

## PDT ARTRITE REUMATOIDE

### OBIETTIVO:

Collegare / fornire strumenti di lavoro perché tutti gli operatori abbiano un comportamento omogeneo coerente

### DESTINATARI:

tutti gli operatori coinvolti, Medici di famiglia e specialisti del territorio ASL ; la popolazione in secondo momento

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica a elettiva localizzazione poliarticolare, ad andamento cronico e progressivo, con carattere erosivo, a tendenza anchilosante, caratterizzata dalla presenza nel siero di anticorpi anti immunoglobuline denominati fattori reumatoidi.

### 1a) Situazione attuale della patologia dal punto di vista epidemiologico ;

la prevalenza dell'AR in Italia è di circa 0.6%-0.8% con un rapporto femmine-maschi pari a 3-4:1- L'incidenza annuale si attesta allo 0,1-0,2/1000 nei maschi e allo 0,2-0,4/1000 nelle femmine.

L'età di esordio di malattia si sta innalzando con una media alla diagnosi che si avvicina ai 45-55 anni nelle donne, 55-65 negli uomini. Nei paesi dove l'AR è più frequente (Nord America, Europa del nord) la prevalenza e la severità della malattia sembra essere in diminuzione rispetto a qualche decennio fa tale dato rimane ancora ad essere confermato per quando riguarda l'Italia.

Negli ultimi 10 anni assistiamo ad un miglioramento dell'evoluzione della malattia e questo grazie all'avvento dei farmaci biologici ed alla maggior sensibilità dei Medici di Famiglia.

Nell'anno 2007 nella nostra ASL erano presenti 1213 persone esenti per artrite reumatoide, 929 di sesso femminile (76,5%) e 284 di sesso maschile (23,5%) .A conferma dell'innalzamento dell'età media della malattia i pazienti di età superiore a 45anni sono 1028 (84,7%)

### 2a) Categorie a rischio maggiore

Sono noti alcuni fattori di rischio per AR:

Genetici : sesso femminile

maggior frequenza dell'antigene di istocompatibilità HLA-DR4

maggior prevalenza tra fratelli omozigote

Ormonali : periodo post partum o per caduta degli ormoni sessuali

Periodo premenopausale per un ridotto livello di DHEAS

Ambientali: fumo di sigaretta (fattore più rilevante).

Stress

dieta ricca di carne rossa e povera di vitamina C.

Fattori protettivi:

pillola contraccettiva

dieta mediterranea

### 2b) eventuali misure di prevenzione

Essendo una malattia autoimmune è possibile mettere in atto solo misure di prevenzione secondaria quali

-astensione dal fumo

-pillola contraccettiva

-dieta mediterranea

-favorire il calo ponderale in caso di obesità e mantenere comunque un buon grado di attività fisica

**2c)** I pazienti con AR presentano una mortalità più elevata rispetto ai soggetti di pari età e sesso. Tale aumentata mortalità è ascrivibile principalmente ad eventi cardiovascolari (infarto miocardico,

scompenso cardiaco, ictus cerebri). E' importante la diagnosi precoce al fine di indurre il più precocemente possibile la regressione della flogosi.

**Le manifestazioni patologiche che costituiscono elemento di sospetto clinico per la presenza di malattia e dovrebbero indurre il sanitario (MMG) a richiedere approfondimenti sono:**

- Rigidità articolare mattutina superiore ai 30 minuti
- Artrite delle articolazioni della mano metacarpofalangee II e III raggio, e del polso
- Simmetria delle manifestazioni artritiche nelle articolazioni interessate.

### **3a) : Esami di primo livello :**

E' utile che il Medico di Famiglia, nel sospettare una AR, faccia eseguire al pz le seguenti indagini diagnostiche di primo livello, prima di inviarlo dallo specialista:

- emocromo
- VES
- Elettroforesi sieroproteica
- PCR
- Test di Waaler Rose (+ nel 70-80% dei pz)
- RA Test (+ nel 70-80% dei pz )
- Uricemia
- ANA ( presenti nel 20 % circa dei pz )

-Esami radiografici mani e piedi comparati o delle articolazioni interessate

### **3b) Percorso in caso di positività esami:**

In caso di positività degli esami ematochimici il paziente deve essere inviato per visita specialistica reumatologica presso le strutture presenti sul territorio.

