

Le prime raccomandazioni e indicazioni guida dalla Regione Emilia Romagna Artrite Reumatoide • Il punto di vista dell'Associazione



Guerrina Filippi
Presidente
AMRER Onlus
ass.amrer@alice.it

Il 4 marzo 2010 presso la sede dell'Agenzia Sanitaria e Sociale della Regione Emilia Romagna è stato presentato in conferenza stampa il primo documento regionale di indirizzo sul trattamento dell'Artrite Reumatoide nell'adulto, sotto forma di Linee Guida, definite anche **Raccomandazioni**. AMRER Onlus ha partecipato alla giornata di lavoro e vuole oggi attraverso il notiziario aggiornare tutti voi e fungere così da ponte di collegamento tra esperti, operatori socio-sanitari e cittadini.

Quale nostro punto di vista, come rappresentanti dei pazienti sul lavoro seguito, possiamo affermare che gli interventi eseguiti sono stati ricchi e molto stimolanti e non rappresentano un punto di arrivo, ma piuttosto un punto di parten-



za verso sempre maggiore attenzione e presa in carico da parte della Regione per queste patologie.

Il primo passo, assai importante, è stato fatto per l'Artrite Reumatoide, ma gli operatori coinvolti sono ben coscienti, e da noi ben stimolati, affinché le azioni di sviluppo prospettate in sede di conferenza

stampa procedano con passo veloce e costante anche per le altre realtà reumatologiche che interessano i tanti pazienti. Siamo sicuri che, con il pieno spirito di collaborazione fin ora riscontrato, potremo presto comunicarvi altri importanti aggiornamenti!

Di seguito vi proponiamo un approfondimento sul documento delle Raccomandazioni, organizzando l'esposizione in 3 articoli, frutto della sinergia delle tante figure coinvolte nell'attività: un'**introduzione** scritta da parte dell'Agenzia Sanitaria e Sociale assieme al Servizio Regionale Politiche del Farmaco e al Ceveas; un **focus** di aggiornamento sull'**Artrite Reumatoide**, scritto dal Gruppo del Prof. Francesco Trotta di Ferrara, e un ricca **analisi di dettaglio** dei passi del documento "**Linee Guida per l'AR**" a cura del Dr. Carlo Salvarani di Reggio Emilia.

A questi aggiungiamo altri due approfondimenti su "**DMARS**" e "**Farmaci biotecnologici**" per aiutare tutti voi nella lettura e comprensione dei testi principali. ■

Introduzione

a cura dell'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Servizio Politiche del Farmaco e Ceveas

TESTO COORDINATO DA:
Susanna Trombetti

Agenzia sanitaria e sociale regionale
Regione Emilia-Romagna
Area Governo Clinico
strombetti@regione.emilia-romagna.it

In considerazione della diffusione e della rilevanza clinica delle patologie reumatiche, la Regione Emilia-Romagna ha deciso di intraprendere, con la partecipazione dei professionisti interessati, un percorso di miglioramento dell'inquadramento diagnostico e terapeutico e della presa in carico del paziente affetto da Artrite Reumatoide.

Le "**linee guida per il trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici**" sono il frutto di un lavoro collegiale che ha coinvolto professionisti di diverse discipline operanti in Regione Emilia-Romagna (reumatologi, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi). Il percorso ha preso avvio dall'individuazione e dalla comparazione delle più importanti Linee Guida, pubblicate

nella letteratura nazionale ed internazionale, relative all'inquadramento diagnostico e al trattamento dell'Artrite Reumatoide nell'adulto.

Sulla base delle indicazioni fornite dagli studi e del parere degli esperti, il gruppo ha sviluppato un set di raccomandazioni in risposta ad alcuni rilevanti quesiti clinici, come ad esempio: quali parametri clinici e strumentali utilizzare per la diagnosi di Artrite Reumatoide aggressiva e come definire il grado di attività, quando iniziare e come monitorare il trattamento.

A questo riguardo, in particolare, sono state approfondite le indicazioni d'uso delle classi di farmaci (DMARDs e biologici, in monoterapia o in associazione) in base ai dati disponibili sul profilo beneficio-rischio.

Le raccomandazioni, sviluppate con una metodologia partecipata, forniscono risposte chiare e documentate ai quesiti clinici più importanti ai fini della gestione dei pazienti adulti affetti da Artrite Reumatoide e indicatori per il monitoraggio della loro applicazione nella pratica clinica.

Il documento, presentato agli specialisti e ai referenti delle direzioni aziendali nel corso di un incontro tenutosi presso la sede regionale nel marzo scorso, fornisce l'opportunità di condividere e rendere più omogenei i comportamenti clinici sul percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da Artrite Reumatoide e favorisce l'uso appropriato e il monitoraggio di farmaci innovativi, che hanno dimostrato di avere un grande impatto sugli esiti di salute dei pazienti ma il cui profilo di efficacia e sicurezza va attentamente valutato nel tempo.

La divulgazione sul giornale dell'AMRER dei contenuti della presentazione rappresenta una prima e importante occasione al fine di rendere partecipi i pazienti ed i loro famigliari del progetto regionale, che proseguirà con specifiche iniziative per favorire l'adesione alle raccomandazioni nella pratica clinica. ■



Artrite Reumatoide dell'adulto



Francesco Trotta
Direttore Cattedra e UOC
di Reumatologia
Arcispedale S. Anna
Università degli
Studi di Ferrara
trf@unife.it



Marcello Govoni
UOC di Reumatologia
Arcispedale S. Anna
Università degli
Studi di Ferrara
gvl@unife.it



Francesco De Leonardis
Ricercatore
UOC Reumatologia
Arcispedale S. Anna
Università degli
Studi di Ferrara
dlnfnc@unife.it

L'**Artrite Reumatoide (AR)** è un reumatismo infiammatorio cronico. Si tratta di una **malattia sistemica** (in grado cioè di colpire diversi organi del corpo) che ha come bersaglio principale le articolazioni dotate di un involucro fibroso (capsula articolare) che all'interno è rivestita da un sottile strato di cellule, noto come membrana sinoviale che va incontro ad un processo infiammatorio (sinovite). L'AR è una malattia diffusa in tutto il mondo ed in Italia si calcola colpisca circa lo 0.5-1% della popolazione generale. E' caratterizzata da una netta predilezione per il sesso femminile con un picco di incidenza tra i 30 e i 50 anni.

