

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

DECRETO n. 26 del 14.03.2012

Rif. lettera g)

Oggetto: appropriatezza terapeutica nella prescrizione di farmaci biologici nella Terapia della Psoriasi e dell'Artrite Psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate, e delle Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale adulti e pediatrico

PREMESSO

- a. che con delibera del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 si è proceduto alla nomina del Presidente pro - tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale, a norma dell'articolo 4 del decreto-legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;
- b. che con delibera del Consiglio dei Ministri in data 29 aprile 2010 si è proceduto alla nomina del nuovo Presidente pro - tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro, secondo i programmi operativi previsti dall'art. 2, comma 88, della legge n.191/2008, tenuto conto delle specifiche prescrizioni ed osservazioni comunicate dal Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali e dal Ministero dell'economia e delle finanze, in occasione della preventiva approvazione dei provvedimenti regionali attuativi degli obiettivi previsti dal Piano di rientro, ovvero in occasione delle riunioni di verifica trimestrale ed annuale con il Comitato per la verifica dei livelli essenziali di assistenza ed il tavolo per la verifica degli adempimenti, di cui agli articoli 9 e 12 dell'intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, , con particolare riferimento a specifici azioni ed interventi, identificati in venti punti;
- c. che con deliberazione del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2011, il dott. Mario Morlacco e il dott. Achille Coppola sono stati nominati Sub Commissari con il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale ai sensi della deliberazione del Consiglio dei Ministri del 29.04.2010;
- d. che detta delibera di nomina dei sub commissari attribuisce al dott. Achille Coppola il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere con riferimento, tra gli altri, a quello di cui alla lettera g) "*razionalizzazione della spesa farmaceutica convenzionata*";

VISTI

- a. il Decreto-Legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito nella Legge n. 122 del 30 luglio 2010, intitolato "Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica";
- b. gli indicatori sulla spesa farmaceutica fissati dall'AIFA in attuazione dell'art. 11, comma 7, lettera b) del D.L. 78/2010 ("*Tabella di raffronto della spesa farmaceutica fra le singole regioni sulla base dei migliori risultati in termini di principi attivi non coperti da brevetto, ovvero a prezzo minore rispetto al totale della medesima categoria terapeutica equivalente*"), resi disponibili attraverso il cruscotto del Sistema Tessera Sanitaria;



Regione Campania

Il Presidente

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

- c. il decreto commissariale n. 15 del 30.11.2009 “Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera”;
- d. il decreto commissariale n. 44 del 19.03.2010 “*Misure di controllo della spesa farmaceutica*”;

VISTI altresì

- a. il Decreto del Ministero della Sanità 24.05.2001 che ha approvato il protocollo di monitoraggio per il trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci “biologici” anti-TFN alfa denominato “Studio Osservazionale Antares”;
- b. la Determinazione AIFA del 13.06.2005 che ha approvato un protocollo di monitoraggio denominato “Psocare – trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia”

RILEVATO che;

- a. la DGRC 4184 del 14.09.2001, e successive integrazioni, ha regolamentato in Campania lo studio Osservazionale Antares individuando, tra l'altro, i Centri prescrittori di farmaci biologici conformi ai requisiti previsti dal DM 24.05.2001;
- b. la DGRC 1690 del 26.11.2005, e s.i., ha regolamentato in Campania il Protocollo Psocare individuando, tra l'altro, i Centri prescrittori di farmaci biologici conformi ai requisiti previsti dalla Determinazione AIFA 13.06.2005;
- c. I farmaci biologici sono indicati anche per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali –MICI;
- d. la DGRC n. 1217 del 6.7.2007 ha individuato nel Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e specialistica dell'AOU Federico II il Centro di Riferimento Regionale per le malattie infiammatorie croniche intestinali in età pediatrica ed ha approvato le relative Linee di indirizzo Regionali;

ANALIZZATI i dati di consumo relativi alle annualità 2009 e 2010, che evidenziano un incremento di consumo dei principali principi attivi pari al 14.26 così si rileva dalla seguente tabella:

P.A.	VALORE ANNO 2009	VALORE ANNO 2010	variazione % 2009-2010
ABATACEPT	839.564	1.316.867	56,85
ADALIMUMAB	7.290.306	11.647.811	59,77
ETANERCEPT	16.737.069	18.831.510	12,51
INFLIXIMAB	8.347.681	9.105.798	9,08
RITUXIMAB	13.237.836	12.173.961	-8,04
Totale	46.452.456	53.075.947	14,26

RAVVISATO necessario provvedere alla razionalizzazione della spesa assicurando comunque i livelli essenziali di assistenza attraverso la definizione e/o aggiornamento dei percorsi diagnostici terapeutici in relazione ai farmaci biologici utilizzati nella cura i) dell'artrite reumatoide - e per tutte le indicazioni di pertinenza reumatologica; ii) della psoriasi nell'ambito dei citati studi osservazionali; iii) delle malattie croniche infiammatorie del tratto intestinale;

PRESO ATTO dell'Elaborato Tecnico denominato “Terapia della Psoriasi e dell'Artrite Psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate e delle Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale in età adulta e pediatrica (con particolare riferimento alle

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

indicazioni per l'utilizzo dei farmaci biologici), predisposto da medici specialisti esperti nel trattamento delle suddette patologie;

CONSIDERATO che il citato allegato tecnico risponde ai requisiti necessari a garantire la cura dei pazienti affetti da tali patologie assicurando l'appropriatezza prescrittiva, la sicurezza del paziente e la razionalizzazione della spesa ed è costituito in particolare da:

- Percorso diagnostico terapeutico della Psoriasi e dell'Artrite Psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate, e delle Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale per adulti e pediatrico;
- Scheda per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci biologici in pazienti affetti da Artrite Psoriasica, Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante e Spondiloartriti Indifferenziate;
- Scheda per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci biologici in pazienti affetti da Psoriasi;
- Scheda per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci biologici in pazienti affetti da Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale (MICI)
- consenso informato alla somministrazione di farmaci biologici in pazienti affetti da artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e spondiloartriti indifferenziate;
- consenso informato alla somministrazione di farmaci biologici in pazienti affetti da psoriasi;
- consenso informato alla somministrazione di farmaci biologici in pazienti affetti da Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale;

RAVVISATA la necessità:

- a. di individuare i Centri prescrittori PSOCARE insistenti nella rete regionale dei centri prescrittori che presentano i requisiti di legge e già individuati con DGRC 1690 del del 26.11.2005, ridotti almeno del 20%, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009 e dall'Allegato Elaborato Tecnico;
- b. di individuare i Centri prescrittori ex Antares già individuati nello studio osservazionale Antares insistenti nella rete regionale dei centri prescrittori individuati con DGRC 4184 del 14.09.2001, e succ. integr., ridotti di almeno del 20%, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009 e dall'Allegato Elaborato Tecnico;
- c. di individuare il Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e specialistica dell'AOU Federico II per il trattamento delle Malattie Infiammatorie croniche intestinali(MICI) in età evolutiva, già istituito quale Centro di riferimento Regionale con DGRC 1217 del 6.7.2007;
- d. di individuare le UU.OO. di Gastroenterologia delle AA.OO. e AA.OO.UU, in possesso dei requisiti previsti dall'Elaborato Tecnico e inseriti nella rete regionale dei centri prescrittori, per il trattamento delle Malattie Infiammatorie croniche intestinali(MICI)in pazienti adulti

RITENUTO

- a. di recepire il suddetto Elaborato Tecnico denominato "Terapia della Psoriasi e dell'Artrite Psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate, e delle Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale (con particolare riferimento alle indicazioni per l'utilizzo dei farmaci biologici);
- b. di individuare i seguenti Centri prescrittori PSOCARE insistenti nella rete regionale che presentano i requisiti di legge e già individuati con DGRC 1690 del del 26.11.2005, ridotti di

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

almeno il 20%, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009 e dall'Allegato Elaborato Tecnico:

- UO Dermatologia - Dipartimento di patologia sistematica – Prof. F.Ayala Università di Napoli Federico II;
 - UO Clinica Dermatologica e Venereologica – Prof. V.Ruocco Seconda Università di Napoli;
 - UO Dermatologia - AO San Giuseppe Moscati – D.ssa M.A. Belli Avellino;
 - UO Dermatologia - AO Gaetano Rummo Dr. Francesco Cusano - Benevento;
 - UO Dermatologia - AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona Dr. Dario Donadio - Salerno;
 - UOC Dermatologia – U.O. Psoriasi/Psocare Prof. U.Raimondo - D.ssa Genoveffa Scotto Di Luzio - AO S. Anna e S. Sebastiano - Caserta;
 - U.O. Dermatologia – P.O. Polla e S.Arsenio – Dr. Sergio De Paola ASL SA – S.Arsenio (SA)
 - UO Dermatologia – P.O. S.M. della Speranza –Dr. F.Musumeci - Dr. B.Brunetti ASL SA – Battipaglia (Sa)
 - U.O. Dermatologia P.O. Ascalesi – Dr. S.Ceparano ASL NA 1 Centro - Napoli
 - UO Dermatologia - PO S. Gennaro –Dr.R.Mozzillo ASL NA1 Centro - Napoli;
- c. di individuare i seguenti Centri prescrittori ex Antares insistenti nella rete regionale dei centri prescrittori individuati con DGRC 4184 del 14.09.2001, e succ. integr., ridotti di almeno il 20%, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009 e dall'Allegato Elaborato Tecnico:
- Università degli Studi di Napoli Federico II° Dipartimento di Clinica Medica - Reumatologica UOC Reumatologia Prof. R.Scarpa via Pansini n. 5 80131 Napoli
 - Seconda Università degli studi di Napoli – Unità Operativa Complessa Prof. G. Valentini via Pansini n.5 80131 Napoli
 - Seconda Università degli Studi di Napoli – UOC 5 Divisione Di medicina Interna e immunoallergologia Prof. Lucivero P.zza L. Miraglia 80138 Napoli
 - AOU Federico II UOC Medicina Interna Immunologia Clinica Prof. G.Marone Via Pansini 5 Napoli
 - A.O. “S. Moscati” Struttura Semplice Di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa Del Dipartimento Di Medicina Generale, Dr. S.De Silva via Otranto 83100 Avellino
 - A.O. “ G.Rummo” Struttura Semplice di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa del Dipartimento di Scienze Mediche U.O. Reumatologia Dr. Stefano Stisi via dell'Angelo 1 , 82100 Benevento
 - A.O. “Ospedale Civile di Caserta” Struttura .Semplice afferente alla Divisione di Medicina Interna U.O. Reumatologia – Dr. S.Lupoli - via Tescione 81100 Caserta
 - A.O. “ A. Cardarelli ” Struttura Semplice Di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa di Medicina Interna, Prof. G. Uomo via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli
 - A.O. “S.Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona” Struttura .Semplice afferente alla struttura Complessa di Medicina Interna ,Dr. Dario Caputo
 - ASL NA1 Presidio Ospedaliero “ S.Giovanni Bosco ” Struttura Semplice di Reumatologia afferente all' Unità' Operativa di Medicina Generale Dr. Santi Corsaro via Briganti 255, 80144 Napoli
 - ASL SA1 Pres. Ospedaliero Scafati : Struttura Semplice di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa di Medicina Interna – Dr. S.Scarpato
 - IRCS – Fondazione Maugeri di Telesse Terme (BN) – Unità Operativa di Riabilitazione Reumatologica Ortopedica Dr. N.Pappone via Bagni Vecchi, 1;

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

- STRUTTURE COMPLESSE DI PEDIATRIA aventi, preferibilmente, nel loro ambito UNITA' SEMPLICI o equivalenti di Reumatologia, per la cura della Artrite Reumatoide giovanile poliarticolare con età ≥ 4 <16 anni;
 - l'Università degli Studi di Napoli Federico II – Dipartimento Clinico di Pediatria U.O. Reumatologia – Prof. G.Andria/D.ssa M. Alessio - via Pansini, 5 80131 Napoli;
 - la Seconda Università degli Studi di Napoli – Dipartimento di Pediatria- “F. Fede “ Il Clinica Pediatrica UO Reumatologia – Prof.ssa L. Perrone/Dr. Olivieri via De Crecchio 2, 80136 Napoli
- d. di individuare il Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e specialistica Prof. A.M. Staiano dell'AOU Federico II per il trattamento delle Malattie Infiammatorie croniche intestinali(MICI) in età evolutiva, già istituito quale Centro di riferimento Regionale con DGRC 1217 del 6.7.2007;
- e. di individuare le UU.OO. di Gastroenterologia delle AA.OO. e AA.OO.UU, in possesso dei requisiti previsti dall'Elaborato Tecnico e inseriti nella rete regionale dei centri prescrittori per il trattamento delle Malattie Infiammatorie croniche intestinali(MICI)in pazienti adulti;
- f. di adottare le schede regionali per la prescrizione ed erogazione dei farmaci biologici
- g. di stabilire che i farmaci, somministrati nell'ambito di studi osservazionali/protocolli AIFA e oggetto del presente provvedimento, sono prescritti ed erogati secondo le condizioni e le modalità previste negli specifici provvedimenti AIFA /regionali;
- h. di incaricare i nuclei di controllo dell'appropriatezza clinica e farmaceutica, costituiti presso le aziende sanitarie, a provvedere periodicamente alle verifiche, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009;

VISTA la DGRC n. 4064/2001;

VISTA la DGRC n. 1018/2001

DECRETA

Per quanto esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato,

1. di recepire l'Elaborato Tecnico denominato “Terapia della Psoriasi e dell'Artrite Psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate e delle Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale (con particolare riferimento alle indicazioni per l'utilizzo dei farmaci biologici)”
2. di individuare i seguenti Centri prescrittori PSOCARE insistenti nella rete regionale dei centri prescrittori che presentano i requisiti di legge e già individuati con DGRC 1690 del del 26.11.2005, ridotti di almeno il 20%, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009 e dall'Allegato Elaborato Tecnico:
 - UO Dermatologia - Dipartimento di patologia sistematica – Prof. F.Ayala Università di Napoli Federico II;
 - UO Clinica Dermatologica e Venereologica – Prof. V.Ruocco Seconda Università di Napoli;
 - UO Dermatologia - AO San Giuseppe Moscati – D.ssa M.A. Belli Avellino;
 - UO Dermatologia - AO Gaetano Rummo Dr. Francesco Cusano - Benevento;
 - UO Dermatologia - AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona Dr. Dario Donadio - Salerno;

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

- UOC Dermatologia – U.O. Psoriasi/Psocare Prof. U.Raimondo - D.ssa Genoveffa Scotto Di Luzio - AO S. Anna e S. Sebastiano - Caserta;
 - U.O. Dermatologia – P.O. Polla e S.Arsenio – Dr. Sergio De Paola ASL SA – S.Arsenio (SA)
 - UO Dermatologia – P.O. S.M. della Speranza –Dr. F.Musumeci - Dr. B.Brunetti ASL SA – Battipaglia (Sa)
 - U.O. Dermatologia P.O. Ascalesi – Dr. S.Ceparano ASL NA 1 Centro - Napoli
 - UO Dermatologia - PO S. Gennaro –Dr.R.Mozzillo ASL NA1 Centro - Napoli;
3. di individuare i seguenti Centri ex Antares insistenti nella rete regionale dei centri prescrittori individuati con DGRC 4184 del 14.09.2001, e succ. integr., ridotti del 20%, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009 e dall'allegato Elaborato Tecnico, per le prescrizioni relative al trattamento dell'Artrite Psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate:
- Università degli Studi di Napoli Federico II° Dipartimento di Clinica Medica - Reumatologica UOC Reumatologia Prof. R.Scarpa via Pansini n. 5 80131 Napoli
 - Seconda Università degli studi di Napoli – Unità Operativa Complessa Prof. G. Valentini via Pansini n.5 80131 Napoli
 - Seconda Università degli Studi di Napoli – UOC 5 Divisione Di medicina Interna e immunoallergologia Prof. Lucivero P.zza L. Miraglia 80138 Napoli
 - AOU Federico II UOC Medicina Interna Immunologia Clinica Prof. G.Marone Via Pansini 5 Napoli
 - A.O. “S. Moscati” Struttura Semplice Di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa Del Dipartimento Di Medicina Generale, Dr. S.De Silva via Otranto 83100 Avellino
 - A.O. “ G.Rummo” Struttura Semplice di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa del Dipartimento di Scienze Mediche U.O. Reumatologia Dr. Stefano Stisi via dell'Angelo 1 , 82100 Benevento
 - A.O. “Ospedale Civile di Caserta” Struttura .Semplice afferente alla Divisione di Medicina Interna U.O. Reumatologia – Dr. S.Lupoli - via Tescione 81100 Caserta
 - A.O. “ A. Cardarelli ” Struttura Semplice Di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa di Medicina Interna, Prof. G. Uomo via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli
 - A.O. “S.Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona” Struttura .Semplice afferente alla struttura Complessa di Medicina Interna ,Dr. Dario Caputo
 - ASL NA1 Presidio Ospedaliero “ S.Giovanni Bosco ” Struttura Semplice di Reumatologia afferente all’ Unità’ Operativa di Medicina Generale Dr. Santi Corsaro via Briganti 255, 80144 Napoli
 - ASL SA1 Pres. Ospedaliero Scafati : Struttura Semplice di Reumatologia afferente alla Struttura Complessa di Medicina Interna – Dr. S.Scarpato
 - IRCS – Fondazione Maugeri di Telesse Terme (BN) – Unità Operativa di Riabilitazione Reumatologica Ortopedica Dr. N.Pappone via Bagni Vecchi, 1
 - STRUTTURE COMPLESSE DI PEDIATRIA aventi, preferibilmente , nel loro ambito UNITA’ SEMPLICI o equivalenti di Reumatologia , per la cura della Artrite Reumatoide giovanile poliarticolare con età ≥ 4 <16 anni;
 - l’Università degli Studi di Napoli Federico II – Dipartimento Clinico di Pediatria U.O. Reumatologia –Prof. G.Andria/D.ssa M. Alessio - via Pansini ,5 80131 Napoli

