



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/NO/intro>

Juvenil Spondylartritt/Entesitt Relatert Artritt (SpA-ERA)

Versjon av 2016

1. HVA ER JUVENIL SPONDYLARTRITT/ENTESITT RELATERT ARTRITT (SpA-ERA)

1.1 Hva er det?

Juvenil SpA-ERA består av en gruppe kroniske betennelsestilstander som rammer ledd (artritt) og der sener og ligamenter festes til bein (entesitt). Sykdommen rammer spesielt ledd i beina, men kan også ramme bekkenledd, sakroileitt (som gir smerter i setet) og ledd i ryggraden, spondylitt (som gir rygg smerter og stivhet). Juvenil SpA-ERA er hyppigere hos personer som har en genetisk faktor som heter HLA-B27. Det er et protein på overflaten av immun celler (sees på en blodprøve). Kun noen få av de som har denne genetiske faktoren utvikler artritt, så andre faktorer spiller også inn for at sykdommen skal oppstå. Hos noen få ser man en infeksjon i tarmen eller i urinveier/underliv før sykdommen bryter ut, sykdommen kalles da "reaktiv artritt". Juvenil SpA-ERA er nært knyttet til spondylartritt hos voksne og de fleste forskere mener at sykdommen hos barn og voksne er varianter av den samme. De fleste barn og ungdommer med juvenil spondylartritt vil få diagnosen "entesitt relatert artritt" eller psoriasis artritt. Disse tilstandene ligner hverandre med hensyn til symptomer, funn og behandling.

1.2 Hvilke sykdommer kalles juvenil SpA-ERA?

Som nevnt over, er juvenil spondylartritt (SpA) navnet på en gruppe tilstander som har visse kjennetegn som ligner hverandre. Disse

tilstandene kan være aksial (ryggsøylen, bekkenledd) og perifer (ledd og senefester i armer og bein) spondylartritt, ankyloserende spondylartritt, udifferensiert spondylartritt, psoriasis artritt, reaktiv artritt og artritt assoisert med ulcerøs colitt og Crohns sykdom (sykdommer som kjennetegnes ved betennelse i tarmen). Entesitt relatert artritt (ERA) og psoriasis artritt er to ulike tilstander som hører inn under klassifiseringen av barneleddgikt (JIA), og er beslektet med juvenil SpA.

1.3 Hvor vanlig er sykdommen?

Juvenil SpA-ERA er en av de vanligste former for barneleddgikt (JIA), og sees oftere hos gutter enn hos jenter. Ca. 30 % av alle barn med barneleddgikt (JIA) har denne tilstanden, men frekvensen varierer noe med geografisk område. I de fleste tilfeller, oppstår det første symptomet rundt 6 års alder. Siden en stor andel av barna (opp til 85 %) av de med juvenil SpA-ERA er bærere av den genetiske markøren HLA-B27, avhenger forekomsten av juvenil SpA-ERA og SpA hos voksne med hyppigheten av denne markøren i den generelle befolkningen.

1.4 Hva er årsaken til sykdommen?

Årsaken til juvenil SpA-ERA er ukjent. Likevel sees en genetisk predisposisjon, som hos de fleste pasienter er knyttet til HLA-B27 og noen andre gener. Man tror at HLA-B27 molekylet som er forbundet med sykdommen ikke bygges opp på riktig måte og kan utløse sykdommen (gjennom påvirkning av immunsystemet). Ca. 99 % av befolkningen som har denne genetiske markøren har ikke sykdommen, og det er viktig å understreke at HLA-B27 ikke er årsak til sykdommen, men en disponerende faktor.

1.5 Er sykdommen arvelig?

HLA-B27 og andre gener virker disponerende for å få sykdommen juvenil SpA-ERA. I tillegg vet vi at opp til 20 % av pasientene med sykdommen har nære slektninger med samme sykdom. Derfor sees opphopning av sykdommen i familier, selv om vi ikke kan kalle sykdommen arvelig. Sykdommen rammer bare ca. 1 % av de som er HLA-B27 positive. Med andre ord, vil ca. 99 % av de som har denne

genetiske markøren aldri få sykdommen. I tillegg varierer den genetiske predisposisjonen mellom etniske grupper.

