

Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

AO Ospedali Riuniti Bergamo
AO Bolognini Seriate
AO Treviglio-Caravaggio
Humanitas Gavazzeni
Policlinico S. Marco
Policlinico S. Pietro
Casa di Cura Castelli

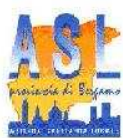
Casa di Cura S. Francesco
Casa di Cura B. Palazzolo
Casa di Cura Quarenghi
Habilita
Ferb Onlus
Fondazione Orizzonte

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER LA PATOLOGIA ARTRITE REUMATOIDE (AR)

Redatto da:

dr. P. Colombelli
dr. M. Limonta
dr. C. D'Affronto
dott.ssa R. Piccinelli
Servizio Farmaceutico
Servizio Farmaceutico

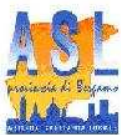
AO Treviglio-Caravaggio
AO OORR Bg
ASL Bergamo
ASL Bergamo
AO OORR Bg
AO Treviglio-Caravaggio



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

INDICE

1) INTRODUZIONE	Pag. 3
2) PERCORSO DIAGNOSTICO	Pag. 5
3) FLOW-CHART DEL PERCORSO DIAGNOSTICO	Pag. 8
4) TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE	Pag. 9
5) MONITORAGGIO DEL PAZIENTE	Pag. 12
6) APPENDICE	Pag. 14
<ul style="list-style-type: none">• Numero articolazioni dolenti (28)• Numero articolazioni tumefatte (44)• Indice articolare di Ritchie• VAS dolore: scala analogica visiva del dolore• Valutazione globale dell'attività di malattia (paziente)• Valutazione globale dell'attività di malattia (medico)• GH: stato globale di salute o valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente (con scala analogica visiva di 100 mm)• DAS: Calcolo del Disease Activity Score per la valutazione dell'attività di malattia• HAQ: Health Assessment Questionnaire• Criteri di risposta clinica dell'American College of Rheumatology per l'Artrite Reumatoide	
7) BIBLIOGRAFIA	Pag. 19



1. INTRODUZIONE

L' AR è la più frequente connettivite sistemica e colpisce circa lo 0.5 per cento della popolazione generale italiana (0.6% delle donne e 0.25% degli uomini). Si calcola pertanto che circa 170 000 donne e 60 000 uomini siano affetti da questa malattia per un totale di 230 000 persone in età adulta. Benché la prevalenza dell'AR sia nettamente inferiore a quella di altre condizioni reumatologiche, quali l'artrosi, la frequente gravità del quadro clinico e l'elevato potenziale invalidante ne fanno una malattia dall'impatto socio-economico rilevante in termini di costi, disabilità e perdita di produttività. Dopo dieci anni di malattia, oltre il 50% dei pazienti presenta importanti compromissioni articolari con peggioramento progressivo della qualità di vita e molti devono cambiare, se non addirittura abbandonare, l'attività lavorativa. Questi pazienti presentano inoltre una minore aspettativa di vita, mediamente di 3-7 anni rispetto alla popolazione generale.

Un recente studio italiano ha messo in luce che i costi diretti annuali di un paziente con AR sono in media di circa 3.000 euro, mentre quelli indiretti ammontano a 8.750 euro.

La variabilità di presentazione e di decorso della malattia tra soggetti diversi e nel tempo anche nello stesso soggetto ha da sempre fatto sentire la necessità di criteri attendibili per stabilire la diagnosi e valutare l'efficacia dei provvedimenti terapeutici.

Fino a pochi anni fa i diversi studi clinico-terapeutici erano difficilmente comparabili, data la diversità dei parametri (endpoint measures) adottati.

Con la rivoluzione informatica e la conseguente possibilità di conservare ed elaborare ingenti quantità di informazioni, anche lo studio di malattie croniche complesse come l'AR è diventato possibile, come pure il confronto tra le diverse casistiche, purché vengano adottati metodi di valutazione standardizzati.

Nel 1992 ha avuto luogo a Maastricht la prima conferenza sulle misure di risultato delle sperimentazioni cliniche nell'artrite reumatoide (Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials = OMERACT).

Venne raggiunto un primo Consenso sui parametri di efficacia (Core set of efficacy endpoints) da utilizzare nelle sperimentazioni cliniche: fu definito come "core set" il numero minimo di variabili essenziali per la valutazione dello stato di attività di malattia.

Sono state presi in considerazione 6 indicatori di processo (che valutano lo stato della malattia in un momento preciso) e 2 indicatori di esito (misure del risultato del processo di malattia).