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

- la Seconda Università degli Studi di Napoli – Dipartimento di Pediatria- “F. Fedè “ Il Clinica Pediatrica UO Reumatologia – Prof.ssa L. Perrone/Dr.ssa Olivieri via De Creschio 2, 80136 Napoli
- 4. di individuare il Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e specialistica dell’AOU Federico II per il trattamento delle Malattie Infiammatorie croniche intestinali (MICI) in età evolutiva, già istituito quale Centro di riferimento Regionale con DGRC 1217 del 6.7.2007;
- 5. di individuare le UU.OO. di Gastroenterologia delle AA.OO. e AA.OO.UU, in possesso dei requisiti previsti dall’Elaborato Tecnico e inseriti nella rete regionale dei centri prescrittori, per il trattamento delle Malattie Infiammatorie croniche intestinali (MICI) in pazienti adulti;
- 6. di adottare le schede regionali per la prescrizione ed erogazione dei farmaci biologici di cui all’Allegato Tecnico;
- 7. di stabilire che i farmaci, somministrati nell’ambito di studi osservazionali/protocolli AIFA e oggetto del presente provvedimento, sono prescritti ed erogati secondo le condizioni e le modalità previste negli specifici provvedimenti AIFA /regionali;
- 8. di incaricare i nuclei di controllo dell’appropriatezza clinica e farmaceutica, costituiti presso le aziende sanitarie, a provvedere periodicamente alle verifiche, come previsto dal Decreto Commissariale n. 15/2009;
- 9. di richiamare le aziende sanitarie alla vigilanza delle prescrizioni farmaceutiche in regime di SSN ed in particolare alla verifica delle condizioni di prescrivibilità previste dalle Determinazioni Aifa attraverso i nuclei di controllo dell’appropriatezza farmaceutica e agli adempimenti previsti dalla L. 425/96, e s.i., e dalla DGRC 1018 del 02.03.2001;
- 10. le aziende sanitarie dovranno relazionare trimestralmente all’A.G.C. Assistenza Sanitaria – Settore Farmaceutico sulle risultanze dell’attività svolta dai nuclei di controllo dell’appropriatezza presso i centri prescrittori dei farmaci biologici, garantendone la verifica di almeno il 25%;
- 11. di dare atto che dal presente provvedimento non derivano oneri a carico dell’Amministrazione Regionale;
- 12. di inviare per competenza al Settore Farmaceutico
- 13. di inviare per conoscenza ai Settori Assistenza Sanitaria, Programmazione Sanitaria
- 14. di inviare al Settore “Stampa, documentazione e informazione del Bollettino Ufficiale” per la pubblicazione sul BURC.

Il Commissario ad Acta
Stefano Caldoro

Si esprime parere favorevole
Il Sub Commissario
Dott. A Coppola



Regione Campania

Il Presidente

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

Si esprime parere favorevole
Il Sub Commissario
Dott. M.Morlacco

Il Coordinatore dell'Area 19
Piano Sanitario Regionale e Rapporti
Con gli organi istituzionali delle AASSLL
E delle AA.OO.
Dott. A. D'Ascoli

Il Coordinatore dell'Area 20
Assistenza Sanitaria
Dott. M.Vasco

Il Dirigente del Settore
Farmaceutico
Dott.ssa Margherita De Florio

La Dirigente del Servizio
Assistenza Farmaceutica
Dott.ssa Lucilla Palmieri

Il Dirigente del Servizio
Compensazione-Mobilità extra reg.
Dott. Luigi Riccio

REGIONE CAMPANIA

Terapia della Psoriasi, dell'Artrite Psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate e delle Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale (con particolare riferimento alle indicazioni per l'utilizzo dei farmaci biologici)

ELABORATO TECNICO DEL COMITATO DI ESPERTI

INDICE

INTRODUZIONE	pag.	3
PSORIASI:		
cenni di epidemiologia, clinica e terapia	pag.	4
raccomandazioni per la pratica clinica	pag.	5
indici di severità	pag.	6
modalità di prescrizione dei farmaci biologici	pag.	6
bibliografia	pag.	7
tabella 1: calcolo del PASI	pag.	8
tabella 2: classificazione della psoriasi	pag.	9
tabella 3: versione italiana del DLQI	pag.	10
figura 1: percorso diagnostico-terapeutico	pag.	12
scheda per la prescrizione	pag.	13
modulo di consenso informato	pag.	14
ARTRITE PSORIASICA		
cenni di epidemiologia, clinica e terapia	pag.	15
raccomandazioni per la pratica clinica	pag.	16
bibliografia	pag.	16
tabella 4: raccomandazioni terapeutiche	pag.	17
tabella 5: gradazione della severità di malattia	pag.	18
figura 2: percorso diagnostico-terapeutico	pag.	19
ARTRITE REUMATOIDE		
cenni di epidemiologia, clinica e terapia	pag.	20
raccomandazioni terapeutiche	pag.	21
bibliografia	pag.	22
tabella 6: criteri classificativi EULAR/ASC	pag.	24
tabella 7: indici di attività nell'AR	pag.	25
tabella 8: versione italiana dell'HAQDI	pag.	26
tabella 9: Short Erosion Narrowing Score	pag.	28
figura 3: percorso diagnostico-terapeutico	pag.	29
SPONDILITE ANCHILOSANTE e SPONDILOARTRITI INDIFFERENZIATE		
cenni di epidemiologia, clinica e terapia	pag.	30
bibliografia	pag.	30
tabella 10: criteri ESSG	pag.	31
figura 4: flow-chart	pag.	32
I FARMACI BIOLOGICI IN AMBITO REUMATOLOGICO		
modalità di prescrizione	pag.	33
scheda per la prescrizione	pag.	35
modulo di consenso informato	pag.	36
MALATTIA DI CROHN (MC)		
cenni di epidemiologia, clinica e terapia	pag.	37
raccomandazioni terapeutiche	pag.	38
bibliografia	pag.	40
tabella 11: classificazione in base alla severità	pag.	41
RETTOCOLITE ULCEROSA (RCU)		
cenni di epidemiologia, clinica e terapia	pag.	42
raccomandazioni terapeutiche	pag.	43
bibliografia	pag.	44
tabella 12: classificazione in base al Mayo Score	pag.	45
I FARMACI BIOLOGICI NELLA TERAPIA DI MC E RCU		
modalità di prescrizione	pag.	46
figura 5: malattia di Crohn - flow-chart	pag.	48
figura 6: retto colite ulcerosa - flow-chart	pag.	49
scheda per la prescrizione	pag.	50
modulo di consenso informato	pag.	51

INTRODUZIONE

Con Deliberazione N. 4184 del 14 Settembre 2001, e s.i., la Giunta Regionale della Campania ha provveduto a recepire il protocollo dello studio Antares relativo al trattamento farmacologico dell'Artrite Reumatoide con gli agenti in grado di bloccare il TNF-alfa (Etanercept e Infliximab), individuando inoltre i Centri in possesso dei requisiti previsti.

Successivamente, con Deliberazione N. 1690 del 26 novembre 2005, la Giunta Regionale della Campania ha recepito la Determinazione AIFA 13.06.2005 (Protocollo di Studio Psocare: trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia - Recepimento e Individuazione dei Centri per la diagnosi, la prescrizione, la dispensazione dei farmaci biologici Etanercept, Infliximab, Efalizumab, Alefacept). In particolare, è stato recepito l'Elaborato Tecnico predisposto dagli Esperti che prevede i percorsi diagnostici e terapeutici necessari a garantire l'accesso al trattamento con farmaci biologici ai pazienti non rispondenti positivamente o intolleranti ad altri trattamenti farmacologici a più basso costo, comprensivo delle indicazioni in merito alla prescrizione ed erogazione dei farmaci biologici.

A distanza di alcuni anni, una rivisitazione dell'argomento è resa indispensabile da una serie di fattori:

- il continuo e rapido progresso delle conoscenze sulla terapia con i farmaci biologici, sottolineato dallo sviluppo di nuove linee guida internazionali;
- la disponibilità anche in Italia di nuove molecole (ustekinumab, golimumab, tociklizumab), a fronte della indisponibilità di altri (alefacept, efalizumab);
- l'esperienza maturata in ambito regionale, che suggerisce l'opportunità di individuare criteri più precisi e una procedura semplificata;
- i dati di spesa relativi ai farmaci biologici;
- le disposizioni regionali nell'ambito delle iniziative previste dal piano di rientro, come qui di seguito specificato.

Infatti, il Presidente della Regione Campania, quale Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale, incaricato di dare attuazione al Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario regionale campano e in particolare alla "razionalizzazione della spesa farmaceutica convenzionata, con prioritario riferimento alle misure per l'incremento della appropriatezza prescrittiva e della spesa farmaceutica ospedaliera, finalizzate al suo riallineamento agli obiettivi programmati in sede nazionale", con decreto commissariale n°15 del 30 novembre 2009, e s.i., introduce misure finalizzate alla razionalizzazione dei Centri prescrittori, in funzione del profilo epidemiologico della popolazione residente e del territorio di competenza, con l'obiettivo della riduzione della spesa anche attraverso la riduzione del numero complessivo dei Centri, nella misura di almeno il 20% di quelli attivi alla data di adozione del citato provvedimento. Inoltre prevede la definizione di percorsi diagnostici terapeutici relativamente ai farmaci ad alto costo per il trattamento di patologie severe.

PSORIASI

Cenni di clinica, epidemiologia e terapia

La psoriasi è una malattia cutanea infiammatoria cronica, che, nella forma più comune, quella cronica a placche, è caratterizzata da placche eritemato-desquamative ben demarcate localizzate frequentemente sulle superfici estensorie degli arti e al cuoio capelluto. Altre varietà comprendono la psoriasi guttata, la psoriasi pustolosa (localizzata e generalizzata) e l'eritrodermia psoriasica; una peculiare artropatia (artropatia psoriasica) è presente nell'1-10% dei pazienti. La prevalenza della psoriasi nella popolazione generale italiana è stimata pari a circa il 2,8% (1). Si può dunque stimare che esistano circa 150.000 cittadini campani sofferenti della malattia. Di questi, una proporzione calcolabile nell'ordine del 10% soffre di forme moderate-gravi.

Le modalità terapeutiche per la psoriasi sono, in genere, classificate in tre grandi gruppi: **A) trattamenti topici** (farmaci applicati direttamente sulla superficie cutanea; i rimedi più antichi includono catrami, ditranolo, eosina, i prodotti più recenti steroidi topici, derivati della vitamina D e A, tacrolimus); **B) trattamenti con luce ultravioletta** (impiegano l'esposizione a fonti di luce ultravioletta, UVB e UVA, talvolta associando radiazioni UVA e psoraleni assunti per os: PUVA); **C) trattamenti sistemici** (in questo caso i farmaci vengono assunti per via sistemica).

Risulta evidente come non esista una "cura" definitiva per la psoriasi e come la scelta di un trattamento dipenda da considerazioni relative alla gravità della malattia in un determinato momento, all'efficacia e sicurezza dei trattamenti disponibili, alle caratteristiche e preferenze dei pazienti inclusa la risposta a precedenti trattamenti, ai costi diretti e indiretti del trattamento, all'organizzazione del sistema sanitario. Queste raccomandazioni intendono fornire indicazioni operative condivise per la gestione clinica dei pazienti con psoriasi cronica a placche in Campania, sulla base delle migliori prove scientifiche disponibili.

Esiste ampio consenso che il trattamento della psoriasi di grado lieve-moderato possa essere condotto efficacemente facendo ricorso solamente a prodotti per uso topico. Esiste altresì ampio consenso che la fototerapia con UVB a banda stretta e la PUVA terapia sono trattamenti efficaci nell'ottenere la clearance delle lesioni e come terapia di mantenimento nella psoriasi moderata-grave (2,3). Bisogna tuttavia considerare che la PUVA terapia può comportare problemi di compliance da parte dei pazienti per la difficoltà di accesso ai centri che ne sono dotati e per la difficoltà di approvvigionamento del farmaco, al momento non commercializzato in Italia. L'impiego di farmaci sistemici viene ristretto alle forme di psoriasi più grave ed estesa. Il metotrexate e la ciclosporina sono efficaci nell'ottenere la clearance delle lesioni e come terapia di mantenimento nella psoriasi moderata-grave; tuttavia si associano a potenziale tossicità e richiedono, tra l'altro, un monitoraggio attento l'uno della funzione epatica, l'altro di quella renale e dei valori pressori. L'acitretina è meno efficace nell'indurre la clearance della psoriasi in placche ma può essere impiegata per facilitarne il raggiungimento (es. Re-PUVA terapia) o per modularne la severità una volta ottenuta la clearance con altri metodi. Da circa 5 anni, nei pazienti non responsivi alle suddette terapie, possono inoltre essere somministrati farmaci prodotti con tecniche di biologia molecolare (cosiddetti farmaci biologici) rivolti contro singole citochine pro infiammatorie (TNF α , IL12/23) o i recettori cellulari di esse. Attualmente sono 4 i farmaci di tale categoria commercializzati in Italia con l'indicazione per il trattamento della psoriasi a placche moderata-severa: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab.

Raccomandazioni per la pratica clinica

Per una malattia cronica, quale è la psoriasi, è indispensabile definire un piano di gestione a lungo termine che faccia un uso ottimale delle risorse terapeutiche disponibili e che tenga in adeguata considerazione le particolari esigenze del singolo paziente. In forme gravi come la psoriasi pustolosa generalizzata, l'eritrodermia psoriasica, e in funzione delle comorbidità, può essere giustificata l'ospedalizzazione. Sembra ragionevole che la gestione clinica delle forme medio-gravi avvenga quindi all'interno di servizi clinici dedicati, che garantiscano competenze (incluse competenze reumatologiche) e continuità assistenziale. Lo scopo principale del trattamento è quello di rendere sopportabile al singolo paziente il carico della propria malattia riducendo al minimo l'impatto della malattia con le attività quotidiane e garantendo una soddisfacente vita di relazione. Nel caso di effetti importanti sulla qualità di vita, in presenza di una psoriasi di limitata gravità, può essere importante considerare la proposta di un sostegno psicologico al paziente.

