

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**LA TRANSIZIONE NELL'ARTRITE IDIOPATICA
GIOVANILE IN ITALIA: RISULTATI DEL
PROGETTO HAND2HAND**

Relatore:

Professor Angelo Ravelli

Candidata:

Elena Baroncelli

Anno accademico 2019-2020

INDICE

Introduzione	1
1. Artriti idiopatiche giovanili - AIG	1
1.1 Generalità e classificazione	1
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Clinica	5
1.3.1 Oligoartrite	5
1.3.2 Poliartrite	6
1.3.3 Artrite psoriasica giovanile	6
1.3.4 Artrite correlata all'entesite	7
1.3.5 Artrite idiopatica giovanile indifferenziata	7
1.3.6 Artrite sistemica	7
1.4 Eziologia e patogenesi	8
1.5 Complicanze	10
1.6 Prognosi	12
1.7 Diagnosi differenziale	14
1.8 Diagnosi	16
1.9 Gestione e terapia	20
2. La transizione	34
2.1 Che cosa si intende per transizione?	34
2.2 Perché la transizione è così importante?	36
2.3 La Transitional Care in reumatologia e nell'artrite idiopatica giovanile	38
2.4 Programmi di transizione	42
2.5 Le raccomandazioni EULAR/PReS	48
2.6 Quali sono i principali ostacoli alla buona riuscita della transizione?	56
2.7 Misure di outcome e indicatori di successo della transizione	57
Il Progetto HAND2HAND	60
Fase 1	61
Risultati	63
Discussione dei risultati	82
Fase 2	84
Risultati	86
Discussione dei risultati	100
Fase 3	102

Risultati	103
Discussione dei risultati	110
Follow up del Progetto Hand2Hand	112
Conclusioni e prospettive future	113
Bibliografia	116

Introduzione

1. Artriti idiopatiche giovanili - AIG

1.1 Generalità e classificazione

Le artriti idiopatiche giovanili sono un gruppo di patologie reumatiche croniche caratterizzate da coinvolgimento artritico di una o più articolazioni ed insorgenza nell'età pediatrica, entro i 16 anni, con durata superiore alle sei settimane ^[1]. Questo insieme eterogeneo di patologie coinvolge, tuttavia, anche soggetti in età adulta, sia per lo sviluppo di complicanze talvolta irreversibili, sia perché in circa un terzo dei pazienti la malattia rimane in fase attiva anche dopo molti anni dall'esordio, richiedendo quindi l'assunzione continua delle terapie immunosoppressive ^[2].

La classificazione utilizzata oggi è quella stabilita dalla ILAR (International League of Association for Rheumatology) nel 1995 ed in seguito rivista, prima nel 1997 e poi nel 2001 ^[3,4,5]. All'interno di questo gruppo riconosciamo, sulla base del quadro clinico caratteristico e delle alterazioni laboratoristiche che si accompagnano alla patologia, sette differenti sottotipi di artrite. La diagnosi viene eseguita nei primi sei mesi dall'esordio della malattia, in cui viene valutato il quadro clinico e l'andamento della patologia ^[3]. Altri criteri utilizzati per classificare i vari fenotipi sono l'esordio entro i 16 anni di età, la comparsa di artrite con segni di infiammazione in almeno una articolazione per un periodo superiore a sei settimane e l'esclusione di altre forme di artrite giovanile ^[6].

I sette fenotipi di artrite idiopatica giovanile riconosciuti dalla ILAR sono:

- Oligoartrite
- Poliartrite positiva per il fattore reumatoide
- Poliartrite negativa per il fattore reumatoide
- Artrite psoriasica
- Artrite correlata all'entesite
- Artrite idiopatica giovanile indifferenziata
- Artrite sistemica

La ILAR ha redatto una serie di criteri di carattere classificativo:

1) Oligoartrite, diagnosticata quando compare artrite che coinvolge da una a quattro articolazioni nel corso dei primi sei mesi dall'esordio. Viene distinta in persistente ed estesa.

I criteri di esclusione sono:

- Psoriasi o storia anamnestica familiare positiva per psoriasi nel paziente o nei parenti di primo grado;
- Artrite positiva per aplotipo HLA-B27 in paziente di sesso maschile con esordio successivo ai 6 anni di età;
- Uno tra i seguenti fattori: spondilite anchilosante, artrite correlata all'entesite, sacroileite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale, sindrome di Reiter, uveite anteriore acuta, storia anamnestica positiva per una delle patologie citate nei parenti di primo grado;
- Presenza di IgM FR in almeno due occasioni a tre mesi di distanza;
- Presenza di un quadro di artrite sistemica.

2) Poliartrite FR +, diagnosticata se si presenta un quadro di artrite associato a positività per il fattore reumatoide in cinque o più articolazioni nei primi sei mesi dall'esordio della malattia.

I criteri di esclusione sono:

- Psoriasi o storia anamnestica familiare positiva per psoriasi nel paziente o nei parenti di primo grado;
- Artrite positiva per aplotipo HLA-B27 in paziente di sesso maschile con esordio successivo ai 6 anni di età;
- Uno tra i seguenti fattori: spondilite anchilosante, artrite correlata all'entesite, sacroileite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale, sindrome di Reiter, uveite anteriore acuta, storia anamnestica positiva per una delle patologie citate nei parenti di primo grado;
- Presenza di un quadro di artrite sistemica.

3) Poliartrite FR -, diagnosticata se si presenta un quadro di artrite in cinque o più articolazioni nei primi sei mesi della malattia, non associato alla positività per il fattore reumatoide.

I criteri di esclusione sono:

- Psoriasi o storia anamnestica familiare positiva per psoriasi nel paziente o nei parenti di primo grado;
- Artrite positiva per aplotipo HLA-B27 in paziente di sesso maschile con esordio successivo ai 6 anni di età;

- Uno tra i seguenti fattori: spondilite anchilosante, artrite correlata all'entesite, sacroileite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale, sindrome di Reiter, uveite anteriore acuta, storia anamnestica positiva per una delle patologie citate nei parenti di primo grado;
- Presenza di IgM FR in almeno due occasioni a tre mesi di distanza;
- Presenza di un quadro di artrite sistemica.

4) Artrite Idiopatica giovanile psoriasica, diagnosticata se si presenta un quadro di artrite associato a psoriasi e almeno due tra dattilite, pitting ungueale, onicolisi e familiarità per psoriasi nei parenti di primo grado.

I criteri di esclusione sono:

- Artrite positiva per aplotipo HLA-B27 in paziente di sesso maschile con esordio successivo ai 6 anni di età;
- Uno tra i seguenti fattori: spondilite anchilosante, artrite correlata all'entesite, sacroileite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale, sindrome di Reiter, uveite anteriore acuta, storia anamnestica positiva per una delle patologie citate nei parenti di primo grado;
- Presenza di IgM FR in almeno due occasioni a tre mesi di distanza;
- Presenza di un quadro di artrite sistemica.