1.6 Kan sykdommen forebygges?

Siden årsaken til sykdommen er ukjent, kan den ikke forebygges. Det er ikke nødvendig å teste søsken eller andre slektninger for HLA-B27, hvis de ikke har symptomer på juvenil SpA-ERA.

1.7 Er sykdommen smittsom?

Juvenil SpA-ERA er ikke smittsom, selv ikke i de tilfellene der sykdommen utløses av en infeksjon. Selv om flere smittes samtidig av en bakterie, f.eks. en trambakterie, vil bare et fåtall utvikle Juvenil SpA-ERA.

1.8 Hva er de viktigste symptomene

Juvenil SpA-ERA har noen typiske kjennetegn:

Artritt

De vanligste symptomene vil p.g.a. leddbetennelsen (artritten) inkludere leddsmerte og hevelse i tillegg til nedsatt bevegelighet av leddene som rammes.

Mange av barna får fåleddsartritt i beina. Fåleddsartritt (oligoartikulær JIA) betyr at 4 eller færre ledd er involvert. Pasienter som får et mer kronisk forløp (aktiv sykdom over lang tid), kan utvikle mangeleddsartritt (polyartikulær JIA), som betyr at 5 eller flere ledd er involvert. Knær, ankler, fotrot og hofter rammes hyppigst. Mindre hyppig er involvering av tær.

Noen barn får artritt i ledd i armene, mest vanlig i skuldrene.

Entesitt

Entesitt, betennelse i "entesene" (stedet der sener eller ligamenter fester seg til bein), er det nest hyppigste tegnet på sykdom hos barn med juvenil SpA-ERA. Vanligst sees dette i hælen, i foten og rundt kneskålen. De vanligste symptomene på dette er smerter i hæl, og smerter og hevelse i foten og rundt kneskålen. Kronisk entesitt kan føre til overvekst av bein (i hælen kalles dette hælspore), og kan gi

hælsmerter.

Sakroileitt

Sakroileitt er betennelse i iliosakralledd (bekkenledd). Dette sees sjelden i barnealder, men kan komme 5-10 år etter sykdommen debuterer.

De vanligste symptomene er smerter i "setet", vekselvis på høyre og venstre side.

Ryggsmerter; spondylitt

Det er uvanlig at ryggøylen rammes i starten av sykdommen (når den debuterer), men man kan hos noen barn se det senere i forløpet. De vanligste symptomene inkluderer nattlig ryggsmerte, morgenstivhet og nedsatt bevegelighet i ryggen. Man kan også oppleve smerter i nakken, men sjeldnere i brystkassen. Sykdommen kan gi overvekst av bein og brodannelse på ryggvirvlene mange år etter sykdommen debuterer, dette sees derfor nesten aldri hos barn.

Øyeinvolvering

Akutt fremre uveitt (regnbuehinnebetennelse) er en betennelse av regnbuehinnen i øyet. Dette sees hos opp til 1/3 av pasientene en eller flere ganger i løpet av sykdommen. Symptomene er smerter i øyet, rødhet og tåkesyn i noen uker. Det rammer vanligvis ett øye av gangen, men man kan se tilbakevendende anfall. Det er svært viktig å ta raskt kontakt med øyelege. Denne akutte typen regnbuehinnebetennelse er annerledes enn den kroniske regnbuehinnebetennelsen, som ofte sees hos jenter med fåleddsartritt (oligoartikulær JIA) og positiv ANA.

Hudinvolvering

Et lite antall barn med juvenil SpA-ERA har eller kan utvikle psoriasis. Hvis det skjer, klassifiseres de ikke lengre som ERA, men psoriasis artritt. Psoriasis er en kronisk hudsykdom som gir flekker med skjelldannelse på huden, spesielt på albuer og knær. Hudsykdommen kan starte opptil flere år før leddsykdommen, men kan også komme flere år etter leddsykdommen.

Tarminvolvering

Noen barn med kronisk betennelse i tarmen, som Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, kan utvikle SpA. Hos noen barn gir ikke denne

tarmbetennelsen symptomer, mens leddplagene kan være mer plagsomme og trenge målrettet behandling.