I 6 indicatori di processo sono:

- numero di articolazioni dolenti
- numero di articolazioni tumefatte
- valutazione del dolore da parte del paziente, mediante scala analogica visiva
- valutazione dell'attività globale di malattia da parte del paziente
- valutazione dell'attività globale di malattia da parte dell'esaminatore
- reattanti della fase acuta

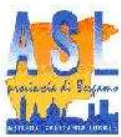
I 2 indicatori di esito sono:

- misurazione della capacità funzionale
- valutazione radiologica



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

Nell' appendice a fine lavoro sono raccolte le schede del “core set” utilizzate nella pratica clinica ambulatoriale per la valutazione di attività e di severità della artrite reumatoide.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

2. ARTRITE REUMATOIDE: IL PERCORSO DIAGNOSTICO

L'artrite reumatoide si manifesta inizialmente con dolore e tumefazione oligo o poliarticolare. Come è illustrato nella flow-chart a pag. 7, il paziente consulta in questa fase il proprio medico di famiglia che ha il compito importante di sospettare la malattia sulla base dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e di pochi esami preliminari di laboratorio, indicati nella tabella seguente.

Esami richiesti dal medico di famiglia:

- VES
- PCR
- Rheuma test
- Elettroforesi sieroproteica
- Emocromo completo

Il sospetto di artrite reumatoide deve indurre il medico di famiglia a inviare il paziente presso un centro specialistico reumatologico. Ciò permetterà di porre precocemente una diagnosi corretta e instaurare una terapia appropriata.

I criteri classificativi ARA/ACR del 1987 riportati nella tabella che segue sono nati con lo scopo dichiarato di permettere una precisa classificazione dei pazienti, al fine di rendere possibile un confronto fra casistiche diverse.

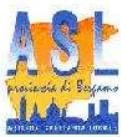
Criteri classificativi dell'artrite reumatoide:

- Tumefazione (artrite) di tre o più articolazioni osservata da un medico.
- Tumefazione (artrite) delle piccole articolazioni delle mani (IFP e MCF) e dei polsi.
- Tumefazione (artrite) simmetrica.
- Rigidità articolare mattutina di almeno un'ora.
- Noduli sottocutanei.
- Positività del fattore reumatoide.
- Alterazioni radiologiche alle mani e/o ai polsi (erosioni e/o osteoporosi iuxtaarticolare).

I primi 4 criteri devono persistere per almeno 6 settimane.

Per la definizione di artrite reumatoide sono necessari almeno 4 criteri.

La loro applicazione come mezzo diagnostico, alquanto diffusa, presenta, specie per pazienti con forme all'esordio, taluni sicuri limiti, conseguenti al fatto di essere derivati da pazienti con malattia ormai stabilita (7,7 anni la durata media di malattia della casistica di pazienti da cui sono derivati). A titolo esemplificativo, i segni di erosività articolare possono presentarsi in taluni pazienti dopo oltre 2 anni di decorso della malattia.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

D'altra parte è ormai consolidata la necessità sia di una diagnosi precoce della artrite reumatoide, sia di un intervento rapido con DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) per assicurare al paziente un miglior esito ed una migliore qualità di vita nel lungo termine.

Esiste tutto un insieme di dati con una riconosciuta dignità di EBM (Medicina Basata sull'Evidenza) che giustifica la attuale tendenza di giudicare l'esordio di sintomi evocanti la artrite reumatoide come una vera e propria "emergenza medica", in quanto un ritardo nella formulazione della diagnosi e nell'inizio di una terapia con DMARDs condiziona pesantemente la evoluzione della malattia, lo stato di benessere complessivo e la sopravvivenza stessa del paziente nel lungo termine.

Il ritardo della diagnosi sembra dovuto sia al tempo che il paziente lascia trascorrere fra l'esordio dei sintomi e la richiesta di valutazione presso il medico di medicina generale, sia alla facilità con cui questa figura medica antepone ad un invio allo specialista tentativi più o meno prolungati di far recedere la sintomatologia con l'impiego di farmaci anti-infiammatori non steroidei o steroidei, che possono in effetti ridurre o abolire la sintomatologia di partenza, causando in tal modo un ulteriore ritardo nell'invio del paziente allo specialista reumatologo.

L'intervallo fra esordio dei sintomi e formulazione della diagnosi è stato calcolato intorno alle 18 settimane.

