

LINEE GUIDA PER LA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: UN MODELLO DI COLLABORAZIONE TRA MALATI E MEDICI

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia grave, cronica, con progressione spesso fatale se non trattata e grave disabilità. Per questi motivi ha un impatto negativo non solo sulle singole persone, ma sull'intera società anche per le ricadute sul mondo del lavoro.

Negli ultimi anni ci sono stati notevoli progressi nella terapia medica dell'AR ma spesso i vantaggi non sono stati sfruttati al massimo per problemi di diagnosi tardiva, di remissioni solo parziali e temporanee, di terapie interrotte troppo presto, per inefficacia dei mezzi terapeutici allora a disposizione o per impossibilità a somministrare farmaci a causa della loro tossicità.

Ci sono tuttavia alcune raccomandazioni che meritano di essere riprese e che andranno a beneficio dei malati se osservate.

La **diagnosi precoce**, sia clinica che strumentale, è fondamentale per iniziare una terapia prima che si determinino lesioni irreversibili.

La **conduzione terapeutica** non può essere gestita, specie nei malati gravi o con numerose recidive e tossicità a farmaci, da un solo medico, ma richiede la collaborazione tra clinici, specialisti immunoreumatologici, fisioterapisti, esperti della riabilitazione motoria, tossicologi, lavoratori sociali ed educatori dei malati. Negli ultimi mesi l'introduzione di nuovi farmaci con azione diretta su alcune funzioni del sistema immunitario (anticorpi monoclonali, molecole in grado di bloccare i recettori delle interleuchine) richiede un monitoraggio molto attento dei parametri immunologici e delle loro funzioni ed una sorveglianza molto scrupolosa finalizzata ad una diagnosi precoce di infezioni gravi ed opportunistiche che possono insorgere in soggetti con AR, immunosoppressi per queste nuove terapie. Anche in questi casi è fondamentale una gestione polispecialistica con consulenze di immunologi clinici ed infettivologi.

Per questi motivi è necessario che ai malati arrivi una informazione corretta e che ad essi sia data la possibilità di essere assistiti dalle strutture con maggiori capacità organizzative per fare fronte a questa complessa politerapia.

La **terapia medica** può essere basata su step graduali di intervento che devono permettere di iniziare la terapia entro *tre mesi dall'esordio clinico* della malattia con la varie opzioni dei farmaci consigliati per la DMARD (*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*), cioè in grado di modificare l'andamento della malattia. Questi possono essere somministrati in monoterapia o in terapie combinate ed includono la idrossiclorochina, la sulfasalazina, il metotrexate (MTX), la leflunomide ed in seconda scelta altri farmaci non eccessivamente costosi quali l'azatioprina, la ciclosporina, la minociclina, i sali d'oro e la D- penicillamina. Recentemente sono stati anche autorizzati per uso solo ospedaliero e con un protocollo che include soggetti che non rispondono a questi farmaci o che presentano ad essi gravi effetti collaterali (Protocollo Antares in Italia), anche terapie con farmaci molto costosi e frutto della ingegneria genetica, basati sul blocco del recettore del TNF o inibitori

dello stesso TNF (Etanercept e Infliximab). Nei prossimi mesi sarà forse introdotto anche in Italia un nuovo farmaco inibitore del recettore della interleukina-1, recentemente approvato per la terapia dell'AR in U.S.A. Questo nuovo farmaco (Anakinra) agisce bloccando il legame della IL-1 alfa e IL-1 beta al recettore della IL-1 e quindi gioca un ruolo essenziale nel controllo dell'attivazione delle cellule bersaglio dell'infiammazione delle sinovie articolari. Il farmaco può essere somministrato in combinazione con MTX ed altri farmaci, ma presenta anche effetti collaterali come quelli rilevati con l'uso di Infliximab o Etanercept e quindi si dovrà usare con le stesse cautele.