#### **-Policlinico San Donato**

Il MMG può rivolgersi al dott. Leggieri: 0252774342; 3386244162 e alla dott.ssa Vaso: 0252774342.

**-A O Melegnano** : si può contattare direttamente lo specialista al numero 02 98052484 o via mail all'indirizzo [med2mista.vizzolo@aospmelegnano.it](mailto:med2mista.vizzolo@aospmelegnano.it)

- **Istituto Clinico Humanitas**: Sta attivando una linea telefonica che consenta ai MMG di segnalare i casi di "Early Arthritis" sospette.

**4) Gli obiettivi della terapia** dell'AR sono quelli di migliorare la qualità di vita del paziente e di modificare il decorso naturale della malattia. Il medico deve tenere conto dell'efficacia dei farmaci a disposizione e della sicurezza di impiego, della tollerabilità e della compliance del paziente.

La terapia del paziente con AR comporta un approccio interdisciplinare che consiste in:

- Misure di carattere generale
- Terapia farmacologica
- Terapia fisica e riabilitativa
- Terapia occupazionale
- Terapia chirurgica

- Misure di carattere generale :

E' opportuno che il paziente nelle fasi floride di malattia osservi il riposo e il risparmio articolare. Nelle fasi di quiescenza di malattia al contrario si deve invitare il paziente ad eseguire regolare attività fisica, attiva e passiva, che è parte integrante della cura per vincere la rigidità, l'ipotrofia muscolare, l'osteoporosi. Anche nelle fasi avanzate la ginnastica attiva e passiva sono coadiuvanti nel ridurre l'anchilosi. Si deve raccomandare la dieta ipocalorica per coloro che sono in soprappeso;

si deve sconsigliare l'esposizione al sole. Sono altresì sconsigliati i trattamenti fisici che aggiungono calore alla sede di applicazione (US, fanghi, radar, ecc.)

- La terapia medica farmacologia comprende :

1- Farmaci attivi sui sintomi: acido acetilsalicilico, FANS, e semplici analgesici

2- Utilizzo di corticosteroidi per via orale a basso dosaggio. Quando la terapia sistemica risulta inefficace nel risolvere l'infiammazione, infiltrazioni intraarticolari di glucocorticoidi possono alleviare transitoriamente il dolore.

Alcuni di questi farmaci, soprattutto corticosteroidi ed i FANS dovrebbero essere utilizzati con molta cautela, per brevi periodi e ai dosaggi più bassi possibili, tenendo presente gli effetti collaterali e le comorbidità del paziente. I corticosteroidi non devono mai essere utilizzati prima di avere posto la diagnosi di AR.

3- Farmaci anti-reumatici, o farmaci di fondo, che modificano il decorso della malattia (DMARDs) . Sono efficaci nel ridurre l'entità della componente infiammatoria nell'AR , ritardando lo sviluppo di erosioni ossee. I DMARDs hanno una azione lenta e pertanto nelle fasi iniziali o in quelle di riacutizzazione della malattia devono essere associati i farmaci sopraelencati.

I DMARDs comprendono : metotrexate, cloroquina o idrossicloroquina, lsulfasalazina ,ciclosporina e leflunomide e sali d'oro.

Inoltre la loro associazione può ottenere risultati promettenti nel controllo della malattia.

4- Farmaci biologici : anti TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab); anti interleuchina 1 (anakinra); anti CD20 (rituximab), anti CTLA4 (abatacept). I più utilizzati in questo gruppo di farmaci sono gli anti TNF-  $\alpha$  e diversi studi clinici hanno dimostrato maggiore efficacia se utilizzati in associazione con metotrexate. I criteri di utilizzo di anti TNF-a sono il fallimento di terapia con methotrexate utilizzato a dosaggio adeguato per almeno tre mesi, presenza di una malattia attiva con DAS 28 >5,1.