Le opzioni terapeutiche disponibili per ottenere la clearance a breve termine sono numerose. In caso di **psoriasi lieve** vanno considerati trattamenti topici con steroidi topici, derivati della vitamina D e A da soli od in combinazione, ditanolo, coal tar. Sono in genere richieste 2-4 settimane di trattamento continuativo per ottenere una risposta terapeutica. A causa dei potenziali effetti collaterali a lungo termine (incluso "rebound" della preesistente psoriasi), l'uso protratto di steroidi potenti e ultrapotenti va sconsigliato. In caso di mancata o scarsa risposta ai trattamenti topici, si può prendere in considerazione la fototerapia UVB a banda stretta, da sola o in combinazione con trattamenti topici. La fototerapia può essere proseguita a relativamente lungo termine per mantenere i risultati ottenuti a breve termine (2,3). In caso di **psoriasi moderata** si possono prendere in considerazione i trattamenti topici e la fototerapia UVB a banda stretta, da soli o in combinazione fra loro. La fototerapia UVB può essere proseguita a relativamente lungo termine per mantenere i risultati ottenuti a breve termine. In caso di insuccesso con la fototerapia UVB a banda stretta, possono essere consigliati la PUVA terapia o i trattamenti sistemici tradizionali. La ciclosporina è raccomandata alla dose di 2,5-5mg/kg/die per un trattamento a breve termine o intermittente, il metotrexate alla dose di 7,5-15mg/settimana per un trattamento più a lungo termine soprattutto in caso di concomitante artrite, l'acitretina alla dose di 0,3-0,5mg/kg/die (incrementabile fino a 1mg/kg/die nel singolo paziente se ben tollerata) come alternativa in pazienti selezionati (2,3). In caso di insuccesso, del verificarsi d'intolleranza o effetti collaterali o di controindicazione ad almeno 3 delle precedenti 4 terapie sistemiche (somministrate a dosi massimali e per un periodo congruo di tempo pari almeno a 4 settimane per acitretina e ciclosporina e 12 settimane per il metotrexate) è possibile far ricorso ai cosiddetti farmaci biologici. In caso di **psoriasi severa** vanno considerate la fototerapia UVB/NB e la terapia sistemica: PUVA terapia, metotrexate, ciclosporina, acitretina con gli stessi criteri indicati per la psoriasi moderata. In caso di insuccesso, del verificarsi di intolleranza o effetti collaterali o di controindicazione ad almeno 3 delle precedenti 4 terapie sistemiche (somministrate a dosi massimali e per un periodo congruo di tempo pari almeno a 4 settimane per acitretina e ciclosporina e 12 settimane per il metotrexate) è possibile far ricorso ai cosiddetti farmaci biologici. Etanercept (50 o 100mg/settimana per 12 settimane, poi 50mg/settimana), Adalimumab (40mg/14 giorni preceduti 7 giorni prima della prima somministrazione da una singola dose di 80mg), Infliximab (5mg/kg alle settimane 0, 2 e 6, quindi ogni 8 settimane) e Ustekinumab (45mg alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane; 90mg in caso di pazienti di peso > 100kg) si sono dimostrati efficaci nell'ottenere la clearance della psoriasi a placche cronica. Sono disponibili solo prove assai limitate relative alle strategie di trattamento ottimali per garantire il mantenimento dei risultati ottenuti a breve termine. La scelta nel singolo paziente deve tenere in considerazione, tra l'altro, le motivazioni dei pazienti, i rischi connessi con la tossicità a lungo termine, i costi, l'esperienza e il giudizio del singolo medico (1,2).

In Figura 1 è riportata la flow-chart che illustra il percorso diagnostico-terapeutico della psoriasi.

Indici di severità: definizione di psoriasi moderata-severa

Da quanto esposto nel paragrafo precedente, appare evidente l'importanza di definire esattamente le categorie di severità della psoriasi. Nonostante svariati limiti (non distingue tra differenti pattern di distribuzione delle lesioni, non permette di valutare differenti sottotipi clinici e riflette di fatto un giudizio soggettivo), la misura più frequentemente adottata quale indice di severità della psoriasi è un indice numerico che combina l'estensione con segni clinici, il cosiddetto "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI) (Tabella 1). In Tabella 2 viene proposta una trasformazione dei valori dell'indice PASI in termini di categorie di severità, combinata con estensione delle lesioni (BSA = body surface area) e grado di disabilità sociale e psicologico connesso con la presenza della malattia. Nel calcolo della BSA l'intera superficie palmare (inclusa l'area pertinente alle 5 dita) può essere considerata approssimativamente equivalente all'1%. Il grado di disabilità sociale e psicologico connesso con la presenza della malattia è valutato calcolando il Dermatology Life Quality Index (Tabella 3). Va notato come un miglioramento del PASI del 75% è in genere considerato come una risposta terapeutica clinicamente rilevante.

Modalità di prescrizione ed erogazione dei farmaci biologici

I centri di riferimento regionali per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica nell'ambito del progetto "Psocare" devono essere in grado di soddisfare le seguenti caratteristiche organizzative e strutturali:

- unità operative di dermatologia con disponibilità di posti letto di ricovero ordinario e/o day hospital;
- ambulatorio dedicato per la gestione clinica della psoriasi e personale sanitario che assicuri continuità assistenziale;
- disponibilità di cabine/lampade UVA e UVB a banda stretta per fototerapia;
- attrezzature telematiche idonee al collegamento internet.

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci biologici in pazienti affetti da psoriasi deve essere effettuata sotto la personale responsabilità del clinico prescrittore con la seguente procedura:

- i centri utilizzatori dovranno compilare le schede informatizzate secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://psocare.agenziafarmaco.it/>. Inoltre dovranno mantenere presso il centro, per eventuali riscontri, copia cartacea della cartella clinica di ogni singolo paziente (anche ambulatoriale), recante i principali dati clinici;
- dovrà essere adottata l'allegata scheda regionale per la prescrizione e distribuzione del farmaco. La scheda regionale, redatta in triplice copia a cura dei centri prescrittori, dovrà essere debitamente registrata assegnando a ciascuna scheda un numero progressivo. Le tre copie della scheda andranno rispettivamente: una consegnata al paziente per il prosieguo di terapia da parte dell'ASL di appartenenza; una trattenuta dalla farmacia ospedaliera ove risiede il centro prescrittore; una conservata dal centro prescrittore insieme con la cartella clinica del paziente. Al fine di un attento monitoraggio, le farmacie ospedaliere e i servizi farmaceutici territoriali dovranno inviare almeno con cadenza trimestrale un prospetto riepilogativo al Settore Farmaceutico della Giunta Regionale con le modalità previste dalla Delibera Giunta Regionale n°737 del 6 giugno 2006;
- il centro prescrittore, laddove ritenga che la terapia possa essere effettuata a domicilio ai sensi del DPR 10 ottobre 1992, art. 6 comma 1, previa acquisizione del consenso informato come da fac-simile, eroga il farmaco nella quantità necessaria al I ciclo di durata di due settimane. Il costo del farmaco erogato è posto a compensazione
- il centro prescrittore dovrà trasmettere alla ASL di appartenenza dell'utente la scheda regionale finalizzata alla dispensazione del prosieguo della terapia; l'ASL di residenza del paziente

provvede all'erogazione successiva per il tramite delle farmacie distrettuali e/o ospedaliere sulla base della prescrizione del Centro prescrittore. La prescrizione ha una validità massima di tre mesi.

Alla luce degli studi clinici ed epidemiologici e nel rispetto della razionalizzazione dei centri e del contenimento della spesa farmaceutica, si raccomanda la disattivazione dei seguenti Centri Psocare:

1. U.O. Malattie veneree e parassitarie – Seconda Università di Napoli;
2. U.O. Dermatologia – P.O. A. Tortora di Pagani – ASL SA;
3. U.O. Dermatologia – Ospedale Fatebenefratelli di Benevento – ASL BN;

garantendo, comunque, adeguata assistenza ai pazienti affetti da psoriasi.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/121/section11.html> (consultato il 6/12/10).
2. Naldi L, Addis A, Tomino C, et al. Trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia. <http://psocare.agenziafarmaco.it/protocollo.pdf> (consultato il 6/12/10).
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(Suppl 2):1-70.
4. Baranzoni N, Scaloni L, Mantovani L, et al. Validazione della versione Italiana dell'Indice Dermatologico della Qualità di Vita. Giorn It Dermatol Venereol 2007;142:209-14.

Tabella 1. Calcolo del “Psoriasis Area and Severity Index” (PASI).

	Eritema (0-4)*	Spessore (0-4)*	Desquamazione (0-4)*	Subtotale 1	Subtotale 2	Area interessata (1-6)**	Subtotale 3
testa		+	+	x 0.1	x	=	
arti superiori		+	+	x 0.2	x	=	
tronco		+	+	x 0.3	x	=	
arti inferiori		+	+	x 0.4	x	=	
						TOTALE	

***0 = nessuna manifestazione clinica**

***1 = lieve**

***2 = moderata**

***3 = marcata**

***4 = molto marcata**

****1 = <10%**

****2 = 10-29%**

****3 = 30-49%**

****4 = 50-69%**

****5 = 70-89%**

****6 = 90-100%**

Tabella 2. Classificazione della psoriasi in base alla severità (2, modificata).

Psoriasi lieve:

BSA < 10% e PASI < 10;

Psoriasi moderata:

BSA 10-25% e/o PASI 10-20 e/o coinvolgimento di viso e/o mani e/o genitali con effetti importanti sul benessere psicologico e sociale del paziente (DLQI score \geq 10).

Psoriasi severa:

BSA > 25% e/o PASI > 20 e/o psoriasi instabile e rapidamente progressiva (eritrodermica, pustolosa).

Tabella 3. Versione italiana del questionario Dermatology Life Quality Index (DLQI; 4).

1. Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle?

moltissimo
molto
un po'
per niente

2. Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle?

moltissimo
molto
un po'
per niente

3. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa, occuparsi della casa (o del giardino)?

moltissimo
molto
un po'
per niente non riguarda il mio caso

4. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare?

moltissimo
molto
un po'
per niente non riguarda il mio caso

5. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con gli altri, o di tempo libero?

moltissimo
molto
un po'
per niente non riguarda il mio caso

6. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare sport?

moltissimo
molto
un po'
per niente non riguarda il mio caso

7. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito completamente di lavorare o di studiare?

sì

no non riguarda il mio caso

Se ha risposto “no”: negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio?

molto
un po’
per niente

8. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a compagno/a, con gli amici intimi o con i parenti?

moltissimo
molto
un po’
per niente non riguarda il mio caso

9. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale?

moltissimo
molto
un po’
per niente non riguarda il mio caso

10. Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle le ha dato problemi, per esempio, portandole via del tempo o sporcando in casa?

moltissimo
molto
un po’
per niente non riguarda il mio caso

Calcolare per ogni risposta:

moltissimo:

punti 3

sì:

punti 3

molto:

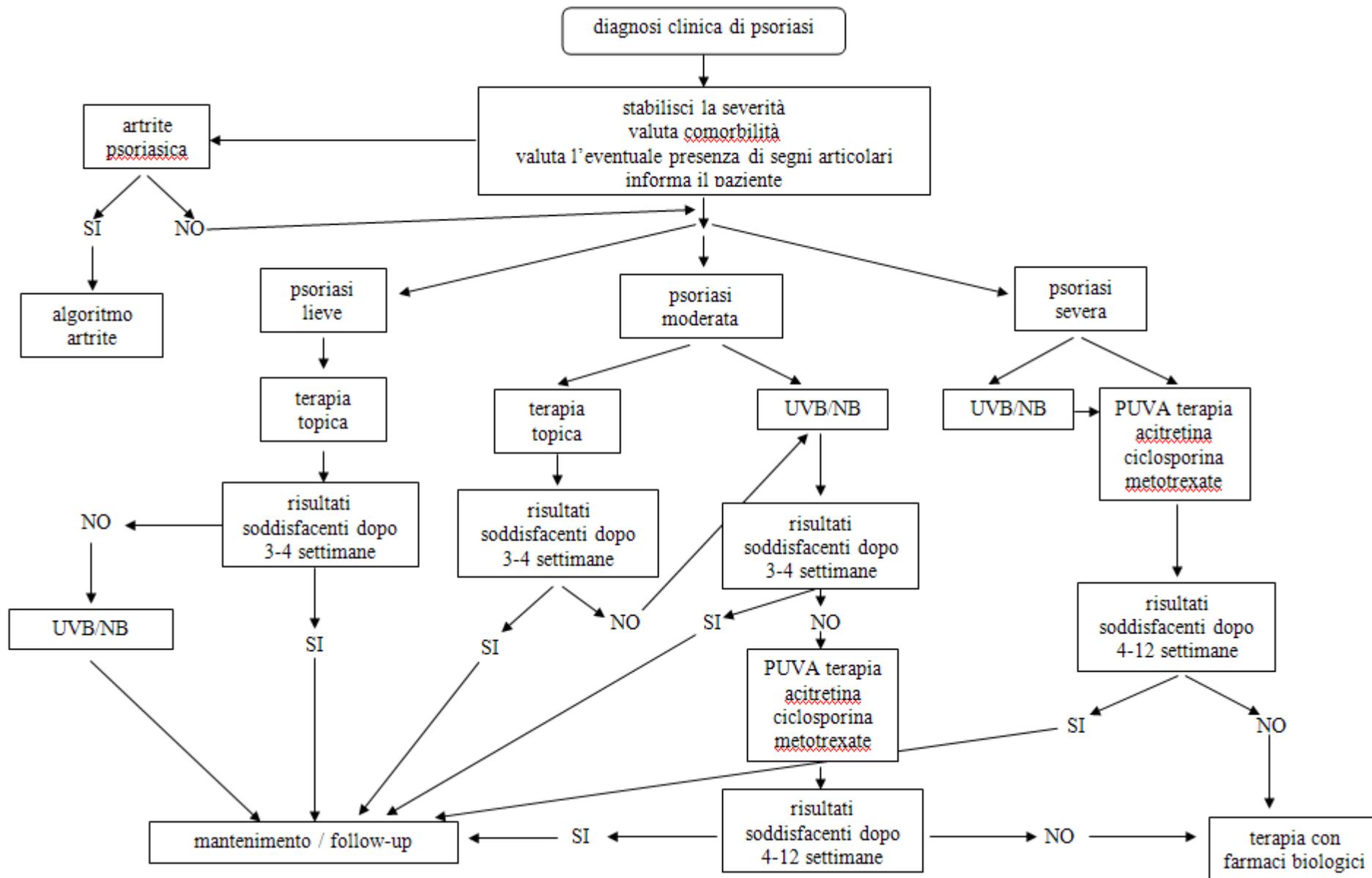
punti 2

un po’:

punti 1

DLQI score: SOMMA TOTALE DEI PUNTI

Figura 1: percorso diagnostico-terapeutico della psoriasi – flow-chart.



SERVIZIO SANITARIO della REGIONE CAMPANIA**Scheda per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci biologici, classificati ai fini della fornitura in fascia H, in pazienti affetti da PSORIASI**

N° PROGRESSIVO:

Centro di riferimento: _____

Io sottoscritto dott./dott.sa: _____

dichiaro che il/la paziente: _____ sesso: _____

nato/a il: _____ a: _____ prov.: _____

codice fiscale: _____

indirizzo completo: _____

prov.: _____ ASL: _____ regione: _____

è affetto/a da psoriasi moderata o severa, così definita in base ai criteri enunciati nei paragrafi "Raccomandazioni per la pratica clinica" e "Indici di severità: definizione di psoriasi moderata-severa" del relativo elaborato tecnico, così come approvato dalla G.R.C., ed esattamente:

PASI: _____ BSA: _____

 coinvolgimento di viso/mani/genitali DLQI: _____ psoriasi instabile rapidamente progressiva (eritrodermica, pustolosa) coesistenza di artropatia psoriasica

ed ha inoltre già effettuato almeno tre delle seguenti terapie sistemiche (o ha controindicazioni o ha sviluppato intolleranza alle stesse), ed esattamente:

 PUVA terapia scarsa risposta intolleranza/controindicazione (specificare: _____) acitretina/etretinato scarsa risposta intolleranza/controindicazione (specificare: _____) metotrexate scarsa risposta intolleranza/controindicazione (specificare: _____) ciclosporina scarsa risposta intolleranza/controindicazione (specificare: _____)

Pertanto per il trattamento della sua patologia **necessita del seguente farmaco**: _____
da assumere alla seguente posologia e per il seguente periodo (massimo tre mesi):

Dichiaro altresì che il detto ciclo terapeutico, insostituibile e indispensabile, sarà effettuato sotto la mia responsabilità presso questa Unità Operativa o al domicilio del paziente dopo aver adeguatamente istruito il paziente stesso sulle modalità di somministrazione e su possibili effetti collaterali che potrebbero richiedere un cambiamento della posologia o una interruzione della terapia stessa. Dichiaro inoltre di aver acquisito agli atti il consenso informato del paziente.

Data: _____

il medico prescrittore

(timbro con codice regionale e firma leggibile)

CONSEGNA FARMACO

n° ciclo	data	specialità medicinale	quantità consegnata	firma (per ricevuta)	documento d'identità	farmacista (firma/timbro)

**CONSENSO INFORMATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI BIOLOGICI
IN PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI**

Io sottoscritto/a (cognome e nome) _____
nato/a il: _____ a: _____ prov.: _____
codice fiscale: _____
indirizzo completo: _____
prov.: _____ ASL: _____ regione: _____

dichiaro

di acconsentire alla somministrazione/assunzione del seguente farmaco _____
(contenente come principio attivo: _____), essendo a conoscenza delle
principali caratteristiche del farmaco, della dose da assumere e della frequenza delle
somministrazioni, della durata del ciclo di terapia, dei principali possibili eventi avversi associati al
trattamento, dei controlli clinici e/o di laboratorio che si rendono necessari. Dichiaro altresì di aver
ricevuto adeguate istruzioni sulla conservazione del farmaco e sulle modalità di somministrazione,
laddove tale somministrazione dovesse essere effettuata al mio domicilio; mi impegno inoltre a
presentarmi con regolarità ai controlli programmati e a informare tempestivamente il medico di
medicina generale e il medico specialista dermatologo di riferimento per ogni evento o reazione
avversa.

