

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER LA CURA DELL'ARTRITE REUMATOIDE.

Introduzione.

Il presente documento va inteso come “raccomandazione” per la corretta applicazione professionale di criteri diagnostici e terapeutici per un’utile gestione di tipo manageriale necessaria al conseguimento di obiettivi di salute. In accordo con la definizione dell’*Institute of Medicine delle L. G.*, esse sono «raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche».

Questo nuovo indirizzo è il punto di partenza per la realizzazione di un sistema che vedrà protagonisti i medici nel prossimo futuro, con l’obiettivo di rendere il sistema sostenibile, accessibile, efficiente e misurabile.

Gruppo Integrato di Lavoro.

Dott. A. Battista, Prof. G. Lapadula, Dott. L. Santoiemma, Dott. I. Aprile, Dott. R. Piazzolla, Dott. G. Bufano, Dott.ssa A. Celano, Dott.ssa E. Lumento, Dott.ssa F. Cannistrà.

Posizionamento della Artrite Reumatoide nella classificazione Italiana dei Reumatismi Infiammatori Articolari dell’adulto.

(Dalla Classificazione della Società Italiana di Reumatologia)

1.1.Artriti croniche primarie dell’adulto

>Artrite reumatoide

1.2 Spondiloartriti – entesoartriti dell’adulto

>Spondilite anchilosante

>Artrite psoriasica

>Spondilo-entesoartriti enteropatiche (Crohn e RCU)

>Artriti reattive

Artrite reumatoide.

L’artrite reumatoide ha una diffusione omogenea nel mondo e tra le razze (prevalenza 0,5/0,7 %) e colpisce i due sessi nella misura di 3:1 per il sesso femminile. In Italia gli studi di prevalenza la valutano circa allo 0,8%, con una età media di esordio a 50-57 anni.

L’AR ha una componente genetica (legame con HLADR4 e maggiore prevalenza nei gemelli omozigoti) sebbene si supponga l’esistenza di un evento scatenante, tuttora non indentificato.

Dati regionali incidenza/prevalenza

I dati regionali di incidenza e prevalenza non sono attualmente disponibili, così come non lo sono a livello nazionale; si può avere un'idea, sia pure grossolana ed imprecisa, delle dimensioni del problema facendo riferimento ad alcuni indicatori surrogati quali il numero dei certificati di esenzione ticket per patologia e i dati relativi al consumo farmaceutico regionale dei farmaci più tipicamente utilizzati in questa patologia.

I dati indicano chiaramente quale è l'impegno attuale del sistema sanitario e come vi sia una tendenza al rapido aumento della richiesta di prestazioni in quest'area diagnostico-terapeutica, dipendente dalla evidente discrepanza dei casi certificati rispetto al numero di pazienti attesi per la nostra regione, che dovrebbe attestarsi sui 20.000 casi complessivi di artrite reumatoide.

Numero Esenti in Regione Puglia per Artrite Reumatoide (codice esenzione 006)

Anno 2007 (data esenzione <= 31.12.2007)

ASL	n. assistiti
Bari	1775
BAT	404
Brindisi	636
Foggia	990
Lecce	1169
Taranto	817
Totale	5791

I trimestre 2008 (data esenzione <= 31.03.2008)

ASL	n. assistiti
Bari	1823
BAT	411
Brindisi	647
Foggia	1005
Lecce	1197
Taranto	832
Totale	5915

CRITERI Classificativi (Classificazione ARA, 1987)

I criteri classificativi per l'artrite reumatoide, definiti dall'American Rheumatism Association (ora American College of Rheumatology) nel 1987, sono universalmente accettati come criteri di estrema utilità per garantire uniformità e comparabilità delle casistiche cliniche utilizzate nei cosiddetti "studi clinici", utilizzati spesso ai fini registrativi.

Occorre sottolineare che questi criteri non sono criteri diagnostici poichè tendono ad individuare pazienti con malattia ben definita, utili ad uno studio clinico, ma spesso con malattia in fase avanzata. La utilizzazione dei criteri classificativi a scopo diagnostico è un errore che porta inevitabilmente a sottovalutare la prevalenza di malattia e a produrre diagnosi ritardate. Non si può assegnare come data di insorgenza della malattia il momento in cui il paziente soddisfa i criteri per una artrite reumatoide definita.

I criteri del 1987 sono:

- a. Rigidità mattutina prolungata (oltre 1 ora);
- b. Artrite in 3 o più sedi articolari;
- c. Artrite delle piccole articolazioni delle mani;
- d. Artrite simmetrica;
- e. Noduli reumatoidi;
- f. Fattore Reumatoide (FR) sierico;
- g. Alterazioni radiologiche (erosioni o porosi iuxta-articolare);

La diagnosi e la terapia dell'AR devono tuttavia essere effettuate il più precocemente possibile perché:

1. La disabilità ed il danno radiologico sono precoci e progressivi (entro i due anni dall'esordio non solo sono già riconoscibili le erosioni articolari, ma il danno funzionale a quest'epoca raggiunge già il 75% del massimo danno possibile).
2. Disabilità e danno articolare procedono in maniera disaccoppiata dai fenomeni infiammatori che caratterizzano le fasi di acuzie della malattia. Può accadere, quindi che pazienti in apparente remissione abbiano comunque una progressione di malattia che conduce a gravi disabilità da danno strutturale delle articolazioni colpite..
3. Un trattamento precoce e adeguato (trattamento intensivo) previene il danno articolare ed aumenta la speranza di vita dei pazienti.

Poiché è ormai accertato che la artrite reumatoide determina una riduzione della speranza di vita , un aumento della morbilità ed una inesorabile evoluzione verso la inabilità della malattia non curata, appare evidente che la qualità della vita di questi pazienti è enormemente peggiorata, incrementando in maniera estremamente significativa i costi sociali dovuti all'assenteismo e/o al cosiddetto "preseenteism", la presenza sul posto di lavoro, volta esclusivamente ad evitare sanzioni economico-disciplinari, di persone ammalate che in realtà non sono in grado di svolgere i compiti loro assegnati.

Affaticabilità, depressione, inabilità lavorativa fanno sì che questa malattia debba essere considerata una vera e propria "emergenza medica".