5) Artrite correlata all'entesite, diagnosticata se compare un quadro di artrite e/o entesite, associato ad almeno due dei seguenti fattori: presenza o anamnesi positiva per dolorabilità sacroiliaca con o senza dolore infiammatorio lombosacrale; positività per aplotipo HLA-B27; esordio in soggetti di sesso maschile ad un'età non inferiore ai 6 anni; comparsa di uveite anteriore acuta e sintomatica; storia di spondilite anchilosante, artrite correlata all'entesite, sacroileite con malattia infiammatoria cronica intestinale, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta in un parente di primo grado.

I criteri di esclusione sono:

- Psoriasi o storia anamnestica familiare positiva per psoriasi nel paziente o nei parenti di primo grado;
- Presenza di IgM FR in almeno due occasioni a tre mesi di distanza;
- Presenza di un quadro di artrite sistemica.

6) Artrite Idiopatica giovanile sistemica, diagnosticata se si sviluppa un processo di artrite a carico di una o più articolazioni, associata o preceduta da febbre della durata di almeno due settimane. I segni e i sintomi devono essere documentati giornalmente per almeno tre giorni, e devono essere accompagnati da uno o più dei seguenti: rash evanescente, linfadenopatia generalizzata, epato/splenomegalia, sierosite.

I criteri di esclusione sono:

- Psoriasi o storia anamnestica familiare positiva per psoriasi nel paziente o nei parenti di primo grado;
- Artrite positiva per aplotipo HLA-B27 in paziente di sesso maschile con esordio successivo ai 6 anni di età;
- Uno tra i seguenti fattori: spondilite anchilosante, artrite correlata all'entesite, sacroileite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale, sindrome di Reiter, uveite anteriore acuta, storia anamnestica positiva per una delle patologie citate nei parenti di primo grado;
- Presenza di IgM FR in almeno due occasioni a tre mesi di distanza.

7) Artrite indifferenziata, diagnosticata se l'artrite non rientra in nessuno dei criteri delle categorie precedenti, o se soddisfa i criteri per due o più delle categorie precedenti [7].

1.2 Epidemiologia

Le artriti idiopatiche giovanili rappresentano la patologia reumatica cronica più comune nell'età pediatrica e adolescenziale nei paesi occidentali; si stima infatti che l'incidenza della patologia sia circa di 1-2/10000, mentre la prevalenza va dallo 0,1% allo 0,4% [8].

La forma oligoarticolare costituisce la maggior parte dei casi totali di artrite idiopatica giovanile, circa il 50%, seguita dalla poliartrite FR negativa (11-30%) e FR positiva (2-7%) [2, 8, 9, 10].

A seconda del fenotipo preso in considerazione si evidenziano le differenze di prevalenza nei due sessi e le differenze nell'età di esordio. La forma oligoartritica e la forma poliartricolare interessano maggiormente il sesso femminile, mentre l'artrite correlata all'entesite coinvolge in modo più importante il sesso maschile; non si riscontrano differenze tra i due sessi nei casi di artrite sistemica [2,8, 10]. Riguardo l'età di esordio, nella forma oligoartritica la patologia si presenta tra i 2 e i 4 anni di età, mentre nel caso della poliartrite esiste una distribuzione bimodale con due picchi di incidenza, all'età di 2-4 anni e 10-14 anni. Infine la forma sistemica compare solitamente tra 1 e 5 anni di età [10].

Inoltre, secondo i dati epidemiologici provenienti dalla letteratura, si riscontrano differenze geografiche nella distribuzione della malattia: la prevalenza risulta essere significativamente più bassa nei Paesi vicini all'equatore rispetto ai Paesi dell'emisfero settentrionale in cui la prevalenza risulta più elevata; questa caratteristica potrebbe suggerire il ruolo di fattori ambientali nell'eziologia e nella patogenesi [11, 12].

1.3 Clinica

L'artrite è sempre presente ed è l'elemento necessario per la diagnosi; il coinvolgimento articolare si caratterizza per la presenza di tumefazione, o di due o più dei seguenti elementi: limitazione funzionale nei movimenti, dolorabilità o dolore alla mobilizzazione del segmento e aumento della temperatura a livello dell'articolazione interessata.

L'esordio della malattia può essere sia improvviso, sia subdolo, ma spesso è caratterizzato dalla comparsa di rigidità mattutina o dopo un periodo di inattività, associata a zoppia.

Il quadro clinico può includere aumentata faticabilità e riduzione della qualità del sonno e del riposo.

La cute che ricopre le articolazioni coinvolte è calda al tatto, ma non eritematosa; le articolazioni sono tumefatte, dolenti alla palpazione o alla mobilizzazione, con un ridotto range di movimento. [10]

1.3.1 Oligoartrite

L'oligoartrite è la forma più frequente, rappresenta infatti dal 27% al 60% dei casi [9]. È tipico il riscontro di questa forma nei bambini più piccoli, in particolare nel sesso femminile, con un rapporto tra femmine e maschi di 3:1. La malattia coinvolge al massimo quattro articolazioni nei primi sei mesi dall'esordio, in particolare le grandi articolazioni; le sedi maggiormente interessate sono infatti il ginocchio e la caviglia, seguiti occasionalmente dal coinvolgimento del polso o del gomito [10]. Raramente il processo artritico si localizza a livello di anca, spalla o piccole articolazioni della mano e del piede [13]. Sulla base del numero di articolazioni coinvolte possiamo distinguere due tipi di oligoartrite, una forma persistente (40%) in cui si mantiene l'interessamento di quattro o meno articolazioni, ed una forma estesa, che rappresenta circa un terzo dei casi totali (20%), in cui il processo infiammatorio porta ad un coinvolgimento asimmetrico in più di quattro sedi dopo i primi sei mesi [9,10]. Raramente si presentano alterazioni sistemiche, come la febbre [13].

L'interessamento articolare in genere ha buona prognosi, ma dal punto di vista sistemico esiste un rischio elevato di complicanze extra-articolari, soprattutto oculari. Lo sviluppo di uveite anteriore cronica è tipico di pazienti con esordio della malattia nel primo anno di vita, soprattutto se di sesso femminile e con riscontro di positività per gli ANA (anticorpi anti nucleo) [2]; in caso di sviluppo di uveite silente il quadro può restare a lungo asintomatico e se non riconosciuto e trattato precocemente può determinare un calo dell'acuità visiva [14]. Occorre sottolineare che l'attività e la severità dell'artrite non correla con la gravità dell'uveite [15]. La diagnosi di AIG si accompagna quindi alla necessità di eseguire un follow up con controlli oftalmologici nei piccoli pazienti, eseguendo anche

l'esame con la lampada a fessura [2]; il follow up può essere interrotto se dopo cinque anni non si è verificato lo sviluppo di uveite [16].

1.3.2 Poliartrite

La poliartrite è la seconda forma più frequente. In questo caso le articolazioni coinvolte sono almeno cinque, mentre l'interessamento è simmetrico. I quadri di poliartrite possono essere ulteriormente distinti sulla base della positività al fattore reumatoide, si distinguono perciò una forma FR + ed una forma FR -.