1.9 Arter sykdommen seg likt hos alle barn?

Symptomene er svært varierende. Noen barn har en mild og kortvarig sykdom, mens andre kan utvikle en alvorlig, langvarig og funksjonshemmende tilstand. Således kan mange barn få betennelse f.eks. i kun ett kne i noen uker og aldri få tilbakefall eller tilleggssymptomer, mens andre kan utvikle vedvarende sykdom som involverer mange ledd, enteser, ryggstøtten og bekkenledd.

1.10 Er sykdommen forskjellig fra sykdommen hos voksne?

De første symptomene på juvenil SpA-ERA er ulik fra de som får SpA som voksne, men det meste av det vi vet om de ulike tilstandene tyder på at de er varianter av samme sykdom. Leddbetennelse i armer eller bein er vanligere hos de som får sykdommen i barnealder, i motsetning til mer hyppig involvering av rygg- og bekkenledd hos voksne. Sykdommen er ofte alvorligere hos barn enn hos voksne.

2. DIAGNOSE OG BEHANDLING

2.1 Hvordan stilles diagnosen?

Legene kan stille diagnosen juvenil SpA-ERA hvis symptomene begynner før fylte 16 år, leddbetennelsen varer i mer enn 6 uker og symptomene passer inn i det kliniske mønsteret beskrevet ovenfor (se definisjon og symptomer). For å bestemme undergruppen av SpA-ERA (dvs. ankyloserende spondylitt, reaktiv artritt, etc.), ser man på kjennetegn som f.eks. spesifikke symptomer og funn samt svar på røntgenundersøkelser. Pasientene bør behandles og følges av en barnerevmatolog med erfaring i å behandle barn og ungdom med revmatisk sykdom.

2.2 Hva betyr testene?

En positiv HLA-B27 test er nyttig for å stille diagnosen juvenil SpA-ERA, men det er veldig viktig å vite at mindre enn 1 % av personer med

denne markøren utvikler sykdommen, og at utbredelsen av HLA-B27 i den generelle befolkningen kan være så høy som 12 %, avhengig av hvilket område av verden det dreier seg om. Det er også viktig å merke seg at de fleste barn og unge er fysisk aktive og driver en eller annen form for idrett som kan føre til skader. Disse kan gi plager som ligner på de første symptomene på diagnosen juvenil SpA-ERA. Det er derfor ikke nok med positiv HLA-B27, barnet må også ha typiske symptomer og tegn som passer med juvenil SpA-ERA.

Blodprøver som senkning (SR) eller "hurtigsenkning" (CRP) gir informasjon om generell betennelse i kroppen, og er dermed indirekte mål på sykdoms- aktivitet. Likevel er symptomer viktigere enn svar på blodprøver. Blodprøver brukes også til å overvåke mulige bivirkninger knyttet til medikamentell behandling (blodceller, lever- og nyrefunksjon).

Røntgenundersøkelser kan være nyttig for å følge sykdomsutviklingen og vurdere eventuelle leddskader forårsaket av sykdommen. Imidlertid er verdien av røntgenundersøkelser begrenset hos barn med SpA-ERA. Siden røntgenfunn kan være normale hos de fleste barn med sykdommen, er ultralyd og / eller magnetisk resonans (MR) av ledd og enteser nødvendig for å avdekke tidlige tegn på sykdommen. Ved MR kan man påvise betennelse i bekkenledd (iliosacralledd) og/eller ryggsøylen uten bruk av stråling. Ultralyd av ledd er viktig for å kartlegge forekomsten og alvorlighetsgraden av en leddbetennelse og entesitt i armer eller bein.

2.3 Kan sykdommen behandles/kureres?

Siden vi ikke vet årsaken til sykdommen, er det dessverre fortsatt ingen behandling som kan helbrede SpA-ERA. Imidlertid er behandlingen som brukes i dag svært nyttig for både å få kontroll på sykdomsaktiviteten og sannsynligvis også for å unngå varige skader i ledd, enteser og rygg.

2.4 Hva er behandlingen?

Behandlingen er i hovedsak basert på bruk av medisiner og trening/ fysioterapi, der målet er å bevare leddfunksjon og bidra til å forebygge feilstillinger og varige skader på ledd.

