



Percorso Diagnostico-Terapeutico (PDT) condiviso tra ASL e AO per l'uso appropriato dei farmaci per il trattamento dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR)

(Validato dal Comitato Aziendale della Medicina Generale del 22/07/2009)

PREMESSA

Gli obiettivi 2009 dei Direttori Generali delle ASL e delle Aziende Ospedaliere prevedono la promozione di percorsi diagnostico terapeutico (PDT) condivisi tra ASL e A.O. per uso appropriato di farmaci in patologie croniche ad alto costo.

Al fine di favorire omogeneità di comportamento, da parte dei Centri/Ambulatori strutturati di reumatologia della provincia di Brescia, si propone l'adozione del presente documento, redatto, secondo le indicazioni del Gruppo di Approfondimento Tecnico per la Reumatologia della Regione Lombardia (GAT), dal tavolo tecnico di consenso convocato nella seduta del 15 giugno c.a. e composto da :

- ≡ **Gruppo di lavoro coordinato dall'ASL di Brescia – Dipartimento Cure Primarie:** Dr. Fulvio Lonati - Medico di Sanità pubblica, Dr.ssa Maria Piera Bertoni e Dr. Pietro Aronica - Farmacisti.

- ≡ **Specialisti Reumatologi referenti delle Strutture di Ricovero e Cura Pubbliche e Private Accreditate:**
Dr. Roberto Gorla, A.O. Spedali Civili di Brescia;
Dr. Paolo Prandini, A.O. Desenzano;
Dr. Enrico Radaeli, Istituto Clinico Città di Brescia,

- ≡ **Farmacisti referenti delle Strutture di Ricovero e Cura Pubbliche e Private Accreditate:**
Dr. Giuliano Loardi, A.O. Spedali Civili di Brescia.

Il documento condiviso e licenziato nella seduta del tavolo tecnico del 15 giugno 2009 verrà trasmesso con nota formale alle Direzioni Sanitarie delle Strutture interessate nonché divulgato ai Medici di medicina generale tramite il consueto canale del notiziario assistenza primaria pubblicazione sul portale ASL e mailing list.

CONTENUTI

La parte iniziale del PDT (**Allegati 1-8**) è estratta dal documento condiviso dai Centri di Reumatologia della Regione Lombardia su indicazione del Gruppo di Approfondimento Tecnico per la Reumatologia della Regione Lombardia (GAT). Vengono sintetizzate, con riferimenti bibliografici, le principali evidenze sull'impatto dell'Artrite Reumatoide (AR) sulla salute del paziente:

Negli **Allegati 9 e 10** sono contenute nr. 2 schede di approfondimento sui farmaci impiegati nell'AR.

ALLEGATO 1: Malattie reumatiche infiammatorie croniche;

ALLEGATO 2: Viene indicato, soprattutto per la fase di esordio della malattia, un percorso integrato Reumatologo/Medico di Medicina Generale, finalizzato alla diagnosi precoce e alla individuazione delle forme più aggressive;

ALLEGATO 3: Vengono indicati i segnali d'allarme per l'invio precoce al Reumatologo;

ALLEGATO 4: Vengono considerate le principali patologie che rientrano nella diagnosi differenziale dell'AR;

ALLEGATO 5: Vengono elencati gli accertamenti laboratoristico-strumentali di primo e di secondo livello per la diagnosi e la definizione di aggressività di malattia;

ALLEGATO 6: Vengono elencati i parametri clinimetrici per la valutazione del paziente e della risposta alla terapia ;

ALLEGATO 7: Viene indicato un percorso terapeutico che tenga conto della necessità di una terapia aggressiva, finalizzata alla induzione e consolidamento della remissione, nel rispetto di criteri di efficacia, economicità ed evidence based ;

ALLEGATO 8: Vengono elencati i farmaci impiegati per la terapia dell'AR .

Negli **ALLEGATI 9 e 10** sono contenute nr. 2 schede di approfondimento sui farmaci impiegati nell'AR.

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO DELL'ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO

La Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria ad eziologia non definita, caratterizzata da una artrite simmetrica erosiva e, talora, da coinvolgimento extra-articolare. E' caratterizzata da un decorso cronico, con evoluzione non prevedibile, che, in molti soggetti conduce ad una progressiva distruzione delle articolazioni, con deformità e perdita della normale funzione, ad invalidità ed anche ad una riduzione della aspettativa di vita (rif. Bibliograf. Da 1 a 4)

L'artrite reumatoide (AR) può indurre, in un elevato numero di casi, distruzione articolare progressiva. Il danno anatomico articolare, rilevabile radiograficamente, si instaura precocemente, fin dall'esordio (rif. Bibliograf. Da 5 a 9).

L'artrite reumatoide (AR) può indurre riduzione dell'aspettativa di vita. La terapia precoce aggressiva con farmaci anti-reumatici convenzionali (DMARDs) può ripristinare una normale aspettativa di vita (rif. Bibliograf. Da 10 a 11).

I costi dell'AR sono proporzionali al grado di disabilità (rif. Bibliograf. Da 12 a 16).

La terapia precoce con DMARDs può rallentare l'evoluzione del danno anatomico articolare.

