



PROTOCOLLO TERAPEUTICO

MALATTIA DI BEHÇET

Malattia Rara

codice RC0210

Revisione

N.00 del 11/07/2023

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA

**Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale**

Il documento tecnico è stato elaborato dal Gruppo di lavoro:

- **UOD 06 Politica del farmaco e dei dispositivi medici:** *U. Trama, M. Galdo, G. De Marchi, A. Piscitelli;*
- **Tavolo tecnico regionale per le malattie rare -**
Malattie Immunologiche: *M. Triggiani;*
Malattie Reumatologiche: *R. Scarpa;*
- **Centro di Coordinamento Malattie Rare Regionale:** *G. Limongelli, M. Mazzella;*

Il documento è stato validato da:

- **Tavolo tecnico regionale per malattie rare (DD n. 270 del 21/07/2021)**
- **Associazioni:** *SIMBA*

Sommario

1. DEFINIZIONE	4
2. EPIDEMIOLOGIA	4
3. TRATTAMENTO	4
3.1 Trattamento nei pazienti adulti.....	5
3.2 Trattamento nei pazienti pediatrici.....	6
4. PERCORSO PRESCRITTIVO.....	7
4.1 Prescrizione SSR.....	7
4.2 Distribuzione territoriale	7
4.3 Terapia Ospedaliera.....	7
4.4 Uso off- label dei medicinali (Legge 94/98).....	7
5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE	7
6. RIFERIMENTI NORMATIVI	8
7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	8
ALLEGATO 1	9

1. DEFINIZIONE

La malattia di Behçet è una patologia infiammatoria cronica delle pareti dei vasi (vasculite) sia a livello dei capillari, sia delle arterie che delle vene. L'infiammazione danneggia i vasi provocando la loro ostruzione e rottura.

Le cause sono al momento poco conosciute, l'ipotesi più probabile è che sia scatenata da un agente infettivo che provoca una risposta infiammatoria, in un individuo geneticamente predisposto, che ha come bersaglio la parete dei vasi.

Le manifestazioni cliniche comprendono:

- ulcere (afte) orali e genitali: interessamento di tutte le parti della bocca, lingua e gola e dell'apparato genitale esterno;
- lesioni oculari: uveiti anteriori e posteriori, queste ultime sono più gravi in quanto portano alla formazione di cicatrici retiniche;
- lesioni cutanee: eritema nodoso, porpora papulopustolosa e follicoliti;
- interessamento neurologico: encefalite, encefalomielite e trombosi venose intracraniche;
- interessamento cardiovascolare: pericardite, miocardite, infarto, aneurismi coronarici ed aortici, tromboflebiti e trombosi venose;
- interessamento intestinale: infiammazione dell'intestino con diarrea, vomito, stipsi, dolore al basso addome, e talvolta emissione di sangue nelle feci;
- interessamento articolare: artralgie, artrite periferica, (mono e poliartrite non erosiva).

L'esordio avviene di solito nella vita adulta, ma sono stati descritti casi pediatrici. In età pediatrica, l'interessamento muco-cutaneo coinvolge la quasi totalità dei pazienti, mentre si presentano con minor frequenza sintomi oculari, muscoloscheletrici, gastrointestinali e neurologici.

2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza Stimata	1-9:100.000 ⁽⁷⁾
--------------------	----------------------------

3. TRATTAMENTO

La scelta della terapia, volta al miglioramento della sintomatologia, varia in funzione dei sintomi stessi e del distretto corporeo interessato dalla patologia.

La ciclosporina per via orale, in associazione o meno con i cortisonici, è la terapia di prima linea per la sindrome di Behçet con manifestazioni oculari.

I cortisonici, somministrati topicamente e per via orale, riducono molto l'infiammazione e di conseguenza le lesioni oculari e muco-cutanee. Sono i farmaci più impiegati insieme a colchicina ed immunosoppressori.

L'utilizzo di colchicina, sulfasalazina e cortisonici, nonché di immunomodulatori nelle forme refrattarie della malattia, risulta inoltre efficace nel trattamento dell'artrite.

La sulfasalazina e i corticosteroidi rappresentano una terapia d'elezione per la risoluzione delle lesioni gastroenteriche, che si manifestano con ulcere che interessano colon, cieco ed ileo.