Betennelsesdempende midler som ikke inneholder kortison

(NSAIDs)

Disse stoffene virker symptomatisk betennelsesdempende og febernedsettende. Symptomatisk betyr at de kan ta kontroll på symptomer som kommer p.g.a. betennelse, som hevelse, smerter og stivhet. De mest brukte NSAIDs hos barn er naproksen, diklofenak og ibuprofen. De tolereres vanligvis godt, men kan gi mageubehag (likevel sjeldnere hos barn enn hos voksne). En kombinasjon av ulike NSAIDs anbefales ikke, men det kan bli nødvendig å skifte fra ett NSAID til et annet, hvis effekten er dårlig eller bivirkninger oppstår.

Kortikosteroider

Disse medisinene brukes for kortvarig behandling av pasienter med mer alvorlige symptomer. Ved akutt regnbuehinnebetennelse, brukes de som øyedråper. I mer alvorlige tilfeller kan det være nødvendig med innsprøytning av kortikosteroider i øyehulen, brukt som tabletter eller intravenøst. Selv om kortikosteroider kan brukes mot leddbetennelse og entesitt, er det begrenset med studier om effekt og sikkerhet hos barn med SpA-ERA.

Andre behandlinger (sykdomsmodifiserende legemidler)

Sulfasalazin

Medisinen brukes hos barn med leddbetennelse og/eller entesitt som vedvarer til tross for adekvat behandling med NSAIDs og/eller leddinjeksjoner. Sulfasalazin kan gis sammen med NSAIDs-behandling, og virkning sees først etter flere uker eller måneder med behandling. Likevel er det begrenset dokumentasjon vedrørende effekt av sulfasalazin ved juvenil SpA-ERA. Selv om andre medikamenter, som metotreksat, leflunomid eller antimalaria-medikamenter, også brukes mye ved juvenil SpA-ERA, er det foreløpig ingen klare bevis for at medisinene er effektive for behandling av sykdommen.

Biologiske medisiner

Anti-TNF medikamenter anbefales i tidlige stadier av sykdommen, da de har betydelig effekt på betennesssymptomene. Det finnes studier på effekt og sikkerhet av disse stoffene som støtter bruken hos pasienter med alvorlig juvenil SpA-ERA. I Norge er adalimumab godkjent ved ERA hos barn etter fylte 6 år og etanercept godkjent ved ERA og psoriasisartritt etter fylte 12 år.

Leddineksjoner

Leddineksjoner brukes når ett eller svært få ledd er involvert, og når det er fare for utvikling av feilstillinger i leddet. Generelt injiseres langtidsvirkende kortikosteroider. Hos de minste barna brukes bedøvelse når man utfører denne prosedyren.

Ortopedisk kirurgi

Ved alvorlige leddskader, særlig i hoften, kan det være aktuelt å sette inn protese. Takket være bedre medisiner, er behovet for ortopedisk kirurgi avtagende.

Fysioterapi

Fysioterapi er en viktig del av behandlingen. Det må startes tidlig, og bør utføres rutinemessig for å opprettholde god bevegelse, vedlikeholde/utvikle muskulatur, og for å forhindre, begrense eller korrigere feilstillinger i ledd. Hvis rygg og brystkasse er tydelig rammet, bør det gis øvelser for å vedlikeholde bevegelse av rygg- og pustemuskulatur.

2.5 Hva er bivirkningene av medikamentell behandling?

Legemidler som brukes i behandlingen av juvenil SpA-ERA tolereres vanligvis godt.

Mageubehag er den vanligste bivirkningen av NSAIDs, men er mindre vanlig hos barn enn hos voksne. Plagen bedres ofte hvis NSAIDs tas sammen med mat. NSAIDs kan føre til en økning i blodnivået av enkelte leverenzymmer, (spesielt hvis aspirin brukes).

Sulfasalazin er rimelig godt tolerert; de hyppigste bivirkningene er mageproblemer, forhøyede leverenzymmer, lavt antall hvite blodceller og hudreaksjoner. Gjentatte blodprøver er nødvendig for å overvåke mulige bivirkninger.

Langvarig bruk av høye doser kortikosteroider er forbundet med moderat til alvorlige bivirkninger, inkludert veksthemming og beinskjørhet (osteoporose). Kortikosteroider i høye doser kan føre til en markant økning av appetitten, noe som igjen kan føre til overvekt. Det er derfor viktig med veiledning om mat som gir metthetsfølelse uten å øke kaloriinntaket.