Il rituximab ed abatacept possono essere utilizzati in caso di fallimento di terapia con almeno un anti TNF-alfa.

Prima di intraprendere tali terapie bisogna valutare ogni paziente in modo singolare, valutare le comorbidità e l'età del paziente; i DMARDs, ad eccezione della cloroquina e idrossicloroquina, sono controindicati in gravidanza e nelle donne in età fertile sono da usarsi in associazione a terapia contraccettiva.

### **5) Raccomandazioni:**

-I pazienti affetti da AR precocemente trattati in ambito reumatologico presentano una migliore prognosi

-Il trattamento con corticosteroidi non dovrebbe essere iniziato prima di aver posto una corretta diagnosi. Questi farmaci devono essere utilizzati per il minor tempo possibile e ai dosaggi più bassi possibili.

-La precoce regressione dello stato infiammatorio con adeguata terapia riduce la comparsa di arteriosclerosi e delle sue conseguenze.

-La terapia con farmaci di fondo deve essere istituita il più presto possibile per evitare danni irreversibili alle articolazioni.

In caso di mancata risposta alla terapia con i farmaci di fondo dopo tre-sei mesi, o in caso di early arthritis molto aggressiva vi è indicazione all'uso di farmaci biologici di solito in associazione con MTX.

### **5a) Monitoraggio del paziente ; aderenza alla terapia**

La valutazione clinica specialistica nelle fasi iniziali deve essere eseguita ogni 1-2 mesi. La valutazione degli indici di flogosi, dell'emocromo e degli esami necessari a valutare eventuale tossicità da farmaci deve essere eseguita ogni 15-60gg a seconda delle terapie. Gli esami vanno visionati dal MMG che se necessario invierà il paziente dallo specialista.

FARMACI	CONTROLLARE :
FANS	IPERTENSIONE ARTERIOSA,FUNZIONALITA' RENALE,PATOLOGIE GASTRO-INTESTINALI
CORTICOSTEROIDI	GLICEMIA,IPERTENSIONE ARTERIOSA,PATOLOGIE GASTRO-INTESTINALI,QUADRO LIPIDICO, OSTEOPOROSI
MTX	CRASI EMATICA,FUNZIONALITA' EPATICA, EVENTUALE TOSSICITA' POLMONARE
CICLOSPORINA	IPERTENSIONE ARTERIOSA,FUNZIONALITA' RENALE,CRASI EMATICA,GENGIVOPATIA, IPERTRICOSI
CLOROCHINA ED IDROSSICLOROCHINA	CONTROLLO OCULISTICO ALMENO ANNUALE
SALAZOPIRINA	CRASI EMATICA,FUNZIONALITA' EPATICA E RENALE
LEFLUNOMIDE	CRASI EMATICA,FUNZIONALITA' EPATICA, IPERTENSIONE ARTERIOSA

Le indagini strumentali: esami radiografici vengono ripetute annualmente. L'ecografia e la RSM possono essere eseguite per valutare l'attività di malattia e l'eventuale risposta alla terapia su indicazione dello specialista in base alle caratteristiche cliniche del paziente.

## 5 B) Possibili interazioni tra farmaci e con il cibo

note riassuntive *vedi all. 1*

### 6a) Gestione delle riacutizzazioni

La gestione delle riacutizzazioni è specifica per ogni paziente, in correlazione con le comorbidità e le precedenti terapie. Gli eventuali esami strumentali da eseguire si definiscono in base alla storia clinica di ogni paziente e le terapie eseguite precedentemente. Il MMG può aiutare nel immediato il paziente con la somministrazione e/o il potenziamento della terapia sintomatica in attesa di contattare lo specialista.

### 6b) il paziente in situazione particolare

- Gravidanza e AR: Durante la gravidanza fortunatamente si riscontra un miglioramento della malattia. Tuttavia è molto importante la programmazione della gravidanza da parte della paziente per trovare le strategie terapeutiche migliori. E' consigliabile utilizzo di contraccettivi in corso di terapie con DMARDs e anti-TNFa.