Un ritardo nella formulazione della diagnosi e nell'inizio di una terapia con DMARDs (Disease Modifiers Anti Rheumatic Drugs, i cosiddetti "farmaci di fondo") condiziona pesantemente l'evoluzione della malattia e dei suoi costi per la società.

Principali ostacoli connessi ad una diagnosi e terapia precoce della AR:

1. Ritardo connesso al paziente (considerazione superficiale dei propri sintomi, non accettazione della malattia o scarsa adesione alla terapia)
2. Ritardo connesso al MMG (ritardo nel riconoscere i sintomi e nell'inviare il paziente dallo specialista)
3. Ritardo connesso allo specialista reumatologo (ritardo nella effettuazione della diagnosi e della terapia; terapia non adeguata)

Ruolo del Medico di Medicina Generale.

All'esordio dell'artrite il malato lamenta dolore e tumefazione articolare. Per questo motivo, nella maggior parte dei casi, si rivolge al proprio Medico di Medicina Generale che ha l'importante compito di sospettare la malattia e di inviare **tempestivamente** il malato allo specialista (in pochi mesi l'artrite diventa irreversibile e le speranze di ottenere una remissione completa possono sfumare). Inoltre è suo compito seguire, di concerto con il reumatologo, il paziente nel tempo al fine di monitorare l'evolversi della malattia e la tossicità dei farmaci utilizzati.

In presenza dei seguenti segni o sintomi (Figura n.1) è fortemente raccomandato l'invio allo specialista reumatologo:

- Tumefazione a carico di tre o più articolazioni, persistente da più di 12 settimane.
- Dolore ai polsi e alle piccole articolazioni delle mani e dei piedi ("SQUEEZE TEST": dolorabilità di metacarpofalangee e/o di metatarsofalangee alla pressione latero-laterale complessiva). (Figura n.2)
- Rigidità al risveglio >di 30' .

In questa fase del percorso diagnostico gli unici farmaci utilizzabili per la sintomatologia sono i FANS mentre è fortemente sconsigliato l'uso di Steroidi prima della definizione diagnostica per evitare di occultare sintomi utili.

Figura n.1

Red Flags per la Diagnosi Precoce dell' Artrite Reumatoide

SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA
 Gianfranco Ferraccioli, Fausto Salaffi, per conto del Comitato Esecutivo S.I.R. per lo sviluppo delle Linee Guida dell' Artrite Reumatoide

Livello di evidenza
III

La presenza dei seguenti segni e sintomi rende opportuno l'invio del paziente allo specialista reumatologo¹



Tumefazione a carico di 3 o più articolazioni, persistente da più di 12 settimane

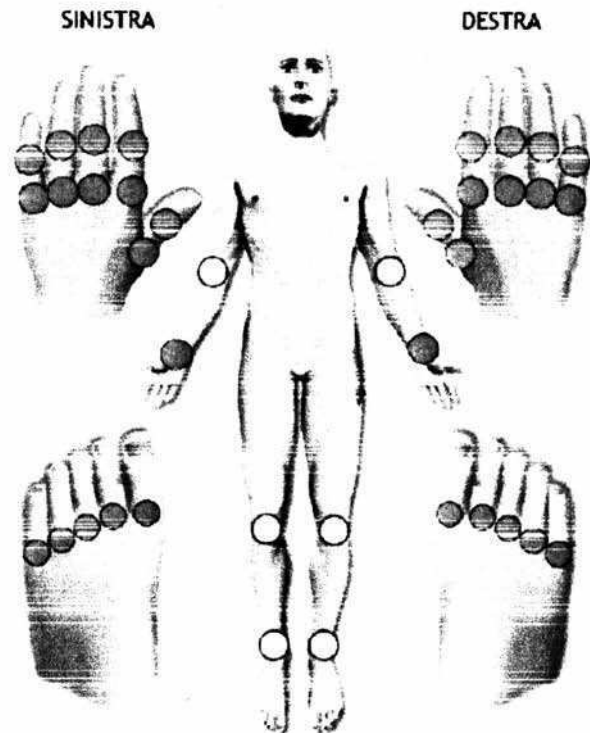


Dolore a livello dei polsi e delle piccole articolazioni di mani e piedi:

- metacarpo-falangee
- interfalangee prossimali
- metatarso-falangee



Rigidità al risveglio superiore a 30 minuti



Livello di evidenza

III

I pazienti affetti da artrite reumatoide precocemente trattati in ambito reumatologico presentano una migliore prognosi a lungo termine, rispetto a quelli trattati in ambito non-specialistico².

III

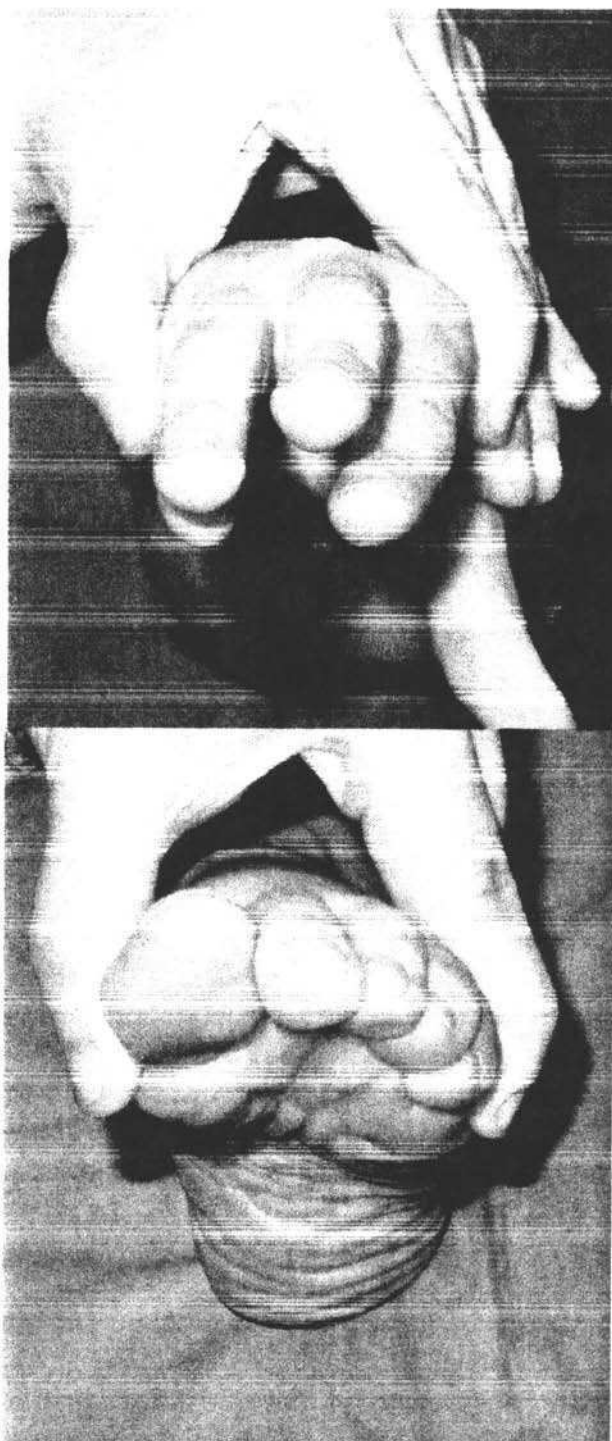
La positività del fattore reumatoide, l'aumento degli indici di ESR e la presenza di alterazioni radiologiche alla radiologia convenzionale erosioni sono associati a una prognosi peggiore³. L'assenza di questi segni all'esordio, tuttavia, non rappresenta criterio di esclusione nella diagnosi, e richiede, comunque, una valutazione in ambito specialistico.