La forma FR + è meno comune (2-7% del totale) [9], è caratterizzata dalla positività al FR riscontrata in almeno due occasioni a più di tre mesi di distanza; interessa maggiormente soggetti di sesso femminile in età adolescenziale e presenta caratteristiche simili all'artrite reumatoide, date dalla presenza di noduli reumatoidi, di raro riscontro negli altri sottotipi di AIG, e di anticorpi anti peptidi citrullinati, o anti CCP; si associa inoltre ad un rischio più elevato di malattia grave [1, 2, 8].

La forma FR - rappresenta il sottotipo di AIG più eterogeneo ed è meno ben definita rispetto alla forma FR +. Rispetto a questa è più frequente (11-33%) [9]; inoltre si associa ad uveite, soprattutto in caso di positività agli anticorpi antinucleo ANA. Si distinguono tre diversi sottotipi: una forma simile all'AIG oligoarticolare ad esordio precoce, con artrite asimmetrica, predominanza del sesso femminile, positività agli ANA, aumentato rischio di iridociclite e associazione con HLA-DRB1*0801; una forma simile all'artrite reumatoide FR- ad esordio in età adulta, con sinovite simmetrica nelle grandi e piccole articolazioni, esordio in età pediatrica, aumento della VES, negatività per gli ANA; la terza forma è caratterizzata da rigidità, trascurabile tumefazione e valori di VES nella norma o leggermente aumentati [1].

1.3.3 Artrite psoriasica giovanile

L'artrite psoriasica, circa il 2-11% dei casi totali di artrite idiopatica giovanile [9], è caratterizzata dall'associazione di artrite e rash psoriasico. L'interessamento articolare si presenta all'esordio, mentre il rash cutaneo in alcuni casi può comparire anche anni dopo [2]. L'artrite è di tipo asimmetrico e coinvolge grandi e piccole articolazioni; la psoriasi può avere estensione minima o limitata. A questa sintomatologia si associano la comparsa di alterazioni a livello ungueale, come pitting e onicolisi, la dattilite, ovvero un processo infiammatorio che coinvolge sia le dita della mano che del piede con comparsa di arrossamento e tumefazione evidente a livello dei segmenti interessati, e l'uveite, con possibile evoluzione grave. La malattia può avere decorso fluttuante con lunghi periodi di

remissione, o persistente e con carattere aggiuntivo; in alcuni casi l'artrite è di tipo destrutturante. Data la prognosi severa, è necessaria una diagnosi precoce, la quale può essere molto complicata nel caso in cui il rash non sia presente [2, 8, 13].

1.3.4 Artrite correlata all'entesite

Il quadro di artrite correlata all'entesite (1-11%) [9] rappresenta l'analogo pediatrico delle spondiloartriti sieronegative dell'età adulta. Come queste ultime, la forma pediatrica si associa con la positività per l'antigene di istocompatibilità HLA-B27 quasi nella totalità dei casi; interessa maggiormente pazienti maschi con un'artrite localizzata agli arti inferiori, spesso asimmetrica, in particolare a livello dell'anca e del ginocchio ed evolve in un quadro di sacroileite soprattutto nei soggetti in età adolescenziale, con HLA-B27 positivo. L'entesite si presenta frequentemente a carico dell'inserzione del tendine achilleo ed è spesso resistente ai trattamenti anti-infiammatori. Nel 20% dei casi si associa un quadro di uveite anteriore acuta e recidivante, con fotofobia, arrossamento e calo dell'acuità visiva. La diagnosi si pone con la presenza di artrite associata ad entesite oppure in caso di artrite associata a due o più tra coinvolgimento sacroiliaco e/o lombalgia infiammatoria, positività per HLA-B27, esordio in soggetti maschi di età superiore ai 6 anni, uveite anteriore acuta o anamnesi familiare positiva per un parente di primo grado affetto da spondilite anchilosante [5, 8].

1.3.5 Artrite idiopatica giovanile indifferenziata

Il quadro di overlap tra due diversi sottotipi si riscontra in una percentuale di casi che varia dall'11% al 21% [9] e viene identificato con il termine di artrite idiopatica giovanile di tipo indifferenziato; in questi casi il decorso è molto variabile [2, 8].

1.3.6 Artrite sistemica

L'artrite idiopatica giovanile sistemica costituisce circa il 4-17% dei casi totali e si presenta con la stessa frequenza in entrambi i sessi [8, 9]. L'esordio avviene spesso nella seconda infanzia, più raramente durante l'adolescenza. La forma sistemica ha caratteristiche simili alla malattia di Still dell'adulto; il sintomo tipico è la febbre intermittente della durata di almeno due settimane, con singola o doppia puntata giornaliera o serotina, accompagnata da rash evanescente maculare e di colore rosa, a

livello del tronco, del viso o degli arti, con coinvolgimento palmo-plantare e, a volte da mialgie e dolore addominale intenso. Altri elementi caratteristici sono l'artrite spesso poliarticolare; la linfadenomegalia ascellare, epitrocleare e inguinale; l'epatosplenomegalia e le sierositi, delle quali la più comune è la pericardite. Gli esami ematochimici dimostrano l'aumento degli indici di flogosi e l'iperferritinemia. L'esordio è dominato dalla febbre ed è tipica l'assenza del coinvolgimento articolare, che compare nelle settimane o nei mesi successivi; l'interessamento poliarticolare predilige alcune articolazioni in particolare l'anca, la caviglia, il polso, l'articolazione temporomandibolare e il rachide cervicale. Il decorso della malattia è variabile: l'andamento può essere di tipo monofasico, con risoluzione nel giro di qualche mese; a poussées, in cui si alternano periodi di attività e remissione; infine un decorso cronico, per cui la febbre e la sintomatologia sistemica scompaiono in qualche mese, mentre l'artrite persiste anche per diversi anni. Proprio in quest'ultimo caso è più frequente la comparsa di sequele importanti come le alterazioni della crescita, la micrognazia e le anchilosi articolari e, seppur rara oggi, l'amiloidosi, con l'elevato rischio di sviluppo di insufficienza renale. La più grave complicanza acuta della malattia è invece rappresentata dalla Sindrome da Attivazione Macrofagica, o MAS [1, 2, 8].

1.4 Eziologia e patogenesi

L'eziologia della malattia ad oggi rimane in gran parte sconosciuta; si ritiene che un ruolo fondamentale sia svolto dalla genetica e dalla risposta immunitaria nei confronti di uno o più antigeni, per cui i fattori ambientali sarebbero in grado di innescare la patologia nei soggetti geneticamente predisposti.