Acconsento inoltre a che venga compilata la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento e le
schede di follow-up secondo le indicazioni emanate dall'Agenzia del Farmaco e a che venga
mantenuta presso questo centro prescrittore, per eventuali riscontri, copia cartacea della mia cartella
clinica, il cui accesso sarà consentito esclusivamente a personale autorizzato e tenuto alla
riservatezza.

(città) _____, li _____

(firma)

Confermo di aver personalmente spiegato alla persona sopra indicata quanto in precedenza esposto,
la quale accetta volontariamente quanto ha sottoscritto.

(firma e timbro del medico specialista della struttura)

ARTRITE PSORIASICA

Cenni di epidemiologia, clinica e terapia

L'artrite psoriasica (AP) è un'artropatia infiammatoria cronica, che si realizza in circa il 10% dei pazienti con psoriasi, colpendo, quindi, in Italia circa lo 0.3% della popolazione, con uguale distribuzione fra i 2 sessi. Un'artropatia con le stesse caratteristiche dell'AP precede, in circa il 15% dei casi, la comparsa delle manifestazioni cutanee, configurando la cosiddetta AP sine psoriasi.

L'AP presenta una notevole eterogeneità clinica. Nel 1973, Moll e Wright identificarono 5 varietà (1):

- 1) Oligoartrite (<5 articolazioni con distribuzione asimmetrica);
- 2) Poliartrite simmetrica (simil-reumatoide);
- 3) Artrite delle interfalangee distali;
- 4) Spondilite;
- 5) Artrite mutilante.

E' riconosciuta, inoltre, l'esistenza di entesiti psoriasiche che possono rappresentare la sola manifestazione della malattia o accompagnare altre localizzazioni quali l'artrite periferica e la spondilite.

Al di là della psoriasi precedente, concomitante o successiva, l'AP condiziona lo sviluppo di limitazioni funzionali e influenza negativamente la qualità della vita (2,3).

La diagnosi di AP è compito del clinico. A tal fine, sono comunque utilizzati i criteri classificativi elaborati recentemente da un gruppo di esperti (CASPAR study group; 4). Perché un paziente sia classificato come AP e, pertanto, sia candidabile per studi osservazionali o trial clinici, devono essere soddisfatti almeno 3 dei seguenti criteri:

- 1) Psoriasi (almeno uno dei seguenti):
 - Psoriasi ricorrente
 - Storia personale di psoriasi
 - Storia familiare di psoriasi
- 2) Onicodistrofia psoriasica
- 3) Dattilite o storia di dattilite
- 4) Evidenza radiologica di neoformazione ossea iuxta-articolare
- 5) Negatività del fattore reumatoide

La valutazione dell'attività di malattia e della risposta al trattamento nei pazienti affetti da AP con interessamento periferico o assiale si effettua utilizzando criteri precedentemente sviluppati per l'artrite reumatoide o per la spondilite anchilosante, come il DAS28 (5) e il BASDAI (6), rispettivamente (Tabella 4).

Raccomandazioni terapeutiche

Sono state proposte recentemente, e sono pienamente condivise, linee guida terapeutiche per le principali forme cliniche dell'artrite psoriasica da parte dei membri (reumatologi e dermatologi) del gruppo di studio "GRAPPA" (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis). La terapia è modulata in base al grado di severità della malattia, che viene classificata come lieve, moderata o severa (Tabella 5; Figura 2) (7).

Lo scopo principale di queste linee guida è quello di tenere in considerazione tutti gli aspetti della patologia psoriasica, compreso il coinvolgimento cutaneo, ungueale e assiale, l'entesite e la dattilite.

Bibliografia

1. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
2. Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: Role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999;26:2409-13.
3. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:778-83.
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis - Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
5. Leeb BF, Andel I, Sautner J, et al. The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis Care & Research* 2007;57:256-60.
6. Cohen JD, Cunin P, Farrenq V, et al. Estimation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index cutoff for perceived symptom relief in patients with spondylarthropathies. *J Rheumatol* 2006;33:79-81.
7. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.

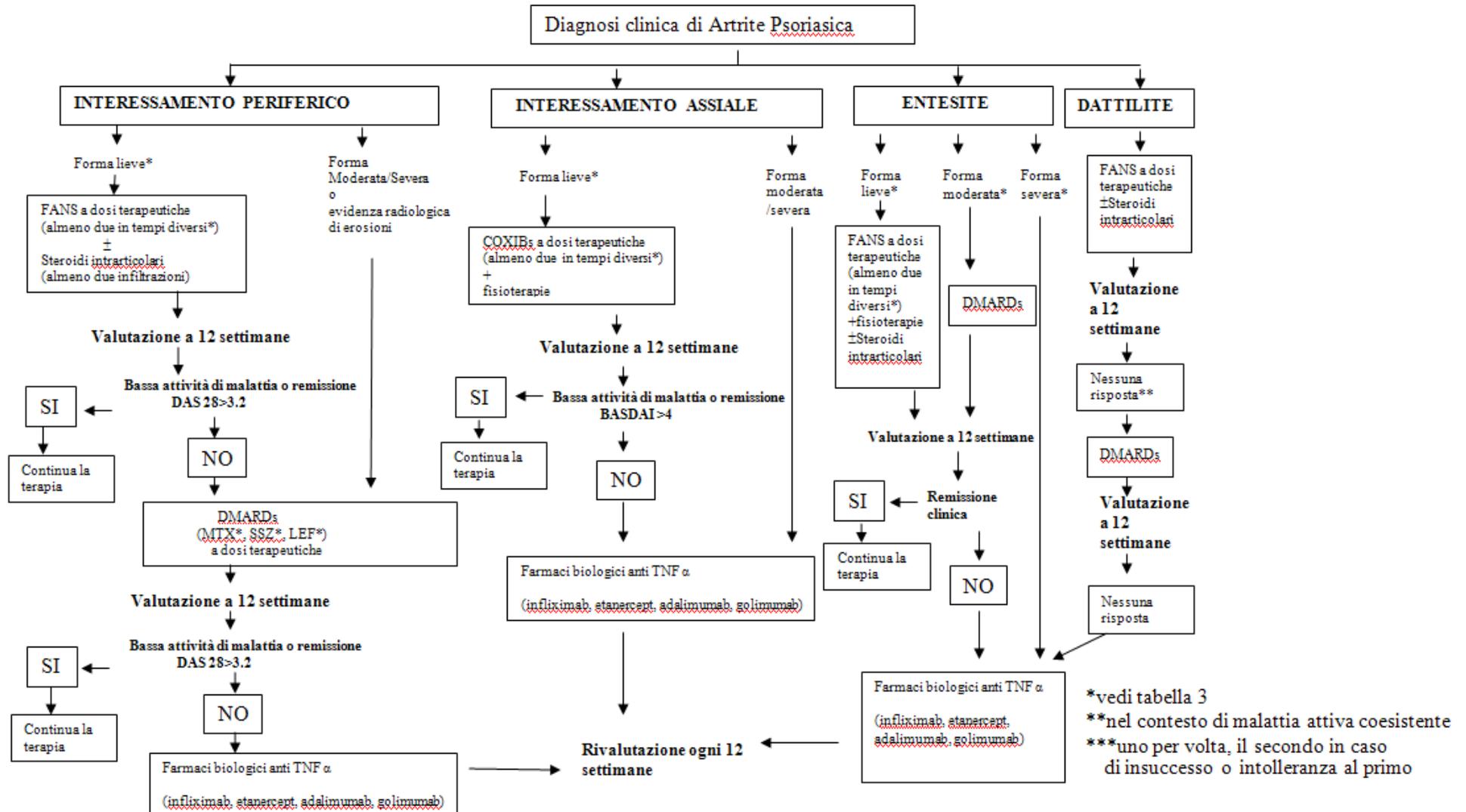
Tabella 4: Gli indici DAS28 e BASDAI per la valutazione dell'attività di malattia e della risposta al trattamento nei pazienti affetti rispettivamente da artrite reumatoide e spondilite anchilosante.

<p style="text-align: center;">DAS28*</p> <p>Disease Activity Score 28 Le</p> <p>28 articolazioni da considerare sono: 10 interfalangee prossimali; 10 metacarpofalangee; 2 polsi; 2 gomiti; 2 spalle; 2 ginocchia. Un DAS28<2.6 indica malattia non attiva. Un DAS28 fra 2.6 e 3.2 indica bassa attività di malattia. Sono disponibili calcolatori reimpostati.</p>	<p style="text-align: center;">$0.56x(Vn.art.dolenti/28+0.039x(n.art.tumefatte/28)+ 0.72xln(VES/h)+0.013(stato\ globale\ di\ salute\ 0-100)$</p>
<p style="text-align: center;">BASDAI</p> <p>Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index</p> <p>Un valore somma dei 6 punti>40 indica la presenza di malattia attiva. (0=assente; 100= massimo grado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Valore (da 0 a 10) assegnato dal paziente al grado di astenia/fatigabilità; -Valore (da 0 a 10) assegnato dal paziente al grado di dolore cervicale, lombare ed alle anche; -Valore (da 0 a 10) assegnato dal paziente al grado di dolore/tumefazione a carico di altre articolazioni; -Valore (da 0 a 10) assegnato dal paziente al grado di sofferenza avvertito dal dolore alla pressione/ palpazione di qualsivoglia area; -Valore (da 0 a 10) dato al grado di rigidità al mattino; -Valore (da 0 a 10) assegnato dal paziente alla durata della rigidità mattutina.

Tabella 5: Gradazione della Severità di malattia nell'Artrite Psoriasica.

	LIEVE	MODERATA	SEVERA
Artrite periferica	<5 articolazioni Nessun danno radiografico Nessuna limitazione funzionale Impatto minimo sulla qualità di vita Valutazione del paziente: lieve	>5 articolazioni Danno radiografico Inadeguata risposta alle terapie di primo livello Impatto moderato sulla qualità di vita Valutazione del paziente: moderata	>5 articolazioni Danno radiografico severo Inadeguata risposta alle terapie di secondo livello Impatto severo sulla qualità di vita Valutazione del paziente : severa
Malattia assiale	Lieve dolore Nessuna perdita di funzione	Perdita di funzione o BASDAI>4	Nessuna risposta
Entesite	1-2- sedi Nessuna perdita di funzione	2 sedi o perdita di funzione	Peridta di funzione o più di due sedi coinvolti e nessuna risposta
Dattilite	Dolore assente o lieve Normale funzionalità	Malattia erosiva o perdita di funzione	Nessuna risposta

Figura 2: percorso diagnostico-terapeutico dell'AP – flow-chart.



ARTRITE REUMATOIDE

Cenni di epidemiologia, clinica e terapia

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica reumatica caratterizzata precipuamente da una sinovite simmetrica poliarticolare erosiva, che determina nel tempo lo sviluppo di processi distruttivi osteocartilaginei, di conseguenti deformità e disabilità e si associa a riduzione della sopravvivenza per aumentata mortalità cardiovascolare (1). L'AR colpisce in Italia il 0.33 circa della popolazione generale e condiziona nel tempo un sostanziale grado di disabilità, che determina la necessità di interventi chirurgici di artropotesi, un elevato numero di ritiri dall'attività lavorativa, un alto impatto economico derivante dalla somma di costi diretti ed indiretti ed una precoce mortalità da aterosclerosi (2,3).

La diagnosi di AR è compito del Clinico. Per molti anni sono stati utilizzati, sia pure impropriamente, a fini diagnostici i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1987 (4), che non erano soddisfatti in un'alta percentuale di pazienti nelle fasi iniziali di malattia e potevano anche essere soddisfatti in pazienti con altre condizioni quali la sindrome di Sjogren ed il Lupus sistemico. Sono stati recentemente pubblicati criteri, anch'essi classificativi, frutto di una collaborazione fra l'ACR e l'European League against Rheumatism (EULAR) (Tabella 6) (5). Questi criteri permettono di arruolare in trial clinici pazienti in una fase più precoce di malattia, ma sono gravati, se utilizzati a fini diagnostici, da false positività.

La terapia farmacologica dell'AR si giova sin dai primi anni '90 dell'uso di cortisonici a basso dosaggio (< 7,5mg/die di equivalente prednisonico) in associazione con farmaci (piccole molecole) modificanti il decorso della malattia, fra cui il methotrexate è il farmaco di prima scelta e, limitatamente a brevi periodi nelle fasi di acuzie dolorosa, con farmaci antinfiammatori non-steroidi. Dal 2000, nei pazienti non responsivi alla suddetta terapia, possono essere somministrati farmaci prodotti con tecniche di biologia molecolare (cosiddetti farmaci biologici) rivolti contro singole citochine proinfiammatorie (TNF α , IL-1 β) o i recettori cellulari di esse; o molecole di superficie dei linfociti B (CD20) o delle cellule presentanti l'antigene (CD80/86), implicate rispettivamente nell'attivazione degli stessi linfociti B o dei linfociti T; o contro il recettore solubile dell'IL-6.

Raccomandazioni terapeutiche

La dimostrazione della precocità del danno osteoerosivo e della maggiore prevalenza di risposta alla terapia (qualsivoglia) nelle fasi precoci richiederebbero una diagnosi precoce, preferibilmente entro 3 mesi dall'esordio. Nella pratica ciò non succede e condiziona la difficoltà di ottenere la remissione della malattia in pazienti che si presentano tardivamente. La complessità del problema e l'ampliamento delle opzioni hanno indotto alcune società scientifiche e singoli esperti a predisporre algoritmi diagnostico-terapeutici tesi a uniformare il comportamento degli specialisti sul territorio e a migliorare, conseguentemente, il livello delle prestazioni offerte (6,7). Il paziente deve, comunque, essere rivisto ogni 3 mesi per la valutazione dell'attività infiammatoria di malattia e della disabilità e, ogni anno, per quella dell'andamento del danno anatomico-radiologico.

Devono essere utilizzati, a questo scopo, il Simplified Disease Activity Index (SDAI), il DAS 28 o il Clinical Disease Activity Index (CDAI) per l'attività (Tabella 7)(8), l'Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) per la disabilità (Tabella 8) (9), e per il danno articolare la variante semplificata (Short Erosion Narrowing Score) (SENS) (10) (Tabella 9) dello score di Sharp modificato da van der Hejde. Sono state recentemente pubblicati Criteri di una Commissione congiunta ACR/EULAR/OMERACT (11) per la definizione di remissione nei trial clinici. In base a tali criteri un paziente può essere considerato in remissione, condizione che è predittiva di una stabilità sul piano anatomico-radiologico e funzionale, se soddisfa uno dei 2 seguenti requisiti: a) n.articolazioni tumefatte/28 ≤ 1 ; n. articolazioni dolenti/28 ≤ 1 ; valutazione dello stato di salute su una scala analogica visiva da 0 a 10 ≤ 1 ; Proteina C Reattiva ≤ 1 mg/dl; b) Simple Disease Activity Index (SDAI) ≤ 3.3 . La Commissione ha invitato, sia pure in attesa di ulteriore validazione, ad utilizzare questi valori negli studi osservazionali e nella pratica clinica. Infatti in linea teorica, un paziente potrebbe soddisfare l'ipotesi a) e presentare uno SDAI di almeno 4. Ciò, però, non si è verificato nei pazienti esaminati arruolati in trial randomizzati controllati con ampio numero di pazienti arruolati. La commissione ha altresì sottolineato che l'uso di indici basati sulla valutazione di sole 28 articolazioni, escluse quindi le caviglie e le articolazioni dei piedi, non è gravato da un sostanziale rischio di sottovalutare l'attività di malattia in pazienti che siano colpiti a livello di queste articolazioni dal momento che nella quasi totalità di essi sono interessate altre articolazioni e/o sono alterati gli indici di flogosi.

In tutti i pazienti bisogna introdurre in terapia il methotrexato, che può essere sostituito dalla sulfasalazina o dalla leflunomide nei pazienti che presentano controindicazioni (uso corrente di alcool: > 1 bicchiere di vino/settimana; gravidanza; insufficienza renale: ClCr < 50 ml/min; epatite B in assenza di profilassi antivirale) o intolleranza al methotrexato (Figura 3), preferibilmente in associazione con cortisonici a dosi medio-basse (≤ 10 mg di equivalente prednisonico/die), che

hanno dimostrato un'attività modificante il decorso della malattia, almeno nei primi due anni di decorso.

Nei pazienti, che a 3 mesi risultassero responsivi (cioè remissione se in fase precoce; bassa attività di malattia negli altri casi) al methotrexate o alla sulfasalazina o alla leflunomide, il trattamento sarà continuato, rivalutando il paziente ogni 3 mesi sul piano dell'attività di malattia e della funzione, e ogni anno su quello anatomico-radiologico.

Nei pazienti non responsivi, che non presentino marcatori di severità (cioè autoanticorpi, erosioni, netta alterazione degli indici di flogosi, n° articolazioni tumefatte > 3), si può prescrivere un DMARD sintetico alternativo (ad es. leflunomide o sulfasalazina in luogo di methotrexato) e rivalutare il paziente dopo 3 mesi per il raggiungimento degli obiettivi.