E' oggi provato che basta il rilievo di uno dei seguenti segni o sintomi perché sia motivato, e produttivo, indirizzare il paziente allo specialista:

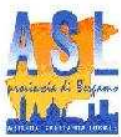
- 3 o più articolazioni tumefatte;
- dolorabilità di metacarpofalangee e/o di metatarsofalangee alla pressione latero-laterale complessiva ("squeeze test");
- rigidità mattutina per 30' o più.

Il sospetto di artrite reumatoide generato da questi dati clinici è rinforzato dal riscontro di anomalie di laboratorio indicative di infiammazione come l'elevazione della VES, Proteina C reattiva, altre proteine della fase acuta o da una positività del fattore reumatoide.

Lo specialista reumatologo sottoporà il paziente a una rivalutazione clinica sistematica, a nuovi test di laboratorio e a indagini strumentali (vedi tabella) che potranno confermare il sospetto di artrite reumatoide o suggerire una diagnosi alternativa.

Esami di II° livello richiesti dallo specialista reumatologo:

- Rx comparati mani e polsi
- Rx torace
- Esame liquido sinoviale (conta G.B., ricerca cristalli, colturale)
- Esame urine, creatininemia, elettroliti
- Transaminasi, gGT, fosfatasi alcalina
- Glicemia,
- Anticorpi anti-citrullina, ANA
- HBsAg, anti-HCV



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

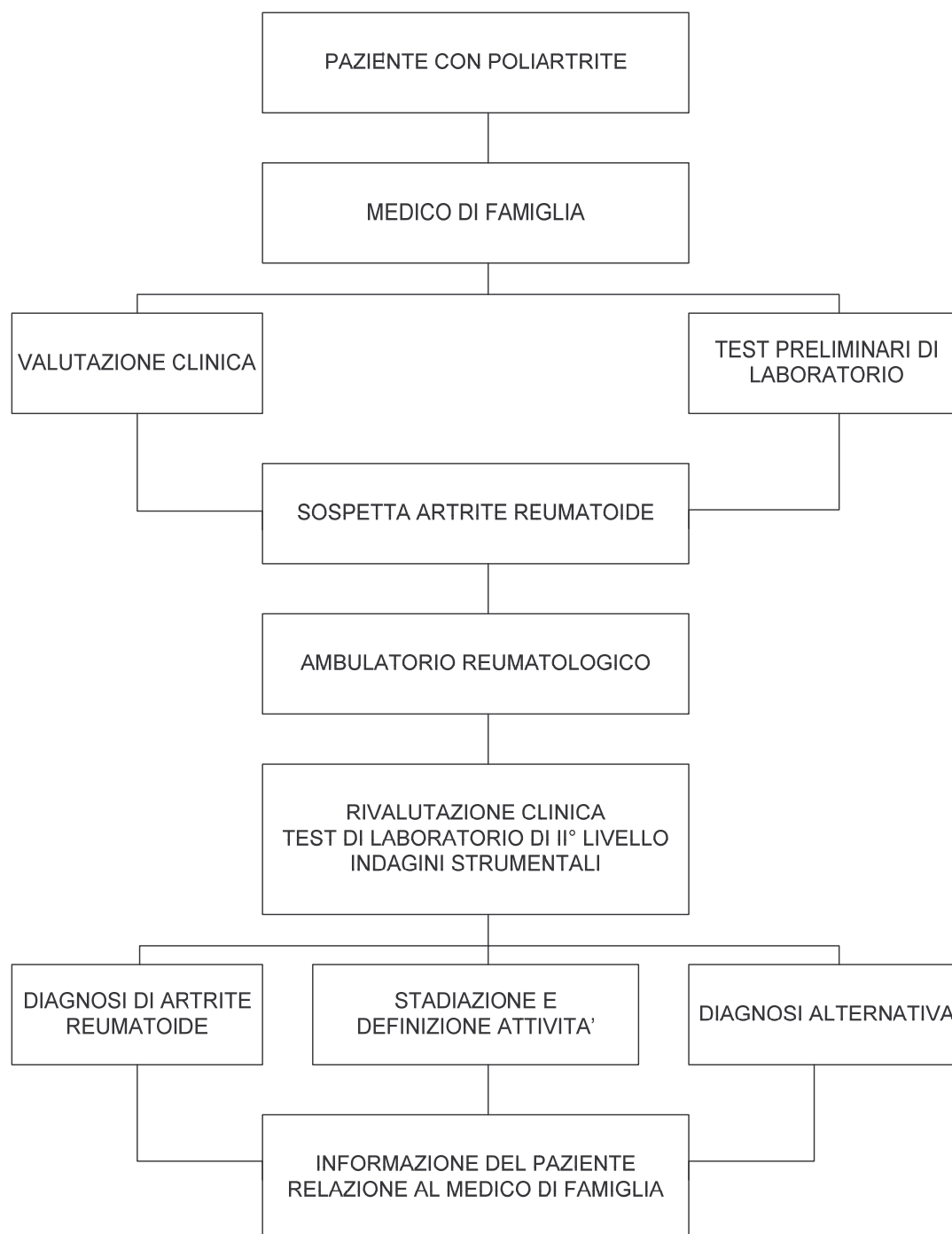
La diagnosi di artrite reumatoide deve essere ulteriormente precisata con una definizione dello stadio e dell'attività della malattia, non solo con finalità prognostiche ma anche e soprattutto per la scelta dei farmaci da utilizzare.