La terapia precoce con DMARDs può rallentare la disabilità (rif. Bibliograf. 17).

La remissione rappresenta l'obiettivo fondamentale della terapia (rif. Bibliograf. 18).

La diagnosi precoce è fondamentale per una terapia precoce. Il paziente deve giungere allo specialista all'esordio di malattia (Flow-chart) (rif. Bibliograf. 19).

La diagnosi precoce di AR non è facile e i criteri diagnostici convenzionali sono poco sensibili e specifici. Il reumatologo ha la necessaria competenza (rif. Bibliograf. Da 20 a 21).

ALLEGATO 1

MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE CRONICHE

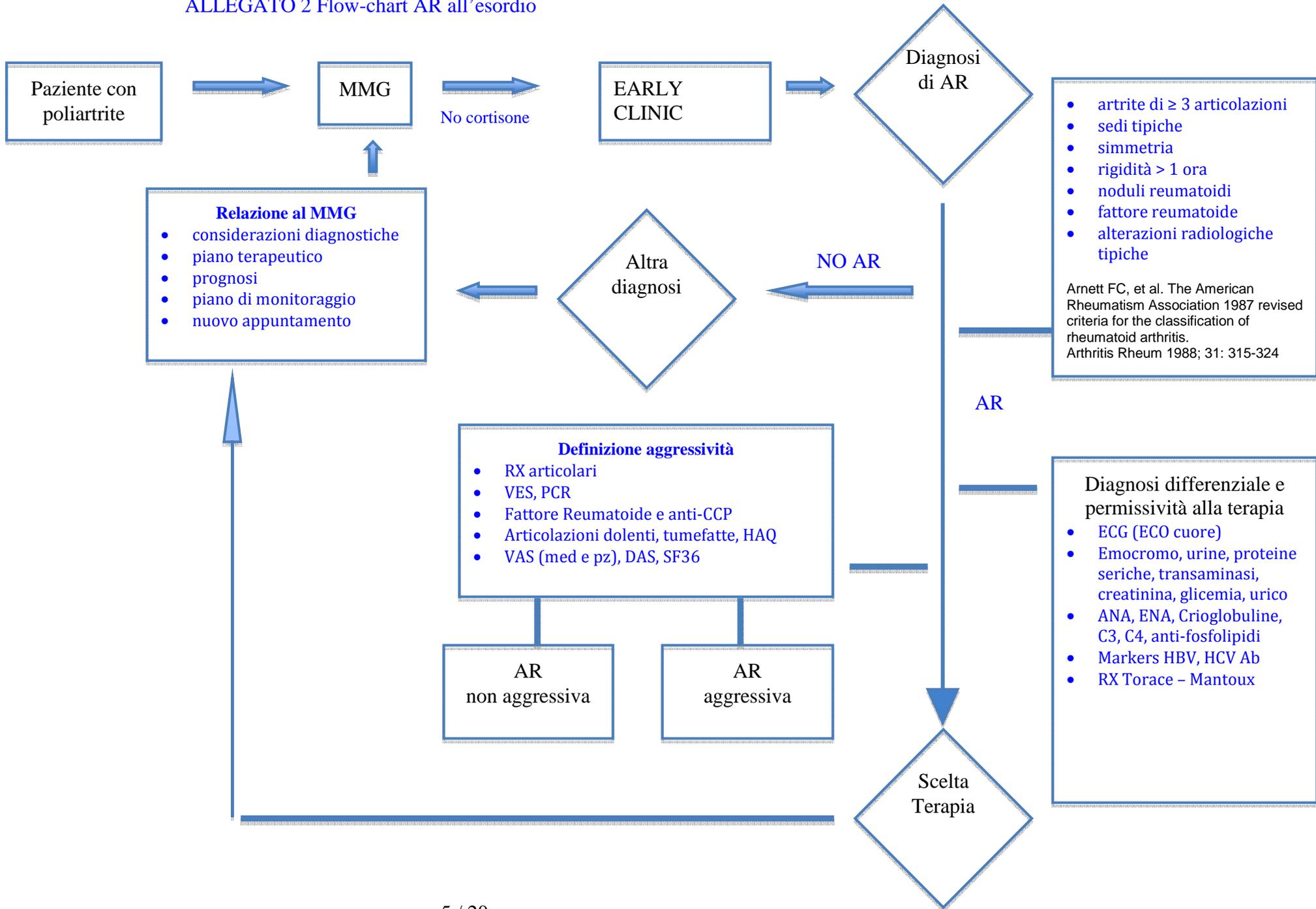
1 POLIARTRITI (circa 1% popolazione)

- ▣ Artrite Reumatoide e forme dell'anziano (Polimialgia Reumatica)
- ▣ Artrite Psoriasica
- ▣ Spondiliti (Anchilosante e indifferenziate)
- ▣ Artriti eteropatiche
- ▣ Artriti post-infettive
- ▣ Artrite Idiopatica giovanile

1 CONNETTIVITICHE SISTEMICHE E MALATTIE RARE (< 0,5% POPOL.)

- ▣ Lupus erimatoso sistemico
- ▣ Sclerosi sistemica
- ▣ Sindrome di Sjogren
- ▣ Connettivite mista
- ▣ Sindrome da anti-fosfolipidi
- ▣ Connettivite indifferenziata
- ▣ Vasculiti