Nei pazienti non responsivi, che presentino uno o più marcatori di severità, bisogna aggiungere un farmaco biologico. Possono essere utilizzati al momento un anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), il tocilizumab o l'abatacept, il cui uso in prima battuta (cioè non dopo il fallimento di un anti-TNF α) è stato autorizzato del tutto recentemente. L'infliximab e il golimumab sono somministrabili solo in associazione con il methotrexate; gli altri anche in associazione con altri DMARDs sintetici o in monosomministrazione. Il tocilizumab andrebbe prescelto nei casi con prevalenti manifestazioni sistemiche di malattia e/o con anemia infiammatoria non responsiva. Non sono noti al momento altri criteri predittivi di risposta all'uno o all'altro farmaco.

Nei pazienti non responsivi ad un primo anti-TNF α (che non sia il golimumab) si può utilizzare il golimumab (che è l'unico anti-TNF α risultato efficace in trial randomizzati controllati in pazienti non responsivi ad altri anti-TNF α) o un biologico di altra classe. Nei pazienti non responsivi al tocilizumab o all'abatacept, utilizzati in prima battuta, può essere prescritto un biologico di altra classe, incluso un anti-TNF α . In entrambi i casi bisogna tener presente che non sono disponibili al momento chiari criteri predittivi di risposta all'uno o all'altro farmaco, anche se il tocilizumab andrebbe prescelto nei casi con prevalenti manifestazioni sistemiche di malattia e/o con anemia infiammatoria non responsiva ed il rituximab confinato alle forme positive per il fattore reumatoide e/o gli anticorpi anti-peptidi citrullinati.

Nonostante le opportunità disponibili rimane una quota parte di pazienti non responsivi. In questi casi possono essere fatti tentativi con azatioprina, ciclosporina e, ultimo, ciclofosfamide.

Bibliografia

1. RD Brasington: Clinical features of rheumatoid arthritis. In: MC Hochberg, AJ Silman, JS Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman, Eds – Rheumatology - 4th Edition - Mosby Elsevier Philadelphia, 2008, pages 763-71.

2. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample. Results of a regional community-based study. I The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:819-28
3. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American-Rheumatism-Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid-Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
6. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
8. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S18-S27.
9. Fries JF. The Hierarchy of Quality-of-Life Assessment, the Health Assessment Questionnaire (HAQ), and Issues Mandating Development of a Toxicity Index. *Controlled Clinical Trials* 1991;12:S106-S117.
10. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* 2001;60:817-26.
11. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:573-86.

Tabella 6: Criteri EULAR/ACR per la classificazione dell'Artrite Reumatoide.

Popolazione obiettivo (chi deve essere testato?): pazienti che

1. hanno almeno 1 articolazione con sinovite clinica sicura (tumefazione)*
2. con sinovite non meglio spiegata da altra malattia†

Criteri classificativi per AR (algoritmo a punteggio: sommare lo score delle categorie A-D); per classificare un paziente come AR definita è necessario un punteggio totale ≥ 6 ‡

A. Coinvolgimento articolare§	Punteggio
1 grande articolazione	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)#	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni):	3
>10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)**	5
B. Sierologia	
(è necessario almeno 1 test per la classificazione)††	
FR negativo e ACPA negativi:	0
FR a basso titolo o ACPA a basso titolo:	2
FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo:	3
C. Reattanti di fase acuta	
(è necessario almeno 1 test per la classificazione)††	
PCR normale e VES normale:	0
PCR elevata o VES elevata:	1
D. Durata dei sintomi§§	
< 6 settimane:	0
≥ 6 settimane:	1

I criteri sono disegnati per la classificazione di pazienti alla prima valutazione. Dovrebbero essere classificati come AR anche pazienti con malattia erosiva tipica per artrite reumatoide con una anamnesi compatibile con pregresso soddisfacimento dei criteri 2010. Dovrebbero essere classificati come AR anche i pazienti con malattia di lunga durata, compresi quelli con malattia inattiva (con o senza trattamento), che, sulla base di dati retrospettivi, abbiano precedentemente soddisfatto i criteri 2010. †La diagnosi differenziale varia tra pazienti con diverse presentazioni cliniche, ma può includere condizioni quali lupus eritematoso sistemico, artrite psoriasica e gotta. Se non è chiaro quali diagnosi differenziali considerare, dovrà essere consultato un reumatologo esperto.

‡Sebbene i pazienti con un punteggio <6/10 non possano essere classificati come AR, questi possono essere rivalutati e potranno soddisfare i criteri cumulativamente nel tempo.

§"Coinvolgimento articolare" si riferisce ad articolazioni clinicamente dolenti o tumefatte, che possono essere confermate attraverso

il riscontro di sinovite con tecniche di imaging. Sono escluse dalla valutazione le interfalangee distali, le prime carpometacarpali e le prime metatarsofalangee. Le categorie di distribuzione articolare sono classificate sulla base del sito e del numero di articolazioni coinvolte, con assegnazione alla categoria più alta possibile secondo il pattern di interessamento articolare.

††"Grandi articolazioni" si riferisce a spalle, gomiti, anche, ginocchia e caviglie.

#"Piccole articolazioni" si riferisce a metacarpofalangee, interfaangee prossimali, II-V metatarsofalangee, interfalangea dell'alluce e polsi.

**In questa categoria almeno 1 delle articolazioni coinvolte deve essere una piccola articolazione; le altre articolazioni possono includere qualsiasi combinazione di grandi o ulteriori piccole articolazioni, così come altre articolazioni non specificamente elencate (es: temporomandibolare, acromionclavicolare, sternoclavicolare, ecc.).

††Negativo si riferisce a valori di UI minori o uguali al limite superiore di normalità per il test di laboratorio impiegato; basso positivo si riferisce a valori superiori al limite superiore di normalità ma inferiore a 3 volte il limite stesso; alto positivo si riferisce a valori superiori a 3 volte il limite superiore del test impiegato. Laddove l'informazione per il fattore reumatoide (FR) sia disponibile solo come positivo o negativo, il positivo dovrebbe essere conteggiato come basso positivo. ACPA = anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici.

‡‡Normale/elevato è determinato dallo standard del laboratorio. PCR = proteina C-reattiva; VES = velocità di eritrosedimentazione.

§§La durata dei sintomi si riferisce alla durata dei segni o sintomi di sinovite (dolore, tumefazione, dolorabilità) riportati dal paziente a livello delle articolazioni clinicamente coinvolte al momento della visita, indipendentemente dalla terapia in atto.

Tabella 7: Indici di attività nell'Artrite Reumatoide e rapporti relativi con lo stato di malattia.

INDICE	REMISSIONE	ATTIVITA' BASSA	ATTIVITA' MODERATA	ATTIVITA' ALTA
SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX** (SDAI) °° n. articolazioni dolenti/28+ n.articolazioni tumefatte/28+ Valutazione del medico (0-10)+valutazione del paziente+ Proteina C reattiva (mg/dl)	<3.3	<11	<26	>22
DAS28**° 0.56(radice quadrata n.art dolenti/28)+0.039(n.articolazioni tumefatte/28)+0.72 logn(VES/1àh)+0.013(stato globale di malattia 0-100)	< 2.6	< 3.2	< 5.1	> 5.1
CLINICAL DISEASE ACTIVITY INDEX** (CDAI) n. articolazioni dolenti/28+ n.articolazioni tumefatte/28+ Valutazione del medico (0-10)+valutazione del paziente	<2.8	<10	<22	

* L'indice di Ritchie si calcola assegnando un valore di 0 (dolore assente), 1 (dolore di piccola entità- il paziente dice di avvertire dolore), 2 (dolore di entità maggiore- il paziente avverte dolore e fa una smorfia), 3 (dolore di notevole entità-il paziente avverte dolore, fa una smorfia e ritira la regione analizzata) alla pressione di 10 interfalangee prossimali, 10 metacarpofalangee, 2 polsi, 2 gomiti, 2 spalle, 2 acromio-clavicolari, 2 sterno-clavicolari, 2 temporomandibolari, 2 ginocchia, 2 caviglia, 10 metatarsofalangee) ed al movimento passivo di colonna cervicale, 2 anche, 2 talocalcaneare e 2 mediotarsiche). Le 44 articolazioni da esaminare per la presenza di tumefazione sono 10 interfalangee prossimali, 10 metacarpofalangee, 2 polsi, 2 gomiti; 2 spalle, 2 acromioclavicolari, 2 sternoclavicolari, 2 ginocchia, 2 caviglie, 10 metatarsofalangee.

** Le 28 articolazioni da considerare sono: 10 interfalangee prossimali; 10 metacarpofalangee; 2 polsi; 2 gomiti; 2 spalle; 2 ginocchia. Un DAS28<2.6 indica malattia non attiva. Un DAS28 fra 2.6 e 3.2 indica bassa attività di malattia.

°Sono disponibili calcolatori reimpostati.

Tabella 8: Versione Italiana dell'Health Assessment Questionnaire Disability Index.

Per favore indichi la risposta che meglio descrive le sue consuete capacità

Nell'ultimo mese

	Senza NESSUNA difficoltà	Con QUALCHE difficoltà	Con MOLTA difficoltà	INCAPACE a farlo	Riservato al Medico*
VESTIRSI e LAVARSI					VESTIRSI E LAVARSI
E' in grado di:					_____
• Vestirsi da solo/a incluso allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Lavarsi i capelli?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALZARSI					ALZARSI
E' in grado di:					_____
• Alzarsi da una sedia senza braccioli?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Salire e scendere dal letto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MANGIARE					MANGIARE
E' in grado di:					_____
• Tagliare la carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Portare un bicchiere pieno fino alla bocca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Spezzare il pane con le mani?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CAMMINARE					CAMMINARE
E' in grado di:					_____
• Camminare su una superficie piana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Salire cinque gradini?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	Senza NESSUNA difficoltà	Con QUALCHE difficoltà	Con MOLTA difficoltà	INCAPACE a farlo	
IGIENE					IGIENE
E' in grado di:					_____
•Lavare e asciugare l'intero corpo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
•Fare il bagno nella vasca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
•Sedersi ed alzarsi dal water	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RAGGIUNGERE					RAGGIUNGERE
E' in grado di:					_____
•Prendere e tirare giù un oggetto del peso di circa un chilo (come una scatola di zucchero) posto appena sopra la sua testa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
•Piegarsi a raccogliere un indumento dal pavimento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
APRIRE					APRIRE
E' in grado di:					_____
•Aprire la portiera dell'automobile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
•Svitare il coperchio di un barattolo già aperto in precedenza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
•Aprire e chiudere un rubinetto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ATTIVITA' VARIE					ATTIVITA'
E' in grado di:					_____
•Andare a fare commissioni o la spesa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
•Salire e scendere da un automobile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
•Fare le faccende domestiche come spazzare o usare l'aspirapolvere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

- **Il più alto valore di ciascuna domanda del dominio (vestirsi, alzarsi etc) costituisce l' indice del rispettivo dominio. L'HAQ-DI totale è la media degli indici assegnati a ciascuno degli 8 domini.**

Tabella 9: Articolazioni da analizzare alla Xgrafia PA delle mani e PA dei piedi per la presenza di riduzione della rima (Narrowing 0=assente; 1=presente) o di erosioni (Erosion 0=assente; 1=presenti) per calcolare lo Short Erosion Narrowing Score (SENS) (valore 0-86).

EROSIONI

Articolazione Mano	dx	sn	tot
IFPI			
IFPII			
IFPIII			
IFPIV			
IFPV			
MCPI			
MCPII			
MCPIII			
MCPIV			
MCPV			
Trapezio- I osso metacarpale			
Trapezio-trapezoide			
Trapezoide-Navicolare			
Navicolare-Semilunare			
Radio-carpica			
Ulna			

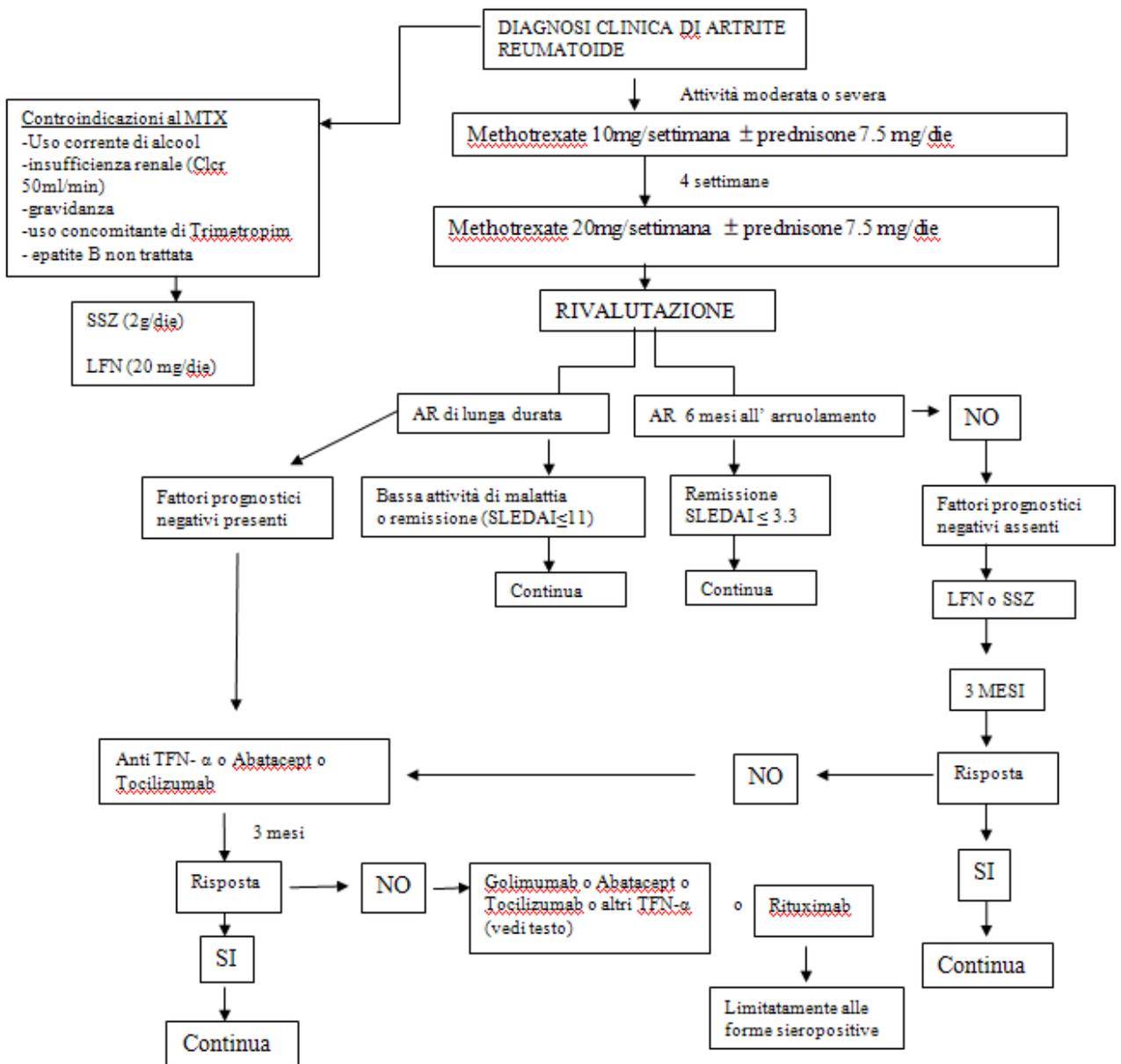
Articolazioni Piede			
IFP I			
MTP I			
MTP II			
MTP III			
MTP IV			
MTP V			

RIDUZIONE DELLA RIMA ARTICOLARE

Articolazione Mano	dx	sn	tot
IFP I			
IFP II			
IFP III			
IFP IV			
IFP V			
MCP I			
MCP II			
MCP III			
MCP IV			
MCP V			
III carpo-metacarpale			
IV carpo- metacarpale			
V carpo-metacarpale			
Trapezio-scafoidea			
Capitato-scafoidea			
Radio-carpica			

Articolazioni Piede			
IFP I			
MTP I			
MTP II			
MTP III			
MTP IV			
MTP V			

Figura 3: percorso diagnostico-terapeutico dell'artrite reumatoide - flow chart.