A livello delle articolazioni, il processo infiammatorio determina dolore, gonfiore, rigidità prevalentemente mattutina, al risveglio, e limitazioni dei movimenti nelle parti colpite. Con l'andare del tempo, il processo infiammatorio tende ad estendersi e a farsi persistente (cronicizzazione), distruggendo progressivamente tutte le strutture articolari comprese le parti ossee adiacenti. Se non adeguatamente controllata, questa malattia può influire pesantemente sulla **qualità di vita** determinando una importante **invalidità** e contribuendo a ridurre anche l'aspettativa di vita dei pazienti. La malattia ha enormi ripercussioni sul piano assistenziale e sociale, in quanto gravata da importanti costi diretti (farmaci, ospedalizzazione, ecc.) ed indiretti (perdita della capacità lavorativa, invalidità, ecc.) stimati intorno ai 5 milioni di euro all'anno.

Allo stato attuale, il **riconoscimento precoce della malattia** unitamente ad un **trattamento farmacologico tempestivo** rappresentano gli elementi determinanti per ridurre le conseguenze della malattia, permettendo alla maggior parte dei pazienti di "recuperare" una vita pressoché normale. E' infatti sin dai primi mesi dall'esordio della malattia che il processo infiammatorio, perdurando nel tempo e non adeguatamente controllato, porterà all'instaurarsi dei danni anatomici e conseguentemente alla disabilità cronica. Questo è anche il momento in cui la malattia è più responsiva alla terapia farmacologica. Diversi studi hanno chiaramente dimostrato che un'energica terapia di "induzione" con farmaci di fondo (DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) può rallentare notevolmente la velocità di progressione dell'artrite con un effetto che persiste a distanza nel tempo, qualunque sia l'atteggiamento terapeutico

successivo. Queste osservazioni hanno portato a supporre che esista, nella storia naturale della malattia, una fase iniziale particolarmente sensibile al trattamento farmacologico (**finestra di opportunità**) nella quale il processo flogistico non ha ancora danneggiato irrimediabilmente le strutture articolari. Si va così sempre più affermando il concetto che il riconoscimento della malattia nelle sue fasi di esordio (diagnosi precoce) rappresenti il momento cruciale e più favorevole per "spegnere" efficacemente l'infiammazione. In molti paesi tale consapevolezza si è concretizzata nell'istituzione di strutture appositamente dedicate alla gestione di questa particolare fase della malattia, le cosiddette Early Arthritis Clinics (Centri per la diagnosi e la cura delle artriti di esordio recente). Il fattore tempo è dunque un elemento critico per potere ottenere risultati apprezzabili sia dal punto di vista della riduzione dell'attività di malattia che del mantenimento di una qualità di vita quanto più vicina alla normalità: è fondamentale quindi che l'AR venga sospettata fin dal primo insorgere dei segni/sintomi e che il paziente venga inviato al più presto a **Centri reumatologici di riferimento** adeguatamente attrezzati per definire la diagnosi ed impostare il piano terapeutico. Con l'intervento farmacologico ci si prefigge non solo la risoluzione dei sintomi dolorosi con l'impiego dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e cortisonici, ma anche e soprattutto, di mettere sotto controllo la malattia bloccandone o rallentandone l'evoluzione. Sotto questo aspetto, in questi ultimi anni l'armamentario farmacologico del Reumatologo è andato sempre più arricchendosi e potenziandosi con l'avvento di nuovi DMARDs e, soprattutto, con la rivoluzionaria scoperta di una nuova categoria di molecole in grado di agire direttamente sulla patogenesi della malattia avendo come bersaglio i fattori che regolano i meccanismi di base dell'infiammazione: i **farmaci bio-tecnologici**. Questi agenti terapeutici sono costituiti da anticorpi monoclonali oppure da proteine di fusione creati in laboratorio mediante sofisticate tecniche di ingegneria genetica. Tra quelli attualmente in commercio, a seconda dei bersagli terapeutici, ricordiamo i **farmaci anti-TNFα** (Tumor Necrosis Factor alfa) comprendenti l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, ed altri (rituximab, abatacept) rivolti contro i linfociti, cellule particolarmente coinvolte

nel processo autoimmune che sta alla base dell'AR. Altre molecole sono in fase di avanzata sperimentazione e saranno disponibili in un prossimo futuro mentre per altre, come ad esempio il tocilizumab (un inibitore dell'interleuchina 6) è ormai imminente l'immissione nel prontuario terapeutico. Non v'è dubbio che con l'avvento di questi farmaci, il destino dei pazienti sia profondamente cambiato, anche se, nella maggior parte dei casi, i risultati migliori sono determinati dall'inizio quanto più precoce della terapia con i farmaci tradizionali già a disposizione.

Certamente la scoperta dell'esistenza di una fase pre-clinica dell'AR (dove sono rilevabili alterazioni di laboratorio del sistema immunitario, ma non sono ancora presenti i sintomi) induce a prospettare la possibilità, per il momento puramente speculativa, di intervenire in questa fase, il che rappresenterebbe un significativo progresso nella strategia terapeutica, ponendo le basi per una effettiva prevenzione primaria. A tutt'oggi tuttavia, non esistono dati comprovanti che un qualche tipo di intervento terapeutico nella fase pre-clinica possa essere in grado di impedire la successiva evoluzione della malattia. Le maggiori possibilità di successo del trattamento restano pertanto ancora subordinate al riconoscimento precoce della malattia una volta che essa si sia resa clinicamente apprezzabile.

A tale riguardo un ruolo determinante ed insostituibile è rivestito dal medico di medicina generale (MMG). E' infatti al MMG che il paziente solitamente si rivolge in prima istanza al comparire dei primi sintomi. E' di fondamentale importanza che il MMG sia messo in condizione di riconoscere la malattia nelle sue fasi iniziali e possa usufruire di un servizio di pronta ricezione da parte dei centri reumatologici specializzati. La realizzazione di percorsi diagnostici facilitati che consentano un rapido invio ed una veloce consultazione specialistica è quindi di cruciale importanza. Allo scopo di trasferire queste conoscenze sul piano operativo, in ambito regionale è in corso di realizzazione un progetto di ricerca volto a definire quali siano le migliori opzioni organizzative per garantire a tutti i pazienti con artrite in fase precoce un rapido accesso ai centri specialistici territoriali di riferimento.

