αξιολόγηση	Παρέμβαση	Παράμετροι φροντίδας
	<p>Σωματική εξέταση</p> <p>Αξιολόγηση υποαερισμού (Τελοεκπνευστική συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα)</p> <p>Μελέτη ύπνου ή πνευμονογράφημα σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα η προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσο ένας ασθενής πρέπει να ξεκινήσει NIV</p> <p>Κλινική αξιολόγηση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης</p>	<p>Υποστήριξη βατότητας του αεραγωγού- Στοματική αναρρόφηση</p> <p>Η φυσικοθεραπεία/αναπνευστική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως: Χειρωνακτική θεραπεία θώρακος</p> <p>Συσκευή εμφύσησης/εκφύσησης</p> <p>Υποστηρικτικός αερισμός NIV πίεσης δύο επιπέδων σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα</p> <p>Νεφελοποίηση με βρογχοδιασταλτικά σε ασθενείς με άσθμα ή θετική ανταπόκριση στα βρογχοδιασταλτικά</p> <p>Ανοσοποίηση σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού, χορήγηση παλιβιζουμάμπης για 24 μήνες, αντιγριπτικός εμβολιασμός κάθε χρόνο μετά την ηλικία των 6 μηνών</p>	<p>Οι αξιολογήσεις θα πρέπει να διενεργούνται αρχικά τουλάχιστον κάθε 3 και στην συνέχεια κάθε 6 μήνες.</p> <p>Υποστήριξη βατότητας αεραγωγού με στοματορρινική αναρρόφηση, η αναπνευστική φυσιοθεραπεία και η υποβοήθηση βήχα είναι καθοριστικής σημασίας για όλους τους μη καθιστικούς ασθενείς με μη παραγωγικό βήχα.</p> <p>Ο αερισμός θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα. Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν την έναρξη της χρήσης του πριν από την εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας για την ανακούφιση της δύσπνοιας. Αυτό θα πρέπει να αποφασίζεται μεμονωμένα για κάθε ασθενή.</p> <p>Η εφαρμογή NIV θα πρέπει να ξεκινάει με βάση την κλινική παρατήρηση του ασθενή για επαρκή ανταλλαγή αερίων ή κατά τη διάρκεια μιας μελέτης ύπνου.</p> <p>Οι διεπαφές NIV θα πρέπει να εφαρμόζονται από εκπαιδευμένο προσωπικό, επιλέγοντας δύο διεπαφές με διαφορετικά σημεία επαφής με το δέρμα.</p> <p>Δεν συνιστάται η χρόνια χρήση βλεννολυτικών.</p>
	<p>Σωματική εξέταση</p> <p>Σπιρομέτρηση (όταν είναι δυνατό ανάλογα με την ηλικία και τη δυνατότητα συνεργασίας).</p> <p>Μελέτη ύπνου ή πνευμονογράφημα σε όλους τους ασθενείς ακόμα και με την ελάχιστη υποψία συμπτωμάτων νυχτερινού υποαερισμού.</p> <p>Αξιολόγηση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης</p>	<p>Υποστήριξης βατότητας του αεραγωγού Η φυσικοθεραπεία/αναπνευστική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως: Χειρωνακτική φυσικοθεραπεία θώρακος.</p> <p>Συσκευή εμφύσησης/εκφύσησης.</p> <p>Υποστηρικτικός αερισμός NIV δύο επιπέδων πίεσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα.</p> <p>Χορήγηση νεφελοποιημένων βρογχοδιασταλτικών σε ασθενείς με υποψία άσθματος.</p> <p>Ανοσοποίηση σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού, ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου.</p>	<p>Οι αξιολογήσεις θα πρέπει να διενεργούνται κάθε 6 μήνες.</p> <p>Η υποστήριξη της βατότητας του αεραγωγού είναι καθοριστικής σημασίας για όλους τους ασθενείς με μη παραγωγικό βήχα.</p> <p>Ο αερισμός θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα. Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν την εφαρμογή του κατά τη διάρκεια οξέων αναπνευστικών ασθενειών για τη διευκόλυνση της αποβολής των εκκρίσεων.</p> <p>Η εφαρμογή του NIV θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια μιας μελέτης ύπνου ή με βάση την κλινική παρατήρηση του ασθενή για επαρκή ανταλλαγή αερίων.</p> <p>Οι διεπαφές NIV θα πρέπει να εφαρμόζονται από εκπαιδευμένους φυσικοθεραπευτές επιλέγοντας δύο διεπαφές με διαφορετικά σημεία επαφής με το δέρμα.</p> <p>Δεν συνιστάται η χρόνια χρήση βλεννολυτικών.</p>

ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	Κλινική εξέταση με επιθεώρηση της αποτελεσματικότητας του βήχα και λεπτομερής αναζήτηση συμπτωμάτων υστερινού υποαερισμού.	Υποστηρικτική φροντίδα όταν είναι απαραίτητο. Ανοσοποίηση σύμφωνα με τα πρόγραμμα εμβολιασμού, ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου.	Ενδείξεις αδύναμου βήχα ή επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων ή υποψία υστερινού υποαερισμού θα πρέπει να παρακινεί την επίσκεψη σε πνευμονολόγο.
------------------------	--	--	---

Πίνακας 2. Στόχοι οξείας φροντίδας, στρατηγικές παρέμβασης και συστάσεις διαχείρισης:

οικιακή φροντίδα και μεταφορά

<p>ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΟΙΚΙΑΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ</p>	<p>Θα πρέπει να αναπτυχθεί ο σχεδιασμός εξατομικευμένης προληπτικής φροντίδας, στην οποία να περιγράφονται τα εξής:</p> <ul style="list-style-type: none"> • διασφάλιση βατότητας αεραγωγού, • αερισμός, • διατροφή, • ενυδάτωση, • αντιβιοτικά, • μέτρα επείγουσας επικοινωνίας. <p>Γενική αξιολόγηση και επισκόπηση σημείων και συμπτωμάτων.</p> <p>Κριτήρια / όρια προσέλευσης σε μονάδα επείγουσας φροντίδας.</p> <p>Επικοινωνία με ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης και παρόχους οξείας φροντίδας.</p>	<p>Αποβολή αυξημένων εκκρίσεων, NIV πίεσης δύο επιπέδων, συμπλήρωμα οξυγόνου θα πρέπει να παρέχονται, προκειμένου να αποτραπεί η νοσηλεία και/ή να βελτιωθεί η κατάσταση του ασθενή πριν την προσέλευση.</p> <p>Οι τοπικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί προκαταβολικά για τις ανάγκες του ασθενή.</p> <p>Η αναπνευστική αξιολόγηση και υποστήριξη θα πρέπει να αποτελεί πρώτη προτεραιότητα, ανεξάρτητα από τις ενδείξεις νοσηλείας.</p> <p>Τα κριτήρια θα πρέπει να περιλαμβάνουν την σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων σε σχέση με τις δυνατότητες παροχής οικιακής φροντίδας (νοσοκομειακή φροντίδα και οικογένεια) και τους περιορισμούς της οικιακής τεχνολογίας (υποστήριξη και παρακολούθηση).</p> <p>Οι οικογένειες θα πρέπει να έχουν στη διάθεσή τους μια σύνοψη των ιατρικών αναγκών, έναν κατάλογο παρόχων πρωτοβάθμιας περίθαλψης, τα πρωτόκολλα φροντίδας και μια γραπτή δήλωση αναφορικά με την ενδεχόμενη ανάνηψη.</p>
<p>ΚΟΙΝΟΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΑΜΕΣΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ/ΜΕΤΑΦΟΡΑ</p>	<p>Κοινοτική ομάδα άμεσης επέμβασης</p> <p>Τρόπος μεταφοράς</p> <p>Διαβάθμιση ιατρικών υπηρεσιών έκτακτης ανάγκης</p> <p>Επίπεδο νοσοκομείου</p> <p>Προσωπικός ιατρικός εξοπλισμός κατά τη διάρκεια της μεταφοράς.</p>	<p>Οι ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης θα πρέπει να παρέχονται από προσωπικό το οποίο είναι εκπαιδευμένο στην εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης ή κατέχει ισότιμη πιστοποίηση και είναι ικανό να ασκήσει τόσο μη επεμβατικό όσο και τραχειακό αερισμό σε άτομα που πάσχουν από τους Τύπους I και II.</p> <p>Ο τρόπος μεταφοράς από το σπίτι στο κέντρο οξείας φροντίδας θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση.</p> <p>Το ενδεχόμενο προσέλευσης στο κοντινότερο νοσοκομείο θα πρέπει να εξετάζεται με βάση το στάδιο της νόσου, την απόσταση από την εγκατάσταση τριτοβάθμιας περίθαλψης, τη διαθεσιμότητα παιδιατρικής ομάδας μεταφοράς, τις περιβαλλοντικές παραμέτρους και τους στόχους της φροντίδας.</p> <p>Τα παιδιά και οι νεαροί ενήλικες με SMA τύπου I ή II θα πρέπει να νοσηλεύονται σε κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης, σε περίπτωση τόσο προγραμματισμένης όσο και επείγουσας νοσηλείας.</p> <p>Η οικογένεια θα πρέπει να φέρνει μαζί της τον οικιακό εξοπλισμό (π.χ. NIV, συσκευή υποβοήθησης βήχα, διεπαφές μασκών, συσκευή αναρρόφησης, οξύμετρο, προσαρμογείς γαστροστομίας) προκειμένου να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της μεταφοράς.</p>