Per il trattamento delle manifestazioni a livello neurologico si sono mostrate efficaci elevate dosi di corticosteroidi in associazione ad azatioprina.

Per i pazienti recidivanti/ non responder, con peggioramento del quadro clinico, si consiglia l'utilizzo di inibitori del TNF-alfa come infliximab o anti IL-1 (anakinra) utilizzati off-label nella sindrome di Behçet. Anche Peginterferone alfa 2a rappresenta un'alternativa terapeutica nel trattamento di forme refrattarie della malattia.

La terapia nei pazienti pediatrici prevede, nella maggior parte dei casi, l'utilizzo di corticosteroidi nonché, per la terapia delle lesioni muco-cutanee, la colchicina per via orale. L'acido ialuronico ad alto peso molecolare, formulato come gel orale, può giovare nel trattamento delle lesioni della mucosa orale.

3.1 Trattamento nei pazienti adulti

Trattamento	Posologia	Note
Trattamento delle lesioni oculari (uveiti):		
Desametasone (Collirio 1mg/ml)	Terapia di attacco: 1-2 gocce nel sacco congiuntivale ogni ora durante il giorno ed ogni 2 ore durante la notte. Quando si osserva una risposta favorevole è possibile la riduzione del dosaggio e degli intervalli temporali tra una somministrazione e l'altra.	Classe di rimborsabilità: C.
Prednisone	1 mg/kg /die per os.	Classe di rimborsabilità: A.
Ciclosporina (± corticosteroidi)	5 mg/kg/die per os.	Classe di rimborsabilità: A.
Trattamento delle lesioni muco-cutanee:		
Clobetasolo propionato (gel orale per uso topico)	0.05% fino a 4 volte die.	Preparazione galenica.
Colchicina (± corticosteroidi)	1.5 mg/ die per os.	Uso off-label secondo L. 94/98.
Azatioprina	2 mg/Kg/die per os.	Uso off-label secondo L. 94/98.
Trattamento dell'artrite:		
Sulfasalazina	1-3 g/die per os.	Classe di rimborsabilità: A.
Corticosteroidi	0.5-1 mg/kg/die prednisone equivalente per os.	Classe di rimborsabilità: A.

Colchicina (± corticosteroidi)	1 mg/die per os.	Uso off-label secondo L. 94/98.
Metotrexato	15 mg/settimana im o per os.	Classe di rimborsabilità: A.

Trattamento delle lesioni gastrointestinali (colite ulcerosa):

Sulfasalazina	1-3 g/die per os.	Classe di rimborsabilità: A.
Prednisone	1 mg/kg/die per os.	Classe di rimborsabilità: A.

Trattamento delle manifestazioni neurologiche:

Metilprednisolone	1g/die per via endovenosa fino a 7 giorni.	Uso off-label secondo L. 94/98.
Azatioprina	2 mg/Kg/die per os.	

Trattamento delle manifestazioni cliniche in pazienti recidivanti e non responder:

Infliximab	3mg/kg ogni 4/8 settimane per via endovenosa.	Uso off-label secondo L. 94/98.
Anakinra	100 mg/ die per via sottocutanea.	Uso off-label secondo L. 94/98. Per il trattamento di pazienti con lesioni mucocutanee.
Peginterferone alfa 2a	180 mcg / settimana per via sottocutanea fino a perdita della risposta o per tossicità inaccettabile.	Trattamento di forme refrattarie della malattia di Behçet (L. 648/96) secondo i criteri di inclusione/esclusione previsti nell'Allegato 2 della determina AIFA n. 30810/2020 (GU n.82 del 28.3.2020).

3.2 Trattamento nei pazienti pediatrici

Trattamento	Posologia	Note
Acido ialuronico (sale sodico) ad alto peso molecolare (gel orale)	-	Dispositivo medico per il trattamento delle lesioni orali.
Prednisone	1 mg/kg/die per os.	Classe di rimborsabilità: A.

Metilprednisolone	1 g/die per 3 giorni per via endovenosa.	Classe di rimborsabilità: A/H.
Colchicina (± corticosteroidi)	Bambini ≤ 5 anni: 0.6 mg/die; Bambini 5- 10 anni: 1.2 mg/die; Bambini > 10 anni: 1.8 mg/die. La somministrazione della colchicina avviene per os.	Per il trattamento delle manifestazioni muco-cutanee. Uso off-label secondo L. 94/98.