ALLEGATO 2 Flow-chart AR all'esordio



ALLEGATO 3

SEGNALI D'ALLARME GENERALI PER L'INVIO AL REUMATOLOGO

1 POLIARTRITI (sintomi persistenti per almeno 4 settimane)

- ▣ Poliartralgia – rigidità prolungata e tumefazione articolare
- ▣ Versamento articolare non traumatico
- ▣ Rachialgia notturna persistente che migliora con il movimento
- ▣ Psoriasi e entesite/artrite
- ▣ Artralgie e uveite
- ▣ Marcata astenia e dolore dei cingoli

2 CONNETTIVITICHE SISTEMICHE E MALATTIE RARE

- ▣ Artralgie e ipolacrimia
- ▣ Fenomeno di Raynaud
- ▣ Poliabortività
- ▣ Connettivite mista
- ▣ Febbre e artralgie (senza evidente infezione)
- ▣ Porpora e artralgie

E' prevedibile che il numero di nuovi soggetti con esordio della sintomatologia poliartritica sia compreso, nell'Asl di Brescia, tra 100 / 300 soggetti all'anno. Pertanto è prevedibile che ogni MMG riscontri un nuovo caso ogni 2-4 anni. Ciò premesso si ravvisa l'opportunità, in tali casi, che il MMG prenda direttamente contatto con lo specialista reumatologo per concordare tempestivamente il percorso da adottare.

ALLEGATO 4**DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA AR precoce**

Artriti virali	Es. parvovirus, rosolia
Artriti Reattive	Es. post-infettive
Spondiloartriti sieronegative	Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante, Artriti Enteropatiche
Connettiviti	Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerodermia
Polimialgia Reumatica	
Gotta poliarticolare	
Fibromialgia	
Altre condizioni determinanti artropatie	Sarcoidosi, malattie della tiroide, Emocromatosi, sindromi para-neoplastiche
Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P How do you diagnose rheumatoid arthritis early? Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2001; 15:49-66	

ALLEGATO 5
ACCERTAMENTI LABORATORISTICO-STRUMENTALI DI PRIMO E DI SECONDO LIVELLO PER LA DIAGNOSI E LA DEFINIZIONE DI AGGRESSIVITÀ DI MALATTIA

ESAMI DI PRIMO LIVELLO	ESAMI DI SECONDO LIVELLO
Emocromo con formula e piastrine Esame urine Elettroforesi proteine siero VES, PCR Transaminasi, γ GT, ALP Creatininemia Glicemia Acido urico Fattore Reumatoide	Anti Peptidi Ciclici Citrullinati ANA, ENA, Crioglobuline C3, C4, ANCA Anti-DNA, anti-Cardiolipina Markers HBV, HCV Ab RX distretti articolari colpiti Ecografia Articolare Esame del liquido sinoviale

ALLEGATO 6 CLINIMETRIA SPECIFICA PER AR

- la conta del numero di articolazioni dolenti,
- la conta del numero di articolazioni tumefatte,
- la misurazione della VES o della PCR,
- la determinazione della disabilità funzionale mediante l'impiego dell' "Health Assessment Questionnaire" (HAQ, 6-8),
- il rilievo del grado di dolore riferito dal paziente espresso su scala visuo-analogica (VAS dolore),
- il giudizio del medico sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS medico),
- il giudizio del paziente sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS paziente).