Circa 90% delle pazienti si riacutizzano nel periodo post-partum, quindi sarebbe opportuno reintrodurre la terapia entro tre mesi dopo il parto.

Inoltre l'allattamento è un fattore di rischio aggiuntivo, quindi non è raccomandato l'allattamento dei bambini nati da madri affette da AR.

- Valutazione del rischio cardio-vascolare. Questo è un aspetto molto importante perchè nei pazienti con AR si riscontra un aumentato rischio di aterosclerosi delle coronarie, associato ad una aumentata morbilità e mortalità, quindi i provvedimenti contro il fumo, iperlipidemia, ipertensione arteriosa e vita sedentaria fanno parte del trattamento dell'AR.

- Vaccinazioni: I pazienti che assumono farmaci immunosoppressivi non devono essere sottoposti a vaccini vivi. Nei casi in cui è indicato l'utilizzo di vaccini con virus uccisi o vaccini con polisaccaridi (per esempio influenza e pneumococcica) bisogna tenere in considerazione il fatto che i farmaci immunosoppressori e la malattia stessa mettono questi pazienti a maggior rischio di infezioni serie. Le vaccinazioni devono essere effettuati preferibilmente prima dell'inizio delle terapie immunosoppressive, comunque piccole dosi di glucocorticoidi, i DMARDs e i farmaci anti-TNFa possono attenuare ma non aboliscono la risposta ai vaccini.

ALLEGATO 1

<b>FARMACI BIOLOGICI</b>	
<b>Infliximab</b>	non riscontrate interazioni
<b>Etanercept</b>	non riscontrate interazioni
<b>Adalimumab</b>	methotrexate: l'associazione dei 2 riduce la formazione di anticorpi rispetto la monoterapia
<b>Anakinra</b>	non riscontrate interazioni
<b>Abatacept</b>	non raccomandata l'associazione con inibitori del TNF
<b>CORTICOSTEROIDI</b>	<p>Nota Le interazioni sono rare per i corticosteroidi usati per via topica (tra cui inalazione) G03A</p> <p>Analgesici: aumento del rischio di episodi emorragici a livello gastrointestinale e di formazione di ulcere peptiche con aspirina e FANS ; i corticosteroidi riducono le concentrazioni plasmatiche dei salicilati</p> <p>Antagonisti ormonali: aminoglutetimide aumenta il metabolismo dei corticosteroidi (riduzione dell'effetto)</p> <p>Antiacidi: riduzione dell'assorbimento di deflazacort</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibatterici: rifamicine aumentano il metabolismo dei corticosteroidi (riduzione dell'effetto); eritromicina inibisce il metabolismo di metilprednisolone e probabilmente di altri corticosteroidi</li> <li>• Anticoagulanti: possibile variazione dell'effetto anti- coagulante di acenocumarolo e warfarin</li> </ul> <p>Antidiabetici: antagonismo dell'effetto ipoglicemizzante</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiepilettici: carbamazepina , fenobarbital , fenitoina e primidone aumentano il metabolismo dei corticosteroidi (riduzione dell'effetto)</li> <li>• Antimicotici: aumento del rischio di ipocaliemia con amfotericina (evitare l'uso concomitante a meno che i corticosteroidi siano richiesti per controllare delle reazioni); ketoconazolo inibisce il metabolismo di metilprednisolone e probabilmente di altri corticosteroidi; è possibile che itraconazolo inibisca il metabolismo di metilprednisolone</li> </ul> <p>Antipertensivi: antagonismo dell'effetto antipertensivo</p> <p>Antivirali: possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir , lopinavir e saquinavir con desametasone ;è possibile che ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di desametasone , prednisolone e probabilmente altri corticosteroidi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbiturici e primidone</li> <li>• Ciclosporina: aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina con metilprednisolone a dosi alte (rischio di convulsioni); ciclosporina aumenta le concentrazioni plasmatiche di prednisolone</li> </ul> <p>Citotossici: aumento del rischio di tossicità a livello ematologico con metotrexato</p> <p>Diuretici: antagonismo dell'effetto diuretico; acetazolamide , diuretici dell'ansa e tiazidi aumentano il rischio di ipocaliemia</p> <p>Estrogeni e progestinici: i contraccettivi orali aumentano le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi</p> <p>Corticosteroidi</p> <p>Farmaci anti ulcera peptica: carbenoxolone aumenta il rischio di ipocaliemia</p> <p>Glicosidi cardiaci: aumento della tossicità se si verifica ipocaliemia con corticosteroidi</p> <p>Mifepristone: può essere ridotto l'effetto dei corticosteroidi (inclusi gli steroidi per via inalatoria) per 3-4 giorni dopo mifepristone</p> <p>Simpaticomimetici: aumento del rischio di ipocaliemia se vengono somministrate dosi alte di corticosteroidi con dosi alte di bambuterolo , fenoterolo , formoterolo , reproterolo , ritodrina , salbutamolo , salmeterolo , terbutalina e tulobuterolo</p> <p>Somatropina: l'effetto di stimolo sulla crescita può essere inibito</p> <p>Teofillina: aumenta il rischio di ipocaliemia</p>