Una seconda importante osservazione è che accanto ai farmaci in grado di curare la malattia esistono quelli in grado di ridurre i dolori e i gonfiori e di migliorare quindi la funzione articolare, più noti come (NSAID) *Non steroideal antiinflammatory drugs* (es. nimesulide) e i salicilati. A questi si sono aggiunti recentemente gli *inibitori della Ciclossigenasi -2 (COX-2)* che hanno proprietà analoghe antinfiammatorie e analgesiche.

Questi ultimi farmaci (inibitori COX-2) hanno il vantaggio rispetto ai più usati e datati FANS di avere minori effetti collaterali sull'apparato gastroenterico (ulcere, gastriti, sanguinamento occulto, nausea, vomito).

Tuttavia va ricordato che questa classe di farmaci non ha effetti curativi diretti sulla malattia e quindi non altera il suo decorso, né previene la distruzione delle articolazioni a differenza dei farmaci della classe DMARD. Inoltre gli inibitori della COX 2 possono esporre alcuni malati a fenomeni trombotici e quindi in alcuni malati a rischio è utile associare antiaggreganti piastrinici a basse dosi (es. aspirina).

Infine ricordiamo gli *steroidi* a medie e basse concentrazioni e con uso limitato nel tempo per ridurre i loro effetti sulla possibile insorgenza del diabete, dell'obesità, dell'iposurrenalismo, della ipertensione arteriosa, della osteopenia e delle malattie all'apparato gastroenterico.

La *scelta terapeutica* deve essere valutata in base a parametri clinici (secondo le note tabelle che devono essere date ai pazienti per l'autovalutazione), alla visita medica e ai parametri biologici (es. VES, proteina C reattiva RA test etc.) e agli esami funzionali epatici e renali.

La somministrazione dei farmaci deve essere effettuata in base ai parametri delle analisi, che a seconda dei malati andranno richieste ogni uno, due o tre mesi.

Anche le *indagini strumentali* (RX mani o articolazioni interessate) andranno valutate per gli eventuali benefici ottenuti.

Resta ancora controverso se la terapia deve essere iniziata in combinazione tra più farmaci o con un singolo medicamento, tuttavia la gravità del malato e l'impegno globale articolare sono fattori determinanti nella eventuale scelta.

E' inoltre fondamentale fornire ai malati e ai loro famigliari il *supporto psicologico*.

Il ruolo dei *fisioterapisti*, degli esperti in *riabilitazione* può essere di valido ausilio nei malati cronici che hanno avuto nel tempo deficit motori e funzionali gravi.

Un altro aspetto riguarda il *costo terapeutico*, anche se in Italia i farmaci importanti e costosi sono a carico del SSN. I medici devono utilizzare a parità di risultati ottenibili i farmaci meno costosi e riservare quelli più costosi ai malati che vanno

incontro a fallimenti terapeutici o che presentano tossicità grave con i farmaci di primo impiego.

I malati e i medici devono sapere che una terapia può costare da un minimo per anno di 1000 € fino a 10.000 €, che le malattie autoimmuni colpiscono il 3 % della popolazione e l'AR colpisce l'uno % della popolazione e che le risorse non potranno essere infinite. Pertanto andrà presa in considerazione una strategia che coinvolga anche esperti di economia sanitaria.

Infine le associazioni dei malati, come l'APAI, devono avere un ruolo fondamentale collaborando con le istituzioni e con le persone ammalate ed i loro familiari.

L'attività delle associazioni deve essere indirizzata ad una corretta informazione sulla malattia che possa assicurare la diagnosi precoce e le terapie più efficaci, ad indicare ai malati gli indirizzi dei principali centri regionali implementando la collaborazione tra malati, medici specialisti, medici di base, medici psicologi e fisioterapisti. Le associazioni devono anche continuare ad esercitare il controllo sull'attività del Ministero della Sanità, sulle Regioni e sui presidi periferici del SSN per migliorare la qualità dell'assistenza, per ridurre le liste di attesa per le indagini strumentali essenziali e per assicurare i livelli essenziali previsti dalla recente normativa frutto dell'accordo tra conferenza Stato e Regioni.

Prof. Fernando Aiuti

Direttore della Scuola di Specializzazione di Immunologia Clinica e Allergologia
Presidente Comitato Scientifico APAI