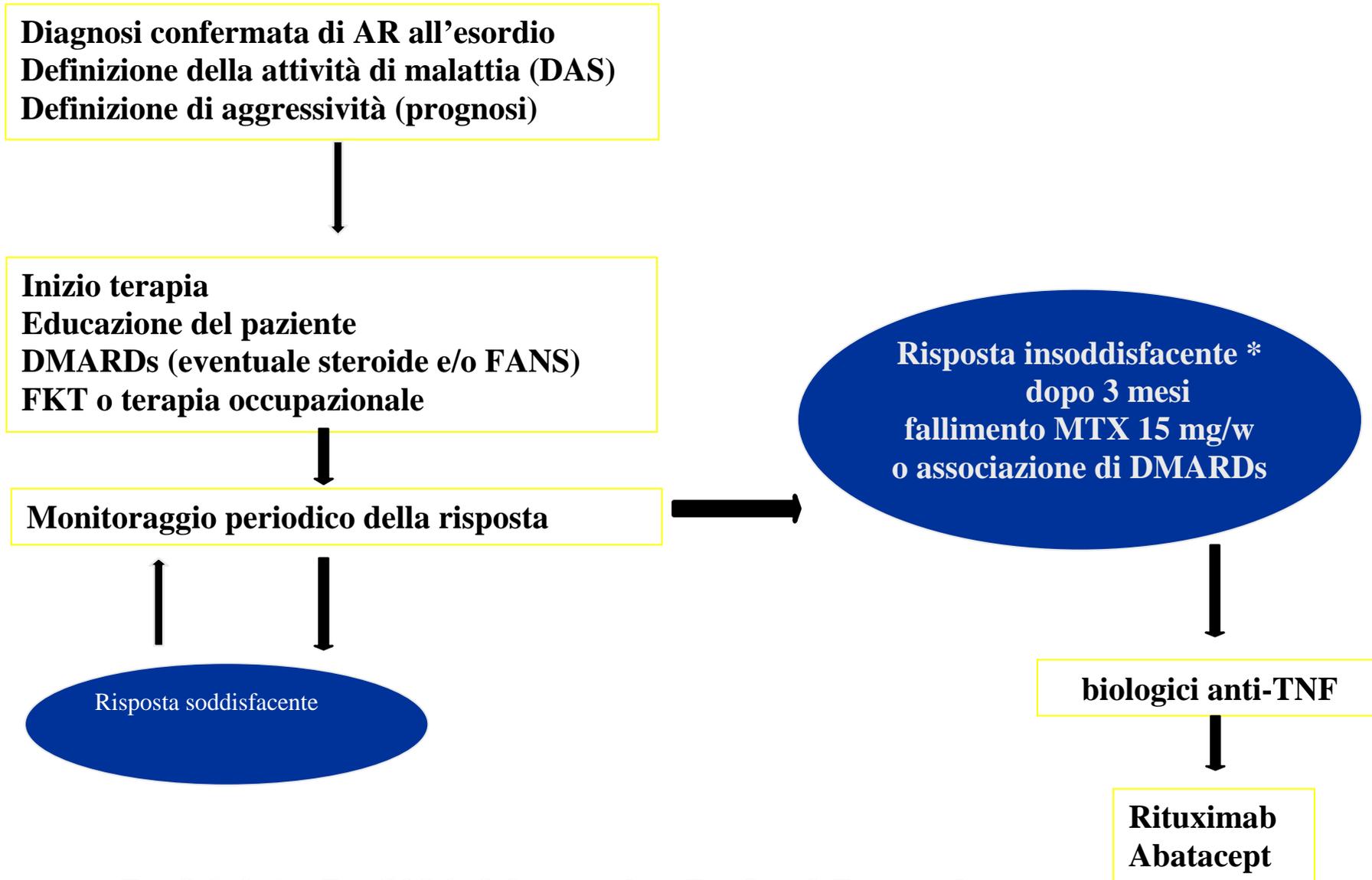
DAS

- 1 Van der Heijde DMFM, van't Hof M, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579–81.
- 2 van Gestel AM et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996 ;39 :34–40

DAS 28

- 3 Prevoo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–48
- 4 Anke M. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. 1998; 41, 10: 1845-50

FLOW-CHART TERAPIA AR



* **DAS³ 2.4 o DAS28³ 3.2 se early; DAS > 3.7 se evoluta**

ALLEGATO 8
FARMACI PER L'ARTRITE REUMATOIDE (AR):

FARMACI PER L'ARTRITE REUMATOIDE (AR):

Farmaci sintomatici:

Cox2 inibitori

FANS tradizionali + protezione gastrica

Corticosteroidi (e.g. Prednisone 5 mg/die)

Farmaci anti-reumatici:

Methotrexate (10 – 20 mg/settimana) + Folina 10 mg/settimana

Possibile associazione con Idrossiclorochina 300 mg/die o con Ciclosporina 3 mg/Kg/die

Se non possibile MTX: Leflunomide 20 mg/die o Salazopirina 2 gr/die

In caso di non risposta ai farmaci anti-reumatici, valutata dopo 3 – 6 mesi:

Farmaci biologici anti-TNF (Infliximab 3-5 mg/Kg/infusione; Adalimumab 40 mg/2settimane; Etanercept 50 mg/settimana).

In caso di desiderio di gravidanza:

Idrossiclorochina o Ciclosporina-A o farmaci biologici anti TNF (fino al concepimento, se AR attiva).

In caso di non risposta ai biologici anti TNF:

Abatacept o Mabthera secondo i protocolli indicati.

ALLEGATO 9
SCHEDA DI APPROFONDIMENTO SUI PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI
NELL'ARTRITE REUMATOIDE (AR):

FARMACI SINTOMATICI:

1. **FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI:** azione analgesica e antinfiammatoria
 - 1 a) ASPIRINA
 - 1 b) ALTRI FANS

2. **CORTICOSTEROIDI (C.S.) :** alleviano rapidamente i sintomi articolari e controllano le manifestazioni sistemiche, ma il loro utilizzo cronico è associato a numerosi effetti collaterali. L'impiego nell'A.R. rimane controverso; la maggior parte dei clinici non li considera come DMARD e non li usa come tali, a causa delle complicanze che comporta il loro uso a lungo termine.

Numerosi reumatologi somministrano brevi cicli di c.s. a basse dosi per attenuare la sintomatologia fino a quando non si rendano manifesti gli effetti benefici dei DMARD. Alcuni reumatologi impiegano il prednisone cronicamente alla dose di 5-10 mg/die, o anche meno, in pazienti selezionati.