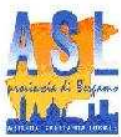
Criteri per la stadiazione di classe di malattia:

- Artrite reumatoide aggressiva:
 - n° articolazioni tumefatte >8/28
 - HAQ > 1,5
 - PCR > 5 volte il limite superiore della norma
 - DAS > 3,7
 - Rx con segni iniziali di AR (osteoporosi iuxta-articolare – erosioni) entro 6 mesi dall'esordio
 - fattore reumatoide positivo
 - anticorpi anti-citrullina positivi
- Artrite reumatoide moderatamente aggressiva:
 - n° articolazioni tumefatte <8/28 ma > 5/28
 - HAQ > 1
 - PCR > 5 volte il limite superiore della norma
 - DAS < 3,7
 - Rx senza o con segni iniziali di AR (osteoporosi iuxta-articolare – ma non erosioni) entro 6 mesi dall'esordio
- Artrite reumatoide scarsamente aggressiva:
 - n° articolazioni tumefatte <5/28
 - HAQ < 1
 - PCR < 5 volte il limite superiore della norma
 - DAS < 2,5
 - Rx normali entro 6 mesi dall'esordio

Per il conteggio delle articolazioni tumefatte e per le scale di valutazione dell'indice di disabilità HAQ e del "disease activity score" DAS si rimanda alle schede allegate in appendice.

2. FLOW-CHART DEL PERCORSO DIAGNOSTICO





Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

4. TERAPIA DELL' ARTRITE REUMATOIDE

E' ormai comunemente accettato che curare precocemente l'Artrite Reumatoide, entro i primi 3 - 6 mesi dall'esordio, con farmaci anti-reumatici offre la irripetibile opportunità di interferire con l'evoluzione del danno articolare, prevenire la disabilità e offrire una aspettativa di vita paragonabile alla popolazione generale.

L'orientamento prevalente è quello della modalità terapeutica "step-up" (aggiunta di un secondo farmaco di fondo in associazione a quello in corso, se il primo è risultato inefficace o scarsamente efficace).

Nelle forme scarsamente aggressive viene scelta una monoterapia anti-reumatica (DMARDs) con Idrossiclorochina, associata a FANS o steroide a basse dosi (5 mg/die) che viene proseguita per almeno 3 mesi.

In caso di insoddisfacente controllo di malattia si associa alla Idrossiclorochina uno tra i seguenti DMARDs: Methotrexate, Aurotiosolfato di sodio, oppure Salazopirina, Ciclosporina, Leflunomide.

La scelta del secondo DMARDs è condizionata dalle caratteristiche cliniche del paziente, in particolare dalla presenza di controindicazioni all'impiego di un determinato farmaco di fondo.

Nel caso di artrite reumatoide moderatamente aggressiva il farmaco di scelta è il Methotrexate con supplementazione di acido folico, associato a FANS ed a steroide a basse dosi (5-10 mg/die): tale trattamento viene condotto per almeno 3 mesi.

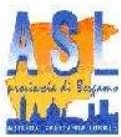
In caso di insoddisfacente controllo di malattia si passa ad una terapia associativa, affiancando al Methotrexate già in corso uno tra i seguenti DMARDs: Ciclosporina, Idrossiclorochina, Salazopirina, Aurotiosolfato di sodio, Leflunomide.

Anche qui la scelta del secondo DMARDs è condizionata dalle caratteristiche cliniche del paziente, in particolare dalla presenza di controindicazioni all'impiego di un determinato farmaco di fondo. In caso di insuccesso i pazienti vengono valutati per la possibile indicazione a una terapia con farmaci biologici anti-TNFalfa.