L'ipotesi genetica è sostenuta dall'associazione tra alcune forme di artrite idiopatica giovanile e le molecole del sistema di istocompatibilità HLA: alcuni esempi sono dati dalla poliartrite sieropositiva per il fattore reumatoide, associata al fenotipo HLA-DR4 o più raramente DR1, e dalla artrite correlata all'entesite che si manifesta in associazione con il fenotipo HLA-B27; entrambi i casi rappresentano rispettivamente gli analoghi dell'artrite reumatoide e delle spondiloartriti sieronegative. Allo stesso modo il coinvolgimento di fattori genetici è dimostrato nelle forme più tipiche dell'età pediatrica. La poliartrite sieronegativa per il fattore reumatoide è associata agli antigeni HLA-DR8 e DPw3, mentre la forma oligoartritica agli antigeni HLA-A2, DR5 e DR8 [1, 13, 17, 28]. Al contrario, l'artrite sistemica rappresenta un'eccezione: in questo caso la malattia non presenta nessuna associazione con i fenotipi HLA o con la risposta immunitaria di tipo adattativo, né sono presenti autoanticorpi; questa forma sembra essere determinata dal coinvolgimento della risposta immunitaria di tipo innato, fattore che avvicina maggiormente questo sottotipo ai disordini autoinfiammatori [10].

Altre fattori di carattere genetico coinvolti nella patogenesi sarebbero rappresentate dalle alterazioni a carico di loci non associati al sistema di istocompatibilità. Alcune di queste alterazioni non-HLA sono i polimorfismi dei geni che codificano per la protein-tirosin-fosfatasi non recettoriale 22 (PTPN22), il fattore di necrosi tumorale TNFalfa, il fattore di inibizione della migrazione macrofagica (MIF) e varie citochine, tra le quali IL6 e IL1alfa [1, 13, 17].

A queste alterazioni genetiche si associano fattori esterni in grado di stimolare la risposta immunitaria; possibili trigger ambientali sono le infezioni, sia virali che batteriche, traumi, alterazioni dei livelli ormonali, l'esposizione al fumo, lo stress [11]. Diversi studi hanno valutato la possibilità che eventi stressanti avvenuti prima dell'esordio della malattia e fattori psicosociali rappresentino un trigger per lo sviluppo dell'AIG, dimostrando un elevato grado di associazione con fattori psicosociali come la separazione dei genitori, il divorzio o il decesso [18, 19]. Inoltre, le infezioni rappresentano i fattori più importanti nello sviluppo di fenomeni di autoimmunità, in particolare se contratte nel primo anno di vita [11].

I sottotipi di artrite idiopatica giovanile hanno presentazioni cliniche eterogenee fra di loro e questo suggerisce che alla base vi siano differenti processi patogenetici, i quali non sono ancora del tutto compresi [8].

È probabile che il trigger ambientale scateni la risposta immunitaria a causa di un processo di cross reazione tra antigeni esogeni ed antigeni dell'ospite, al quale consegue il coinvolgimento delle cellule presentanti l'antigene (APC) e l'attivazione delle popolazioni linfocitarie [11].

In generale, nell'ambiente sinoviale si riscontra la presenza di un infiltrato infiammatorio linfocitario, costituito per la maggior parte da linfociti di tipo TCD4+. La presenza di queste cellule è giustificata dal processo patogenetico in cui si verifica il riconoscimento di determinanti antigenici che innesca il danno articolare. Popolazioni di monociti penetrano nel tessuto articolare e si trasformano in macrofagi, i quali rivestono l'importante ruolo di cellule presentanti l'antigene e di cellule infiammatorie in grado di produrre e secernere citochine, enzimi e prostaglandine. Le citochine proinfiammatorie più importanti per lo sviluppo dell'interessamento articolare sono IL6, IL1 e TNF (fattore di necrosi tumorale). In particolare IL6 e IL23 sono responsabili della maturazione dei linfociti Th17, a loro volta in grado di produrre IL17; l'azione sinergica di IL17, IL1β e TNFalfa porta all'attivazione dei fibroblasti sinoviali, i quali favoriranno il processo distruttivo a livello articolare. Le citochine proinfiammatorie sono in grado sia di stimolare le popolazioni di linfociti T e B, sia di provocare la liberazione di enzimi ad azione distruttiva da parte dei condrociti, con attivazione degli osteoclasti.

Il processo infiammatorio si traduce a livello tessutale in un quadro di sinovite con ipertrofia villosa e iperplasia, associata a iperemia ed edema della sinovia, che con la progressione della malattia porta allo sviluppo di danno erosivo a carico della cartilagine articolare e dell'osso.

Le manifestazioni sistemiche della malattia sono da imputare al ruolo svolto da alcune citochine, in particolare IL6, responsabili della febbre, del calo ponderale e dell'aumento degli indici di flogosi [13].

1.5 Complicanze

Le artriti idiopatiche giovanili portano spesso allo sviluppo di complicanze; è fondamentale ricordare che la patologia è associata ad aumentata mortalità e morbilità dovuta sia alle manifestazioni, articolari ed extra-articolari, sia alla disabilità cronica.

Nel bambino affetto dalla patologia, il danno a livello articolare comparso durante l'età evolutiva ha come principale conseguenza il deficit dell'accrescimento dei segmenti ossei interessati. Le fasi di attività della malattia portano quasi costantemente ad un arresto del processo di crescita staturale, che si manifesta precocemente nel corso della malattia, mentre la crescita sembra riprendere durante le fasi di remissione. Le alterazioni della crescita possono presentarsi anche in modo localizzato, coinvolgendo soltanto i segmenti interessati dal processo infiammatorio; in questi casi si verifica un'accelerazione della comparsa e della maturazione dei nuclei di ossificazione che favorisce la crescita dell'osso; questo fenomeno porta a due principali conseguenze: la prima corrisponde all'allungamento del segmento interessato, la seconda è rappresentata invece da una precoce saldatura delle cartilagini, responsabile quindi dell'accorciamento e del ridotto sviluppo del segmento osseo. Un esempio è la micrognazia, per coinvolgimento dell'articolazione temporomandibolare; l'alterazione dell'ossificazione a questo livello può portare a gravi situazioni di mal occlusione che in alcuni casi necessitano di una correzione chirurgica. In caso di coinvolgimento asimmetrico degli arti inferiori, soprattutto a livello del ginocchio, può comparire dismetria [13].

L'apparato osteoarticolare è compromesso anche a causa della comparsa di osteopenia e osteoporosi. Le fasi di attività della patologia, la pubertà ritardata, la ridotta attività fisica e le terapie steroidee sono tutti fattori di rischio che predispongono i pazienti alle alterazioni della struttura ossea [2, 8]. Per valutare il coinvolgimento dell'osso si possono utilizzare parametri come la densità minerale ossea, o BMD (bone mass density) ed è stato osservato che valori ridotti di BMD si associano ad elevati tassi di fratture soprattutto nei piccoli pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile [20]. Per evitare e ritardare la comparsa di osteopenia e osteoporosi un primo passo consiste sicuramente nel variare le abitudini di vita, in particolare aumentando, quando possibile, l'attività fisica e l'assunzione giornaliera di calcio, ed evitando l'assunzione di alcol o il fumo [2]. Una seconda strategia è quella di ottimizzare il controllo della patologia riducendo

l'esposizione ai corticosteroidi, i quali influiscono negativamente sul metabolismo dell'osso. Durante il follow up si rende quindi necessaria la misurazione della densità ossea e in taluni casi sarà necessario assumere supplementi di calcio e vitamina D [2].