 - 2 a) C.S. AD AZIONE SISTEMICA
 - 2 b) C.S. AD AZIONE LOCALE (PER INFILTRAZIONI)

FARMACI ANTI-REUMATICI:

3. **FARMACI CHE MODIFICANO IL DECORSO DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE (DMARDs):** gli DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) vengono ora impiegati precocemente nella terapia dell'artrite reumatoide (AR) per prevenire danni irreversibili alle articolazioni e minimizzare la tossicità associata all'impiego dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e dei corticosteroidi (C.S.); non hanno un immediato effetto analgesico, ma possono controllare i sintomi e si sono dimostrati capaci di ritardare e forse interrompere la progressione della malattia. La maggior parte degli DMARD ha un inizio di azione lento e richiede un monitoraggio regolare degli effetti collaterali. La maggior parte dei clinici inizia la terapia con uno **DMARD tradizionale** (idrossiclorochina o sulfasalazina nelle forme lievi, metotrexato nelle forme lievi, moderate o gravi) in aggiunta ad un FANS o ad un C.S.

DMARDs TRADIZIONALI:

3 a) DMARD CHE MODIFICANO LA RISPOSTA IMMUNITARIA:

- Metotrexato orale/iniettabile a basse dosi: farmaco standard impiegato nella terapia a base di DMARD dell'AR;
- Leflunomide orale: farmaco impiegato in associazione a metotrexato nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente a quest'ultimo o in sostituzione dello stesso nei pazienti che non lo hanno tollerato;

Sconsigliata una gravidanza fino a 6 mesi dopo la sospensione della terapia con Metotrexate e Leflunomide.

- Altri DMARD che modificano la risposta immunitaria: Azatioprina (A), Ciclosporina (A), Ciclofosfamide (H);

3 b) ANTIMALARICI:

- Idrossiclorochina orale;

3 c) SULFASALAZINA orale;

3 d) ORO:

- Sodio aurotiosolfato i.m.: Fosfocrisolo Zambon – A - 56,1 mg/settimana IM, costo al pubblico di 30 giorni di terapia € 18,90
- Auranofina orale: Ridaura Astellas Pharma – A – 3 mg/bid o 6 mg/die PO, costo al pubblico di 30 giorni di terapia € 39,86

3 e) D-PENICILLAMINA.

AGENTI BIOLOGICI INIBITORI DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE (ANTI- TNF)

Il TNF è una citochina proinfiammatoria centrale, presente nella membrana sinoviale dei pazienti affetti da AR, che determina il reclutamento delle cellule infiammatorie, la neoangiogenesi e il danno articolare. Sono attualmente disponibili tre farmaci per uso parenterale (Adalimumab, etanercept e infliximab) che si legano al TNF bloccandone l'attività. Tali farmaci attenuano la sintomatologia e possono essere più efficaci del metotrexato e di altri DMARD tradizionali nell'arrestare la degenerazione articolare. Gli inibitori del TNF sono di solito associati a metotrexato con il quale manifestano effetti sinergici benefici. I pazienti che non rispondono al metotrexato possono rispondere ad un inibitore del TNF.

3 f) ETANERCEPT s.c.: Può essere somministrato in associazione a metotrexato o in monoterapia in caso di intolleranza o quando il trattamento continuo con MTX è inappropriato.

3 g) INFLIXIMAB e.v.: Deve essere somministrato in associazione con Metotrexato.

3 h) ADALIMUMAB s.c.: Dovrebbe essere somministrato in associazione a metotrexato ma può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza o quando il trattamento continuo con MTX è inappropriato.

Etanercept Infliximab e Adalimumab sono indicati per:

- il trattamento della AR in fase attiva quando la risposta ad altri DMARDs, compreso il Metotrexato, è inadeguata;
- il trattamento della AR grave attiva e progressiva in pazienti non precedentemente trattati con MTX;

Si sconsiglia l'uso continuativo di Etanercept e Infliximab che dovrebbero essere sospesi se si sviluppano effetti indesiderati gravi o se non c'è risposta dopo 3 mesi:Il **NICE** ne raccomanda l'uso negli adulti con AR aggressiva che non ha risposto ad almeno due anni di precedente terapia con DMARDs.

AGENTI BIOLOGICI INIBITORI DELL'ATTIVAZIONE DELLE CELLULE B

3 i) RITUXIMAB e.v: Autorizzato in associazione al Metotrexato nella AR in fase attiva da moderata a grave qualora altri DMARDs abbiano fallito (inclusi uno o più inibitori del TNF).

AGENTI BIOLOGICI INIBITORI DELL'ATTIVAZIONE DELLE CELLULE T

3 l) ABATACEPT: Autorizzato in associazione al Metotrexato nella AR attiva da moderata a grave qualora altri DMARDs abbiano fallito (inclusi uno o più inibitori del TNF).

4. TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

La terapia di associazione con diversi DMARDs può essere più efficace dell'uso dei singoli farmaci, senza che si abbia un aumento significativo della tossicità. Non è chiaro se i vari DMARDs debbano essere somministrati insieme fin dall'inizio oppure aggiunti gradualmente con il tempo in base alla risposta clinica.