III

Il trattamento con cortisonici non dovrebbe essere iniziato prima di aver posto una diagnosi corretta⁴.

Bibliografia:

1. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;51:230-7.
2. Edwards SV. Morning stiffness: sharpening an old saw? J Rheumatol 1996;23:1015-7.
3. Visser H, Le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A predictor model for persistent erosive arthritis. Arthritis Rheum 2002;45:157-66.
4. van der Heide DFMV. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2003;42:122-32.
5. van der Heide DFMV. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995;34:74-8.
6. Drossaers-Baxker KW, de Buck M, van Zeben D, et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. Arthritis Rheum 1999;42:1654-60.

Figura n.2**"Squeeze test"**

Indagini suggerite:

1.1 VES 1.2 PCR	Valutazione e monitoraggio della infiammazione.
2. Emocromo	Rilievo dell'anemia ipocromica in corso di flogosi; leucopenia e/o leucocitosi. Attenzione: alcune leucosi acute iniziano con una Poliartrite similreumatoide.
3.1 Fattore Reumatoide 3.2 Anticorpi anti proteine citrullinate (II livello di indagini)	Il rilievo di contemporanea presenza di fattore reumatoide e anti-CCP è fortemente indicativo per la diagnosi di artrite reumatoide. La presenza di anticorpi anti-CCP è indicatrice di una forma aggressiva di Artrite Reumatoide.
4. Creatinina	Individuazione di insufficienza renale misconosciuta (nefrotossicità di alcune DMARDs).
5. Anticorpi anti nucleo (ANA)	Le Connettiviti possono iniziare con una Poliartrite.
6. GPT	Una poliartrite può marcare la fase di incubazione di una Epatite virale acuta.
7. HBsAg	L'infezione da virus B può essere una controindicazione all'uso di alcuni farmaci di fondo per l'artrite.
8. Urine	Individuazione nefropatie preesistenti. Microematurie e proteinuria compaiono in corso di connettiviti. Microematuria e proteinuria compaiono in corso di crioglobulinemia mista.
9. Rx mani e piedi comparative e bacino (erosioni articolari)	Erosioni precoci alle piccole articolazione delle mani e dei piedi sono indicative di artrite reumatoide aggressiva. Sacroileite e/o Entesopatie calcifiche sono indicative di spondilo entesoartriti.

Ruolo dello Specialista Reumatologo.

Lo specialista reumatologo definirà, nelle forme di recente insorgenza la tipologia della artrite, distinguendo le forme autolimitantesi da quelle persistenti non erosive e persistenti erosive, secondo i criteri di *Visser* (Figura n.3) , mentre nelle forme stabilizzate (“floride”) adotterà gli usuali schemi di diagnostica differenziale con le altre forme artritiche e inquadrerà la malattia articolare nel particolare “setting” clinico del paziente (presenza di pluripatologia e/o di multiterapia).

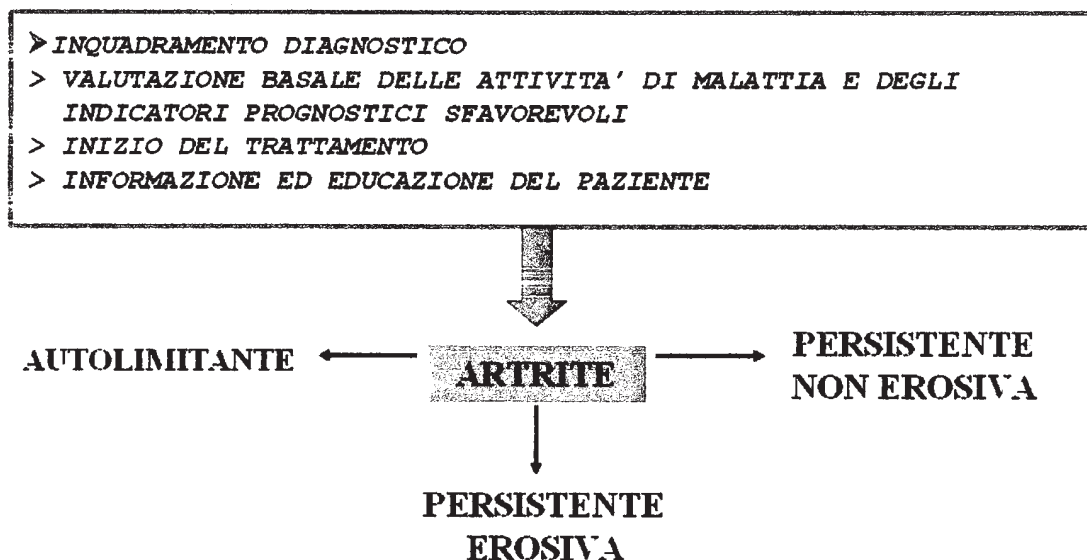
Compito specifico dello specialista sarà poi quello di applicare i criteri clinimetrici più aggiornati per consentire un adeguato follow-up della malattia ed una semplificazione del processo decisionale di scelta dei farmaci e di valutazione degli outcomes .