Nelle pazienti è stato osservato che la fertilità non viene compromessa dalla malattia, inoltre sembra che la gravidanza porti ad una remissione delle fasi acute [21]; è importante tuttavia considerare che il coinvolgimento articolare a livello del bacino potrebbe complicare le eventuali gravidanze, rendendo necessario il parto cesareo; gli studi hanno inoltre dimostrato un tasso più elevato di casi di pre-eclampsia e poliabortività, emorragie post-natali, malattia infiammatoria pelvica e comparsa di cisti ovariche [2, 22]; l'ipertensione e lo sviluppo di aterosclerosi precoce espongono i pazienti ad un maggior rischio cardiovascolare [8]. Vari studi, riportati da una review del 2016 (Bohr et al.), indicano maggiore presenza di marcatori di arteriosclerosi precoce nei giovani affetti da AIG rispetto ai coetanei e tassi più elevati di ipertensione e disfunzione ventricolare, aortite e miocardite soprattutto nei pazienti affetti da ERA; elevati livelli di BMI, obesità e sedentarietà, spesso dovuta al dolore, alla fatigue o alla disabilità, conducono ad un aumento del grasso corporeo, responsabile di infiammazione sistemica. Inoltre, l'abitudine al fumo è stata dimostrata in percentuali rilevanti di adolescenti affetti da AIG. In generale i dati supportano l'ipotesi che le precoci complicanze cardiovascolari siano associate in modo significativo allo stato di infiammazione sistemica e a fattori modificabili con l'adozione di uno stile di vita più sano e l'eliminazione di fattori di rischio come il fumo [27].

L'uveite anteriore, o iridociclite, è una delle complicanze più frequenti; in alcuni casi l'infiammazione può persistere anche in età adulta, in altri casi viene esacerbata dal cambiamento del regime terapeutico [2, 8]. Sono stati identificati dei fattori di rischio per lo sviluppo di uveite; questi includono il sesso, il sottotipo di AIG, età di esordio e positività ad ANA o HLA-B27. In particolare i soggetti di sesso femminile con esordio precoce di malattia oligoarticolare e positività agli ANA sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare uveite anteriore cronica, mentre i soggetti maschi affetti da artrite correlata all'entesite e HLA-B27 positivo sono predisposti allo sviluppo di uveite anteriore acuta. Quest'ultima si presenta con sintomatologia tipica che include dolore, rossore, cefalea, fotofobia e alterazioni del visus; la forma cronica, al contrario, spesso è asintomatica [23]. Nei pazienti che presentano coinvolgimento oculare è necessario eseguire un follow up oftalmologico [2].

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una complicanza grave dell'AIG, causata da massiva liberazione di citochine proinfiammatorie e si presenta più frequentemente nel

caso dell'artrite sistemica, anche se può essere una complicanza di tutti i vari sottotipi di artrite idiopatica giovanile; è possibile che la MAS in realtà sia sottodiagnosticata.

La sindrome si presenta in ogni fase della malattia e può essere scatenata da diversi fattori trigger, come le infezioni o anche l'assunzione della terapia. Il sospetto dovrebbe nascere nel caso in cui si presenti febbre continua associata a valori sproporzionatamente bassi di indici di flogosi e citopenia. Si riscontrano inoltre aumenti della ferritina sierica, delle transaminasi e dei trigliceridi.

Il rischio principale della MAS corrisponde all'evoluzione fulminante in un quadro di insufficienza multiorgano, con esito fatale in caso di ritardo nella diagnosi e nella terapia che corrisponde alla somministrazione di corticosteroidi ad alta dose per via endovenosa, ciclosporina e antagonisti dell'interleuchina IL1 [24, 25, 26].

1.6 Prognosi

Le artriti idiopatiche giovanili spesso hanno un andamento variabile nel singolo caso; ciò è dovuto a diversi fattori che influenzano la prognosi, quali l'età del paziente, la variante clinica della malattia e il suo decorso; in aggiunta, una diagnosi precoce, una buona gestione del paziente, continua anche nella fase di transizione, e l'impostazione di una corretta terapia sono altri elementi che incidono in maniera importante sull'outcome. Osservando l'andamento e il decorso della patologia nel corso degli anni è possibile affermare che l'incidenza delle complicanze e della mortalità si sono progressivamente ridotte, grazie allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e a nuovi farmaci e schemi terapeutici, sempre più specifici. Un esempio è dato dalla amiloidosi, complicanza un tempo frequente nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica, responsabile di una maggiore mortalità, ed oggi divenuta rara [1, 13].

Nonostante gli outcome siano andati incontro ad un importante miglioramento, la patologia rimane ancora oggi severa a causa delle sequele e della disabilità che ne deriva.

Tra i vari sottotipi, l'artrite sistemica risulta essere la forma con il decorso più variabile; nella metà dei pazienti la malattia ha un andamento monofasico o intermittente dato dall'alternanza di fasi di ricaduta e remissione della malattia. In molti casi la sintomatologia sistemica va incontro a risoluzione e residua l'artrite cronica; questa forma, caratterizzata da decorso senza remissione, costituisce una delle forme più severe e destruenti a livello articolare. La forma sistemica è inoltre gravata da un maggiore rischio di mortalità, determinato dal possibile sviluppo di sindrome da attivazione macrofagica [1, 29, 30].

Esistono alcuni elementi predittori di prognosi severa: la distribuzione poliarticolare, la febbre con durata superiore ai 3 mesi e l'aumento degli indici di flogosi, in particolare la conta piastrinica e la velocità di eritrosedimentazione (VES), per una durata superiore ai 6 mesi [10].

Un vantaggio notevole oggi è rappresentato dalle terapie con farmaci inibitori delle interleuchine, IL1 e IL6 [10].

L'oligoartrite ha in generale buona prognosi, soprattutto se si considera la forma persistente; al contrario, la prognosi è peggiore nel caso della forma estesa [10]. In generale per la forma oligoartritica alcuni studi hanno individuato un tasso di remissione a 6-10 anni dall'esordio pari al 23-47% [1].

La comparsa delle complicanze della malattia sembra essere legata ad alcuni fattori particolari, e in particolare lo sviluppo di uveite cronica potrebbe dipendere dal sesso femminile, dalla positività agli anticorpi anti-nucleo (ANA) e dall'esordio della malattia entro i sei anni di età. È fondamentale considerare questi fattori affinché sia programmato il follow up oculistico e la diagnosi sia eseguita in tempo: un ritardo della diagnosi e, di conseguenza, il mancato trattamento, possono condurre a sequele oculari molto gravi, come lo sviluppo di sinechie posteriori, cataratta, glaucoma e cheratopatia a banda e infine a cecità [10].