La realizzazione di semplici raccomandazioni ed istruzioni pratiche che aiutino il MMG a riconoscere i sintomi di allarme

di una possibile artrite in fase precoce rappresenta, come dicevamo, un aspetto fondamentale. La presenza di una rigidità articolare al risveglio superiore ai 30 minuti, il gonfiore in 1 o più articolazioni e la dolorabilità alla pressione delle articolazioni delle mani (metacarpo-falangee) e/o dei piedi (metatarso-falangee) sono semplici segni clinici che devono indurre il paziente a rivolgersi al proprio medico di famiglia ed il medico di medicina generale a consultare lo specialista.

E' molto importante che anche il paziente acquisti maggiore consapevolezza del problema "artrite" evitando di sottovalutare sintomi apparentemente banali che potrebbero celare un'artrite cronica in fase di esor-

dio. Solo riducendo i potenziali ritardi che possono facilmente accumularsi nelle varie fasi del percorso assistenziale tutto ciò che la moderna strategia terapeutica oggi è in grado di offrire può produrre i migliori risultati.

Per ottimizzare al meglio le risorse disponibili e uniformare le strategie comportamentali degli Specialisti Reumatologi sulla scorta delle conoscenze attuali, al fine di raggiungere gli obiettivi sopracitati, alcuni degli strumenti più utili oggi a nostra disposizione sono l'istituzione di **registri** clinici multicentrici (database in cui convogliare i dati dei pazienti seguiti in diversi centri), e di **linee-guida e/o raccomandazioni basate sull'evidenza** stilate a livello internaziona-

le, nazionale e regionale.

Nel secondo caso va sicuramente menzionata la recente produzione delle Raccomandazioni dell' Emilia Romagna per la terapia dell'AR con farmaci biotecnologici. In conclusione, i dati scientifici oggi a disposizione supportano l'idea che il **riconoscimento precoce dell'AR seguito da un trattamento altrettanto precoce ed appropriato**, possa ridurre in molti casi l'attività di malattia e prevenire la sua evoluzione inducendo in molti casi una remissione clinica (scomparsa dei sintomi) stabile, limitando la comparsa di disabilità e favorendo il ritorno del paziente ad una vita "normale". ■

Approfondimenti

DMARDs: conosciamoli meglio



Olga Addimanda

Assegnista di Ricerca - Specialista in Reumatologia
Dip. di Medicina Clinica Università di Bologna
Unità Semplice di Reumatologia - IOR Bologna
olgaaddimanda@inwind.it

Il termine "DMARDs" rappresenta l'acronimo/sintesi della definizione "Disease modifying antirheumatic drugs", la cui traduzione è "Farmaci antireumatici che modificano la malattia". Con questa sigla ci si riferisce a più classi di farmaci associati dal comune utilizzo nel trattamento delle patologie reumatiche che agiscono sui meccanismi patogenetici (meccanismi dello sviluppo) delle malattie infiammatorie al fine di rallentare o, meno frequentemente, di interrompere la progressione della malattia. Sono definiti "farmaci di fondo" perché, a differenza di analgesici ed antinfiammatori non steroidei, non sono semplicemente sintomatici ma agiscono sui meccanismi che sono alla base delle malattie infiammatorie croniche. La loro azione fondamentale viene svolta a livello di alcune cellule del sistema immunitario. All'interno della categoria dei DMARDs, come sopra accennato, vi sono diverse classi farmacologiche, ed in particolar modo possiamo riscontrare farmaci con azione prevalentemente immunomodulatrice e farmaci con azione immunosoppressiva. Alla categoria degli immunomodulatori appartengono la Cloroquina e l'Idrossicloroquina (nota con il nome commerciale "Plaquenil"), della famiglia degli antimalarici di sintesi, e un antibatterico quale la Sulfasalazina (il cui nome commerciale è "Salazopyrin En"). I primi due agiscono a livello cellulare attraverso una serie di meccanismi e di tappe che vanno a modulare e ridurre la stimolazione dei Linfociti T, con conseguente riduzione del rilascio di molecole infiammatorie da parte degli stessi.

La Sulfasalazina agisce sul sistema immunitario inibendo la sintesi di tutta una serie di molecole (prostaglandine, leucotrieni e trombossani) il cui indice risulta aumentato in corso di infiammazione, andando così a bloccare l'azione di diverse cellule del sistema immunitario. Gli immunomodulatori sono usati nelle forme meno aggressive di artrite reumatoide, in alcuni casi di spondiloartriti sieronegative, nelle artriti associate a malattie infiammatorie croniche intestinali e, in particolare gli antimalarici, anche in forme lievi di connettiviti. Fra i DMARDs con azione immunosoppressiva possiamo annoverare gli antimetaboliti (Azatioprina e Methotrexate), la Leflunomide (nome commerciale "Arava"), la Ciclosporina ("Sandimmun - Sandim-

mun Neoral") ed il Micofenolato Mofetile, (nome commerciale "Cellcept").

La categoria degli immunosoppressori è una particolare classe di farmaci con la caratteristica/capacità di inibire la risposta del sistema immunitario a particolari macromolecole estranee all'organismo (cd. antigeni). Questi farmaci, inizialmente utilizzati nei trapianti d'organo per inibire l'azione immunitaria alla base del rigetto, successivamente hanno trovato largo impiego in reumatologia per la loro caratteristica di inibire la risposta del sistema immunitario alla base dell'infiammazione.

La Ciclosporina agisce su cellule del sistema immunitario definite Linfociti T la cui attività contribuisce all'insorgenza di alcune malattie immunitarie quali l'Artirite Reumatoide, l'Artrite Psoriasica e il Lupus. Il Micofenolato è attualmente utilizzato in corso di vasculiti ANCA-correlate, in forme refrattarie di mirositi, nella nefrite lupica e nel LES refrattario o intollerante al trattamento convenzionale. Fra i farmaci citotossici - che determinano la morte di alcuni tipi cellulari (es. cellule tumorali o cellule infiammatorie) il maggior esponente è la Ciclofosfamida (utilizzata per l'interessamento polmonare - interstiziopatia - nelle connettiviti, ed in corso di vasculiti).

I più noti e frequentemente utilizzati sono Arava e Methotrexate, che sono attualmente considerati i DMARDs di "attacco" nelle forme di artrite potenzialmente più aggressive. Tutti questi farmaci, attraverso meccanismi di azione diversi, vanno ad interferire con la sintesi di DNA e proteine, e quindi con l'attivazione e la proliferazione delle cellule del sistema immunitario (prevalentemente i Linfociti T) e la successiva sintesi di molecole infiammatorie. Attraverso questa azione portano ad una riduzione dell'attività di malattia con un controllo della sua eventuale progressione.