Per le forme fin dall'inizio aggressive il farmaco di scelta è ancora il Methotrexate con supplementazione di acido folico, associato a FANS e a steroide a basse dosi (5-10 mg/die): tale trattamento viene condotto per almeno 2 mesi.

In caso di insoddisfacente controllo di malattia si passa direttamente ad una terapia associativa (duplice o triplice), affiancando al Methotrexate già in corso uno tra i seguenti DMARDs: Ciclosporina, Idrossiclorochina, Salazopirina o Leflunomide.

In caso di insuccesso i pazienti vengono valutati per la possibile indicazione a una terapia con farmaci biologici anti-TNFalfa.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

Terapia

Artrite reumatoide scarsamente aggressiva

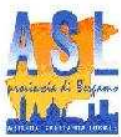
- Monoterapia con Idrossiclorochina (200 mg/die) + FANS o steroide (5 mg/die) per almeno 3 mesi
- In caso di insoddisfacente controllo di malattia terapia associativa (duplice) con i seguenti farmaci di fondo:
 - Methotrexate (7,5-15 mg/settimana)
 - Aurotiosolfato di sodio (0,1 g IM alla settimana)
 - Salazopirina (1,5-2 g/die)
 - Leflunomide (20 mg a giorni alterni o die)

Artrite reumatoide moderatamente aggressiva

- Monoterapia con Methotrexate (10-15 mg/settimana) associato a FANS ed a steroide a basse dosi (5-10 mg/die): tale trattamento viene condotto per almeno 3 mesi
- In caso di insoddisfacente controllo di malattia sostituzione del Methotrexate con Leflunomide (20 mg/die) oppure terapia associativa (duplice) con i seguenti DMARDs:
 - Ciclosporina (3 mg/Kg/die)
 - Idrossiclorochina (200 mg/die)
 - Salazopirina (1,5-2-3 g/die)
 - Aurotiosolfato di sodio (0,1 g IM alla settimana)
 - Leflunomide (20 mg /die)
- Utilizzo degli anti-TNF alfa in caso di insuccesso dopo almeno 6 mesi di terapia con DMARDs.

Artrite reumatoide aggressiva

- Monoterapia con Methotrexate (10-15 mg/settimana) associato a FANS ed a steroide (5-10 mg/die) per almeno 2 mesi
- In caso di insoddisfacente controllo di malattia terapia associativa (duplice o triplice) con i seguenti DMARDs:
 - Ciclosporina (3 mg/Kg/die)
 - Idrossiclorochina (200 mg/die)
 - Salazopirina (1,5-2-3g/die)
 - Leflunomide (20 mg/die)
- Utilizzo degli anti-TNF alfa in caso di insuccesso dopo almeno 4 mesi di terapia con DMARDs.



Farmaci biologici o anti-TNF

I farmaci biologici costituiscono una classe relativamente nuova di trattamenti per l'AR in uso da circa 10 anni. La loro scoperta e introduzione nel trattamento dell'AR ha rivoluzionato l'approccio terapeutico e la prognosi della malattia essendo questi maggiormente efficaci sia sulla componente flogistica e sintomatica della malattia sia sulla sua evoluzione radiologica dove spesso i comuni DMARDs falliscono con conseguenze gravi e irreparabili di compromissione morfo strutturale delle articolazioni colpite. Sono già state espone nei paragrafi precedenti le modalità di approccio terapeutico ed è stato sottolineato come attualmente le linee guida consigliano l'uso dei farmaci biologici dopo il fallimento dei farmaci di fondo tradizionali.

Peculiarità di questi farmaci è la loro somministrazione esclusivamente in ambito ospedaliero (nel caso di somministrazione ev) o la fornitura (in caso di somministrazione sottocutanea) presso un centro reumatologico specializzato e autorizzato.