(NIV: μη επεμβατικός αερισμός (θετικός αερισμός πίεσης δύο επιπέδων, μη συνεχόμενος θετικός αερισμός, EMS: ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης, SMA: νωτιαία μυϊκή ατροφία)

Πίνακας 3. Στόχοι οξείας φροντίδας, στρατηγικές παρέμβασης και συστάσεις διαχείρισης: Νοσοκομείο και καταστολή/αναισθησία. (NIV: μη επεμβατικός αερισμός (θετικός αερισμός δύο επιπέδων πίεσης, μη συνεχόμενος θετικός αερισμός, SMA: νωτιαία μυϊκή ατροφία)

<p>ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ</p>	<p>Στόχοι φροντίδας</p> <p>Πρωτόκολλα Αναπνευστικής Φροντίδας</p> <p>Αποβολή αυξημένων εκκρίσεων</p> <p>Αναπνευστική υποστήριξη στη Μονάδα Επειγόντων Περιστατικών</p> <p>Ρόλος της συμβουλευτικής ομάδας</p> <p>Ενδοτραχειακή διασωλήνωση</p> <p>Κριτήρια αποσωλήνωσης</p>	<p>Οι στόχοι φροντίδας, όπως η κατάσταση ανάνηψης, ο διορισμός αντιπροσώπου για ζητήματα νοσηλείας (όταν κρίνεται σκόπιμο λόγω ηλικίας), οι ενδείξεις και ο ρόλος των σωλήνων τραχειοστομίας και άλλες παρεμβάσεις, θα πρέπει να καθορίζονται προτού καταστεί απαραίτητη η παροχή οξείας φροντίδας. Σε αντίθετη περίπτωση, οι συμβουλευτικές ομάδες θα πρέπει να αναλάβουν τη διευκόλυνση της συζήτησης με την ομάδα οξείας φροντίδας και την οικογένεια.</p> <p>Συνιστάται η εφαρμογή πρώιμων και επιθετικών πρωτοκόλλων αναπνευστικής διαχείρισης. Θα πρέπει να δίνεται έμφαση στη λήψη προληπτικών μέτρων, όπως η χρήση μη επεμβατικής υποστήριξης θετικής πίεσης και η αποβολή αυξημένων εκκρίσεων πριν από την εμπειρική χορήγηση συμπληρώματος οξυγόνου.</p> <p>Η αποβολή αυξημένων εκκρίσεων θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα κατά τη διάρκεια οξέων αναπνευστικών ασθενειών.</p> <p>Η μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη θα πρέπει να εφαρμόζεται σε αρχικό στάδιο. Το συμπλήρωμα οξυγόνου δεν θα πρέπει να χορηγείται εμπειρικά, όταν δεν εφαρμόζεται NIV δύο επιπέδων πίεσης.</p> <p>Οι πάροχοι οξείας φροντίδας θα πρέπει να έρχονται σε επαφή με τους παρόχους συμβουλευτικής (π.χ. πάροχοι νευρομυϊκής, αναπνευστική φροντίδας) προκειμένου να βοηθήσουν στην εφαρμογή των πρωτοκόλλων οξείας φροντίδας.</p> <p>Το όριο για την εκτέλεση ενδοτραχειακής διασωλήνωσης θα πρέπει να καθοριστεί στην αρχή μιας εισαγωγής. Η ύπαρξη δυσλειτουργικής κατάστασης στους αεραγωγούς θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τις συγκάμψεις της γνάθου, την μειωμένη κινητικότητα του λαϊμού, τους περιορισμούς στην τοποθέτηση καθώς και άλλους παράγοντες.</p> <p>Σε περίπτωση που η ακτινογραφική προβολή δείξει πνευμονική πύκνωση, απαιτείται η αποκατάσταση των πνευμόνων πριν από την αποσωλήνωση. Ο NIV θα πρέπει να εφαρμόζεται ως μεταβατική υποστήριξη μετά τη διενέργεια της αποσωλήνωσης. Η χορήγηση συμπληρώματος οξυγόνου θα πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο πριν από την αποσωλήνωση και να μην χρησιμοποιείται στη θέση του αερισμού θετικής πίεσης.</p>
-------------------	---	---