Possono essere considerati farmaci di fondo, e rientranti nella categoria dei DMARDs anche i cosiddetti "Corticosteroidi" e la "Colchicina". I corticosteroidi sono un gruppo di ormoni in grado di regolare l'infiammazione e il sistema immunitario, e sono utilizzati come farmaci di fondo quando vengono usati ad alte dosi nelle vasculiti e nelle connettiviti.

La "Colchicina" è un alcaloide (sostanza azotata di origine vegetale) di cui viene sfruttato il meccanismo antinfiammatorio per il controllo delle artriti da microcristalli (gota, condrocalcinosi). Questi farmaci sono somministrati prevalentemente per via orale, fatta eccezione per il Methotrexate, che si trova in commercio anche in formulazione da somministrare intramuscolo, e la Ciclofosfamida, che può essere somministrata sia per via orale che per endovena, secondo schemi ciclici. ■

Linee Guida Terapeutiche.

Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici.



Carlo Salvarani
Direttore Strut. Complessa
di Reumatologia
A.O. Arcispedale S. Maria
Nuova - Reggio Emilia
carlo.salvarani@asmn.re.it

Definizione e scopo.

Le raccomandazioni regionali per il trattamento sistemico della artrite reumatoide (AR) nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici, sono state realizzate da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Scopo del documento è stato quello di definire criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della AR nell'adulto in base alle migliori evidenze disponibili del loro profilo beneficio-rischio. Il documento considera la AR anche nella sua forma precoce ("early rheumatoid arthritis"). Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo. ■

METODOLOGIA. Si sono definite delle raccomandazioni basate sull'evidenza (evidence-based) che hanno richiesto il seguente approccio metodologico:

- 1) Definizione di un Panel rappresentativo
- 2) Identificazione dei problemi/bisogni reali (quesiti)
- 3) Confronto delle linee-guida disponibili
- 4) Scelta e adattamento di alcune raccomandazioni esistenti
- 5) Valutazione e quantificazione delle evidenze (partendo da una revisione sistematica o dai singoli studi disponibili)
- 6) Definizione (votazione) del rapporto benefici/rischi e dei problemi di trasferibilità
- 7) Definizione (votazione) direzione, forza della raccomandazione e indicatori (attesi) per il monitoraggio.

Nella valutazione dell'efficacia e tollerabilità dei farmaci biologici il gruppo di lavoro ha dovuto affrontare alcuni specifici problemi:

- 1) Sono registrati con **evidenze limitate a studi prevalentemente contro placebo** (studi con brevi follow up in popolazioni selezionate), **senza confronti diretti**
- 2) Sono collocati (approvati) in seconda

Il Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia, Regione Emilia Romagna è stato così composto:

Reumatologi

| | |
|---------------------|--|
| Corvetta A. | (Azienda USL di Rimini) |
| Ferri C. | (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena) |
| Fusconi M. | (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna) |
| Govoni M. | (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara) |
| Macchioni P. | (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia) |
| Malavolta N. | (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna) |
| Mascia M.T. | (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena) |
| Salvarani C. | (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia) |
| Trotta F. | (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara) |

Metodologia e Coordinamento

| | |
|---------------------|---|
| Marata A.M. | (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena) |
| Magrini N. | (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena) |
| De Palma R. | (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale) |
| Trombetti S. | (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale) |

Farmacisti

| | |
|----------------|--------------------------|
| Pasi E. | (Azienda USL di Bologna) |
|----------------|--------------------------|

Direzione Sanitaria

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Miselli M. | (Azienda Ospedaliera di Modena) |
|-------------------|---------------------------------|

Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

| | |
|---------------------|---------------------------------|
| Martelli L. | (Servizio Politica del Farmaco) |
| Carati D. | (Servizio Politica del Farmaco) |
| Sangiorgi E. | (Servizio Politica del Farmaco) |

- o terza linea
- 3) Il rapporto beneficio rischio è talora incerto legato a rischi (rari), ma potenzialmente gravi (sviluppo di infezioni acute, infezioni opportunistiche, scompenso cardiaco, malattie demielinizzanti)

Alcuni di questi limiti non sono specifici per gli agenti biologici, ma generali, da correlare ai limiti metodologici dei lavori scientifici che vengono pubblicati e possono essere riassunti nei seguenti punti:

- **Carenze nel disegno (studi comparativi inadeguati)**
- **Dimensioni del campione spesso insufficienti**
- **Parametri di valutazioni di dubbia rilevanza clinica**
- **Sovrastima degli effetti positivi**

Il percorso metodologico ha avuto 3 steps:

1. Analisi e confronto delle linee guida e dei singoli studi (qualità delle evidenze)
2. Definizione e discussione del rapporto benefici/rischi
3. Elaborazione della raccomandazione e definizione del posto in terapia (e indica-

tori di monitoraggio per ogni raccomandazione)

Per la definizione del rapporto benefici-rischi sono state consultate:

- 1) *le linee guida e i "technology appraisal" del National Institute of Clinical Excellence (NICE) (efficacia);*
- 2) *gli studi primari, quando necessario (efficacia)*
- 3) *i dati di relazioni pubbliche di valutazione Europea (EPAR) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) quando disponibili (efficacia, sicurezza);*
- 4) *le revisioni di studi osservazionali, studi osservazionali, case report (sicurezza);*
- 5) *le schede tecniche delle singole specialità (sicurezza).* ■

Farmaci biologici a disposizione per il trattamento della artrite reumatoide:

Agenti con bersaglio le citochine:
- Bloccanti il TNF-alfa: **adalimumab, infliximab, etanercept**
- Bloccanti l'IL-1: **anakinra**

Agenti con bersaglio le cellule: anti-CD20 (deplezione B cellule): **rituximab**

Agenti bloccanti la costimolazione: **abatacept**

Quesiti identificati.

I QUESITI IDENTIFICATI DAL PANEL SONO STATI I SEGUENTI:

1. Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva? Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione? Come definire il grado di attività dell'AR? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?
2. Come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?
3. Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?
4. Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti TNF alfa? Quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente?
5. Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc.)?
6. Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?
7. Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?
8. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?
9. Quale posto in terapia per il rituximab?
10. Quale posto in terapia per l'abatacept?
11. Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

Linee Guida Terapeutiche

Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva? Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione? Come definire il grado di attività dell'AR? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?