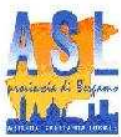
I Farmaci attualmente disponibili sono suddivisi in farmaci di prima linea:

- Infliximab (Remicade) infusione endovenosa 3 - 5 mg/kg con schema di somministrazione tempo 0 – due settimane – 4 settimane poi ogni 8 settimane (il dosaggio e gli intervalli di somministrazione possono variare in relazione alla risposta clinica del paziente)
- Etanercept (Enbrel) 25 mg sottocute x 2 volte /settimana
50 mg sottocute/settimana
- Adalimumab (Humira) 40 mg sottocute ogni 15 gg

e farmaci di seconda linea (cioè utilizzabili solo in caso di fallimento di uno o più farmaci biologici precedentemente elencati)

- Rituximab (Mabthera) 1g somministrato per via endovenosa con premedicazione con schema tempo 0 – 15 gg poi richiamo ogni 6 – 8 mesi in relazione alla risposta clinica del paziente
- Abatacept (Orencia) somministrazione endovenosa a cadenza mensile
500 mg > 60 Kg (peso corporeo)
750 mg tra 60 e 100 Kg
1000 mg > 100 Kg

La somministrazione dei suddetti farmaci richiede alcune precauzioni e nello specifico sono esclusi pazienti con intolleranza al farmaco, infezioni, epatite virale, cardiopatia ischemica, anamnesi di neoplasia maligna. E' inoltre fondamentale sottoporre tutti i pazienti elegibili a tale trattamento ad uno screening per TBC : il paziente deve essere sottoposto a rx torace e intradermoreazione di Mantoux . In caso di positività solo al PPD (possibile TBC latente) è possibile un pretrattamento con farmaci specifici prima di decidere l'eventuale inizio del farmaco biologico.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

5. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE

Presso l'ambulatorio reumatologico i pazienti con artrite reumatoide devono essere valutati frequentemente per sorvegliare gli effetti della terapia ed eventualmente modificare l'atteggiamento terapeutico.

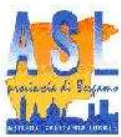
Per il controllo clinico del paziente, la sorveglianza di possibili effetti collaterali da farmaco e la rivalutazione della adeguatezza della terapia in corso vengono programmate visite ambulatoriali di controllo ogni 2-3 mesi.

Nella tabella seguente sono riportati gli esami di laboratorio, le indagini strumentali e gli indici di valutazione di attività di malattia utilizzati per i controlli trimestrali.

Controlli a 3, 6 e 9 mesi dall'avvio della terapia:

- Esame obiettivo generale
- N° articolazioni dolenti
- N° articolazioni tumefatte
- Durata della rigidità articolare mattutina
- Presenza di noduli reumatoidi
- VAS (dolore)
- VES, PCR
- Emocromo con formula leucocitaria
- Esame urine completo
- Elettroforesi sieroproteica
- Transaminasi, gGT, fosfatasi alcalina
- Glicemia, creatininemia
- HAQ
- SF 36
- VAS (attività di malattia) paziente
- VAS (attività di malattia) esaminatore
- DAS
- Indice di Ritchie

Per gli indicatori dello stato di attività di malattia si rimanda alle schede raccolte in appendice.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

Sulla base della valutazione clinica e laboratoristica del paziente, eseguita ogni 2-3 mesi, viene rivalutata l'adeguatezza della terapia in corso con eventuali modifiche del piano terapeutico secondo quanto di seguito indicato.

Criteri di miglioramento dell'ACR

I criteri di miglioramento dell'ACR si basano sulle modifiche di tutte e sette le variabili del core set.

Questo tipo di valutazione è dicotomica: miglioramento SI / NO.

Miglioramento del 20% di 5 delle sette variabili del core set (necessarie le prime due):

- numero di articolazioni dolenti
- numero di articolazioni tumefatte
- reattanti della fase acuta
- valutazione del dolore da parte del paziente, mediante scala analogica visiva (VAS)
- valutazione dell'attività globale di malattia da parte del paziente (VAS) paziente
- valutazione dell'attività globale di malattia da parte dell'esaminatore (VAS) esaminatore
- valutazione della capacità funzionale

ACR 50% e 70%

Le risposte ACR 50 e 70 vengono definite utilizzando gli stessi criteri, con un miglioramento rispettivamente del 50% o del 70%.

Controllo a 2-3 mesi: se i parametri ACR 20% sono stati soddisfatti proseguire la medesima terapia di fondo ed iniziare graduale tapering dello steroide e dei FANS.

Controllo a 4-6 mesi: se i parametri ACR 20% sono stati soddisfatti proseguire la terapia di fondo e sospendere la terapia sintomatica (FANS e steroidi).

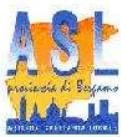
Nel caso di mancata risposta ACR20% può essere considerata l'associazione alternativa di un altro farmaco di fondo oppure l'impiego di farmaci biologici (Infliximab o Enbrel).

In caso di residua oligo-mono-artrite considerare terapia infiltrativa endoarticolare con preparato steroideo.