**ANTIINFIAMMATORI  
NON STEROIDEI  
FANS**

Nota Le interazioni generalmente non si applicano ai FANS per via topica M01A
• ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: antagonismo dell'effetto ipotensivo; aumento del rischio di nefropatia e aumento del rischio di ipercaliemia quando vengono somministrati con ketorolac e probabilmente altri FANS
• Analgesici: evitare la somministrazione concomitante di 2 o più FANS, compresa aspirina (aumento degli effetti collaterali)
Antiacidi: riduzione dell'assorbimento di diflunisal
Antiaggreganti piastrinici: aumento del rischio di sanguinamento con clopidogrel e ticlopidina
• Antibatterici: è possibile che i FANS aumentino il rischio di crisi convulsive con i chinoloni ; è possibile che indometacina aumenti le concentrazioni plasmatiche di gentamicina e amikacina nei neonati; rifampicina riduce le concentrazioni plasmatiche di etoricoxib e rofecoxib
• Anticoagulanti: grave aumento dell'effetto anticoagulante di acenocumarolo , warfarin (e probabilmente fenindione) con azapropazone e fenilbutazone (evitare l'uso concomitante) e possibile aumento con diclofenac , diflunisal , celecoxib , etoricoxib , flurbiprofene , ibuprofene , acido mefenamico , meloxicam , piroxicam , rofecoxib , sulindac e altri FANS ; aumento del rischio di episodi emorragici con diclofenac per via endovenosa e con ketorolac e tutti gli anticoagulanti , tra cui eparina a dosi ridotte (evitare l'uso concomitante); è possibile che i FANS aumentino il rischio di episodi emorragici con eparina
Antidepressivi: moclobemide potenzia l'effetto di ibuprofene e forse di altri FANS
• Antidiabetici: aumento dell'effetto delle sulfoniluree con azapropazone (evitare l'uso concomitante), fenilbutazone e forse altri FANS
• Antiepilettici: aumento dell'effetto di fenitoina con azapropazone (evitare l'uso concomitante), fenilbutazone e forse altri FANS
Antimicotici: aumento delle concentrazioni plasmatiche di celecoxib con fluconazolo (dimezzare la dose di celecoxib); le concentrazioni plasmatiche di parecoxib sono aumentate da fluconazolo (ridurre la dose di parecoxib)
Antipertensivi: antagonismo dell'effetto ipotensivo
Antipsicotici: possibilità di sonnolenza marcata se viene somministrata indometacina con aloperidolo
• Antivirali: aumento del rischio di tossicità a livello ematologico con zidovudina ; aumento delle concentrazioni plasmatiche di piroxicam con ritonavir (rischio di tossicità - evitare l'uso concomitante); possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri FANS con ritonavir
Betabloccanti: antagonismo dell'effetto ipotensivo
Bifosfonati: aumento della biodisponibilità di acido tiludronico con indometacina
• Ciclosporina: aumento del rischio di nefrotossicità; ciclosporina aumenta le concentrazioni plasmatiche di diclofenac (dimezzare la dose di diclofenac)
• Citotossici: riduzione dell'eliminazione di metotrexato con aspirina, azapropazone (evitare l'uso concomitante), diclofenac , ibuprofene , indometacina , ketoprofene , meloxicam , naproxene , fenilbutazone e probabilmente altri FANS (aumento del rischio di tossicità)
Corticosteroidi: aumento del rischio di episodi emorragici a livello gastrointestinale e formazione di ulcere
Desmopressina: aumento dell'effetto con indometacina
• Diuretici: aumento del rischio di nefrotossicità dei FANS; i FANS, in particolare indometacina e ketorolac, antagonizzano l'effetto diuretico; indometacina e probabilmente altri FANS aumentano il rischio di ipercaliemia con i diuretici risparmiatori di potassio ; segnalazioni occasionali di riduzione della funzione renale quando indometacina viene somministrata con triamterene (evitare l'uso concomitante)
FANS
Estrogeni e progestinici: etoricoxib aumenta le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo ; possibile ipercaliemia con drospirenone (controllare la potassiemia durante la prima fase del ciclo)
Farmaci anti ulcera peptica: possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di azapropazone e cimetidina ; aumento del rischio di tossicità a livello del sistema nervoso centrale con fenilbutazone e misoprostolo
Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare uno scompenso cardiaco, ridurre la VFG e aumentare le concentrazioni cardiache dei glicosidi cardiaci
Levotiroxina: concentrazioni plasmatiche falsamente ridotte di tiroxina con fenilbutazone
• Litio: riduzione dell'eliminazione di litio con azapropazone , diclofenac , ibuprofene , indometacina , ketorolac (evitare l'uso concomitante), acido mefenamico , naproxene , parecoxib , fenilbutazone , piroxicam , rofecoxib e probabilmente altri FANS (rischio di tossicità)
Mifepristone: il produttore raccomanda di evitare aspirina e altri FANS fino a 8-12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone
Miorilassanti: ibuprofene e forse altri FANS riducono l'eliminazione di baclofene (aumento del rischio di