Si raccomanda che al termine dell’iter diagnostico ed a conclusione dell’inquadramento terapeutico lo specialista reumatologo invii al medico di medicina generale del paziente una sintesi scritta contenente la diagnosi, la terapia ed il follow-up con esami di controllo e la tempistica dei successivi controlli specialistici.

Auspicabile sarebbe la segnalazione di eventuali eventi avversi attesi nell’utilizzo di farmaci noti e l’invio di schede tecniche di farmaci presumibilmente poco noti al MMG.

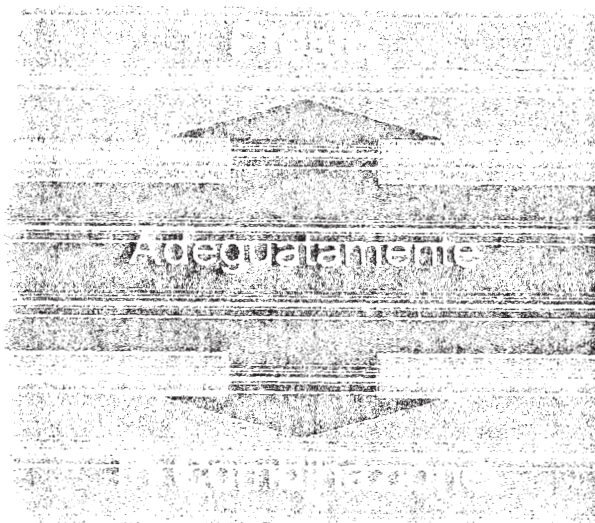
Al fine di un migliore monitoraggio del paziente sarebbe utile creare un canale di comunicazione tra lo specialista ed il medico di medicina generale attraverso numeri telefonici dedicati e/o cellulari e/o e-mail e/o fax.

Figura 3



TERAPIA

L'Artrite Reumatoide deve essere trattata adeguatamente, presto e in combinazione



L'intervento terapeutico precoce consente un migliore controllo della malattia.

- Il "timing" è probabilmente l'elemento più importante, anche se più sottovalutato di un efficace management dell'A.R.
- Il trattamento tempestivo garantisce i migliori risultati clinici.
- La terapia dovrebbe essere utilizzata quanto prima possibile
 - Ogni ritardo può fare una differenza significativa sull'outcome.

La terapia intensiva.

Il concetto che la terapia "intensiva" possa influire profondamente la progressione dell'artrite quando praticata precocemente è supportato dai risultati degli studi TEMPO, PREMIER da una sub-analisi dello studio ATTRACT e TICORA.

In pratica, un controllo stretto della risposta alla terapia e l'uso adeguato di **combinazioni terapeutiche standard** costituiscono l'approccio da preferire per ottenere una remissione clinica della artrite.

Farmaci utilizzati nella Terapia dell'Artrite Reumatoide.

1. FANS

(Possono essere utili in qualsiasi fase della malattia per controllare il dolore).

I FANS sono efficaci nel ridurre sia la flogosi che il dolore, ma non hanno alcun effetto sulla progressione della malattia né sono in grado di prevenire il danno articolare.

Il loro meccanismo d'azione si basa principalmente sulla soppressione della sintesi prostaglandinica mediata dalla inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi (nelle sue isoforme Cox1 e Cox2).

Tra le numerose molecole disponibili la scelta deve essere effettuata in modo personalizzato nel singolo paziente tenendo conto del profilo di efficacia, della sicurezza e del costo.

La tossicità di questi farmaci – correlata al dosaggio ed alla durata della terapia – rappresenta il fattore maggiormente limitante il loro impiego.

2. STEROIDI

(Non vanno impiegati prima della diagnosi appropriata, per evitare di ritardarla).

Utilizzati in terapie combinate (sia con DMARDs che anti-TNF) aggressive, preferenzialmente con posologia "STEP DOWN" ovvero dosi alte iniziali e riduzione graduale successiva in funzione del controllo della malattia. Oggi il cortisone si intende anche come terapia di fondo dell'A.R. in grado di modificare gli outcomes rispetto alla terapia con DMARD's da soli.

3. DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs).

I DMARDs sono farmaci in grado di modificare il decorso naturale della malattia interferendo con i meccanismi patogenetici del danno.

NON sono farmaci sintomatici.

Essi si distinguono in DMARDs tradizionali e Farmaci biologici (denominati anche "Biologic Response Modifiers", BRM)