<p>ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ</p>	<p>Προαναισθητική εκτίμηση/ εκτίμηση της καταστολής</p> <p>Προαναισθητικές μελέτες</p>	<p>Η καταστολή και η αναισθησία θα πρέπει να εφαρμόζονται σε κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης, ενημερωμένο αναφορικά με τη διαχείριση της SMA.</p> <p>Η παροχή συμβουλών από παρόχους αναπνευστικής φροντίδας, από τη συμβουλευτική ομάδα και από αναισθησιολόγο ενημερωμένο αναφορικά με την SMA , θα πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν από τη χορήγηση νάρκωσης ή γενικής αναισθησίας.</p> <p>Οι συζητήσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν επιλογές υποστήριξης μη επεμβατικού και επεμβατικού αερισμού.</p> <p>Θα πρέπει να εξεταστεί ο καθορισμός χαμηλού ελάχιστου ορίου για την αναστολή προαιρετικής/μη επείγουσας καταστολής/αναισθησίας κατά την εκδήλωση συνοδών νοσημάτων σε όλους του τύπους SMA.</p> <p>Η διενέργεια καρδιολογικού ελέγχου, πολυυπνογραφήματος και διατροφικής αξιολόγησης θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος της</p>
---------------------------------	--	--

	<p>Καταστολή/αναισθησία</p> <p>Διαχείριση πριν τη χορήγηση νάρκωσης και αναισθησίας</p> <p>Χορήγηση αναλγησίας</p>	<p>προαναισθητικής εκτίμησης.</p> <p>Η αναπνευστική υποστήριξη (δηλ. NIV και συσκευή υποβοήθησης βήχα) μπορεί να εφαρμοστεί πριν από την καταστολή και την αναισθησία, προκειμένου να βελτιωθεί η προεγχειρητική κατάσταση και να επιτευχθεί απευαισθητοποίηση.</p> <p>Θα πρέπει να εξεταστεί η διαμόρφωση περιβάλλοντος παρακολούθησης. Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διενέργεια καπνογραφίας.</p> <p>Η λήψη επιθετικών μέτρων για την αποβολή των εκκρίσεων (υποβοήθηση βήχα κατά τη διασωλήνωση και την αποσωλήνωση) θα πρέπει να ενσωματώνεται στην προαναισθητική φροντίδα.</p> <p>Η χορήγηση συμπληρώματος οξυγόνου στη θέση του αερισμού θετικής πίεσης και της αποσωλήνωσης στον NIV θα πρέπει να αποφεύγεται.</p> <p>Η χορήγηση αναλγησίας με βάση τα οπιοειδή θα πρέπει να θεωρείται μέρος της τυπικής μετεγχειρητικής διαχείρισης. Η εφαρμογή τοπικής αναλγησίας αποτελεί επιλογή για όλους τους Τύπους SMA.</p>
--	--	--

Συμπληρωματικός πίνακας 1:

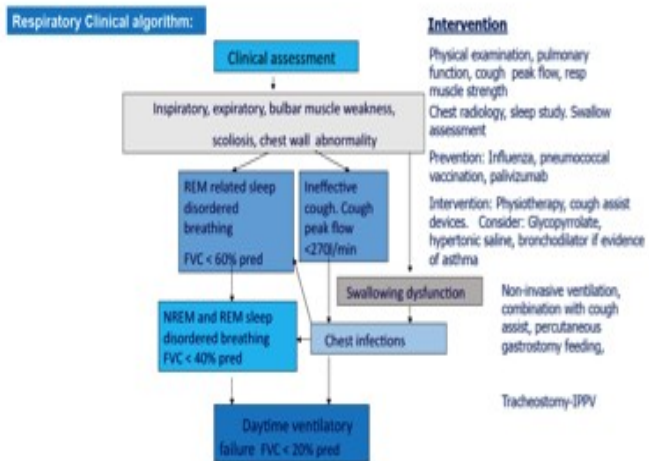
Αναπνευστική φροντίδα και συστάσεις: Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Παιδιατρικής Ακαδημίας αναφορικά με την ταξινόμηση των συστάσεων για την κλινική πρακτική [71] χρησιμοποιήθηκαν ως βάση για τον καθορισμό της μέσης ποιότητας ενδείξεων για όλες τις ομάδες εργασίας.