Controllo a 9 mesi: se i parametri ACR50% sono stati soddisfatti può essere proseguita la terapia con un solo farmaco di fondo (step-down).

Se poliartrite passare all'impiego di farmaci biologici (Infliximab o Enbrel)

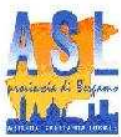
In caso di residua oligo-mono-artrite considerare terapia infiltrativa endoarticolare con preparato steroideo.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

6. APPENDICE:

- 1. Numero articolazioni dolenti (28)**
- 2. Numero articolazioni tumefatte (44)**
- 3. Indice articolare di Ritchie**
- 4. VAS dolore:** scala analogica visiva del dolore
- 5. Valutazione globale dell'attività di malattia (paziente)**
- 6. Valutazione globale dell'attività di malattia (medico)**
- 7. GH:** stato globale di salute o valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente (con scala analogica visiva di 100 mm)
- 8. DAS:** Calcolo del Disease Activity Score per la valutazione dell'attività di malattia
- 9. HAQ:** Health Assessment Questionnaire
- 10. Criteri di risposta clinica dell'American College of Rheumatology per l'Artrite Reumatoide**



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

Numero di articolazioni dolenti (28) e tumefatte (44)

Esistono diversi sistemi di conta delle articolazioni dolenti e/o tumefatte, che si differenziano fra loro per numerosi aspetti.

Il fattore distintivo più importante è il numero di articolazioni considerate.

La dolorabilità e la tumefazione vengono valutate separatamente in quanto forniscono informazioni sostanzialmente diverse.

La dolorabilità è maggiormente soggetta a oscillazioni e correla con il dolore, mentre la tumefazione è in relazione con i reattanti della fase acuta ed è più direttamente predittiva di danno articolare.

Per il calcolo del DAS è richiesta la valutazione della tumefazione in 44 articolazioni.

Punteggio di tumefazione per ogni singola articolazione

Ogni articolazione viene valutata separatamente mediante una scala 0-1:

0= nessuna tumefazione

1= tumefazione

I punteggi delle singole articolazioni vengono sommati

Scale analogiche visive (VAS)

Esistono numerose tecniche di valutazione soggettiva del dolore: scale analogiche visive, scale numeriche e verbali, questionari. Tra queste le più utilizzate sono le scale visive di tipo analogico che, fornendo misure su scala continua, appaiono altamente sensibili. Esse risultano affidabili e riproducibili per monitorare l'andamento del dolore nel singolo paziente, mentre perdono in precisione e validità se utilizzate per comparare il dolore in pazienti diversi. La scala visiva più utilizzata consiste in una linea orizzontale di 10 cm con la dicitura "nessun dolore" ad un estremo e "il peggior dolore possibile" all'altro estremo.

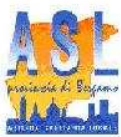
Scala analogica visiva (VAS)

Indichi con una linea su questa scala da 0 a 100 quanto è forte il suo dolore

nessun dolore |—————| il peggior dolore possibile

Valutazione dell'attività di malattia da parte del paziente

La valutazione dell'attività globale di malattia è solitamente misurata su una scala visiva analogica; il paziente è invitato a rispondere alla seguente domanda: "Come va oggi la sua salute "



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

Valutazione dell'attività di malattia da parte del medico

Si ricorre agli stessi strumenti utilizzati per la valutazione dell'attività di malattia da parte del paziente.

Indici di attività di malattia

Gli indici di attività di malattia sono misure che riuniscono diversi aspetti dell'attività di malattia in un singolo parametro. Queste misure, tra loro combinate, aumentano la confrontabilità dell'attività di malattia tra pazienti e gruppi di pazienti. Quando gli indici vengono utilizzati nelle sperimentazioni cliniche per valutarne l'esito, aumentano la possibilità di distinguere una differenza tra i gruppi.

Disease Activity Score: DAS

I vantaggi di poter disporre di un unico indice di attività di malattia, nei confronti di diverse variabili sono:

- risultati non conflittuali
- nessuna necessità di test multipli
- maggiore potenza

Il DAS è un indice creato su basi statistiche che riunisce: articolazioni dolenti, articolazioni tumefatte, VES ed attività globale di malattia.

Il DAS è basato sull'atteggiamento terapeutico dei reumatologi nella pratica clinica quotidiana ma è stato validato con precisione nelle sperimentazioni cliniche.