3.1. DMARDs Tradizionali

DMARD	Dose	Effetti collaterali	Monitoraggio
Sulfasalazina	Via orale 500mg/die, incrementando di 500mg a sett. Fino alla dose massima di 2.3 g/die.	Nausea, Rash, neutropenia, oligospermia (reversibile), alterazione epatica, fotosensibilità, lupus da farmaco.	SGOT, SGPT, ed Emocromo completo al basale, quindi Emocromo ogni 2 sett. E tests epatici mensilmente per i primi 3 mesi, in seguito controlli ogni 3 mese per anno quindi ogni 6 mesi. Controindicato in pazienti con deficit della G6PDH.
Metotrexato	Via orale 7.5mg/sett ed eventuale incremento di 2.5mg ogni 6 sett., fino a 15-20mg/sett. Precauzione in soggetti anziani con insufficienza funzionale renale moderata per ridurre la tossicità utile l'impiego di Ac. Folico 24h dopo ogni somministrazione. Sconsigliata associazione di Cotrimossazolo. Non usare in gravidanza.	Alopecia, Rash, nausea, disturbi gastro intestinali in particolare diarrea, fibrosi epatica, alveolite fibrosante, leucopenia, ulcera orale, nodulosi reumatoide.	Al basale emocromo, azotemia ed elettroliti, SGOT, SGPT, RX torace, sierologia per Epatite B e C. Emocromo ogni settimana per le prime 6 sett. e in seguito mensilmente SGOT, SGPT ogni mese, Azotemia e elettroliti ogni 6-12 mesi (controlli ravvicinati nel sospetto di ridotta funzionalità renale). Sospendere il farmaco in caso di aumento persistente delle transaminasi epatiche (2-3 volte il valore normale) e di ipoalbuminemia. Evitare l'assunzione di alcolici.
Lefunomide	Somministrazione orale. Dose iniziale e di mantenimento con 10-20mg/die.	Diarrea, rash, perdita dei capelli, ipertensione, nausea, incremento di SGOT e SGPT.	SGOT e SGPT, pressione arteriosa prima dell'inizio del trattamento, quindi periodicamente. Emocromo completo al basale, quindi ogni 2 settimane per i primi 6 mesi, in seguito ogni 8 settimane. In presenza di aumento persistente delle transaminasi epatiche, sospendere il farmaco ed attuare le procedure di wash-out.
Idrossiclorochina	Via orale 6.5 mg/Kg/die (400mg al giorno)	Tossicità retinica, rash, nausea, vomito, diarrea, crampi, incubi, psicosi, convulsione, atassia, anemia, aplasia, esacerbazione di porfiria, possibile ripresa di psoriasi.	Visita oculistica al basale. Controllo oculistico ogni 6 12- mesi per monitorare l'eventuale comparsa dei disturbi del visus.
Penicillamina	Via orale 150mg/die per 2 settimane, successivo incremento di 150mg ogni 2 sett. fino a 600mg dopo 2 mesi. Eventuale ulteriore incremento di 150mg al mese, fino alla dose di 900mg dopo 4 mesi.	Rash, nausea, disgeusia, proteinuria, pancitopenia, astenia, pemfigo, lupus da farmaco, febbre.	Al controllo basale: emocromo, azotemia, creatinina, elettroliti ed esame delle urine. Ripetere dopo la 1- 2 settimana, fino al raggiungimento del dosaggio stabile quindi mensilmente. Utile emocromo la settimana successiva l'incremento del farmaco.
Sali d'oro (aurotiomato di sodio)	Test iniziale con 10mg per passare a 50mg/sett. valutare l'intervallo tra le somministrazioni e la posologia del farmaco in base alla risposta clinica fino alla dose max di 1gr.	Rash, ulcere orali, epatite, colite, proteinuria nefrosica, pancitopenia, anemia aplastica, neuriti, raramente encefalite.	Emocromo ed esame delle urine al basale, in seguito dopo ogni somministrazione del farmaco.
Ciclosporina	2.5mg/Kg, salendo ogni mese di 0,5-1mg/Kg sino a 5mg/kg/die compatibilmente con la tollerabilità. Controindicata in pazienti con ipertensione mal controllata.	Iperensione arteriosa, riduzione del filtrato renale, parestesia, tremore, cefalea, ipertricosi, iperplasia gengivale, nausea.	ESGOT, SGPT, azotemia e creatinina ogni 2 sett. fino alla dose di mantenimento. Controllo periodico dei valori pressori degli indici epato-renali e dell'emocromo. Ridurre il dosaggio del 30% per aumenti della creatininemia maggiori del 30% rispetto a i valori basali. Sospendere il farmaco per aumenti della creatininemia maggiori del 50%.
Azatioprina	2mg/Kg (100-150mg/die). Ridurre la dose del 30% in caso di terapia di associazione con Allopurinolo.	Leucopenia, vertigini, vomito, pancreatite, febbre, brividi, mialgie, artralgie, ipotensione, anemia megaloblastica, aplasia eritroide, infezioni (se usata insieme con cortisonici), ulcerazione del faringe.	Emocromo, SGOT, SGPT, amilasi, creatinina al basale. Ripetere ogni 1-2 sett. dopo variazione del dosaggio, quindi ogni 1-3 mesi.

3.2. Farmaci Biologici

3.2.1. Farmaci anti TNF α

3.2.1.1. Infliximab.

Anticorpo monoclonale chimerico (75% umano e 25% murino) somministrabile per via e.v. ad intervalli di 6-8 settimane dopo una prima fase di induzione con somministrazioni più ravvicinate ai tempi 0 - 2 - 6 settimane.

La terapia con Infliximab richiede la contemporanea somministrazione di methotrexate che riduce la produzione di Ab anti-chimera. Agisce sia sul α -TNF solubile che su quello di membrana.

3.2.1.2. Etanercept.

Proteina di fusione composta dalla porzione p75 del recettore solubile per il TNF assemblato al frammento Fc di una immunoglobulina umana IgG1 somministrabile per via sottocutanea 2 volte alla settimana. Agisce sia sul TNF α solubile che sulla Linfotossina (TNF β)

La dose raccomandata è di 25 mg, da somministrare 2 volte a settimana.

Alternativamente 50 mg somministrati 1 volta a settimana hanno dimostrato di essere sicure ed efficaci.

3.2.1.3. Adalimumab.

Indistinguibile per struttura e per funzionalità dalle immunoglobuline umane (IgG1), l'adalimumab agisce bloccando l'interazione tra il TNF-alpha ed i suoi recettori specifici di superficie p55 e p75.

La dose standard del farmaco è di 40 mg/2 settimane per via sottocutanea, in monoterapia o in combinazione con methotrexate o altri DMARDs.

Alcuni pazienti che in monoterapia mostrano una riduzione nella risposta possono beneficiare di un aumento temporaneo della dose a 40 mg ogni settimana.

Numerosi studi clinici controllati vs placebo hanno dimostrato che la somministrazione di questi farmaci in monoterapia o in associazione con methotrexate migliorano i segni e i sintomi di malattia, agiscono rapidamente ed in maniera prolungata, migliorano la funzione fisica, la qualità della vita e rallentano significativamente la progressione del danno anatomico.

Relativamente ai possibili effetti indesiderati una sorveglianza particolarmente attenta andrà istituita nei confronti dell'insorgenza di processi infettivi.

3.2.2. Altri farmaci biologici

3.2.2.1. L'attuale collocazione di **Anakinra** (antagonista ricombinante umano del recettore per l'IL-1) nel trattamento della artrite reumatoide in fase precoce non è ancora stata definita. Alcuni trial clinici ne hanno documentato l'efficacia sia nei confronti della riduzione della progressione radiologica che nei confronti della attività di malattia.

3.2.2.2. Rituximab.

Anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica

In associazione a *Metotressato* è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Un ciclo terapeutico consiste di due infusioni e.v. da 1000 mg ciascuna. Il dosaggio raccomandato di farmaco è di 1000 mg per infusione e.v., seguita da una seconda infusione e.v. di 1000 mg due settimane dopo.

3.2.2.3. Abatacept

Proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante.

In combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide

Strategie terapeutiche.

La strategia terapeutica per l'AR è sostanzialmente basata sul concetto che una AR iniziale non è meno grave di una forma già evoluta.