SPONDILITE ANCHILOSANTE e **SPONDILOARTRITI INDIFFERENZIALI**

Cenni di epidemiologia, clinica e terapia

La Spondilite Anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da una sacroileite bilaterale e simmetrica, cui si associano interessamento assiale, artriti ed entesiti periferiche. Le Spondiloartriti Indifferenziate (SAI) sono malattie infiammatorie che condividono aspetti genetici (associazione con l'HLA-B27), sierologici (negatività per il fattore reumatoide) e clinici (interessamento assiale e/o periferico con caratteristiche di artrite/entesite asimmetrica, prevalente agli arti inferiori). La SA e le SAI colpiscono il 0.5% circa della popolazione generale, con predilezione del sesso maschile, e condizionano lo sviluppo di disabilità, quale conseguenza dell'anchilosi della colonna vertebrale e delle anche, comportando notevoli costi diretti ed indiretti ed un significativo numero di interruzione dell'attività lavorativa (1).

La diagnosi di SA si è a lungo fondata sui cosiddetti Criteri di Roma-New York modificati (1961-1984). La realizzazione dell'esistenza di SAI che non soddisfano tali criteri ma richiedono lo stesso approccio terapeutico, ha indotto a utilizzare i criteri dell' European Spondyloarthropathy Study Group (Tabella 10)(2). In questa luce, sono stati proposte e sono condivise le "ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis". La terapia deve essere modulata all'attività di malattia, valutata con il BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity)(Tabella 4)(3) ed adattata alla risposta ai farmaci assunti (Figura 4) (4).

Bibliografia

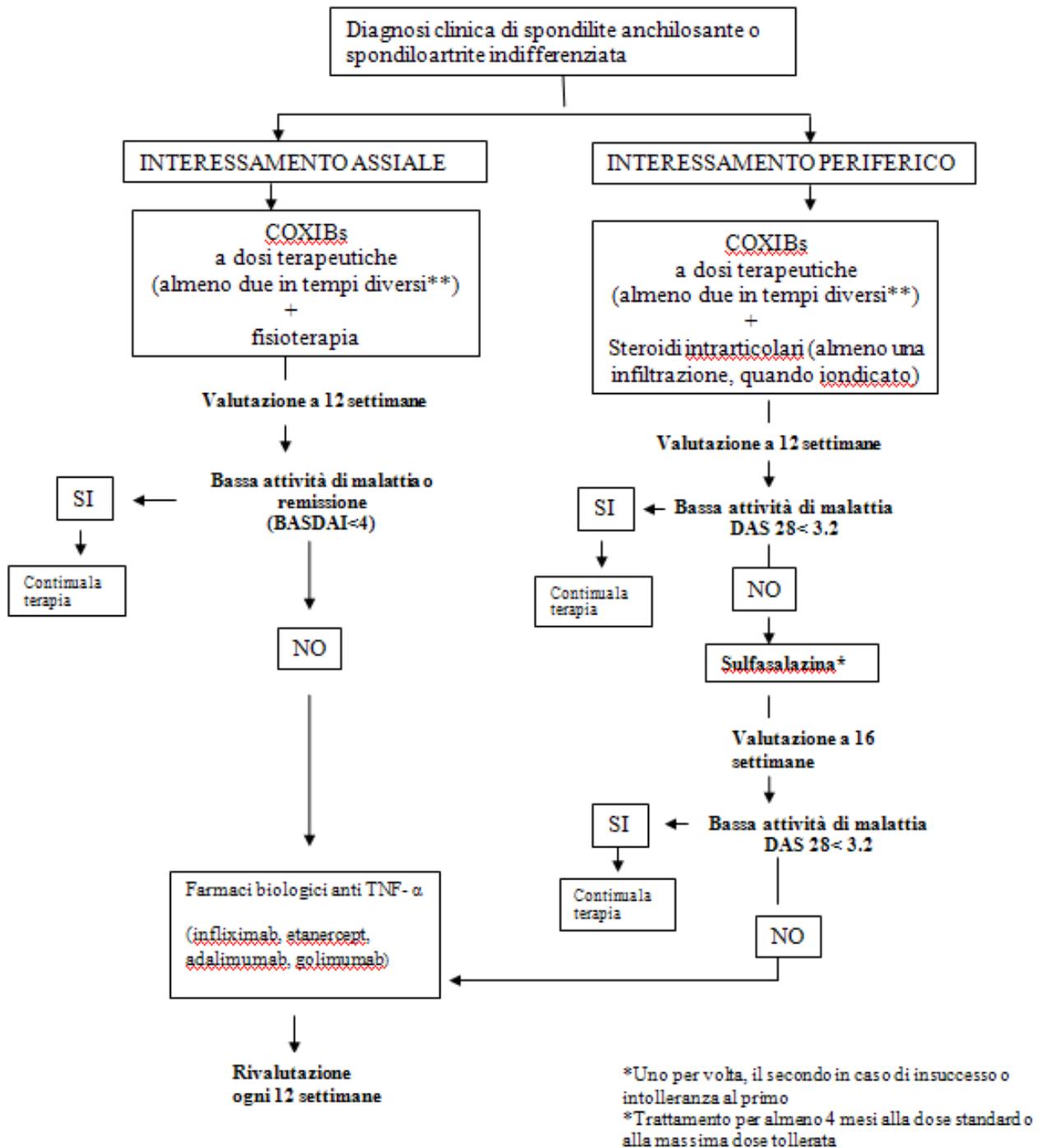
1. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: Comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2003;61:429-37.
2. Dougados M, Vanderlinden S, Juhlin R, et al. The European-Spondylarthropathy-Study-Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
3. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing-Spondylitis - the Bath Ankylosing-Spondylitis Disease-Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
4. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.

Tabella 10: Criteri dell'ESSG per la classificazione delle Spondilartriti.

Dolore infiammatorio spinale
e/o
Sinovite (asimmetrica, predominante negli arti inferiori)
E
Ciascuno dei seguenti (sensibilità 77%; specificità 89%)
Storia familiare positiva
Psoriasi
Malattie intestinali infiammatorie
Dolore alternato ai glutei
Entesopatia
Sacroileite*

- La coesistenza di sacroileite porta la sensibilità all'86% e la specificità all'87%

Figura 4: percorso diagnostico-terapeutico della spondilite – flow-chart.



I FARMACI BIOLOGICI IN AMBITO REUMATOLOGICO

Modalità di prescrizione ed erogazione

I centri di riferimento regionali per il trattamento dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante e Spondilartriti Indifferenziate nell'ambito del progetto ANTARES devono essere in grado di soddisfare le seguenti caratteristiche organizzative e strutturali:

- Unità Operative di Reumatologia o di Immunologia Clinica con disponibilità di posti letto di ricovero ordinario e/o day hospital;
- ambulatorio dedicato per la gestione clinica dell' Artrite Reumatoide, dell' Artrite Psoriasica, della Spondilite Anchilosante e delle Spondilartriti con personale sanitario che assicuri continuità assistenziale;
- attrezzature telematiche idonee al collegamento internet.

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci biologici in pazienti affetti da Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante o Spondilartriti Indifferenziate deve essere effettuata sotto la personale responsabilità del clinico prescrittore con la seguente procedura:

- i centri utilizzatori dovranno compilare le schede informatizzate secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>. Inoltre dovranno mantenere presso il centro, per eventuali riscontri, copia cartacea della cartella clinica di ogni singolo paziente (anche ambulatoriale), recante i principali dati clinici;
- dovrà essere adottata l'allegata scheda regionale per la prescrizione e distribuzione del farmaco. La scheda regionale, redatta in triplice copia a cura dei centri prescrittori, dovrà essere debitamente registrata assegnando a ciascuna scheda un numero progressivo. Le tre copie della scheda andranno rispettivamente: una consegnata al paziente per il prosieguo di terapia da parte dell'ASL di appartenenza; una trattenuta dalla farmacia ospedaliera ove risiede il centro prescrittore; una conservata dal centro prescrittore insieme con la cartella clinica del paziente. Al fine di un attento monitoraggio, le farmacie ospedaliere e i servizi farmaceutici territoriali dovranno inviare almeno con cadenza trimestrale un prospetto riepilogativo al Settore Farmaceutico della Giunta Regionale con le modalità previste dalla Delibera Giunta Regionale n°737 del 6 giugno 2006;
- il centro prescrittore, laddove ritenga che la terapia possa essere effettuata a domicilio ai sensi del DPR 10 ottobre 1992, art. 6 comma 1, previa acquisizione del consenso informato come da fac-simile, eroga il farmaco nella quantità necessaria al I ciclo di durata di 30 giorni. Il costo del farmaco erogato è posto a compensazione.
- il centro prescrittore dovrà trasmettere alla ASL di appartenenza dell'utente la scheda regionale finalizzata alla dispensazione del prosieguo della terapia; la ASL di residenza del paziente provvede all'erogazione successiva per il tramite delle farmacie distrettuali e/o ospedaliere sulla base della prescrizione del Centro prescrittore. La prescrizione ha una validità massima di tre mesi.

Alla luce degli studi clinici ed epidemiologici e nel rispetto della razionalizzazione dei centri e del contenimento della spesa farmaceutica si raccomanda la disattivazione dei seguenti Centri Antares:

1. Dipartimento Assistenziale di Clinica medica e di urgenza, Immuno-allergologia Clinica e Oncologica Medica - **AOU Seconda Università di Napoli;**

2. UOC Medicina Interna - Reumatologia - P.O. Incurabili – **ASL NA 1;**
 3. UOC di Medicina Interna - Reumatologia - P.O. S. Leonardo, Stabilimento di Gragnano – **ASL NA 3 sud;**
- garantendo, comunque, adeguata assistenza ai pazienti affetti da Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante e Spondilartriti Indifferenziate.

SERVIZIO SANITARIO della REGIONE CAMPANIA**Scheda per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci biologici, classificati ai fini della fornitura in fascia H, in pazienti affetti da Artrite Psoriasica, Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante e Spondiloartriti Indifferenziate**

N° PROGRESSIVO:

Centro di riferimento: _____

Io sottoscritto dott./dott.sa: _____

dichiaro che il/la paziente: _____ sesso: __

nato/a il: _____ a: _____ prov.: _____

codice fiscale: _____

indirizzo completo: _____

prov.: _____ ASL: _____ regione: _____

è affetto/a da:

- artrite psoriasica
 artrite reumatoide
 spondilite anchilosante
 spondiloartrite indifferenziata

e che, in base agli algoritmi diagnostico-terapeutici definiti nel relativo elaborato tecnico, così come approvato dalla G.R.C., per il trattamento della sua patologia **necessita del seguente farmaco:**

_____ da assumere alla seguente posologia e per il seguente periodo (massimo tre mesi):

Dichiaro altresì che il detto ciclo terapeutico, insostituibile e indispensabile, sarà effettuato sotto la mia responsabilità presso questa Unità Operativa o al domicilio del paziente dopo aver adeguatamente istruito il paziente stesso sulle modalità di somministrazione e su possibili effetti collaterali che potrebbero richiedere un cambiamento della posologia o una interruzione della terapia stessa. Dichiaro inoltre di aver acquisito agli atti il consenso informato del paziente.

Data: _____

il medico prescrittore
(timbro con codice regionale e firma leggibile)

CONSEGNA FARMACO

n° ciclo	data	specialità medicinale	quantità consegnata	firma (per ricevuta)	documento d'identità	farmacista (firma/timbro)

**CONSENSO INFORMATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI BIOLOGICI
IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA, ARTRITE REUMATOIDE,
SPONDILITE ANCHILOSANTE E SPONDILOARTRITI INDIFFERENZIATE**

Io sottoscritto/a (cognome e nome) _____
nato/a il: _____ a: _____ prov.: _____
codice fiscale: _____
indirizzo completo: _____
prov.: _____ ASL: _____ regione: _____

dichiaro

di acconsentire alla somministrazione/assunzione del seguente farmaco _____
(contenente come principio attivo: _____), essendo a conoscenza delle
principali caratteristiche del farmaco, della dose da assumere e della frequenza delle
somministrazioni, della durata del ciclo di terapia, dei principali possibili eventi avversi associati al
trattamento, dei controlli clinici e/o di laboratorio che si rendono necessari. Dichiaro altresì di aver
ricevuto adeguate istruzioni sulla conservazione del farmaco e sulle modalità di somministrazione,
laddove tale somministrazione dovesse essere effettuata al mio domicilio; mi impegno inoltre a
presentarmi con regolarità ai controlli programmati e a informare tempestivamente il medico di
medicina generale e il medico specialista dermatologo di riferimento per ogni evento o reazione
avversa.

Acconsento inoltre a che venga compilata la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento e le
schede di follow-up secondo le indicazioni emanate dell'Agenzia del Farmaco e a che venga
mantenuta presso questo centro prescrittore, per eventuali riscontri, copia cartacea della mia cartella
clinica, il cui accesso sarà consentito esclusivamente a personale autorizzato e tenuto alla
riservatezza.

(città) _____, li _____

(firma)

Confermo di aver personalmente spiegato alla persona sopra indicata quanto in precedenza esposto,
la quale accetta volontariamente quanto ha sottoscritto.

(firma e timbro del medico specialista della struttura)

MALATTIA DI CROHN

Cenni di clinica, epidemiologia e terapia

La Malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria dell'intestino a carattere cronicorecidivante nella cui eziopatogenesi sono coinvolti fattori genetici ed ambientali non ancora chiaramente identificati. Sembra infatti che in presenza di una predisposizione genetica, la disregolazione della flora batterica e/o della permeabilità mucosale a livello dell'apparato gastrointestinale siano capaci di innescare un processo infiammatorio con capacità di auto-perpetuarsi e generare il danno intestinale. L'incidenza della patologia è in crescita negli ultimi decenni soprattutto nei paesi più industrializzati assestandosi in Italia intorno a 5 per 100 000 pazienti per anno con dati discordanti circa la prevalenza che può essere stimata intorno a 50-54 casi per 100.000 abitanti. La malattia presenta un picco di incidenza intorno alla terza decade di vita e, sebbene numericamente minore e a diversa localizzazione, un secondo picco di incidenza nella sesta-settima decade di vita e contestualmente è in forte crescita la diagnosi sia in età infantile che nei paesi industrializzati (1).

Per definizione, la Malattia di Crohn ha un carattere recidivante-ricorrente con periodi di remissione seguiti a periodi di riacutizzazione e può interessare qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale (GI) dalla bocca all'ano, ma più frequentemente interessa l'ileo terminale e il colon ascendente. L'infiammazione non ha carattere di continuità, all'esame istologico sono presenti granulomi non caseificanti ed è trans-murale, caratteristica che determina la possibilità di evoluzione dalle forme iniziali puramente infiammatorie (forma non stenotante-non fistolizzante) in forme stenotanti (la deposizione del tessuto fibroso nel tentativo di rigenerare la mucosa danneggiata, può determinare infatti una riduzione di calibro del lume con conseguente stenosi ed impossibilità del transito del contenuto luminale ed occlusione intestinale) o in forme fistolizzanti (l'infiammazione si estende oltre la parete intestinale creando dei tragitti fistolosi tra l'intestino e il peritoneo, tra l'intestino e la vescica, tra l'intestino e la vagina o qualsiasi altro organo cavo o la cute). La MC può essere classificata sia in base alla localizzazione (ileale esteso, colon, ileo-colon o tratto GI alto) sia in base al comportamento (non stenotante-non fistolizzante; stenotante; fistolizzante; con o senza patologia perianale) o in base alla severità in lieve, moderato e severo (Tab. 1). Caratteristica importante della malattia di Crohn è che raramente il giudizio clinico, la valutazione endoscopica e/o radiologica e le indagini di laboratorio coincidono nella classificazione del grado di attività. A volte infatti il paziente può essere paucisintomatico pur avendo dei test di laboratorio molto elevati o per contro essere clinicamente/endoscopicamente in remissione, ma somatizzare il disagio della malattia in sintomi intestinali o extraintestinali ben specifici. La MC, infine, non si limita al solo tubo digerente, potendo coinvolgere altri organi ed apparati. Si stima infatti che fino al 25% dei pazienti affetti da IBD possa presentare manifestazioni extraintestinali della malattia con coinvolgimento della colonna vertebrale e/o delle piccole e grandi articolazioni (spondilite anchilosante, artrite polidistrettuale), occhio (episclerite, uveite), cute (pioderma gangrenoso, eritema nodoso), fegato, calcolosi renale e della colecisti. Alcune di queste manifestazioni sono dipendenti dal grado di infiammazione intestinale, altre invece hanno un decorso clinico indipendente (1).

Come precedentemente accennato, non essendo state a tutt'oggi ancora del tutto chiarite le cause che determinano l'insorgenza di questa malattia, non esiste una terapia che possa curarla, ma solo delle terapie che riducono la severità o la frequenza delle riacutizzazioni. Caposaldo della terapia della malattia di Crohn negli ultimi 50 anni è stato il cortisone per via endovenosa ed orale che grazie alle sue potenti capacità immunomodulatorie ed antiinfiammatorie, determina una rapida

risoluzione dei sintomi e il miglioramento delle condizioni generali del paziente. Tali proprietà del Cortisone non sono però scevre da effetti collaterali, come ad esempio la demineralizzazione ossea o il rischio di infezioni, che ne hanno limitato l'uso alle forme severe e per brevi periodi di tempo. Sono state quindi sviluppate diverse formulazioni "topiche" (budesonide, beclometasone) di cortisone che presentano un ridotto assorbimento sistemico in modo da ridurre gli effetti collaterali, ma che presentano lo svantaggio di una minore efficacia.