4. PERCORSO PRESCRITTIVO

4.1 Prescrizione SSR

La terapia farmacologica con farmaci con classe di rimborsabilità A è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

4.2 Distribuzione territoriale

La prima erogazione di Peginterferone alfa 2a, ai sensi della Legge 648/96, sarà a carico della Farmacia del Presidio di Riferimento (PDR) su Piano Terapeutico redatto dal clinico del PDR, previa raccolta del consenso informato del paziente. Le successive erogazioni avverranno da parte del Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL di appartenenza del paziente.

I farmaci di fascia C costituiscono un trattamento extra Lea, rimborsati per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile ed insostituibile: il PDR procede alla compilazione del Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso il Servizio Farmaceutico Territoriale della ASL di appartenenza del paziente, previo rilascio di autorizzazione da parte dell'ASL stessa. Altresì, l'erogazione dei preparati galenici indicati dal clinico del PDR come "essenziali e salvavita" avverrà da parte del Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL di appartenenza. L'erogazione dei dispositivi medici avverrà da parte dell'ASL di appartenenza del paziente.

4.3 Terapia Ospedaliera

La somministrazione dei farmaci per via endovenosa avviene presso il PDR.

4.4 Uso off- label dei medicinali (Legge 94/98)

La gestione dei farmaci off-label, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del PDR, avverrà da parte del PDR o dell'Azienda Sanitaria Locale di Residenza del paziente, secondo le modalità interne previste.

5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da farmaci secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare

- dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.

6. RIFERIMENTI NORMATIVI

1. DCA n. 48 del 27/10/2017 (Approvazione Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro).
2. DCA n. 61 del 05/07/2018 (Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro. Modifiche ed integrazioni al DCA n. 48 del 27/10/2018).

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for BEHÇET’s disease. Pathology research International 2012, Article ID 607921.
2. Davatchi F. The international Criteria for BEHÇET’s disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. JEur Acad Dermatol Venereol 2013 Feb 26.
3. Pipitone N. Recommendations of the Italian Society of the Rheumatology for the treatment of the primary large-vessel vasculitis with biological agents. Clin. Exp. Rheumatol. 2012; 30: S139-61.
4. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. Ann Rheum Dis. 2018; 77:808–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
5. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the different phenotypes of Behçet's syndrome. Front Immunol 2019; 10: 2830.
6. www.aifa.gov: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
7. www.orpha.net
8. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
9. www.ospedalideicolli.it:
http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/11/Approvazione-Piano-Regionale-Malattie-Rare-e-del-Documento-Percorso-Diagnostico-Assistenziale-del-paziente-raro-DECRETO-N.-48-DEL-27_10_2017.pdf
<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/10/11.-DGRC-n.61-del-05.07.2018.pdf>

ALLEGATO 1

Tabella 1. Presidi della Rete Regione Campania

Azienda	Dipartimento/ Unità operativa
AO SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO	U.O.C. Medicina Interna
AORN A. CARDARELLI, NAPOLI	U.O.S.D. Endocrinologia
	U.O.C. Genetica Medica
	U.O.C. Medicina 3
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	DAI Medicina Interna e Specialistica C.C. - U.O.C. 2 Neurologia
	DAI MATERNO-INFANTILE
	DAI Medicina Interna e Specialistica C.C. - U.O.C. Reumatologia
	DAI Medicina Interna e Specialistica C.C. - U.O. Complessa di Clinica Dermatologica
	DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - V Divisione di Medicina Interna e Immunoallergologia
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	Dipartimento Scienze Mediche - Immunologia Clinica e Allergologia
	Dipartimento Scienze Mediche - Reumatologia
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	DAI Materno Infantile
	DAI Testa Collo - U.O.C. di Neurologia e Centro per epilessia
	DAI di Medicina Interna, Immunologia Clinica, Patologia Clinica e Malattie Infettive - UOC Medicina Interna ed Immunologia
	DAI Medicina Interna ad Indirizzo Specialistico - U.O.C. di Reumatologia
ASL NAPOLI 1 - P.O. SAN GIOVANNI BOSCO, NAPOLI	U.O. Reumatologia
AORN SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA, NAPOLI	S.C. Pediatria 2
AORN DEI COLLI - MONALDI, NAPOLI	U.O.C. Medicina ad indirizzo cardiovascolare e dismetabolico