Early rheumatoid arthritis. Il panel concorda nel definire "early rheumatoid arthritis" un quadro clinico di AR definito entro 6 mesi dalla comparsa.

AR aggressiva. Si parla di AR aggressiva se è presente almeno una erosione articolare e/o è presente una elevata attività clinica di malattia.

Erosioni articolari. La radiografia convenzionale rappresenta il mezzo più diffuso, rapido ed economico per evidenziare le erosioni articolari; in realtà tale tecnica non ne consente, in molti casi, una individuazione precoce. Viene quindi ribadita l'importanza dello strumento ecografico ed in particolare dell'eco power-doppler, in quanto mezzo certamente più economico della risonanza magnetica e più efficace della radiografia convenzionale per evidenziare precocemente le erosioni e la attività infiammatoria del panno articolare. Il panel ribadisce che tutte le metodiche diagnostiche sono comunemente utili, ma l'ecografia è più sensibile. La presenza di erosioni (a prescindere dalla tecnica impiegata per la diagnosi) è un importante indice di aggressività.

Grado di attività dell'AR. La valutazione di attività dell'AR viene routinariamente fatta utilizzando il DAS (Disease Activity Score) e precisamente il DAS28; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare il DAS44. Per definire il grado di attività dell'AR il gruppo di lavoro decide di adottare i seguenti valori di DAS28:

- Remissione per DAS28 < 2,6
- Bassa attività (low disease activity) DAS28 < 3,2
- Attività moderata per 3.2 > DAS28 < 5.1
- Attività elevata per DAS28 > 5.1

Il calcolo del DAS dovrebbe essere eseguito almeno in 2 occasioni a distanza di 1 mese.

Approfondimenti

Il "DAS" significa "Disease Activity Score" e rappresenta un indice di valutazione dell'attività dell'AR, largamente impiegato. Il valore che gli si attribuisce rappresenta il risultato di una formula matematica basata sui seguenti parametri:

1. la conta del numero di articolazioni dolenti,
2. la conta del numero di articolazioni tumefatte,
3. la misurazione della VES o della PCR,
4. il giudizio del paziente sul proprio complessivo stato di salute espresso mediante una scala visuo-analogica.

Attraverso questo indice è possibile definire quindi l'attività di malattia rilevata, rispetto alla precedente valutazione clinica. All'interno di questa formula è stata inoltre validata una versione facilitata del DAS, ristretta a 28 articolazioni per la valutazione sia del dolore, sia della tumefazione, denominata **DAS 28**.

Principali fattori prognostici di gravità dell'AR (fattori prognostici negativi)

Per quanto riguarda i fattori prognostici che definiscono la gravità della malattia il panel concorda di adottare quelli definiti nelle linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR) 2008 e precisamente:

- AR attiva con elevato numero di articolazioni

- tumefatte e dolenti
- presenza di erosioni o comunque di progressione radiologica
- livelli elevati di fattore reumatoide, e/o presenza di anticorpi anti peptidi anti citrullinati ciclici
- HAQ score elevato
- presenza di malattia extraarticolare

Come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di **minimal disease activity (MDA)** e la mancata progressione radiologica della malattia. In particolare col trattamento ci si propone:

- un miglioramento clinico e funzionale e cioè:
 - il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.)
 - la riduzione dell'attività di malattia (controllo degli indici di flogosi)
 - il miglioramento della funzione motoria
- un rallentamento o arresto del danno osteoarticolare
- la prevenzione della disabilità

Nell'early rheumatoid arthritis l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione (DAS28 < 2.6) o almeno una bassa attività (DAS28 < 3.2). Nelle forme di lunga durata invece l'obiettivo del MDA può non essere raggiungibile.

Nella pratica clinica corrente, per definire la risposta clinica del singolo paziente, il gruppo di lavoro propone di utilizzare i criteri espressi dalla linee guida HAS che, oltre ad applicare i criteri EULAR (clinici), considera anche l'effetto sulla struttura osteo-articolare. La valutazione del risultato dovrà avvenire dopo 12-24 settimane dall'inizio del trattamento (a seconda della terapia attuata) considerando:

1. i **criteri EULAR** che:
 - per tutti i livelli di malattia definisce "non risposta" un decremento del DAS < 0,6;
 - se DAS28 < 5,1 si definisce "risposta moderata" un decremento di DAS > 0,6 e < 1,2;
 - se DAS28 è > 5,1 il decremento precedente è considerato come una non risposta; in tal caso per definire la risposta moderata deve prodursi un decremento di DAS28 > 1,2.

Viene definita non risposta anche:

2. una "risposta non stabile": (dopo una iniziale risposta clinica, si manifesta un aggravamento persistente dei parametri di attività) osservata in 2 visite eseguite con un intervallo da 1 a 3 mesi.

oppure

3. **impossibilità di ridurre/sospendere la terapia corticosteroidea** di mantenimento a dosaggi tali da rendere accettabile il rapporto beneficio/rischio della terapia.

oppure

4. **efficacia insufficiente sul danno osteoarticolare.** Entro 6 mesi dall'inizio del trattamento si osserva una progressione delle lesioni esistenti o la comparsa di nuove lesioni (in particolare erosioni o riduzione della rima articolare).

Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?

Gli anti TNF alfa devono essere riservati ai **pazienti che non rispondono adeguatamente ai "disease modifying anti-rheumatic drugs" (DMARDs)**; e fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'infiammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteoarticolari, e cioè:

- methotrexate (MTX)
- leflunomide
- sulfasalazina
- ciclosporina
- sali d'oro

In particolare, gli anti TNF alfa devono essere impiegati in presenza di entrambe le condizioni elencate di seguito:

1. **fallimento di almeno un trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) **con un DMARDs di 1° scelta** (MTX, leflunomide) somministrato da solo o in associazione, alle dosi terapeutiche massime tollerate. In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro DMARDs (sulfasalazina, ciclosporina, sali d'oro) l'utilizzo dell'anti TNF è giustificato solo dopo aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX e/o leflunomide, se non controindicati.

2. AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo

- **AR in fase attiva:** [DAS28 > 5,1 o DAS28 > 3,2 + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione;
- **danno strutturale progressivo:** la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteoarticolari fra una valutazione e la successiva.

In **casi altamente selezionati** (early rheumatoid arthritis con DAS > 5,1 e presenza di fattori prognostici negativi) il trattamento con anti TNF alfa potrà essere prescritto quale prima scelta.

Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti-TNF alfa? Quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente? Non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti-TNF alfa disponibili.

Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente:

- **rischio di riattivazione di malattia tubercolare:** il farmaco anti TNF-alfa che si è dimostrato più sicuro è l'etanercept seguito da

- adalimumab o infliximab
- **interstiziopatia polmonare:** è preferibile utilizzare un anti-TNF alfa che non deve essere obbligatoriamente associato al MTX
- **malattia infiammatoria intestinale:** saranno da preferire gli anti-TNF alfa che si sono dimostrati efficaci e che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie (infliximab ed adalimumab)
- **manifestazioni sistemiche e/o oculari (uveiti, scleriti):** infliximab ed adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze
- **possibile utilizzo in monoterapia (da scheda tecnica):** etanercept può essere somministrato senza associarlo al MTX, adalimumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza o controindicazione al MTX)
- **via di somministrazione:** la via di somministrazione endovenosa sortisce una maggiore rapidità d'azione

Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotressato, leflunomide, ciclosporina ecc.)?

L'efficacia degli anti TNF (su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica) è maggiore se associati al MTX senza un rilevante aumento degli eventi avversi. L'associazione con MTX sembra inoltre ridurre l'incidenza dei casi di sospensione del trattamento (studi osservazionali). Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione fra anti-TNF alfa e gli altri DMARDs, diversi dal metotressato. Il farmaco anti-TNF alfa potrà comunque essere associato al DMARDs in corso al momento in cui si rendesse necessaria l'associazione.

Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?

Il panel raccomanda di **non** associare fra loro i farmaci biologici attualmente disponibili. Gli studi eseguiti dimostrano infatti una maggiore efficacia clinica.

Quanti anti-TNF alfa si possono fare in successione?

Il gruppo di lavoro concorda che in caso di mancata risposta clinica (fallimento del primo anti-TNF alfa) si potrà procedere alla somministrazione di un secondo anti-TNF alfa. Non ci sono criteri per la scelta del 2° anti-TNF alfa. Si concorda inoltre che in caso di insuccesso non è giustificato il passaggio ad un ulteriore anti-TNF.

Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti-TNF alfa in caso di risposta positiva?

La valutazione di efficacia del trattamento con anti-TNF alfa deve essere eseguita entro 6 mesi dall'inizio dello stesso. In caso di risposta positiva il trattamento sarà continuato. In caso di remissione prolungata (paziente clinicamen-

te stabile a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e in terapia stabile) la riduzione della dose (all'interno delle dosi registrate) o la sospensione del trattamento potranno essere considerate. Non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata.

Quale posto in terapia per il rituximab?

Il gruppo di lavoro, concorda che il rituximab, in combinazione col MTX, rappresenta l'opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva
 - fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
 - fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti-TNF alfa
- Inoltre, alcuni dati depongono per una maggiore efficacia del rituximab in presenza di positività del fattore reumatoide.

Quale posto in terapia per l'abatacept?

Il panel concorda che l'Abatacept, in combinazione col MTX rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva
- Fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
- Fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

Non essendo disponibili studi di confronto fra abatacept e rituximab o fra abatacept e anti-TNF alfa, il confronto con tali farmaci può avvenire solo in modo indiretto.

Analogamente a quanto raccomandato dal NICE nella definizione del suo posto in terapia nel singolo caso clinico si dovrà considerare anche il rapporto costo beneficio.

Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

Il gruppo di lavoro raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diversi studi, quali ad esempio:

- studi di confronto testa-testa tra differenti trattamenti impiegati nell'induzione della remissione clinica e del mantenimento della remissione a breve-medio termine (valutazioni a 6 mesi-1 anno)
- studi di strategie terapeutiche a più lungo termine (valutazioni a 2-3 anni) per mantenere la remissione e ridurre i rischi ed i costi connessi ai trattamenti
- studi per valutare la persistenza della risposta terapeutica/remissione nei pazienti dopo la sospensione del biologico, in corso della sola terapia di mantenimento con DMARDs
- studi predittivi della risposta clinica ed individuazione di fattori prognostici e biomarkers
- studi di efficacia in varianti cliniche escluse dalla sperimentazione clinica
- studi che valutino strategie di comunicazione, rivolti sia ai medici sia ai pazienti, per una maggiore consapevolezza circa l'efficacia ed i rischi dei trattamenti ■

Conosciamoli meglio

I FARMACI BIOLOGICI

Carlo Salvarani - Direttore U.O.C. di Reumatologia - Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
Simona Bosi - Reumatologo Dirigente Medico Medicina Interna Santa Maria Delle Croci di Ravenna

Che cosa sono i farmaci biologici?

I farmaci biologici sono farmaci in grado di interferire con le citochine, cioè con alcune sostanze prodotte dal sistema immunitario. Nell'artrite reumatoide, così come in altre patologie infiammatorie croniche (psoriasi, artropatia psoriasica, spondilite anchilosante, artrite cronica giovanile, morbo di Crohn, retocolite ulcerosa), esiste uno squilibrio tra le citochine ad attività anti-infiammatoria e quelle ad azione infiammatoria, a favore di queste ultime. I farmaci biologici agiscono bloccando l'attività delle citochine ad azione infiammatoria. Questi farmaci sono prodotti con tecniche di ingegneria genetica: i geni umani, responsabili della produzione di queste proteine, vengono inseriti in colture cellulari non umane per produrre grosse quantità di questi farmaci.

Utilizzo dei farmaci biologici

In genere, i pazienti con artrite reumatoide vengono trattati inizialmente con uno o più dei cosiddetti "farmaci di fondo" (DMARD), quali ad esempio il methotrexate, la sulfasalazina, la leflunomide e l'idrossiclorochina. Questi farmaci sono in grado di ridurre il dolore e la tumefazione articolare e di rallentare o bloccare il danno alle articolazioni indotto dall'artrite. I farmaci biologici sono stati approvati per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata o grave che non risponde ad uno o più dei farmaci di fondo. I farmaci biologici normalmente vengono introdotti in un secondo tempo nei pazienti che non rispondono alla terapia tradizionale, sia per gli elevati costi dei biologici, sia perché gli effetti collaterali di tali farmaci a lungo tempo non sono ancora ben noti. I farmaci biologici possono essere utilizzati in combinazione con i FANS (antinfiammatori non steroidei) e con i preparati cortisonici; possono anche essere associati ai farmaci di fondo per potenziarne l'effetto.