Per prevenire l'ineludibile invalidità di questa malattia progressiva è necessario iniziare un trattamento di fondo fino alla comparsa dei primi sintomi, possibilmente con una terapia combinata includendovi anche i cortisonici ove necessario per ottenere una rapida remissione della malattia valutata con i moderni metodi clinimetrici (DAS, DAS28).

E' di estrema importanza un trattamento intensivo e personalizzato che si avvale di frequenti controlli clinici (così detto "trattamento intensivo").

Ottenuta la remissione, nel follow-up successivo va previsto un controllo trimestrale per una eventuale modifica della strategia terapeutica.

Tabella 1

Raccomandazioni per l'uso dei Biologici nel trattamento dell'Artrite Reumatoide.

Punti specifici approvati dalla SIR:

1. Sono eligibili per il trattamento con farmaci biologici i pazienti con AR attiva (DAS>3.7 o DAS 28 > 5.1) dopo un fallimento di un tentativo a dosi adeguate con un altro DMARD, incluso il Metotrexate (almeno 15 mg per settimana per almeno 12 settimane).
2. Sulla base dei più importanti studi clinici controllati la valutazione della risposta clinica deve essere fatta a 12 settimane; il mantenimento della risposta clinica dovrebbe essere valutato successivamente ogni 3 mesi.
3. La mancata risposta ad un farmaco anti-TNF a non preclude la risposta ad un altro farmaco biologico con diverso meccanismo d'azione.
4. Un aumento della suscettibilità alla tubercolosi o la riattivazione di una tubercolosi latente deve essere considerata come una caratteristica di classe dei farmaci anti-TNF.
5. La terapia con farmaci anti-TNF appare sicura nei pazienti con infezione cronica da HCV candidati al trattamento con questi biologici per la coesistenza di una poliartrite cronica.
6. I pazienti con AR trattati con farmaci biologici anti-TNF mostrano un'augmentata incidenza di linfomi non-Hodgkin rispetto alla popolazione generale; tuttavia va considerato che l'AR grave e attiva (usualmente trattata con i farmaci biologici) costituisce di per se un fattore predisponente per i linfomi non-Hodgkin
7. Il trattamento con i farmaci biologici sembra essere associato ad un aumentato rischio di un aggravamento dello scompenso cardiaco con rischio di morte specialmente nei pazienti con classe NYHA III-IV. Va segnalato tuttavia che il trattamento con farmaci anti-TNF a in pazienti non cardiopatici sembra ridurre i rischi di scompenso incidente durante la terapia continuativa.
8. Durante il trattamento con farmaci anti-TNF aumenta l'incidenza di ANA e Anti-DNA, tuttavia non vi è evidenza di un aumentato rischio di sviluppare un Lupus farmaco indotto.

La strategia terapeutica deve basarsi sull'accurata valutazione degli Indicatori Prognostici attualmente disponibili e rivelatisi maggiormente predittivi nei confronti dell'evoluitività della malattia.

Nel caso di **fattori prognostici non severi** si può anche iniziare la terapia con un unico farmaco di fondo (monoterapia) in associazione o non con steroidi a basso dosaggio (<7,5 mg/die in equivalente prednisonico).

Nel caso di **fattori prognostici negativi** (in particolare presenza di erosioni alla valutazione basale) è indicato iniziare una terapia di fondo in combinazione con methotrexate considerato al momento il farmaco di fondo di riferimento.

Alla luce dei dati sino ad ora disponibili il methotrexate e la sulfasalazina sono i farmaci con miglior profilo efficacia/tossicità.

I passaggi successivi prevedono:

- **Controllo preliminare** del rischio di infezioni Tbc con Rx-torace in 2 proiezioni (da ripetersi annualmente) e Test Intradermico alla MANTOUX, utilizzando preferibilmente 10 U.I. di Tubercolina (come da Linee Guida della Società Italiana della Reumatologia).
Nei soggetti artritici con Mantoux di dubbia interpretazione per immunodepressione iatrogena e nei soggetti nei quali la positività della Mantoux possa essere attribuita ad una pregressa vaccinazione con BCG (invece che ad una infezione latente da micobacterium tuberculosis) può essere utile affiancare al classico test intradermico uno dei nuovi test basati sulla produzione in vitro di interferon- γ dopo stimolazione con antigeni specifici (PPD, ESAT-6 e CFP-10), nelle loro varie confezioni commerciali;
- **verifiche trimestrali** degli outcomes (verifica della remissione, miglioramento, stabilizzazione o della eventuale refrattarietà al farmaco), mediante controllo clinico e degli esami bioumorali;
- **adeguamento trimestrale** della terapia (esami bioumorali, visita e piano terapeutico trimestrale) con:
 - inserimento in terapia dei farmaci biologici anti TNF α in caso di fallimento della terapia tradizionale di combinazione (uno dei farmaci deve essere obbligatoriamente il metotrexate)
 - passaggio ad altro TNF α con diverso meccanismo di azione in caso di inefficacia (non è necessario che vi sia un diverso meccanismo d'azione se la sospensione della terapia è dovuta alla comparsa di eventi avversi)
 - passaggio al altro biologico (rituximab, abatacept ovvero anakinra)

**Fattori prognostici
SFAVOREVOLI nell'Artrite
Reumatoide all'esordio:**

- elevato numero di articolazioni dolenti e o tumefatte
- elevati valori della VES e della PCR
- positività del fattore reumatoide
- precoce comparsa di erosioni
- elevati livelli di incapacità funzionale, disabilità (es HAQ)
- avverse condizioni socioeconomiche
- basso grado di scolarità

Valide alternative all'impiego del *methotrexate* sono da ritenersi :

1A) Leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina A,
Sali d'oro per via intramuscolare