Το Β αντιπροσωπεύει δεδομένα που προέρχονται από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ή διαγνωστικές μελέτες με ελάχιστους περιορισμούς ή συντριπτικά συγκλίνουσες ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης, το C αντιπροσωπεύει μελέτες παρατήρησης (σχεδιασμένες μελέτες ελέγχου και πληθυσμού) και το D αντιπροσωπεύει απόψεις ειδικών, περιπτώσιολογικές μελέτες και αιτιολόγηση με βάση αρχικά στοιχεία. Το επίπεδο ομοφωνίας των ομάδων εργασίας που επικεντρώθηκαν στην παροχή οξείας φροντίδας κατηγοριοποιείται ως ισχυρό, μέτριο, αποκλίνον ή ανεπαρκές. Ο εκτιμώμενος βαθμός επίδρασης της εφαρμογής της συνιστώμενης παρέμβασης κατηγοριοποιείται ως υψηλός, μέτριος ή χαμηλός.

Συμπληρωματικός πίνακας 2: Θέματα και συστάσεις οξείας φροντίδας. (EMS: ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης, NMD: νευρομυϊκή ασθένεια)

	Επικεφαλής Ομάδας Εργασίας	Συμμετέχοντες Ομάδας Εργασίας
Αναπνευστική φροντίδα	Oscar Henry Mayer (ΗΠΑ) Anita Simonds (ΗΒ)	Jonathan Finder (ΗΠΑ) Richard Kravitz (ΗΠΑ) Hemant Sawnani (ΗΠΑ) Richard Shell (ΗΠΑ) Nanci Yuan (ΗΠΑ) Brigitte Fauroux (Γαλλία) Uwe Mellies (Γερμανία) Renato Cutrera (Ιταλία) Dominic Fitzgerald (Αυστραλία)
Οξεία Φροντίδα	Mary Schroth (ΗΠΑ) Robert Graham (ΗΠΑ)	Howard Panitch (ΗΠΑ) Vanessa Tamas (ΗΠΑ) Colin Wallis (ΗΒ) Pierre-Yves Jeannet (Ελβετία) Garey Noritz (ΗΠΑ) Andrea Klein (Ελβετία) Tom Brazelton (ΗΠΑ) Aleander Moeller (Ελβετία) Clemens Bloetzer (Ελβετία) David Casavant (ΗΠΑ) Jeremy Hull (ΗΒ)
Συμμετοχή άλλου οργανικού συστήματος	Susan Iannaccone (ΗΠΑ) Janbernd Kirschner (Γερμανία)	Enrico Bertini (Ιταλία) Anne Connolly (ΗΠΑ) Basil Darras (ΗΠΑ) Darryl De Vivo (ΗΠΑ) Eduardo Tizzano (Ισπανία) Richard Finkel (ΗΠΑ)

		<p>Rick Hall (ΗΠΑ) Eugenio Mercuri (Ιταλία) Petra Neitzel (Γερμανία) Sabine Rudnik (Αυστρία) Ulrike Schara (Γερμανία) Eugene Schneider (ΗΠΑ) Andreas Schwersenz (Γερμανία)</p>
<p>Δεοντολογία και Παρηγορητική Φροντίδα</p>	<p>Thomas Crawford (ΗΠΑ) Simon Woods (ΗΒ)</p>	<p>Mark Sheehan (ΗΒ) Imelda Hughes (ΗΒ) Emma Hagqvist (Σουηδία) Isabelle Desguerre (Γαλλία) Doug Morris (ΗΒ) David Abbott (ΗΒ) Ulrika Kreicsbergs (Σουηδία) Diana Castro (ΗΠΑ) Gail Geller (ΗΠΑ) Finella Craig (ΗΒ)</p>
<p>Φαρμακευτική αγωγή</p>	<p>Eugenio Mercuri (Ιταλία)</p>	<p>Haluk Topaloglu (Τουρκία) Nathalie Goemans, (Βέλγιο) Richard Finkel (ΗΠΑ) Susan Iannaccone (ΗΠΑ) Jan Kirschner (Γερμανία) Francesco Muntoni (ΗΒ) Thomas Sejersen (Σουηδία) Enrico Bertini (Ιταλία) Susana Quijano-Roy (Γαλλία) Ludo van der Pol (Ολλανδία) Monique Ryan (Αυστραλία) Basil Darras (ΗΠΑ) Jean-Marie Cuisset (Γαλλία)</p>



Εικ. 1 lancet μέρος 2.gif

30/3/2020

Dr. Ευτέρπη Παυλίδου, M.D, MSc, Ph.D
 Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ.
 Εξειδίκτη στην Παιδιατρική Νευρολογία
 Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
 ΑΜΚΑ: 16087301749