Indice di disabilità: Health Assessment Questionnaire (HAQ)

E' una misurazione della capacità funzionale, rapido e facile da calcolare, tradotto e adattato in molte lingue oltre che validato nei confronti di numerose altre variabili di malattia. E' utile nel valutare la risposta a breve termine al trattamento. Alcuni studi ne dimostrano la correlazione con la disabilità futura e la morte prematura.

L' HAQ comprende 20 quesiti riguardanti attività della vita quotidiana, suddivisi in 8 categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, camminare, igiene personale, mangiare, raggiungere ed afferrare oggetti, attività più complesse.

Le risposte possibili per ogni quesito sono 4, in relazione al grado di difficoltà che comporta l'azione richiesta:

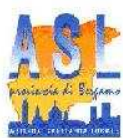
0= senza difficoltà

1= con qualche difficoltà

2= con molta difficoltà

3= non possibile.

Per ogni categoria viene considerato il punteggio più alto; la somma dei punteggi (da 0 a 24) diviso 8, rappresenta il punteggio finale dell'HAQ. Se per una determinata attività il paziente deve utilizzare particolari strumenti o necessità di aiuto, a tale attività deve essere attribuito un punteggio di 2.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

Il punteggio finale HAQ è pertanto compreso tra 0 e 3. Variazioni del punteggio dell'HAQ pari al 22-36% vengono considerati, nei trial clinici dell'artrite reumatoide, clinicamente rilevanti. Il questionario viene, di solito, completato in 5-8 minuti, senza alcuna difficoltà di comprensione. La compilazione è totalmente a cura del paziente, salvo che il medico può intervenire su richiesta per chiarire eventuali dubbi.

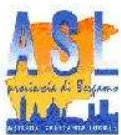
Indice di Ritchie

Esistono diversi sistemi di conta delle articolazioni dolenti e/o tumefatte, che si differenziano fra loro per numerosi aspetti.

Il fattore distintivo più importante è il numero di articolazioni considerate.

Per il calcolo del DAS è richiesto l'indice di Ritchie che valuta la dolorabilità, discriminando la severità del coinvolgimento delle singole articolazioni.

	DX		SX
Temporomandibolari			
Colonna cervicale			
Spalla			
Sternoclaveare			
Acromioclaveare			
Gomito			
Polso			
Metacarpofalangee			
Interfalangee prossimali			
Anca			
Ginocchio			
Tibiotarsica			
Talocalcaneale			
Mediotarsica			
Metatarsofalangee			



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

INDICE DI RITCHIE (0-78)

Le articolazioni vengono valutate per la dolorabilità con una scala 0-3 dove 3 rappresenta la massima dolorabilità:

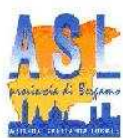
0= non dolente

1= dolente

2= dolente alla palpazione, il paziente sobbalza

3= dolente alla palpazione, il paziente sobbalza e si ritrae

Per quanto riguarda i gruppi di articolazioni (es. MCF, IFP, MTF ecc.) deve essere considerato globalmente il punteggio più alto attribuito alla singola articolazione dell'intero gruppo.



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

Bibliografia

Harris ED Jr Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N EngJ Med 1990; 322: 1277-1289

Wolfe F, Zvillich 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

Pincus T. Rheumatoid arthritis: a medical emergency? Scand J Rheumatol Suppl 1994; 100: 21-30

Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1996; 44: 13-22

Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1977; 36: 71-73.

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.

Kaarela K, Kautiainen H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24: 1285-7.

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.

Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben 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.

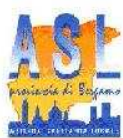
Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol 1998; 25: 1072-7

Kroot EJ, von Leuven MA, von Rijkwijk 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

Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology 2000; 39: 28-33.

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

Yelin E, Wanke LE. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid



Tavolo Tecnico condiviso per la definizione di PDT per uso appropriato di farmaci ad alto costo relativo alla patologia Artrite Reumatoide (AR)

arthritis: the impact of poor function and functional decline. Arthritis Rheum 1999; 42: 1209-18

Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequence of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. Arthritis Rheum 1999; 42: 347-56

Montanelli R, Gerzeli S, Vichi C "I costi sociali della Artrite Reumatoide" Rapporto di ricerca. CeRGAS, Università Bocconi, Ottobre 1999

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

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.

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

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

Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P How do you diagnose rheumatoid arthritis early? Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2001; 15:49-66

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.

G. Valesini et al. Recommendation for the use of biologic (TNF-blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. Clin. Exp. Rheum. 2006;24;4:413-423