La poliartrite si presenta un coinvolgimento articolare più esteso, spesso il decorso è più prolungato e richiede perciò terapie aggressive fin dall'esordio; in questi casi la prognosi è più severa, e risulta essere influenzata soprattutto dall'età di esordio, dalla presenza di positività al fattore reumatoide e di noduli reumatoidi, o ancora dalla positività agli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati, e ovviamente è legata strettamente al numero di articolazioni coinvolte dal processo infiammatorio. Quando l'artrite coinvolge le articolazioni della mano, del polso e dell'anca l'outcome si riduce in modo significativo, per via delle importanti disabilità residue [10].

Proprio a causa della disabilità residua e della natura cronica della patologia, occorre ricordare il notevole risvolto psico-sociale delle artriti idiopatiche giovanili: molti bambini e adolescenti affetti da AIG incontrano difficoltà nelle attività quotidiane e nello sviluppo della propria vocazione.

Uno studio condotto nel 2009 ha raccolto le testimonianze di 11 pazienti AIG con un'età compresa tra 18 e 30 anni, con lo scopo di indagare il risvolto della patologia sui vari ambiti della vita dei giovani pazienti. Le limitazioni funzionali, il dolore e la fatigue causati dalla patologia impediscono spesso lo svolgimento delle attività quotidiane, ostacolano il lavoro, la frequenza alle attività scolastiche e sportive e, di conseguenza, la possibilità di soddisfare le proprie ambizioni lavorative e la socializzazione con i coetanei; la malattia influenza inoltre la percezione dell'immagine corporea, aggravando le difficoltà citate.

Ciascuno di questi elementi si riflette sull'affettività, sulle amicizie e sulle relazioni all'interno della famiglia e le pazienti spesso mettono in discussione la possibilità di portare avanti una gravidanza; in generale, la patologia ha un forte impatto sulla vita e sulla percezione delle prospettive future dei giovani pazienti [31].

In merito alle possibilità lavorative, nel 2019 un questionario distribuito nel Regno Unito ad un gruppo di pazienti affetti da AIG ha dimostrato scarsa attenzione alla condizione patologica e scarso supporto da parte delle istituzioni scolastiche [32], elemento contrastante con la necessità che la gestione di questi pazienti sia globale, come sottolineato dalle linee guida EULAR/PReS [33].

1.7 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale delle artriti idiopatiche giovanili è molto vasta, poiché l'artrite può essere una manifestazione comune a molte patologie tipiche dell'infanzia; pertanto, è necessario considerare tutte le cause note di artropatia, sia congenita che acquisita. Al fine di escludere ogni altra patologia è fondamentale una valutazione completa del paziente, attraverso diverse tappe: un'anamnesi accurata, l'esame obiettivo, i test di laboratorio e le tecniche di imaging.

L'artrite è un classico elemento di presentazione di molte patologie reumatiche sistemiche infantili, tra le quali il lupus eritematoso sistemico (LES), la dermatomiosite giovanile, le sindromi vasculitiche, e si manifesta in alcuni quadri di granulomatosi, come nel caso della sarcoidosi, o in quadri di epatiti autoimmuni.

Devono essere poi considerate le spondiloartriti sieronegative, un vasto gruppo di patologie che comprende la spondilite anchilosante giovanile, le artriti correlate alle malattie infiammatorie croniche intestinali e l'artrite psoriasica.

Un ulteriore gruppo di patologie date dal coinvolgimento articolare da porre in diagnosi differenziale con le artriti idiopatiche giovanili è dato dalle artriti reattive. Un esempio è la febbre reumatica, tipicamente caratterizzata a livello clinico da dolore e dolenzia articolare, febbre a carattere remittente e poliartrite migrante; dal punto di vista anamnestico in questi casi è necessaria una accurata indagine che potrebbe mettere in evidenza una pregressa faringite batterica da *Streptococco Pyogenes*, o *Streptococco beta emolitico di gruppo A*, dal momento la patogenesi è di tipo autoimmune, legata ad un meccanismo di cross-reattività tra proteine dell'ospite e antigeni batterici.

Le artriti reattive sono inoltre spesso associate a infezioni del tratto enterico, in cui i patogeni maggiormente implicati sono *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Chlamydia*.

Il coinvolgimento articolare si presenta anche in quadri infettivi di varia origine. Vengono infatti inclusi quadri virali, batterici, micotici e da micobatteri. Tra i più frequenti vi sono i quadri ad eziologia virale, sostenuti da alcuni agenti patogeni come il parvovirus B19, Rubella virus, virus Epstein-Barr, HBV, HIV, solitamente con quadri di artrite transitori, e i quadri ad eziologia batterica, o artriti settiche; si tratta di forme ad insorgenza acuta caratterizzate dalla presenza di febbre e segni infiammatori quali rossore, tumefazione e dolore a livello dell'articolazione interessata.

Un caso particolare è rappresentato dalla malattia di Lyme, in cui l'anamnesi e il quadro clinico sono caratteristici, in particolar modo per la presenza del classico rash cutaneo eritematoso e migrante dall'aspetto "a bersaglio".

In ambito ortopedico possono essere incluse la malattia di Legg-Calvé-Perthes in cui si verifica la necrosi avascolare della testa del femore, o il morbo di Osgood-Schlatter (osteocondrosi del tubero tibiale), o ancora quadri determinati dalla presenza di neoplasie benigne a carico del tessuto osseo.

L'artrite idiopatica giovanile nella sua forma sistemica si presenta spesso come una febbre di origine sconosciuta e in questi casi è quindi necessario includere nella diagnosi differenziale anche l'insieme delle malattie autoinfiammatorie.

Altre patologie che possono simulare una artrite idiopatica giovanile sono malattie metaboliche, neoplastiche, in particolare tumori maligni a carico dell'osso come l'osteosarcoma o il sarcoma di Ewing, neuroblastoma, o infine leucemie e linfomi.

In ultimo è importante ricordare condizioni più particolari come fibromialgia e disturbi da conversione [10, 34].

In Tabella 1^[34] viene riassunta la possibile diagnosi differenziale.

Monoarticular arthritis	Polyarticular arthritis	Systemic onset
Acute onset	Seronegative spondyloarthropathy	Infection
Early rheumatic disease	Juvenile psoriatic arthritis	Inflammatory bowel disease
Oligoarticular JIA	Arthritides of inflammatory bowel disease	Connective tissue diseases
Seronegative spondyloarthropathy	Systemic lupus erythematosus	Systemic lupus erythematosus
Arthritis related to infection	Polyarthritis related to infection	Juvenile dermatomyositis
Septic arthritis	Lyme disease	Vasculitis
Reactive arthritis	Reactive arthritis	Castelman's disease
Malignancy	Other	Familial Mediterranean fever
Leukemia	Sarcoidosis	Hyper IgD syndrome
Neuroblastoma	Familial hypertrophic synovitis	
Hemophilia	Mucopolysaccharidoses	
Trauma		
Chronic		
Oligoarticular JIA		
Juvenile ankylosing spondylitis		
Juvenile psoriatic arthritis		
Villonodular synovitis		
Sarcoidosis		

1.8 Diagnosi

Ad oggi non esistono specifici test per eseguire la diagnosi di artrite idiopatica giovanile, la diagnosi perciò è di tipo clinico e rimane una diagnosi di esclusione.