	tossicità)
	Resine a scambio ionico: colestiramina riduce l'assorbimento di fenilbutazone
	Teofilina: rofecoxib aumenta le concentrazioni plasmatiche di teofilina
	• Tacrolimus: ibuprofene e probabilmente altri FANS aumentano il rischio di nefrotossicità
	• Uricosurici: probenecid rallenta l'eliminazione di indometacina , ketoprofene , ketorolac (evitare l'uso concomitante) e naproxene e aumenta le concentrazioni plasmatiche dei FANS
	• Vasodilatatori: aumento del rischio di sanguinamento associato a ketorolac con pentoxifillina (evitare l'uso concomitante); possibilità di un aumento del rischio di sanguinamento con pentoxifillina e altri FANS
<b>DMARDs</b>	
<b>Sulfasalazina</b>	Glicosidi cardiaci: è possibile riduzione dell'assorbimento di digossina
<b>Metotrexato</b>	Aspirina:riduce escrezione del metotrexate (aumento tossicità) Penicillina: riduce eliminazione del metotrexate (aumento tossicità)
<b>Leflunomide</b>	colestiramina e carbone attivo: ne riducono la concentrazione e possono diminuirne l'effetto terapeutico non è consigliata l'associazione di leflunomide con altri specialità utilizzate per AR (clorochina e idrossiclorochina, D-penicillamina, azatioprina e metotrexate)
<b>Clorochina</b>	carbamazepina: occasionalmente è ridotta la soglia convulsivante con clorochina e idrossiclorochina ciclosporina: aumentate le concentrazioni plasmatiche (rischio di tossicità) digossina: idrossiclorochina e probabilmente clorochina ne aumentano le concentrazioni plasmatiche neostigmina e piridostigmina: clorochina e idrossiclorochina possono aumentare i sintomi della miastenia grave e diminuirne così l'effetto valproato: clorochina e idrossiclorochina occasionalmente ne riducono la soglia convulsivante amiodarone:aumento del rischio di aritmie ventricolari (evitare l'uso concomitante) cimetidina: ne inibisce il metabolismo (aumento delle concentrazioni plasmatiche) antiacidi: ne riducono l'assorbimento
<b>Idrossiclorochina</b>	carbamazepina: occasionalmente è ridotta la soglia convulsivante con clorochina e idrossiclorochina digossina: idrossiclorochina e probabilmente clorochina ne aumentano le concentrazioni plasmatiche neostigmina e piridostigmina: clorochina e idrossiclorochina possono aumentare i sintomi della miastenia grave e diminuirne così l'effetto valproato: clorochina e idrossiclorochina occasionalmente ne riducono la soglia convulsivante amiodarone:aumento del rischio di aritmie ventricolari (evitare l'uso concomitante) antiacidi: ne riducono l'assorbimento
<b>Ciclosporina</b>	Nota Il succo di pompelmo aumenta le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina (rischio di tossicità) L04AA • ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: aumento del rischio di ipercaliemia • Acidi biliari: acido ursodesossicolico aumenta l'assorbimento di ciclosporina Allopurinolo: possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina (rischio di tossicità) • Analgesici: aumento del rischio di nefrotossicità con FANS ; ciclosporina aumenta le concentrazioni plasmatiche di diclofenac (dimezzare la dose di diclofenac) • Antagonisti ormonali: danazolo inibisce il metabolismo (aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina); riduzione dell'assorbimento con lanreo- tide e octreotide (riduzione delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina) • Antiaggreganti piastrinici: ticlopidina riduce le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina Antiaritmici: è possibile che amiodarone e propafenone aumentino le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina • Antibatterici: aminoglicosidi , sulfametoxazolo + trimetoprim (e trimetoprim solo), chinoloni e vancomicina aumentano il rischio di nefrotossicità; è possibile che cloramfenicolo, doxiciclina e telltromicina aumentino le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina; eritromicina , claritromicina e forse altri macrolidi aumentano le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina; quinupristin + dalfopristin aumenta le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina; rifampicina , trimetoprim per via endovenosa (e forse sulfadiazina ) riducono le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina • Antidepressivi: il produttore di reboxetina raccomanda cautela; riduzione delle concentrazioni plasmatiche con iperico (evitare l'uso concomitante); aumento delle concentrazioni plasmatiche con