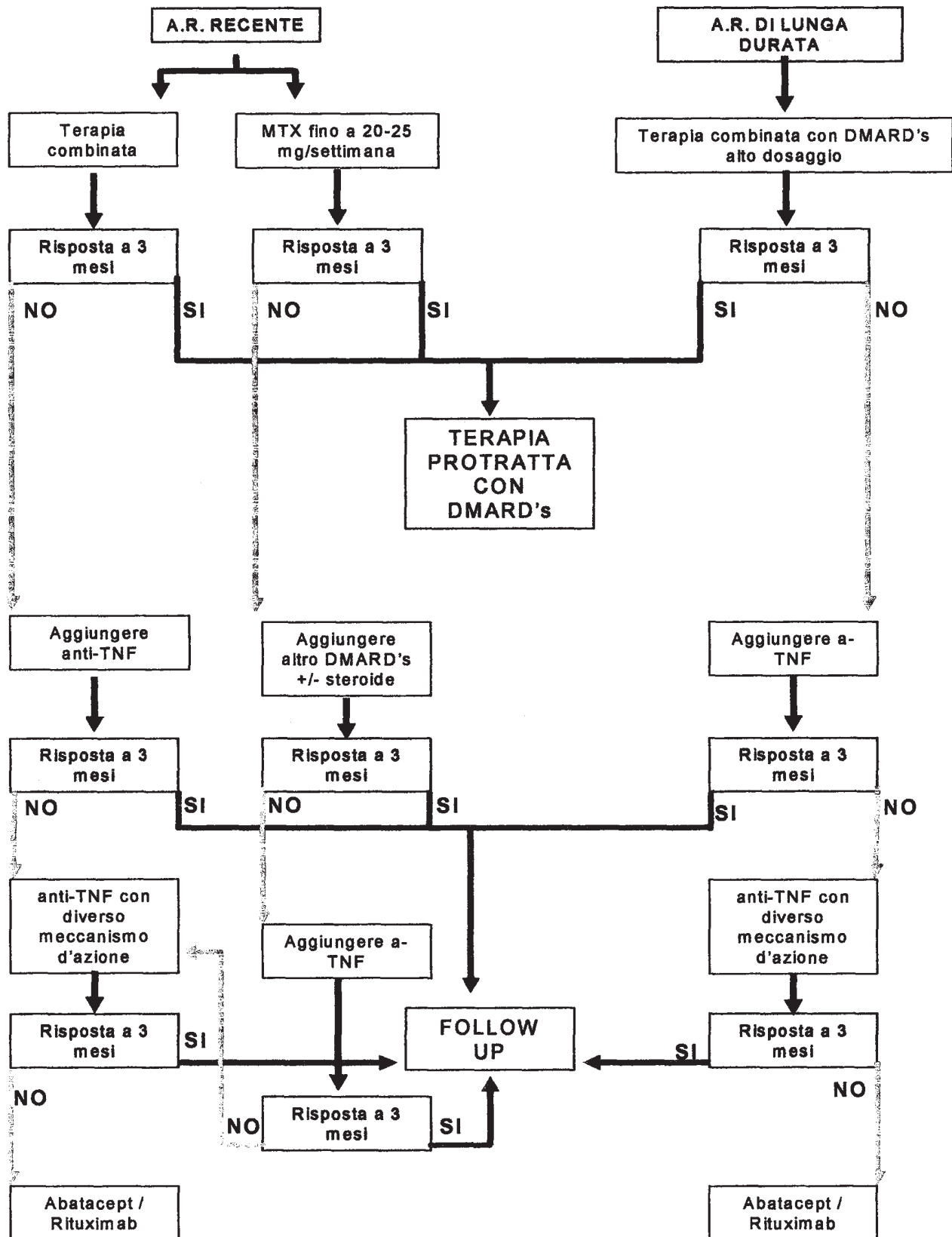
Se dopo 3 mesi non si registra una soddisfacente risposta terapeutica (persistendo indicatori di attività di malattia, ovvero un valore di Disease Activity Score (DAS 44) compreso tra 2.4 e 3.7) è indicato l'incremento del dosaggio del methotrexate (fino a 20 mg set) o il passaggio verso una terapia di combinazione

1B) methotrexate + sulfasalazina + Idrossiclorochina
1B) methotrexate + ciclosporina A
1B) methotrexate + leflunomide

Le associazioni sopra indicate sono ritenute quelle attualmente più utilizzate, per le quali esistono evidenze di maggiore efficacia rispetto alla monoterapia

Algoritmo Terapeutico Artrite Reumatoide.

Da: Smolen et al, Clin Exp Rheumatol. 2003; 21(5):209-211, modificato



Raccomandazioni Farmacoeconomiche

Là dove indicato e secondo scelta del clinico, il *biologico* va scelto considerando il rapporto costo efficacia migliore per riservarsi l'opportunità di contribuire al progetto di **spesa programmata**. Quindi, nel rispetto delle scelte cliniche e del miglior impiego di risorse pubbliche, al fine di poter garantire a tutti i cittadini i trattamenti con farmaci tecnologicamente avanzati se pur ad alto costo, si suggerisce l'utilizzo del prodotto a miglior rapporto costo efficacia.

	Enbrel® (etanercept)	Humira® (adalimumab)	Remicade® (infliximab)	Mabthera® (rituximab)	Orencia® (abatacept)
	Dosaggio/costi:	Dose/costi:	Dose/costi:	Dose/costi:	Dose/costi
	Fissi	Variabili	Variabili	Variabili	Fissi
Costi per anno di terapia	<ul style="list-style-type: none"> Dose: 25mg/2 sett.s.c. Costo paz./anno: 	<ul style="list-style-type: none"> Dose: 40mg/2 sett.s.c. Costo paz./anno: 	<ul style="list-style-type: none"> Dose: 3mg/Kg/8 sett. e.v. Costo paz./anno: 	<ul style="list-style-type: none"> 1 ciclo: 1gr e.v. x 2 Costo paz./anno 	<ul style="list-style-type: none"> Dose: 750mg/ 4 sett. e.v Costo paz./anno
	12.447 €	12.206 €	9.791 €	8.273 €	11.256 €
		<ul style="list-style-type: none"> Dose: 40mg/sett. s.c. Costo paz./anno: 	<ul style="list-style-type: none"> Dose: 7,5mg/Kg/8 sett e.v. Dose: 3mg/Kg/4 sett. e.v Costo paz./anno: 	<ul style="list-style-type: none"> 2 cicli: 1gr e.v. x 2 Costo paz./anno 	<ul style="list-style-type: none"> 3 cicli: 1gr e.v.x 2 Costo paz./anno
		24.413 €	10.582 €	10.547 €	15.820 €

Monitoraggio e controllo

Sarà compito della Commissione Regionale per l'Appropriatezza Prescrittiva, istituita con DGR n. 1226 del 24/08/2005, vigilare sull'effettiva applicazione di tale Percorso Diagnostico Terapeutico evidenziando eventuali criticità prescrittive di cui il medico prescrittore dovrà presentare documentazione motivata a supporto.