L'anamnesi rappresenta la fase iniziale del processo diagnostico e coinvolge sia il piccolo paziente, sia la famiglia.

Durante l'anamnesi è importante acquisire alcune informazioni fondamentali:

- Il sesso e l'età del paziente;
- L'età al momento dell'esordio;
- Il tipo di esordio dei sintomi;
- Eventuali altre patologie di cui il paziente è affetto;
- Eventuali traumi articolari recenti;
- Eventuali malattie infettive contratte recentemente;
- La descrizione della sintomatologia dolorosa, la sede, l'intensità, la presenza o meno di fattori aggravanti o allevianti il dolore;
- La presenza di sintomi sistemici, soprattutto febbre, ed eventualmente la descrizione dell'andamento temporale.

La comparsa di dolore articolare nel bambino comporterà inoltre alterazioni delle attività quotidiane, andando ad influenzare anche l'umore del paziente: è importante quindi valutare ognuno di questi aspetti, attraverso un'indagine mirata.

Il secondo passo fondamentale è rappresentato sicuramente dall'esame obiettivo clinico. In generale l'esame obiettivo ha lo scopo di andare a valutare eventuali segni della patologia; nel caso specifico dell'artrite idiopatica giovanile sarà necessario eseguire un esame articolare completo per valutare tutte le articolazioni in maniera accurata, soprattutto le sedi a livello delle quali il paziente lamenta dolore. Le articolazioni interessate dalla malattia presenteranno i classici segni infiammatori: dolore, tumefazione, rossore e limitazione funzionale. Il dolore è il sintomo cardine della patologia e deve essere indagato durante l'esame articolare attraverso la mobilizzazione attiva e passiva dell'articolazione.

Come citato prima, la diagnosi è sostanzialmente clinica; ciò nonostante, le indagini di laboratorio e l'imaging sono strumenti fondamentali in questo processo.

Indagini di laboratorio

Le indagini laboratoristiche permettono di evidenziare tutte le alterazioni che indicano la presenza del processo infiammatorio alla base del quadro clinico; fin da subito è necessario eseguire i test per valutare:

- L'emocromo completo, al fine di dimostrare l'aumento dei leucociti, della conta piastrinica e l'anemia microcitica, comunemente associata alle malattie infiammatorie croniche. In particolare, questi parametri risultano alterati nella forma sistemica, in cui l'emoglobina ha solitamente valori bassi, pari a 7-10 g/dl; è importante valutare inoltre i valori di ferritina, tipicamente aumentati. Un aumento superiore a 10000 ng/ml è indice di sindrome da attivazione macrofagica [10]. L'aumento del numero di piastrine giunge a livelli elevati in caso di forme sistemiche severe e coinvolgimento poliarticolare;
- Gli indici di flogosi (VES e PCR). La VES è un indice di attività della malattia all'esordio e durante il follow up dei pazienti affetti da forma sistemica e poliartrite, e inoltre sembra essere molto utile nel monitoraggio dell'efficacia delle terapie;
- Le immunoglobuline sieriche (IgG, IgA, IgM), poiché il loro livello sierico correla con le fasi di attività della malattia;
- I parametri indici di autoreattività: anticorpi anti-nucleo, fattore reumatoide, anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati;
- Il profilo HLA, in particolare la ricerca di HLA-B27 nel sospetto di artrite correlata all'entesite. La sua positività può essere indice di suscettibilità per lo sviluppo di coinvolgimento assiale;
- Gli antigeni nucleari estraibili e i fattori C3 e C4 del complemento, nel sospetto di associazione con quadri di vasculite o connettiviti [34].

Parametri di autoreattività

Gli anticorpi antinucleo sono IgG in grado di riconoscere antigeni nucleari; oggi vengono dosati grazie ad alcune tecniche di laboratorio basate sulla immunofluorescenza. Occorre sottolineare come la positività agli ANA non abbia grande valore diagnostico, mentre assume importanza prognostica per stimare il rischio di sviluppo di uveite [35]. È stato osservato come la prevalenza complessiva degli ANA, in tutte le forme di artrite idiopatica giovanile, sia inferiore al 50%. La positività a questi autoanticorpi è certamente più comune nei piccoli pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile rispetto a soggetti

sani, tuttavia la loro presenza non influisce sulla probabilità che il paziente sviluppi la malattia; inoltre, è comune trovare riscontro di falsi positivi o di positività transitoria agli ANA, a volte secondaria ad infezioni [36, 37].

Un aumento degli ANA è raro nelle forme sistemica ed indifferenziata, mentre risulta molto più frequente nei casi di oligoartrite e poliartrite; compare infatti in circa il 40-85% [10] dei casi. Nel caso dell'oligoartrite e della artrite giovanile psoriasica è stato dimostrato come la loro presenza sia correlata al sesso femminile e alla giovane età [35, 36, 38].

Il fattore reumatoide rappresenta un gruppo di anticorpi appartenenti a diverse classi; è diretto contro la porzione Fc delle IgG. Rappresenta un reperto tipico dell'artrite reumatoide nell'adulto, mentre ha bassa prevalenza (5%) nei casi di artrite idiopatica giovanile; la sua positività, tuttavia, conferisce una peggiore prognosi: i pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare e positività al FR hanno maggiore rischio di sviluppare una malattia a decorso aggressivo ed erosione ossea, rispetto ai soggetti in cui il FR non è presente [35].

Alla positività per il fattore reumatoide si associa spesso quella per gli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati, soprattutto nei pazienti con alplotipi HLA-DR4 e DR1. Inoltre, studi hanno dimostrato che la presenza degli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati nei pazienti con AIG poliarticolare FR+ comporta un maggiore rischio di malattia aggressiva [35, 39].

Tecniche di imaging

Lo sviluppo delle tecniche di imaging ha certamente contribuito ad un miglioramento dell'accuratezza diagnostica. Spesso è necessario ricorrere a più modalità di imaging, a causa dell'eterogeneità delle manifestazioni cliniche della artrite idiopatica giovanile [40]. È importante ricordare che lo scheletro del bambino è ancora in evoluzione e non ha ancora una struttura del tutto definita; per questi motivi occorre tenere in considerazione alcuni fattori: l'ossificazione non è completa, lo spessore della cartilagine è variabile in relazione all'età e, infine, la presenza di epifisi vascolarizzate, visibili mediante alcune metodiche come l'ecografia, e da considerarsi quindi come reperto fisiologico nei bambini [41, 42].