	nefazodone
	• Antiepilettici: carbamazepina , fenobarbital , fenitoina e primidone aumentano il metabolismo (riduzione delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina)
	• Antimalarici: cloroquina aumenta le concentrazioni plasmatiche (rischio di tossicità)
	Chinoloni
	Ciclosporina
	• Antimicotici: amfotericina aumenta il rischio di nefrotossicità; è possibile che griseofulvina riduca le concentrazioni di ciclosporina; fluconazolo, itraconazolo , ketoconazolo e forse miconazolo inibiscono il metabolismo (aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina)
	• Antivirali: è possibile che ritonavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina
	• Barbiturici e primidone
	• Calcioantagonisti: diltiazem , nicardipina e verapamil aumentano le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina; è possibile che ciclosporina aumenti le concentrazioni plasmatiche di nifedipina (aumento del rischio di effetti collaterali come l'iperplasia gengivale)
	• Citotossici: aumento del rischio di neurotossicità con doxorubicina ; aumento del rischio di nefrotossicità con melfalan ; aumento della tossicità con metotrexato ; studi in vitro suggeriscono una possibile interazione con docetaxel - consultare la scheda tecnica del prodotto colchicina: possibile aumento del rischio di nefrotossicità e miotossicità (aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina)
	• Corticosteroidi: metilprednisolone a dosi alte aumenta le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina (rischio di convulsioni); ciclosporina aumenta le concentrazioni plasmatiche di prednisolone
	• Diuretici: aumento del rischio di ipercaliemia con i diuretici risparmiatori di potassio
	• Estrogeni e progestinici: i progestinici inibiscono il metabolismo (aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina)
	• Farmaci anti ulcera peptica: è possibile che cimetidina aumenti le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina
	• Farmaci ipolipemizzanti: aumento del rischio di miopatia con statine ; possibile aumento del rischio di nefrotossicità con fenofibrato
	• Glicosidi cardiaci: riduzione della clearance di digossina (rischio di tossicità)
	• Metoclopramide e domperidone: metoclopramide aumenta le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina
	• Orlistat: possibile riduzione dell'assorbimento di ciclosporina
	• Sali di potassio: aumento del rischio di ipercaliemia Sirolimus: possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di sirolimus
	• Tacrolimus: prolungamento dell'emivita plasmatica di ciclosporina (aumento del rischio di tossicità, evitare l'uso concomitante)
<b>Azatioprina</b>	ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: aumento del rischio di leucopenia con captopril L04AX
	• Allopurinolo: aumento dell'effetto con aumento di tossicità (ridurre la dose di azatioprina quando somministrata con allopurinolo)
	Aminosalicilati: possibile aumento del rischio di leucopenia
	• Antibatterici: il produttore riferisce interazioni con rifampicina (possibile rigetto del trapianto); aumento del rischio di tossicità a livello ematologico con sulfametoxazolo + trimetoprim e trimetoprim
	• Anticoagulanti: possibile riduzione dell'effetto anticoagulante di warfarin