Alcuni farmaci biologici sono stati inoltre approvati per la terapia di altre malattie croniche: artropatia psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante, artrite cronica giovanile, morbo di Crohn e retocolite ulcerosa.

Meccanismo d'azione dei farmaci biologici

I farmaci biologici attualmente in commercio agiscono come inibitori delle citochine infiammatorie TNF- α e IL-1. Queste citochine sono sostanze prodotte da alcune cellule dell'organismo che causano infiammazione e danno alle articolazioni ed anche in altre sedi dell'organismo stesso. Il TNF- α e l'IL-1 sono prodotte in grosse quantità nei pazienti con artrite reumatoide o con altre patologie infiammatorie croniche. I farmaci biologici sono stati messi a punto per bloccare l'attività del TNF- α o dell'IL-1. I pazienti che sono trattati con que-

sti farmaci avvertono generalmente un rapido miglioramento dei sintomi legati alla malattia (ad esempio nell'artrite si riducono il dolore e la tumefazione).

Quali sono i farmaci biologici attualmente in uso?

L'Infliximab (Remicade®) è un anticorpo anti-TNF- α (ossia una sostanza che è in grado di bloccare l'attività del TNF- α) che viene somministrato per via endovenosa in strutture ospedaliere specializzate. Viene usato nel trattamento dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante e dell'artropatia psoriasica. Gli altri farmaci biologici attualmente in commercio vengono invece somministrati attraverso iniezioni sottocutanee.

L'Etanercept (Enbrel®) è un recettore del TNF- α , che viene somministrato due volte alla settimana.

L'Adalimumab (Humira®) è un anticorpo anti-TNF- α , che viene generalmente somministrato ogni due settimane.

L'Anakinra (Kineret®) è un antagonista del recettore dell'IL-1 che viene somministrato una volta al giorno.

A questi farmaci si sono recentemente aggiunti anche altre molecole che, con meccanismi diversi, modulano la risposta del sistema immunitario spegnendo l'infiammazione. Tra questi farmaci ricordiamo il **Mabthera** (Rituximab®), un anticorpo anti-CD20 che viene somministrato per via infusoriale effettuando un ciclo costituito da due infusioni a distanza di 15 giorni l'una dall'altra da ripetere ogni 6 mesi e l'**Abatacept** (Orencia®), un modulatore selettivo della costimolazione dei linfociti T, che viene somministrato per via endovenosa mensilmente. Entrambi hanno avuto l'approvazione per l'artrite reumatoide non responsiva ad un precedente ciclo di terapia con gli anti-TNF.

Sono al momento in corso di approvazione per l'artrite reumatoide altri farmaci come il **Certolizumab**, un anticorpo monoclonale anti-TNF pegilato da somministrarsi sottocute, il **Golimumab**, un nuovo anticorpo monoclonale umanizzato di ultima generazione diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), da somministrarsi anch'esso per via sottocutanea, ed il **Tocilizumab**, un inibitore della IL-6, una importante citochina pro-infiammatoria. Una volta messi in commercio in Italia, Certolizumab e Tocilizumab avranno l'indicazione per l'artrite reumatoide mentre per Golimumab è verosimile che venga data l'approvazione all'uso sia nell'artrite reumatoide sia nell'artrite psoriasica e nella spondilite anchilosante.

I più comuni effetti collaterali dei farmaci bio-

logici sono le reazioni nel sito d'iniezione: rossore, bruciore e prurito nella sede di iniezione. I farmaci somministrati per via infusione, come l'Infliximab, possono inoltre determinare reazioni allergiche durante l'infusione (flebo): prurito, comparsa di macchie e bolle sulla pelle, alterazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e affanno. Queste reazioni possono essere prevenute o curate con l'uso di altri farmaci. I più importanti effetti collaterali riguardano l'aumentato rischio di infezioni di ogni tipo: in particolare, i farmaci che bloccano l'attività del TNF- α possono determinare la riattivazione di una tubercolosi latente. Per questa ragione, prima di somministrare un farmaco anti-TNF- α tutti i pazienti devono essere sottoposti a dei test in grado di evidenziare il contatto con il bacillo tubercolare (in particolare: radiografia del torace e reazione di Mantoux, che si effettua iniettando un derivato del bacillo della tubercolosi sotto la pelle). In caso di infezione attiva, febbre o somministrazione di antibiotici questi farmaci devono essere interrotti, temporaneamente o in modo definitivo a seconda dei casi. Con l'uso di anti-TNF- α si possono verificare, anche se solo molto raramente e con dubbio rapporto causa effetto, complicanze neurologiche, come malattie demielinizzanti, motivo per cui questi farmaci sono controindicati nei pazienti con malattie demielinizzanti quali ad esempio la sclerosi multipla. Poiché i farmaci biologici inibiscono parzialmente la attività del sistema immunitario, che è importante nel combattere lo sviluppo di tumori, è teoricamente possibile che l'uso di tali farmaci, in particolare per periodi prolungati e ad alte dosi, possa causare un aumento della frequenza di tumori. Dai dati finora disponibili sembra tuttavia che tale effetto collaterale sia molto raro (osservato in meno di 1 paziente su 150 trattati). I dati ottenuti dai registri dei biologici presenti in diversi paesi hanno però dimostrato l'assenza di un incremento di tumori nei pazienti con artrite reumatoide trattati con tali farmaci.

Gli anti-TNF- α sono inoltre controindicati nei pazienti con insufficienza cardiaca grave perché possono aggravare tale malattia; tuttavia, essi non sembrano causare una insufficienza cardiaca in soggetti sani. È importante inoltre evitare l'uso di questi farmaci in gravidanza e allattamento. Infine, è consigliabile controllare nel tempo la funzionalità epatica e l'emocromo (conta delle cellule del sangue) analogamente a quanto si fa con altri farmaci.