Altre classi di farmaci oggi comunemente utilizzati sono gli immunosoppressori quali le Tiopurine (Azatioprina e 6-Mercaptopurina) che agiscono inducendo l'apoptosi T-cellulare, e il Metotrexate capace di inibire la produzione di tetraidrofolato reduttasi, di alcune citochine proinfiammatorie e degli ecosanoidi. Questi farmaci hanno la capacità di modulare il pathway infiammatorio e quindi "spegnere" la MC, ma presentano lo svantaggio del lungo tempo di azione che ne limita l'uso nelle situazioni acute-severe. Negli ultimi 10 anni si sono affermati i farmaci cosiddetti *biologici*, nati dalla tecnologia biomolecolare, che agiscono sistemicamente andando a legarsi a mediatori della risposta infiammatoria determinando riduzione del danno della mucosa, con una rapidità d'azione molto maggiore rispetto agli immunomodulatori. Per la malattia di Crohn sono attualmente in commercio in Italia l'**Infliximab (IFX)**, anticorpo murino anti TNF- α per uso endovenoso con somministrazioni al tempo 0-2-6 settimane nel periodo di induzione e poi ogni 8 settimane nel mantenimento, e l'**Adalimumab (ADA)**, anticorpo umanizzato anti TNF- α per uso sottocutaneo con una dose di induzione di 160 mg seguiti da 80 mg dopo 2 settimane seguiti da 40mg come regime di mantenimento ogni 2 settimane. Risulta quindi evidente come la scelta della terapia da attuare sia influenzata da:

- potenza specifica del farmaco;
- possibili effetti collaterali;
- precedente risposta ai trattamenti effettuati (pazienti steroideo-dipendenti o resistenti; intolleranti alle tiopurine; allergici);
- presenza di manifestazioni extraintestinali che peggiorano il quadro sintomatologico e impongono un farmaco a maggiore rapidità di azione;
- preferenze dei pazienti;
- costi diretti ed indiretti.

La terapia della MC include la possibilità di ricorrere alla chirurgia. Nella fase iniziale della malattia e nelle forme complicate è ormai scientificamente accettato il ricorso alla chirurgia con asportazione della parte lesa di intestino e eliminazione della malattia attiva. Sebbene allettante, l'approccio chirurgico non è scevro da rischi potenziali connessi sia all'intervento stesso che alla possibilità di una sindrome dell'intestino corto con serio malassorbimento e denutrizione del paziente legato all'elevata probabilità di riacutizzazione clinica dopo resezione chirurgica.

Raccomandazioni per la pratica clinica

Punto cardine del trattamento della MC è quindi individuare le caratteristiche cliniche della malattia (localizzazione, presenza di manifestazioni extraintestinali, comorbilità), la gravità delle recidive (lieve e moderata tale da poter essere gestito in maniera ambulatoriale o in regime di day hospital o severa che necessita ospedalizzazione del paziente), la frequenza delle recidive (1 volta/anno, 1-2 volte/anno o ad andamento cronico recidivante) e le esigenze del paziente, in modo da strutturare l'iter terapeutico nel modo migliore possibile. Distinguiamo le possibilità terapeutiche in base alla localizzazione e alla gravità della malattia (2):

1. Interessamento ileo-colico

- **forma lieve** non complicata: il trattamento di scelta puo' essere ambulatoriale con amminosalicilati a scarso assorbimento o di cortisonici topici, quali la budesonide. Raramente il paziente necessita ospedalizzazione. Tali regimi terapeutici vanno continuati per un periodo congruo di tempo (ad esempio di 3 mesi per la budesonide o anni per gli amminosalicilati).
- **forma moderata** non complicata: è indicato l'uso di budesonide o cortisonici per via orale o, se la storia clinica del paziente lo richiede, agenti più efficaci nel lungo termine da associare ai cortisonici per i primi 2 mesi, quali gli immunosoppressori (consigliati nel paziente steroide-dipendente/refrattario o in cui vogliamo ottenere un lungo periodo libero da malattia- es. adolescenti, studenti, bassa QOL). Indagini endoscopiche e/o radiologiche frequentemente sono necessarie per valutare lo stato di infiammazione della mucosa intestinale o la presenza di stenosi e/o fistole.
- **forma severa**: se la presentazione della malattia o una sua recidiva si presenta con un episodio severo di solito è richiesta l'ospedalizzazione del paziente a causa delle scadute condizioni generali. Si tratta solitamente di pazienti con fenomeni occlusivi/subocclusivi in atto, elevazione importante degli indici infiammatori e deve essere trattata inizialmente con steroidi per venam a scalare nell'arco di 1-2 mesi cui si puo' associare un agente immunosoppressore (Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexato) se è il primo episodio o terapia con anti-TNF se il paziente ha già presentato episodi di riacutizzazione severa. Anche l'intervento chirurgico è un'opzione valida in questa fase di malattia.

2. Interessamento colico

- **forma lieve/moderata**: è indicato il ricorso alla sulfasalazina o ai corticosteroidi sistemici (2).
- **forma moderata/severa o in caso di malattia ricorrente**: studi clinici hanno dimostrato che in questa fase il ricorso al farmaco biologico con o senza l'immunosoppressore o l'intervento chirurgico sono valide opzioni da affrontare con il paziente (2).

3. Interessamento esteso dell'intestino tenue (>100 cm)

- **Primo episodio** : deve essere trattato in maniera più aggressiva delle altre forme di MC in quanto la prognosi è di solito peggiore delle altre poiché un maggiore interessamento del tratto più prossimale del tenue, segmento dell'intestino deputato all'assorbimento della maggior parte nei nutrienti, puo' causare più facilmente malassorbimento e quindi denutrizione e relative complicanze (es.: sepsi). Per tale motivo viene consigliato l'uso ad alte dosi di steroidi sistemici e l'aggiunta di un immunosoppressore associato all'ospedalizzazione e supporto nutrizionale del paziente.
- **Recidiva**: aggiunta alla terapia con immunosoppressori di una farmaco anti TNF- α e supporto nutrizionale (2).

- 4. **Localizzazione esofagea e gastroduodenale**: la diagnosi di questa forma meno frequente di localizzazione di MC è andata aumentando negli anni per il maggior uso di esami diagnostici della prime vie digestive (EGDS) nella diagnosi iniziale di localizzazione di MC. È indicato l'utilizzo precoce di farmaci con un elevata potenza associato all'uso di inibitori di pompa protonica (2).

Bibliografia

1. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
3. Dretzke J, Edlin R, Round J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011;15:1-244.
4. Biancone L, Petruzzello C, Orlando A, Kohn A, Ardizzone S, Daperno M, Angelucci E, Castiglione F, D'Inca R, Zorzi F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Sica G, Rizzello F, Mocchiari F, Onali S, Calabrese E, Cottone M, Pallone F, Cancer in Crohn's Disease Patient with Infliximab: A long term Multicenter Matched Pair Study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 758-66
5. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annesse V, Ardizzone S, Biancone L, Bortoli A, Castiglione F, D'Inca R, Gionchetti P, Kohn A, Poggioli G, Rizzello F, Vecchi M, Cottone M, *Digest Liver Dis* 2011; 43:1-20
6. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A., Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P, Ardizzone S, Papi C, Fries W, Danese S, Riegler G, Cappello M, Castiglione F, Annesse V, Orlando A. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9: 30-5

Tabella 1: classificazione della Malattia di Crohn in base alla severità

Lieve	Moderata	Severa
<ul style="list-style-type: none">• CDAI 150-220• Paziente ambulatoriale, capace di alimentarsi, riduzione peso corporeo < 10%• Non segni clinici di occlusione intestinale, non febbre, non disidratazione, non masse addominali.• PCR elevata	<ul style="list-style-type: none">• CDAI 220-450• Vomito intermittente, riduzione peso corporeo > 10%• Terapia della forma lieve inefficace• Non segni clinici di franca occlusione intestinale.• PCR elevata	<ul style="list-style-type: none">• CDAI > 450• Cachessia (BMI < 18)• Persistente nonostante terapia aggressiva• Segni clinici di franca occlusione intestinale.• PCR elevata

RETTOCOLITE ULCEROSA

Cenni di clinica, epidemiologia e terapia

La Rettocolite Ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria cronica recidivante dell'intestino che si differenzia dalla MC per la localizzazione tipicamente a partenza dal retto fino ad un'estensione variabile di interessamento del colon, continua e non a salto e che interessa solo lo strato più superficiale della mucosa dell'organo. Anche per la RCU, l'etiologia non è nota benché sia stata dimostrata una componente di alterazione della flora batterica e, sebbene non sia stata ancora documentata alcuna mutazione genetica tipica di questa malattia, è presente una suscettibilità genetica legata a maggiore prevalenza di alcuni antigeni di istocompatibilità coinvolti nel riconoscimento di antigeni batterici/virali. In Italia la distribuzione della malattia non differisce da quella degli altri Paesi Europei con 5-6 nuovi casi/100.000 persone/anno ed una prevalenza di 60-70 casi/100.000 persone.

Come precedentemente accennato, la malattia inizia tipicamente dal retto per poi estendersi in misura variabile a tutto o parte del colon. L'estensione si può modificare nel corso della malattia passando da una proctite ad una pancolite o viceversa. Riconosciamo quindi 3 tipi di distribuzioni della malattia:

1. **Proctite ulcerosa:** infiammazione presente distalmente alla giunzione retto-sigmoidea, basso rischio di trasformazione maligna, spesso responsiva a terapie topiche.
2. **Colite distale:** l'infiammazione si estende fino alla flessura splenica, senza interessamento dei tratti a monte e con rischio intermedio di evolutività. Parzialmente sensibile alla terapia topica anche se nelle fasi più attive può necessitare di terapia per os o sistemica.
3. **Pancolite:** il colon è interessato completamente fino al cieco con possibilità di reflusso oltre la valvola ileocecale e ileite da reflusso (condizione che ci impone la diagnosi differenziale con la malattia di Crohn). Tale estensione è stata chiaramente associata ad un maggiore rischio di sviluppare cancro del colon, ma le cause non sono ancora note.

Come per la MC, anche l'attività infiammatoria nella RCU viene distinta in base ai diversi criteri di classificazione puramente clinici (criteri di Truelove e Witts, criteri di Rachmilewitz) o endoscopici (criteri di Baron), anche se quelli più affidabili tengono conto sia dell'aspetto endoscopico che clinico dello stato di malattia (Mayo Score: Tab. 12) (1). Nessuno di loro ha però una validazione unanimemente accettata per essere utilizzata come gold standard (3). Anche nella RCU, l'infiammazione, benché limitata al colon e allo strato più superficiale, può coinvolgere organi ed apparati extra-intestinali. Le più frequenti complicanze sono artropatie periferiche ed assiali, pauci e poliarticolari, uveite ed episclerite, pioderma gangrenoso e eritema nodoso, colangite sclerosante primitiva. Risulta inoltre chiaro l'aumentato rischio in questi pazienti di sviluppare cancro del colon rispetto alla popolazione normale. Il rischio va aumentando proporzionalmente con gli anni di malattia, l'estensione e il numero di riacutizzazioni.

Raccomandazioni per la pratica clinica

La terapia della RCU viene quindi effettuata sia in base alla localizzazione della malattia sia al comportamento della malattia stessa in relazione al numero di riacutizzazioni/anno, severità di ciascuna riacutizzazione e sicuramente in base al paziente e alle sue aspettative.

Distinguiamo quindi la terapia **delle forme lievi-moderate** di:

1. **Proctite:** viene preferita, vista la localizzazione ultrabassa, la terapia topica con amminosalicilati (mesalazina) e/o cortisonici topici non assorbibili (beclometasone dipropionato) cui si possono aggiungere, nelle forme moderate, anche amminosalicilati per os (2).
2. **Colite distale:** il trattamento di scelta è come quello della proctite, ma con dosi maggiori e sempre combinando la terapia per bocca con quella locale. Verranno quindi consigliati amminosalicilati per os 2 g/die associati alla terapia topica sempre con amminosalicilati e cortisonici topici. Nelle forme severe, sia di colite distale che di proctite, nonostante la localizzazione limitata, può rendersi necessaria sia l'ospedalizzazione sia il ricorso a farmaci più potenti quali il cortisone ad alti dosaggi e per vena o i farmaci biologici (2).
3. **Pancolite:** questa forma di malattia coinvolge estesamente tutto il colon quindi si rendono necessarie formulazioni farmacologiche in grado di funzionare attivamente in tutta la sua estensione. Anche in questo caso si consiglia terapia con amminosalicilati per os 2 g/die associati alla terapia topica con amminosalicilati, o in alternativa, steroidi sistemici se il paziente non risponde agli amminosalicilati o è già in terapia di mantenimento con gli stessi (2).

Le **forme acute severe**, soprattutto se ad interessamento completo del colon, sono considerate patologie di per sé ad elevata mortalità legata al rischio di perforazione dell'organo in addome e sepsi. Il paziente con RCU acuta severa si presenta con più di 6 scariche al giorno (ma può facilmente arrivare a 20-25) di feci liquide con sangue, scadute condizioni generali, disidratato per la perdita di liquidi con la diarrea e denutrito per il ridotto introito alimentare e con segni sistemici di patologia (febbre, dolori addominali). La terapia di scelta è l'ospedalizzazione del paziente, supporto nutrizionale e steroidi ad elevate dosi per vena, eparina per evitare fenomeni tromboembolici, emotrasfusioni, antibiotici, liquidi ed elettroliti per contrastare la disidratazione con monitoraggio giornaliero delle condizioni cliniche del paziente (2). La terapia deve essere concertata all'unisono dal gastroenterologo e dal chirurgo colon proctologico perché queste forme severe di malattia presentano una probabilità di intervento chirurgico per rimuovere il colon dell'85% al terzo giorno dopo l'ammissione in ospedale. Data quindi la gravità e l'importanza clinica di questa forma di patologia, è importante individuare i pazienti che possono a questo punto beneficiare di una terapia con farmaci biologici o con immunomodulatori. In Europa solo l'Infliximab è stato registrato per il trattamento della RCU severa o refrattaria. È dimostrato che nella forma acuta severa anche la dose singola (5 mg/kg) è efficace nell'indurre la remissione clinica/endoscopica anche se mancano studi randomizzati su grandi campioni di pazienti. In uno studio del 2005 (4), 24 pazienti con RCU acuta severa sono stati trattati con IFX e 21 con placebo al 5° giorno dopo l'ammissione in ospedale in aggiunta alla terapia standard con steroidi endovena. Il 29% dei pazienti trattati con IFX e il 66% di quelli trattati con placebo sono andati incontro all'intervento chirurgico e nessuno nel gruppo IFX ha avuto complicanze maggiori legate all'uso del farmaco (morte, sepsi), dimostrando così l'efficacia della singola somministrazione di anti-TNF nella terapia di salvataggio della RCU acuta severa. Poiché i dati clinici che in letteratura sono discordanti circa la probabilità di salvare il colon dopo terapia con IFX e steroidi, variando dal 20% al 70% di rischio colectomia nonostante l'uso di IFX e steroidi endovena, ulteriori studi clinici sono in corso per valutare in maniera chiara ed oggettiva, il vantaggio dell'uso dell'IFX sia nel breve termine che nel lungo termine. Anche nelle **forme steroide-dipendenti o steroide-refrattarie** e nel mantenimento della remissione, indipendentemente dall'estensione e dal grado della malattia, è indicato il ricorso a farmaci più potenti e capaci di mantenere la malattia in uno stato di remissione

per lungo termine sia per evitare l'aggravarsi in forme severe acute sia per il benessere del paziente. Sono pertanto indicati gli immunomodulatori, quali l'Azatioprina, o l'Infliximab da cominciare con un regime di induzione al tempo 0-2-6 e poi continuare ogni 8 settimane.

Bibliografia

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1-23.
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
3. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
4. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
5. Biancone L, Petruzzello C, Orlando A, Kohn A, Ardizzone S, Daperno M, Angelucci E, Castiglione F, D'Inca R, Zorzi F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Sica G, Rizzello F, Mocciaro F, Onali S, Calabrese E, Cottone M, Pallone F, Cancer in Crohn's Disease Patient with Infliximab: A long term Multicenter Matched Pair Study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 758-66
6. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annesse V, Ardizzone S, Biancone L, Bortoli A, Castiglione F, D'Inca R, Gionchetti P, Kohn A, Poggioli G, Rizzello F, Vecchi M, Cottone M, *Digest Liver Dis* 2011; 43:1-20
7. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A., Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P, Ardizzone S, Papi C, Fries W, Danese S, Riegler G, Cappello M, Castiglione F, Annesse V, Orlando A. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9: 30-5

Tabella 12: classificazione dell'attività infiammatoria nella RCU in base all'aspetto endoscopico e clinico (Mayo Score).