Behandling med biologiske midler (TNF-hemmere) kan være forbundet med en høyere frekvens av infeksjoner. Forebyggende screening for

(latent) tuberkulose er nødvendig før oppstart. Per idag er det ingen sikre holdepunkter for en høyere frekvens av kreftsykdom ved bruk av legemidlene (med unntak av noen former for hudkreft hos voksne).

2. 6 Hvor lenge bør behandlingen vare?

Symptomatisk behandling skal vare så lenge som symptomer og sykdomsaktivitet vedvarer. Det er vanskelig å forutsi varighet av sykdommen. Hos noen pasienter virker NSAIDs veldig godt på symptomene. Hos disse pasientene behøver ikke behandlingen vare lenge, hos noen kanskje ikke mer enn i noen måneder. Hos andre pasienter med et mer langvarig eller aggressivt sykdomsforløp, kan det være nødvendig med bruk av sulfasalazin og andre typer medikamenter i noen år. Man kan vurdere å slutte helt med medisiner, hvis sykdommen har vært helt i ro i lang tid samtidig med behandling.

2.7 Hva med ukonvensjonell/komplementær behandling?

Det er mye å velge mellom når det gjelder alternativ eller komplementær behandling (alternativ behandling som gis i tillegg til "skolemedisin"), og dette kan skape forvirring for pasienter og deres familier. Det er viktig å vurdere nøye mulige fordeler og ulemper ved å prøve disse ulike behandlingsformene. Det er lite bevis for at de virker, og behandlingene kan være tidkrevende, dyre og en belastning for barnet. Noen behandlingsformer kan i tillegg påvirke effekten av legemidler. Vurderer man å prøve komplementære eller alternative behandlingsformer, anbefales det å diskutere dette med behandlende lege. De fleste leger har ikke noe imot at man prøver andre behandlingsformer, forutsatt at man samtidig følger medisinske råd. Det er viktig ikke å slutte med foreskrevne medisiner. Har man behov for medisiner for å holde sykdommen under kontroll, kan det være farlig å slutte med dem. Vi anbefaler at man diskuterer tanker om den medisinske behandlingen med barnets lege.

2.8 Hvor lenge vil sykdommen vare? Hva er forventet prognose?

Sykdomsforløpet kan være forskjellig fra en pasient til pasient. Hos noen pasienter forsvinner leddbetennelsen raskt med behandling.

Andre veksler mellom perioder der sykdommen ikke er aktiv og tilbakefall, mens atter andre har et kronisk forløp, dvs. aktiv sykdom i lang tid. Hos de aller fleste pasientene er symptomene begrenset til artritt og entesitt i armer eller bein i begynnelsen av sykdommen. Etter hvert, hvis sykdommen utvikler seg, kan noen barn og unge bli rammet i iliosacralledd (bekkenledd) og ledd i ryggspylen. Pasienter som både har vedvarende artritt/entesitt og symptomer fra bekken og rygg, har en høyere risiko for å utvikle leddskader i voksen alder. Likevel er det ved begynnelsen av sykdommen umulig å forutsi hvordan det kommer til å gå på lang sikt. Riktig behandling kan påvirke forløpet og utviklingen av sykdommen.

3. HVERDAGSLIVET

3.1 Hvordan kan sykdommen påvirke barnets og familiens hverdagsliv?

Under perioder med aktiv leddbetennelse, vil nesten alle barn oppleve begrensninger i dagliglivet. For å leve best mulig med vanskelighetene knyttet til sykdommen, er det svært viktig at foreldrene har en positiv holdning og støtter og oppmuntrer barnet til selvstendighet og fysisk aktivitet. Det kan hjelpe barnet til å bli uavhengig og bidra til bedre mestring av det å leve med sykdommen. Siden beina påvirkes hyppigst, er turgåing og idrett de aktivitetene som oftest begrenses av sykdommen (se under Fysisk aktivitet og idrett). Det er viktig at foreldrene støtter barnet i forhold til fysioterapiøvelser og oppmuntrer dem til å ta medisinene sine. Ved behov bør det barnerevmatologiske tverrfaglige teamet sørge for at familien får tilbud om psykososial støtte.