La terapia di associazione comprende tipicamente Metotrexato in somministrazione settimanale a cui vengono aggiunti altri agenti: idrossiclorochina è poco tossica e viene impiegata spesso con altri farmaci in particolare Metotrexato e sulfasalazina; anche il Metotrexato e i sali d'oro sono stati impiegati insieme con buoni risultati. La Leflunomide associata con Metotrexato aumenta il rischio di epatotossicità.

Studi clinici ben programmati hanno evidenziato che, rispetto alla monoterapia, l'impiego concomitante di Metotrexato e di inibitori del TNF sembra essere particolarmente efficace nel controllare l'attività della malattia;

ALLEGATO 10

SCHEDA DI APPROFONDIMENTO SUI FARMACI BIOLOGICI UTILIZZATI NELL'ARTRITE REUMATOIDE (AR):

Questi farmaci rappresentano la grande novità terapeutica degli ultimi 9 anni e derivano dalla sintesi in laboratorio (e produzione su vasta scala) di anticorpi e recettori in grado di mimare la normale funzione delle proteine naturali anti-infiammatorie e, per questo motivo, sono stati definiti farmaci biologici.

I farmaci biologici si sono dimostrati in grado, in tempi molto brevi rispetto ai farmaci tradizionali, di indurre un soddisfacente controllo dell'artrite e dell'evoluzione del danno erosivo articolare in un elevato numero di malati in cui si è osservato fallimento dei medesimi farmaci anti-reumatici. Spesso questi ultimi (prevalentemente il Methotrexate) vengono mantenuti associati ai farmaci biologici per potenziarne l'azione o per prevenire il calo di efficacia nel tempo. Se la remissione viene raggiunta nelle fasi precoci della malattia reumatoide, è stato dimostrato che è possibile giungere alla sospensione dei farmaci biologici.

IL PROFILO DI SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI

Le linee guida di impiego di questi farmaci sottolineano l'importanza di ricercare la tubercolosi latente e di eradicarla; di evitarne l'impiego in soggetti con malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, in soggetti con scompenso cardiaco evoluto e in pazienti con neoplasie maligne pregresse o in atto. Va inoltre posta particolare attenzione nell'impiego in soggetti con infezioni virali croniche (virus B dell'epatite).

Ad oggi sono stati curati con i farmaci biologici migliaia di malati ed è quindi noto il loro profilo di tollerabilità nel breve/medio periodo. Le infezioni, sostenute dalla depressione della risposta del sistema immunitario, cui è anche legata l'efficacia terapeutica, si sono dimostrate essere l'effetto collaterale più frequente.

Si tratta nella maggior parte dei casi di infezioni non gravi, trattabili e risolvibili con antibiotici. La più temibile, tra le infezioni osservate, si è dimostrata essere quella tubercolare, in soggetti con tubercolosi latente, ma misconosciuta, prima della terapia con biologici. I farmaci biologici anti-TNF determinano la lisi (dissolvimento) del granuloma che tiene murato il micobatterio tubercolare, con conseguente ripresa dell'infezione, nei soggetti con infezione latente. L'accurata ricerca, mediante radiografia del torace ed esecuzione della intradermo-reazione di Mantoux (quantiferon nei casi dubbi), della infezione latente prima dell'inizio della cura e l'eventuale profilassi con farmaci anti-tubercolari dove presente l'infezione nascosta, ha permesso di minimizzare il rischio di riaccensioni tubercolari. I farmaci anti-TNF possono essere utilizzati nei soggetti con infezione da virus C dell'epatite, ma vi sono raccomandazioni di cautela in quelli con infezione cronica o latente da virus B dell'epatite. In questi casi viene consigliata una terapia anti-virale concomitante.

Un altro possibile effetto collaterale è rappresentato dalle reazioni di intolleranza durante le infusioni dei farmaci biologici. Arrossamento, prurito e gonfiore nella sede della infusione sottocute e crisi vasomotorie (anche anafilattiche) durante le somministrazioni endovena sono state osservate e rappresentano motivo di sospensione della terapia in un limitato numero di casi.

Nei soggetti che assumono farmaci biologici è stata osservata la comparsa nel siero di auto-anticorpi (ANA e Anti-DNA) in bassa concentrazione che non hanno determinato però l'emergenza di sintomi riferibili a malattia autoimmune sistemica.

Nonostante il periodo di esposizione a questi farmaci non sia molto lungo, non si è rilevato una maggiore incidenza di tumori nei soggetti trattati, rispetto ai soggetti con AR non curati con farmaci biologici. Considerata tuttavia l'importanza di questo aspetto, un attento monitoraggio anti-tumorale si impone nella pratica terapeutica con questi farmaci.

Questi farmaci possono essere utilizzati fino alla diagnosi di gravidanza, quindi sospesi, nonostante non sembrano determinare malformazioni fetali.

Nei soggetti anziani (età > 65 anni) i farmaci biologici anti-TNF sono molto efficaci, ma determinano un maggiore rischio di infezioni, specie se associati a maggiori dosaggi di cortisonici.

EFFETTI INDESIDERATI DEI FARMACI BIOLOGICI

Gli inibitori del TNF (Adalimumab, etanercept, infliximab) sono stati associati a infezioni, talvolta gravi, come tubercolosi e setticemia gravi; gli inibitori del TNF non dovrebbero essere somministrati a pazienti affetti da gravi infezioni acute o croniche.