Mayo score	0	1	2	3
N° evacuazioni/giorno	Normale	1-2 evacuazioni più del normale	3-4 evacuazioni più del normale	> 5 evacuazioni più del normale
Sanguinamento rettale	Non presente	Striature	Evidente	Sanguinamento franco
Valutazione endoscopica della mucosa	Normale	Lieve friabilità	Friabilità moderata	Sanguinamento spontaneo
Valutazione del medico	Normale	Lieve	Moderata	severa

I FARMACI BIOLOGICI NELLA TERAPIA DI MC E RCU

Modalità di prescrizione ed erogazione

I centri di riferimento per la cura dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) devono essere centri multivalenti in cui è possibile offrire un trattamento multidisciplinare (gastroenterologico, dermatologico, reumatologico, oftalmologico e chirurgico) visto l'interessamento multi organo della malattia e diversificato in termini di regime ospedaliero offerto (ambulatorio/day hospital/ ricovero ordinario). I farmaci biologici attualmente in commercio registrati per la malattia di Crohn in Italia sono l'Infliximab e l'Adalimumab e sono in 2 formulazioni: ad uso endovenoso (Infliximab) e ad uso sottocutaneo (Adalimumab). Non esiste un "ordine di utilizzo" dei 2 farmaci, ma ci si basa più sui costi e sulle differenze tra i due farmaci, permettendo al centro prescrittore di poter iniziare con uno e passare all'altro ove necessario in base alla necessità clinica. Le differenze tra i due farmaci sono legate a diversi fattori; da una parte la maggiore conoscenza e familiarità dei medici e dei pazienti con l'Infliximab, vista la sua presenza sul mercato da più di 10 anni, e la possibilità di vedere il paziente ogni 2 settimane con minore rischio di scarsa compliance alla terapia e sensazione di "abbandono" da parte del paziente. Dall'altro lato c'è da considerare il maggiore costo in termini di struttura e personale necessario per singola somministrazione (deve essere fatta nell'arco di un paio di ore, in presenza di almeno un infermiere per il rischio di reazioni legate alla velocità di infusione del farmaco o a reazioni allergiche a componenti contenuti nella soluzione) e il maggiore fastidio in termini di tempo speso e di modalità di somministrazione da parte del paziente. Per contro l'Adalimumab essendo somministrato per via sottocutanea è maggiormente accettato dai pazienti, ha un costo minore e presenta una minore immunogenicità in quanto parzialmente umano e non murino come l'IFX, ma necessita di un maggiore monitoraggio del paziente (rischio di mancanza di continuità terapeutica) e di istruire il paziente all'uso della penna pre-dosata. Normalmente le prime infusioni vengono pertanto effettuate in ambiente ospedaliero, in presenza di personale addetto e le successive possono effettuarsi al domicilio del paziente.

Nonostante vantaggi e svantaggi dei singoli agenti, una recente analisi costo-beneficio effettuata in Inghilterra nel 2010, ha dimostrato che IFX e ADA se paragonati al trattamento standard (placebo) sono equivalenti sotto il profilo costo-beneficio nell'induzione della remissione della MC severa; che l'Ada, ma non l'IFX, ha un buon rapporto costo-beneficio nella MC moderata, ma che nessuna delle due ha un buon rapporto costo-beneficio se paragonate al placebo nel mantenimento della malattia moderata-severa (3).

Per i pazienti affetti da RCU, la scelta dei farmaci biologici è più limitata visto che solo l'Infliximab è registrato per il mantenimento della remissione e per le forme acute-severe e viene somministrato da personale competente per via endovenosa, prima ogni 2 settimane nell'induzione, poi ogni 8 nel mantenimento.

Nelle Figg. 5 e 6 sono riportate le flow-chart dei percorsi diagnostico-terapeutici della Malattia di Crohn e della Rettocolite Ulcerativa.

Alla luce della complessità di tale malattie e dell'esigenza di una struttura idonea alla terapia infusiva endovenosa con Infliximab si ritiene che il centro prescrittore debba avere i seguenti **requisiti**:

- Unità operative di Gastroenterologia presso Aziende Ospedaliere con posti letto di ricovero ordinario e day hospital;
- Ambulatorio gastroenterologico terziario dedicato alla gestione clinica dei pazienti;
- Personale sanitario che assicuri continuità assistenziale;

- Attrezzature telematiche idonee al collegamento internet e intranet (network gestione cartelle cliniche, referti, consulenze, analisi, etc);
- Unità di Radiologia attiva sia in regime di degenza ordinaria che in urgenza;
- Laboratori di Analisi attivi sia in regime di degenza ordinaria che in urgenza;
- Unità di Chirurgia;
- Unità di Reumatologia;
- Unità di Oculistica;
- Unità di Anestesia e Rianimazione.

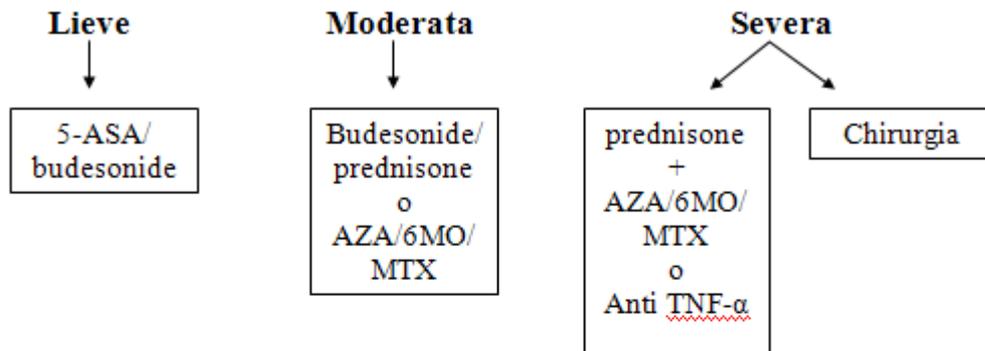
Per contro, poiché la somministrazione di Adalimumab può avvenire in maniera autonoma da parte del paziente, la prescrizione a carico del SSN dell'Adalimumab in pazienti affetti da malattia di Crohn deve essere effettuata sotto la personale responsabilità del clinico prescrittore con la seguente procedura:

- dovrà essere adottata l'allegata scheda regionale per la prescrizione e distribuzione del farmaco. La scheda regionale, redatta in triplice copia a cura dei centri prescrittori, dovrà essere debitamente registrata assegnando a ciascuna scheda un numero progressivo. Le tre copie della scheda andranno rispettivamente: una consegnata al paziente per il prosieguo di terapia da parte dell'ASL di appartenenza; una trattenuta dalla farmacia ospedaliera ove risiede il centro prescrittore; una conservata dal centro prescrittore insieme con la cartella clinica del paziente. Al fine di un attento monitoraggio, le farmacie ospedaliere e i servizi farmaceutici territoriali dovranno inviare almeno con cadenza trimestrale un prospetto riepilogativo al Settore Farmaceutico della Giunta Regionale con le modalità previste dalla Delibera Giunta Regionale n°737 del 6 giugno 2006;
- il centro prescrittore, laddove ritenga che la terapia possa essere continuata a domicilio ai sensi del DPR 10 ottobre 1992, art. 6 comma 1, previa acquisizione del consenso informato come da fac-simile, eroga il farmaco nella quantità necessaria ad un ciclo di terapia della durata di 90 giorni.
- il centro prescrittore dovrà trasmettere alla ASL di appartenenza dell'utente la scheda regionale finalizzata alla dispensazione del prosieguo della terapia; la ASL di residenza del paziente provvede all'erogazione successiva per il tramite delle farmacie distrettuali e/o ospedaliere sulla base della prescrizione del Centro prescrittore. La prescrizione ha una validità massima di tre mesi.

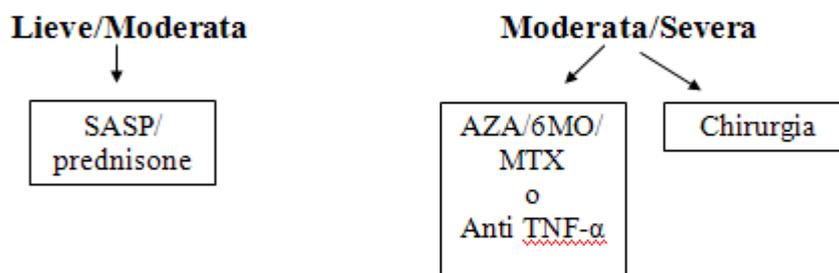
Figura 5: percorso diagnostico-terapeutico della Malattia di Crohn – flow-chart.

Diagnosi di Malattia di Crohn

A Localizzazione ileo-colica



B Localizzazione colica



C Localizzazione ileale estesa (>100 cm)

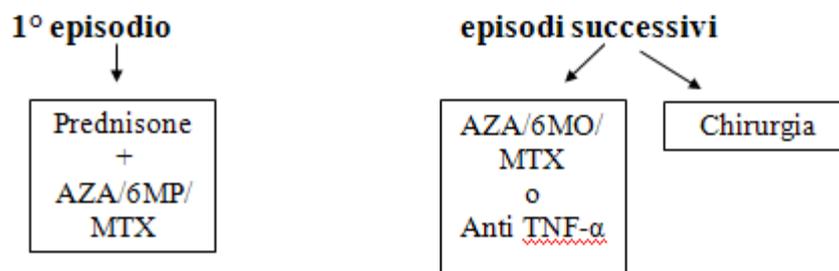
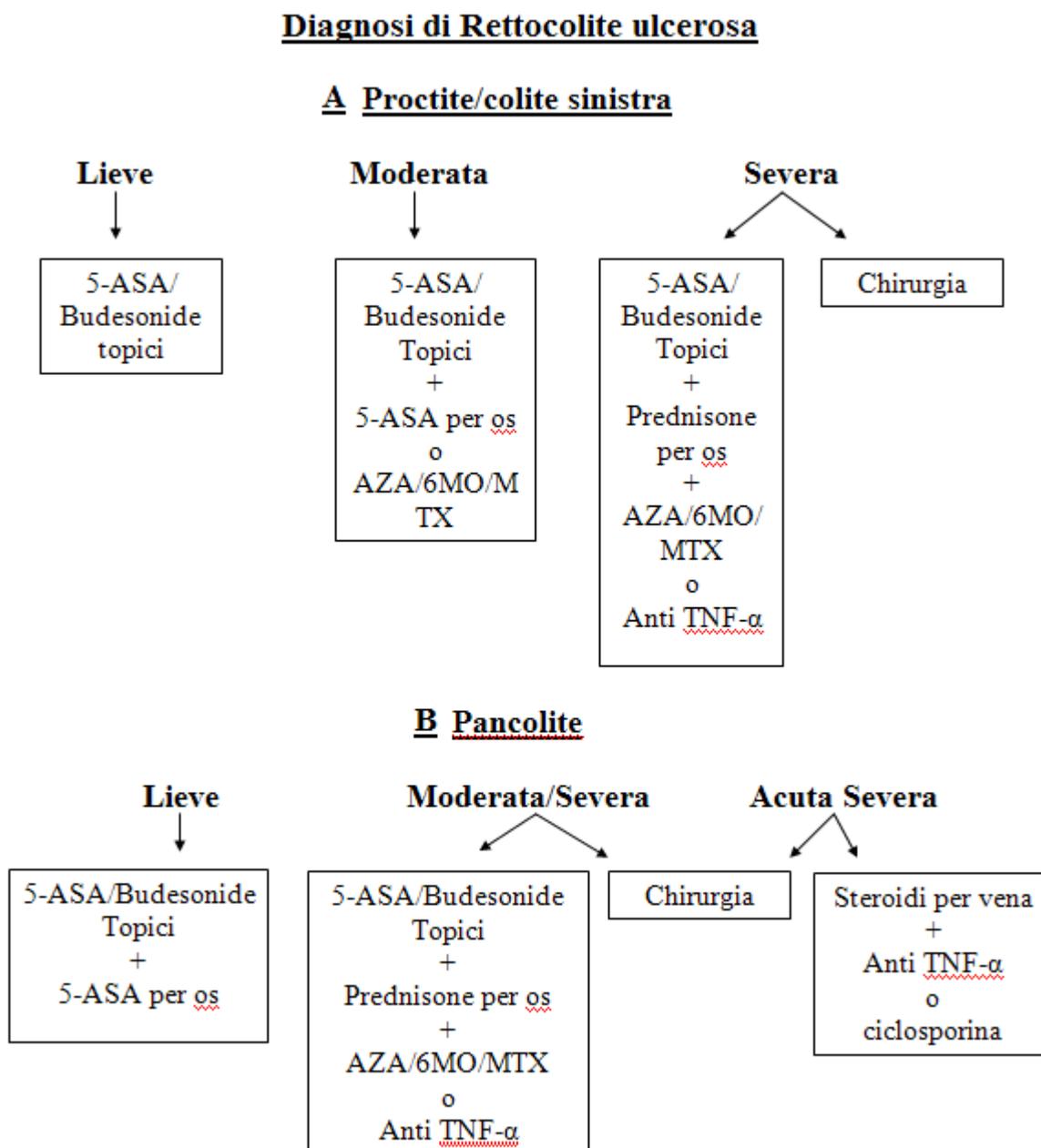


Figura 6: percorso diagnostico-terapeutico della Rettocolite Ulcerosa – flow-chart.



SERVIZIO SANITARIO della REGIONE CAMPANIA**Scheda per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci biologici, classificati ai fini della fornitura in fascia H, in pazienti affetti da MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI**

Unità Operativa di Gastroenterologia : _____

Io sottoscritto dott./dott.sa: _____ cod. _____
in servizio presso questa unità operativa **dichiaro che** il/la paziente: _____

_____ sesso: _____

nato/a il: _____ a: _____ prov.: _____

codice fiscale: _____

residente nel comune di : _____

prov.: _____ ASL: _____ regione: _____

è affetto/a da:

- Malattia di Crohn
 Rettocolite Ulcerativa

e che, in base agli algoritmi diagnostico-terapeutici definiti nel relativo elaborato tecnico, così come approvato dalla G.R.C., per il trattamento della sua patologia **necessita del seguente farmaco:**

_____ da assumere alla seguente posologia e per il seguente periodo (massimo tre mesi): _____

Dichiaro altresì che il detto ciclo terapeutico, insostituibile e indispensabile, sarà effettuato sotto la mia responsabilità presso questa Unità Operativa o al domicilio del paziente dopo aver adeguatamente istruito il paziente stesso sulle modalità di somministrazione e su possibili effetti collaterali che potrebbero richiedere un cambiamento della posologia o una interruzione della terapia stessa. Dichiaro inoltre di aver acquisito agli atti il consenso informato del paziente.

Data: _____

il medico prescrittore
(timbro con codice regionale e firma leggibile)

CONSEGNA FARMACO

n° ciclo	data	specialità medicinale	quantità consegnata	firma (per ricevuta)	documento d'identità	farmacista (firma/timbro)

**CONSENSO INFORMATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI BIOLOGICI
IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE CRONICHE INFIAMMATORIE INTESTINALI**

Io sottoscritto/a (cognome e nome) _____
nato/a il: _____ a: _____ prov.: _____
codice fiscale: _____
indirizzo completo: _____
prov.: _____ ASL: _____ regione: _____
DIAGNOSI _____

dichiaro

di acconsentire alla somministrazione/assunzione del seguente farmaco _____
(contenente come principio attivo: _____), essendo a conoscenza delle
principali caratteristiche del farmaco, della dose da assumere e della frequenza delle
somministrazioni, della durata del ciclo di terapia, dei principali possibili eventi avversi associati al
trattamento, dei controlli clinici e/o di laboratorio che si rendono necessari. Dichiaro altresì di aver
ricevuto adeguate istruzioni sulla conservazione del farmaco e sulle modalità di somministrazione,
laddove tale somministrazione dovesse essere effettuata al mio domicilio; mi impegno inoltre a
presentarmi con regolarità ai controlli programmati e a informare tempestivamente il medico di
medicina generale e il medico specialista dermatologo di riferimento per ogni evento o reazione
avversa.

Acconsento inoltre a che venga compilata la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento e le
schede di follow-up secondo le indicazioni emanate dall'Agenzia del Farmaco e a che venga
mantenuta presso questo centro prescrittore, per eventuali riscontri, copia cartacea della mia cartella
clinica, il cui accesso sarà consentito esclusivamente a personale autorizzato e tenuto alla
riservatezza.

(città) _____, li _____

(firma)

Confermo di aver personalmente spiegato alla persona sopra indicata quanto in precedenza esposto,
la quale accetta volontariamente quanto ha sottoscritto.

(firma e timbro del medico specialista della struttura)