I pazienti che notino la comparsa di disturbi clinici nuovi durante il trattamento con farmaci biologici dovrebbero riferire tali disturbi al proprio Medico Curante e al Reumatologo di fiducia, in modo da valutare se i disturbi possano essere dovuti al trattamento in atto. ■

Intervista



Daniele Conti
Responsabile Area Progettazione e Sviluppo
Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna
AMRER Onlus
ass.amrer@alice.it



Clodoveo Ferri
Direttore Cattedra e UOC di Reumatologia
Policlinico di Modena
Università degli Studi di Modena & Reggio Emilia
cferri@unimo.it - www.reumatologia.unimo.it

Reumatologia Modenese: lavori in corso per migliorare i servizi ai pazienti

Negli ultimi mesi abbiamo ricevuto diverse segnalazioni da parte di nostri associati modenesi che hanno riscontrato alcune difficoltà nell'accesso e fruizione dei servizi erogati dalla Reumatologia del Policlinico di Modena. L'Associazione si è attivata per un doveroso confronto riguardo alle segnalazioni ricevute chiedendo informazioni al Direttore dell'U.O.C. di Reumatologia del Policlinico di Modena, Prof. Clodoveo Ferri, che ci argomenta sui fattori che possono aver originato i disagi avuti dai pazienti. Ci spiega come, dopo attente valutazioni, intendono organizzare e migliorare i servizi affinché questi siano adeguati alle esigenze dei tanti pazienti che vengono seguiti nel centro di riferimento della Unità da Lui diretta.

Al fine di rispondere alle segnalazioni pervenute, e come atto di impegno e apertura verso i pazienti il Prof. Ferri ci ha rilasciato un'intervista che vi proponiamo qui di seguito:

Professore in questi ultimi mesi abbiamo registrato una serie di criticità che hanno portato alcuni disagi ai pazienti che accedono ai vostri servizi ambulatoriali e che seguite nei percorsi di cura; può descrivere ai nostri lettori quali sono stati i fattori e criticità sorti nell'andamento del vostro lavoro? Quali strategie avete messo in atto per rispondere prontamente a tutto ciò?

Purtroppo negli ultimi 2 anni lo staff della nostra Unità Operativa ha subito notevoli variazioni indipendenti dalla volontà nostra e dell'Azienda Policlinico. Ricordo ad esempio l'infortunio occorso alla dottoressa Sandri, forzatamente assente dal lavoro per tutti i primi sei mesi del 2009, il prepensionamento del dottor Bernini, il passaggio della prof.ssa Mascia ad altro Dipartimento, la netta riduzione del numero degli specializzandi da 5 a 2 unità. Inoltre dal 2009 i nostri medici sono coinvolti nella copertura delle guardie notturne della medicina e ciò ha comportato un'ulteriore difficoltà nell'organizzazione dei turni assistenziali. A partire dal gennaio 2010, tenuto conto della suddetta riduzione di personale, abbiamo avviato in accordo con la nostra Azienda Policlinico una graduale riorganizzazione delle attività assistenziali, processo che si dovrebbe completare nell'arco dei prossimi sei mesi.

Ci avete parlato di una riorganizzazione e assestamento dell'attuale équipe di riferimento. Questo logicamente porta con sé un primo step - un primo momento - in cui l'utente percepisce un disorientamento per via dei cambiamenti. Volete darci alcune comunicazioni e descrizioni dell'attuale team così da poterle comunicare ai nostri iscritti? Da gennaio 2010 è partita una riorganiz-

zazione di tutte le attività ambulatoriali, comprese le modalità di prenotazione. Attualmente sono attivi quotidianamente 3 ambulatori dove lavorano la dottoressa Sandri, il dottor Sebastiani e il dottor Colacci. Abbiamo poi 4 letti di ricovero ordinario seguiti dal dottor Manzini e il Day Hospital, di cui è responsabile la dottoressa Giuggioli, che segue anche l'ambulatorio per le ulcere difficili in corso di sclerodermia o di altre connettiviti/vasculiti sistemiche. Al termine della visita viene fissato l'appuntamento successivo, in modo da ridurre i tempi di attesa per i pazienti più gravi e ridurre la necessità di prenotazioni telefoniche. Inoltre da settembre sarà disponibile al mattino un numero telefonico diretto per chi avesse necessità di contattare i medici del reparto per motivi urgenti. Sarebbe infine nostra intenzione ottenere l'opinione dei malati sull'utilità e l'efficacia di tali cambiamenti organizzativi con un questionario da distribuire a partire dall'autunno.

Spesso i malati chiedono notizie della prof. Mascia, che dal 2009 dirige il corso di laurea di Terapia Occupazionale e che per tale motivo si è trasferita presso il Dipartimento di Ortopedia, più affine alla sua nuova mansione; in questo nuovo ambito la prof. Mascia collabora all'ambulatorio per la mano con i colleghi fisiatra e chirurghi, ed è responsabile dell'ambulatorio di immunoreumatologia, finalizzato alle problematiche dei pazienti reumatici con impegno oculare, neurologico ed in corso di gravidanza. L'accesso a questa sua attività non avviene su diretta proposta del medico curante, ma solo in seguito a richiesta di consulenza da parte di altro medico specialista ospedaliero.

Uno sguardo al futuro: quali sono gli

obiettivi che vi proponete come centro di eccellenza e riferimento, nello specifico per le connettiviti, nel prossimo futuro?

Il nostro è un gruppo al momento piccolo, ma per fortuna unito e composto da giovani specialisti dotati di grande entusiasmo e con precisi programmi di sviluppo. Attualmente, per motivi organizzativi esistono dei medici referenti per le principali attività: artriti, sclerosi sistemica, malattie quali connettiviti e vasculiti sistemiche, osteoporosi secondaria. In ogni caso gli specialisti sono fra loro interscambiabili in modo che il malato abbia sempre la possibilità di trovare un medico competente per le proprie necessità ed eventuali assenze non debbano compromettere l'attività assistenziale. Nell'ambulatorio per le artriti sono impegnati la dott.ssa Sandri, il dott. Sebastiani ed il dott. Colacci, mentre nell'ambulatorio per le connettiviti/vasculiti sistemiche (sclerodermia, lupus eritematoso, sindrome di Sjogren, ecc.) sono coinvolti i dott. Sebastiani e Colacci e la dottoressa Giuggioli, che è anche responsabile dell'ambulatorio per le ulcere vasculitiche e sclerodermiche. Per il prossimo futuro siamo molto impegnati, in stretta collaborazione con la nostra Azienda Policlinico, ad implementare le nostre attività di eccellenza già menzionate, rivolte sia a pazienti di Modena e provincia, per i quali sarebbe opportuno creare una rete-filtro sul territorio per l'assistenza reumatologica di primo livello, che a quelli provenienti da fuori provincia/regione. Contestualmente siamo già da qualche anno impegnati a realizzare un'attività integrata specialistica all'interno del nostro ospedale per assicurare un approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare per i malati cronici con patologie complesse, di cui è necessario farsi carico per lunghi periodi, spesso per molti anni. ■