In associazione con gli inibitori del TNF sono stati descritti casi di **neoplasie maligne**, soprattutto **linfomi**; gli inibitori del TNF non dovrebbero essere somministrati a pazienti con un tumore maligno recente (5/10 anni dalla remissione).

ABATACEPT, Orencia

INTERAZIONE FARMACO- FARMACO di severità grave (* interazione controindicata)	
Farmaco 2	Esito
Etanercept	Aumentato rischio di infezioni
Anakinra	Aumentato rischio di infezioni
Adalimumab	Aumentato rischio di infezioni
Infliximab	Aumentato rischio di infezioni
Vaccini vivi	Trasmissione secondaria dell'infezione del vaccino; ridotta efficacia dell'immunizzazione
INTERAZIONE FARMACO- TEST DI LABORATORIO	
Test di lab	Esito
Glicemia	Falsi aumenti di glicemia dovuti all'interferenza con il metodo GDH-PQQ (glucosio deidrogenasi pirrolochinolinchinone) per la presenza di maltosio → usare metodi che non reagiscono col maltosio
INTERAZIONE FARMACO- GRAVIDANZA	
Gravidanza	Appartiene alla categoria C secondo la classificazione FDA. (ovvero studi sugli animali hanno mostrato effetti avversi e non ci sono studi adeguati e ben controllati sulla donna gravida oppure non sono stati condotti studi sugli animali e non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne gravide).
INTERAZIONE FARMACO- ALLATTAMENTO	
Allattamento	Le informazioni ad oggi raccolte non sono conclusive o sono inadeguate per determinare eventuali rischi sul bambino. Valutare, prima del trattamento, il rapporto rischio-beneficio.

RITUXIMAB, Mabthera

INTERAZIONE FARMACO- FARMACO	
Farmaco 2	Esito
Vaccino Rotavirus *	Aumentato rischio di infezioni da vaccino
Vaccini vivi	Aumentato rischio di infezioni da vaccino
Cisplatino	Aumentato rischio di sviluppare danno renale
Atorvastatina	Ridotta efficacia del rituximab.
INTERAZIONE FARMACO- GRAVIDANZA	
Gravidanza	Appartiene alla categoria C secondo la classificazione FDA. (ovvero studi sugli animali hanno mostrato effetti avversi e non ci sono studi adeguati e ben controllati sulla donna gravida oppure non sono stati condotti studi sugli animali e non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne gravide).
INTERAZIONE FARMACO- ALLATTAMENTO	
Allattamento	Le informazioni ad oggi raccolte non sono conclusive o sono inadeguate per determinare eventuali rischi sul bambino. Valutare, prima del trattamento, il rapporto rischio-beneficio.

ETANERCEPT, Enbrel

INTERAZIONE FARMACO- FARMACO di severità grave (* interazione controindicata)	
Farmaco 2	Esito
Anakinra	Aumentato rischio di infezioni
Abatacept	Aumentato rischio di infezioni
Vaccini vivi	Trasmissione secondaria dell'infezione del vaccino; ridotta efficacia dell'immunizzazione
INTERAZIONE FARMACO- GRAVIDANZA	
Gravidanza	Appartiene alla categoria B secondo la classificazione FDA. (studi su animali non hanno rilevato pericolo per il feto, ma non ci sono studi controllati sulle donne gravide o studi su animali hanno mostrato un effetto avverso, ma studi adeguati e ben controllati sulle donne gravide hanno fallito nel dimostrare un rischio sul feto).
INTERAZIONE FARMACO- ALLATTAMENTO	
Allattamento	Le informazioni ad oggi raccolte non sono conclusive o sono inadeguate per determinare eventuali rischi sul bambino. Valutare, prima del trattamento, il rapporto rischio-beneficio.

INFLIXIMAB, Remicade

INTERAZIONE FARMACO- FARMACO di severità grave (* interazione controindicata)	
Farmaco 2	Esito
Anakinra	Aumentato rischio di infezioni
Abatacept	Aumentato rischio di infezioni
Vaccini vivi	Aumentato rischio di infezioni
INTERAZIONE FARMACO- GRAVIDANZA	
Gravidanza	Appartiene alla categoria B secondo la classificazione FDA. (studi su animali non hanno rilevato pericolo per il feto, ma non ci sono studi controllati sulle donne gravide o studi su animali hanno mostrato un effetto avverso, ma studi adeguati e ben controllati sulle donne gravide hanno fallito nel dimostrare un rischio sul feto).
INTERAZIONE FARMACO- ALLATTAMENTO	
Allattamento	Le informazioni ad oggi raccolte non sono conclusive o sono inadeguate per determinare eventuali rischi sul bambino. Valutare, prima del trattamento, il rapporto rischio-beneficio.