3.2 På skolen

Det er svært viktig at barnet går på skolen. Enkelte plager kan være en utfordring for deltakelse på skolen på lik linje med jevnaldrende; problemer med å gå, økt tretthet, smerter eller stivhet. Det er viktig at skolen har en forståelse av sykdommen, bl.a. at den svinger mellom gode og dårlige perioder, og at lærerne får informasjon om barnets mulige behov for tilrettelegging. Eksempler på dette kan være tilpasset pult og muligheten til å bevege seg litt i løpet av timen for å unngå

leddstivhet. Kroppsøving og annen fysisk aktivitet er positivt, men det kan være behov for tilrettelegging. Barna bør, så langt det er mulig, delta i gym, men både læreren og barnet bør ta de samme hensynene som er nevnt under Fysisk aktivitet og idrett. Når sykdommen er godt kontrollert, bør ikke barnet ha problemer med å delta i de samme aktivitetene som sine friske jevnaldrende.

Skolen er barnas arbeidsplass; et sted der de lærer å bli selvstendige, skapende og uavhengige mennesker. Foreldre og lærere må gjøre det de kan for å oppmuntre barnet til å følge vanlig skolegang med tanke på senere yrkesliv, men også med tanke på samspillet med jevnaldrende og voksne.

3.3 Fysisk aktivitet og idrett

Fysisk aktivitet er en viktig del av dagliglivet for friske barn. Et av hovedmålene i behandlingen er at barna skal leve et så normalt liv som mulig, og i minst mulig grad oppleve at de er annerledes enn sine jevnaldrende. Derfor anbefaler man at barna deltar i de fysiske aktivitetene de selv ønsker, og at de selv regulerer belastningen i forhold til smerter. Gymlærere og trenere bør være informert om sykdommen og legge til rette for tilpassede aktiviteter og belastning, spesielt for ungdom. Store fysiske belastninger er ikke fordelaktig for et betent ledd eller senefeste, men det er viktigere at barna får være aktive med jevnaldrende enn at de faller utenfor det sosiale fellesskapet p.g.a. sykdommen. Den generelle holdningen er å bidra til mestringfølelse ved å oppmuntre barnet til å være aktivt og selvstendig til tross for begrensningene sykdommen kan medføre. Aktiviteter der leddene utsettes for liten belastning, som for eksempel svømming, sykling, tur i skog og mark, er spesielt bra.

3.4 Hva med kostholdet?

Det fins ikke bevis for at kostholdet kan påvirke sykdommen. Generelt anbefales et balansert, normalt kosthold tilpasset alderen, med nok frukt, grønnsaker og vitaminer. Overspising bør unngås hos pasienter som tar kortikosteroider, fordi disse legemidlene kan øke appetitten.

3.5 Kan klima påvirke sykdomsforløpet?

Det er ingen bevis for at klima kan påvirke sykdommen.

3.6 Kan barnet vaksineres?

Pasienter som behandles med NSAID eller sulfasalazin, kan følge det vanlige vaksinasjonsprogrammet. Pasienter som behandles med høydose kortikosteroider eller biologiske legemidler bør unngå vaksinasjon med levende, svekkede virus (for eksempel røde hunder, meslinger, kuma; MMR vaksinen og vannkoppevaksine). Utsettelse av vaksinasjon kan vurderes. Vaksiner som ikke inneholder levende virus (drepte vaksiner), kan gis til alle uavhengig av behandling. Immundempende medisin kan redusere effekten av en vaksine.

3.7 Hva med seksuell liv, prevensjon og graviditet?

Det er ingen restriksjoner på seksuell aktivitet eller graviditet på grunn av sykdommen. Likevel må pasienter som tar medisiner være klar over mulige skadelige effekter på et foster. Det er viktig å diskutere en eventuell graviditet med behandlingsansvarlig lege. Det er ingen grunn til å unngå å få barn til tross for de genetiske sidene ved sykdommen. Sykdommen er ikke dødelig, og selv om den predisponerende genetiske faktoren kan være arvelig, det er mest sannsynlig at søsken eller barn ikke vil utvikle noen form for juvenil SpA-ERA.

3.8 Vil barnet ha et normalt voksenliv?

Ett av hovedmålene med behandlingen er at barnet skal få et normalt voksenliv, og det kan oppnås i de fleste tilfeller. Behandlingen har bedret seg dramatisk de siste årene. Kombinert bruk av medisiner, trening og fysioterapi, kan hindre leddskader og gi tilnærmet normal funksjon hos de aller fleste av pasientene.