## Rete delle strutture

- Azienda Ospedaliera Melegnano:

- **Policlinico San Donato** : si può prenotare una visita ambulatoriale tramite il CUP. In caso di urgenze, chiamare al : 0252774342 il martedì (8.30-12.15, 14.30-16.00) il giovedì (8.15-12.30). L'ambulatorio di reumatologia si effettua nei giorni: lunedì e martedì ore 12-14. E' attivo anche un ambulatorio per i farmaci biologici il martedì dalle ore 8.30-12.15, 14.30-16.00.

E' possibile nel caso di dover eseguire Ecografie, TAC e RMN in regime di relativa urgenza inviare, dopo colloquio con il dr. Leggieri o la dott.ssa Vaso, un fax al n° 025279695, specificando il motivo della richiesta. L'esame verrà quindi eseguito nell'arco di 48-72 ore.

Per esami di radiologia tradizionale telefonare dalle ore 8.30-12.30, nei giorni martedì, mercoledì, giovedì al n°0252774418, specificando il motivo della urgenza. L'esame verrà quindi eseguito nell'arco di 72 ore.

Il MMG può rivolgersi al dott. Leggieri: 0252774342; 3386244162 e alla dott.ssa Vaso: 0252774342.

- **IRCCS Istituto Clinico Humanitas:** si può prenotare una visita ambulatoriale tramite il CUP (0282248282). In caso di urgenze si può usufruire del bollino verde. Stiamo inoltre attivando una linea telefonica che consenta ai MMG di segnalarci i casi di "Early Arthritis" sospette. L'ambulatorio generale di reumatologia si effettua nei giorni: mercoledì dalle 9 alle 12.30 (due sale), giovedì pomeriggio dalle 14 alle 17, venerdì dalle 9 alle 12.30 (due sale). L'ambulatorio per i farmaci biologici è eseguito il mercoledì dalle ore 10.30-12.00. L'U.O. Reumatologia esegue inoltre: ecografie articolari (mercoledì dalle 15.00 alle 19.00 e venerdì dalle 17.30 alle 19.00) ed iniezioni endoarticolari (martedì dalle 14.00 alle 17.00, mercoledì dalle 14.00 alle 17.00, giovedì dalle 14.30 alle 16.00).