ADALIMUMAB, Humira

INTERAZIONE FARMACO- FARMACO di severità grave (* interazione controindicata)	
Farmaco 2	Esito
Anakinra	Aumentato rischio di infezioni
Adalimumab	Aumentato rischio di infezioni
Vaccini vivi	Aumentato rischio di trasmissione secondaria dell'infezione del vaccino.
INTERAZIONE FARMACO- GRAVIDANZA	
Gravidanza	Appartiene alla categoria B secondo la classificazione FDA. (studi su animali non hanno rilevato pericolo per il feto, ma non ci sono studi controllati sulle donne gravide o studi su animali hanno mostrato un effetto avverso, ma studi adeguati e ben controllati sulle donne gravide hanno fallito nel dimostrare un rischio sul feto.
INTERAZIONE FARMACO- ALLATTAMENTO	
Allattamento	Le informazioni ad oggi raccolte non sono conclusive o sono inadeguate per determinare eventuali rischi sul bambino. Valutare, prima del trattamento, il rapporto rischio-beneficio.

IL COSTO DELLA TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI

Un problema a parte è rappresentato dai costi elevati di queste terapie che ha imposto, al momento del loro ingresso nel prontuario terapeutico, la creazione di un apposito Registro Osservazionale del Ministero della Salute in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (Studio ANTARES). Questo studio è finalizzato alla valutazione dei costi, della sicurezza di impiego e, in definitiva, alla individuazione del malato "candidato ideale" a queste terapie. Per questo motivo sono stati individuati Centri di Riferimento in ogni Regione per la gestione di questi malati e la trasmissione dei dati al Ministero. I farmaci biologici trovano indicazione di impiego anche in altre malattie reumatiche infiammatorie croniche. In particolare si sono dimostrati capaci di ridurre l'attività e l'evoluzione della Spondilite Anchilosante e dell'Artrite Psoriasica.

CONCLUSIONI:

L'Artrite Reumatoide è una malattia cronica grave che esita, in numerosi pazienti, in importante disabilità, riduzione della qualità e quantità di vita e in progressivo incremento di costi economici, correlati al grado di evoluzione.

E' stato dimostrato che un intervento specialistico terapeutico precoce è in grado di arrestare, o quantomeno rallentare, questa evoluzione distruttiva articolare invalidante e di ripristinare qualità e quantità attesa di vita. Questa opportunità, che viene persa quando la malattia è più evoluta, si basa sulla diagnosi precoce. E' necessario quindi un programma di informazione alla popolazione e una stretta integrazione del Medico di Medicina Generale che per primo valuta il malato con esordio di artrite con lo specialista che proporrà e gestirà la terapia. Nonostante il tentativo di induzione di una stabile remissione all'esordio di malattia poggi sull'impiego dei tradizionali farmaci anti-reumatici, l'attuale disponibilità dei farmaci biologici incrementa le possibilità di debellare l'Artrite Reumatoide.

Il DMARD di prima scelta è il Metotrexato (nei casi più lievi possono essere appropriati anche idrossiclorochina o sulfasalazina).

Gli inibitori del TNF sembrano essere più efficaci del metotrexato e degli altri DMARDs nell'arrestare la distruzione delle articolazioni; in alcuni pazienti sono utilizzati come terapia di prima scelta anche se rimane incerta la loro sicurezza a lungo termine.

Nei pazienti che non rispondono alla monoterapia risultano efficaci le terapie di associazione, soprattutto Metotrexato più inibitore del TNF.

In alcuni pazienti che non presentano la malattia in forma generalizzata l'iniezione intra-articolare di un C.S. può tenere sotto controllo l'AR.

Sebbene la terapia possa a volte essere ridotta o persino interrotta, la maggior parte dei pazienti presenta una ricaduta quando viene sospeso ogni trattamento.

BIBIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Harris ED Jr Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Eng J Med* 1990; 322: 1277-1289
2. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1072-82
3. Pincus T. Rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Scand J Rheumatol Suppl* 1994; 100: 21-30
4. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 13-22
5. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 71-73.
6. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 585-591.
7. Kaarela K, Kautiainen H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1285-7.
8. Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Graudal HK . Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1470-1480.
9. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeven D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. 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: 1854-60L'artrite reumatoide (AR) può indurre disabilità.
10. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25: 1072-7
11. Kroot EJ, von Leuven MA, von Rijwijk MN, Prevoo MLL, Van't Hof MA, van de Putte LBA et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:954-8
12. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000; 39: 28-33.
13. Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology* 1999; 38: 1138-41
14. Yelin E, Wanke LE. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1209-18
15. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequence of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 347-56
16. Montanelli R, Gerzeli S, Vichi C "I costi sociali della Artrite Reumatoide" Rapporto di ricerca. CeRGAS, Università Bocconi, Ottobre 1999
17. Sokka T, Hannonen P. Utility of disease modifying antirheumatic drugs in "sawtooth" strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 618-22
18. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
19. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-297
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324
21. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15:49-66
22. Harris ED Jr Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Eng J Med* 1990; 322: 1277-1289.
23. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1072-82G.
24. Valesini et al. Recommendations for the use of biologic (TNF- α blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheum* 2006;24;4:413-423.
25. Treatment Guidelines from The Medical Letter, vol. 4 (nr. 4) Aprile 2006;
26. Guida all'uso dei farmaco (AIFA) 2007;
27. Linee Guida del National Institute for Clinical Excellence (NICE);
28. Banca dati Micromedex