Le presenti Linee Guida saranno sottoposte a verifiche annuali da parte della Commissione Appropriatezza Prescrittiva a partire della data di entrata in vigore.

APPENDICE:

1) CENTRI DI TRATTAMENTO DELLE ARTRITI CON FARMACI BIOLOGICI: REQUISITI MINIMI DI ATTIVAZIONE.

Le terapie Biologiche per il trattamento delle patologie reumatiche comprendono, al momento, i principi attivi Etanercept, Abatacept, Infliximab, anakinra, Adalimumab e Mabthera, classificati in fascia H di costo elevato e soggetti a monitoraggio intensivo.

La qualificazione di centro abilitato al trattamento delle artriti con farmaci biologici deve, dunque, prevedere la possibilità di trattamento con ciascuno dei farmaci disponibili e deve risultare adeguato al trattamento dei possibili eventi avversi connessi alle molecole utilizzate e alle modalità di somministrazione (e.v. o s.c.)

Lo Specialista Ambulatoriale può effettuare la prescrizione di tali Principi Attivi solo se supportato da Struttura che abbia a disposizione i requisiti minimi certificati dal Direttore Sanitario.

Nel 2001 il Ministero della Salute ha avviato, su base nazionale, lo studio osservazionale "ANTARES" per il monitoraggio del trattamento dell'Artrite Reumatoide con tali farmaci, conclusosi nel 2004.

Sulla scorta di quanto proposto dalle proprie Aziende Sanitarie, la Regione Puglia aveva provveduto ad individuare alcuni centri abilitati a diagnosi e prescrizione dei farmaci Biologici per l'Artrite Reumatoide costituiti da:

- Strutture Complesse di Reumatologia;
- Strutture Complesse comunque denominate che abbiano al loro interno strutture semplici di Reumatologia formalmente riconosciute;
- Strutture Complesse di Pediatria che comprendano nel loro ambito unità semplici o equivalenti di Reumatologia.

Attualmente, fatta salvo la presenza dei centri autorizzati con la D.G.R. n.20 del 20.01.2009 di modifica alla D.G.R. n.362 del 15/03/2005, rilevata la necessità di articolare sul territorio la prescrizione controllata di tali terapie, al fine di minimizzare i disagi per i pazienti e di ottimizzare l'utilizzo dei suddetti farmaci, si definiscono i seguenti

CRITERI MINIMI DI ATTIVAZIONE

- a) **REQUISITI STRUTTURALI** (conformi alle Normative Nazionali di riferimento del 14.01.1997 e Regolamento Regionale n.3 del 13.01.2005).
 - b) **REQUISITI TECNOLOGICI**
 - Presidi Sanitari
 - pompa infusione;
 - Farmaci
 - antistaminici
 - adrenalina
 - cortisonici
 - farmaci anti H₂.
 - KIT di primo soccorso e carrello per Emergenze fornito di:
 - Materiale per ventilazione (AMBU);
 - Materiale per intubazione;
 - c) **REQUISITI ORGANIZZATIVI**
 - Specialista reumatologo;
 - Infermiere professionale;
 - Servizio di anestesia e rianimazione con personale attivo o reperibile negli orari di ambulatorio ovvero postazione di 118 medicalizzata, nei tempi e nei termini di legge previsti per la reperibilità ospedaliera
- 2) In accordo con le raccomandazioni Europee (EULAR recommendations, 2007) trattamenti non farmacologici come l'Idroterapia, la Terapia Occupazionale e gli Esercizi Dinamici possono essere utilizzati come trattamento aggiuntivo alla Terapia Farmacologica.
- 3) Si raccomanda l'individuazione da parte della Regione e la divulgazione presso i MMG e i CUP dei centri di Assistenza reumatologica sia ospedalieri che territoriali.

- 4) Si raccomanda di incentivare la realizzazione di corsi Formativi Aziendali, con accredito ECM presso il Ministero.

OBIETTIVO dei corsi:

- a) elevare la sensibilità diagnostica nel set di Cure Primarie nei confronti della patologia infiammatoria cronica articolare;
- b) elevare il livello di appropriatezza d'uso delle risorse terapeutiche disponibili, con particolare riguardo alla gestione dei farmaci biologici, nella specialistica reumatologica;
- c) apprendimento, condivisione ed implementazione di linee guida a sviluppo regionale sul management diagnostico-terapeutico delle più frequenti patologie infiammatorie croniche articolari.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Annual ACR scientific meeting 2004
- Visser et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2002; 46: 357-365
- Boers M et al, Lancet. 1997; 350: 309-318
- Breedveld et al, Ann Rheum Dis 2004; 63: 149-155
- Breedveld et al, Arthritis & Rheum 2006; 54: 26-37
- Choi et al, Lancet 2002 ; 359: 1173-1177
- Chan et al, Arthritis Rheum. 1994 ; 37: 814-20
- Combe et al, Ann Rheum. Dis. 2006 Jan; Epub ahead of print
- Dennis et al, J Rheumatol 2005; 32: 6
- Emery P. e al, Ann. Rheum. Dis. 2002; 61: 290-7
- Fuchs HA et al, J. Rheumatol. 1989 ; 16 : 585-91
- Grigor C. et al, Lancet 2004 ; 364: 263-69
- Kirwan J. J Rheumatol. 1999 ; 26: 720-725
- Klareskog L. Lancet 2004 ; 363: 675-81
- Krause et al, Arthritis Rheum 2000; 43: 14-21
- Kremer JM, Arthritis Rheum. 1994; 37: 316-28
- Lindqvist E e al, Ann Rheum. Dis. 2003, 61: 611-6
- McQueen et al, Ann.Rheum.Dis. 1998; 57 : 350-356
- Nell VP et al., Rheumatology 2004; 43: 906-14
- O'Dell, J. R.Arthritis Rheum. 2002; 46: 283-285
- Puolakka e al, Arthritis Rheum 2004; 50: 55-62
- Van der Heijde DMFM. Br J Rheumatol 1995; 34: 74-78
- Wolfe F et al. Arthritis Rheum 1994; 37: 481-484
- Wolfe F, Hawley DJ. J Rheumatol 1998; 25: 2108-2117