La prima tecnica d'immagine utilizzata è la radiografia convenzionale; si tratta di un esame quasi sempre disponibile, di rapida esecuzione e a basso costo. Il limite di questa indagine diagnostica è rappresentato dalla scarsa sensibilità per le alterazioni articolari in fase precoce della malattia; è in grado, tuttavia, di rilevare segni indiretti di infiammazione e danno articolare, come la tumefazione e l'aumento di densità dei tessuti molli, o l'alterazione del tessuto adiposo. Altri segni visibili in fase più avanzata sono l'osteopatia

periarticolare, la neoapposizione ossea attorno alle articolazioni affette, la riduzione dello spazio articolare e lo sviluppo di erosione e deformità ossee, associate a sublussazioni e anchilosi. La radiografia rappresenta la prima indagine di imaging anche per poter escludere le eziologie traumatiche ed ortopediche [10, 34, 40].

L'ecografia è una metodica di rapida esecuzione, non invasiva, per la quale non è necessaria alcuna sedazione e quindi ben tollerata dal piccolo paziente; ci permette di evidenziare la presenza di sinovite, tendinite, bursite ed entesite, con il vantaggio, non trascurabile, di poter esaminare più articolazioni durante la stessa sessione diagnostica [41, 43, 44].

L'indagine ecografica rimane, ad ogni modo, una metodica operatore-dipendente, richiede un training appropriato e dipende dalle proprietà e dalle caratteristiche della macchina utilizzata. Un ulteriore limite è rappresentato dalla sua scarsa efficacia nell'indagare alcuni siti come lo scheletro assiale [41].

Mediante alcuni studi è stato dimostrato che l'esecuzione dell'esame obiettivo clinico non sempre permette la distinzione tra tumefazione causata da sinovite o tenosinovite [45, 46]; ne deriva che servendosi solamente dell'esame clinico è possibile andare incontro ad una sottostima dell'estensione della sinovite, mentre con l'utilizzo delle indagini ecografiche migliora l'accuratezza nella identificazione dei siti esatti in cui si verifica il processo infiammatorio. La maggiore sensibilità diagnostica permette di prendere decisioni terapeutiche più appropriate e di monitorare in modo più preciso l'efficacia della terapia. L'ecografia è in grado, inoltre, di indagare l'entesite clinicamente silente, la perdita di tessuto cartilagineo in alcuni siti chiave, la quale costituisce un marker precoce di danno articolare, e infine le zone di erosione ossea [41].

La risonanza magnetica è una tecnica diagnostica più sensibile rispetto alla radiografia convenzionale, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, durante le quali vengono ricercate le alterazioni precoci [10].

Oggi la RM costituisce il gold standard per lo studio delle artriti idiopatiche giovanili; è infatti in grado di indagare tutte le articolazioni, ottenendo immagini caratterizzate da un ottimo contrasto tra i tessuti molli e l'osso e rappresenta l'unica indagine per dimostrare la presenza di edema osseo a livello dei segmenti coinvolti, il quale si è dimostrato essere il più importante fattore predittivo di danno erosivo e limitazione funzionale nell'artrite reumatoide [43, 47, 48].

Le alterazioni rilevate attraverso la risonanza magnetica sono le erosioni a carico del tessuto osseo e cartilagineo, la perdita dello spazio articolare e il coinvolgimento dei legamenti [34]. In particolare, è stato dimostrato che le erosioni ossee non sono una conseguenza tardiva della patologia, ma possono essere dimostrate mediante l'esecuzione di una risonanza, precocemente rispetto ad una radiografia convenzionale;

questo aspetto consentirebbe di identificare fin da subito i pazienti che richiedono una terapia più aggressiva.

La RM permette inoltre di valutare anche gli aspetti microscopici, ovvero la composizione molecolare della matrice cartilaginea e sulla integrità delle fibre collagene.

È la metodica di imaging che dimostra con maggiore sensibilità la presenza di sinovite; inoltre, così come l'ecografia, la risonanza magnetica permette di evidenziare la sinovite subclinica. La sinovite può essere quindi quantificata, divenendo un parametro molto utile per il monitoraggio del decorso della malattia.

Questa tecnica presenta, tuttavia, alcune limitazioni: non sempre è disponibile, ha costi elevati e tempi di esame più lunghi; durante l'esecuzione dell'esame è necessario restare immobili, e di conseguenza richiede l'anestesia generale nei pazienti più piccoli [43].

1.9 Gestione e terapia

A causa delle importanti complicanze e del decorso della patologia che spesso si protrae in fase acuta anche durante l'età adulta, è fondamentale che la gestione del paziente sia quanto più possibile completa e multidimensionale; il trattamento per questi pazienti comprende una terapia di tipo farmacologico mediante farmaci antinfiammatori e immunomodulatori, fisioterapico, se necessario anche chirurgico, occupazionale, in aggiunta al supporto nutrizionale. È fondamentale che la cura sia intesa in senso globale, prendendo sempre in considerazione le varie necessità del bambino e, in seguito, dell'adolescente; per questo motivo spesso occorre completare l'insieme dei trattamenti con un supporto psicologico adeguato [1].

La terapia ha sicuramente come obiettivi principali il controllo completo della malattia e quindi la sua remissione, e la prevenzione delle complicanze a lungo termine, sia determinate dalla patologia stessa, sia di quelle legate alla terapia, al fine di ottenere un normale processo di crescita e sviluppo nei piccoli pazienti. Più in generale, si può affermare che il fine ultimo del trattamento corrisponda a mantenere quanto più possibile l'integrità fisica e psicologica dei pazienti.

Ciascuno di loro necessita inoltre di un piano terapeutico specifico, basato su diversi aspetti:

- Il sottotipo di artrite;
- La severità della malattia;
- La risposta al trattamento;
- La presenza di indicatori di cattiva prognosi;
- Le eventuali patologie associate;
- La compliance e il supporto da parte della famiglia del paziente.

Oltre a questi fattori, occorre tenere conto dell'estrema variabilità del decorso della malattia; in alcuni casi le fasi attive possono progressivamente ridursi, in altri invece si presenta un quadro senza periodi di remissione, associato ad un maggiore rischio di comparsa di danno distruttivo a livello articolare e quindi di disabilità permanente. Al momento dell'esordio, tuttavia, lo sviluppo di danno articolare irreversibile costituisce una variabile scarsamente valutabile: ne deriva che lo schema terapeutico spesso non ha possibilità di essere semplice fin da subito, ma necessiterà di diversi adattamenti [1, 10, 40].

Nel corso degli anni la terapia e la gestione del paziente affetto da artrite idiopatica giovanile hanno subito importanti cambiamenti, soprattutto grazie all'introduzione di nuovi farmaci, tra i quali i biologici, e di nuove strategie terapeutiche. Questo importante progresso ha permesso un miglioramento degli outcome a lungo termine, permettendo di ottenere fasi di remissione e di livello minimo di attività della malattia.

Fino al 1990 la terapia prevedeva uno schema "a piramide", utilizzando inizialmente i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i corticosteroidi, per passare poi gradualmente ad altre terapie più specifiche [49]. Diversi studi [50, 51] hanno tuttavia dimostrato come molti dati riguardanti il decorso e l'outcome delle artriti idiopatiche giovanili non fossero corretti, grazie soprattutto all'utilizzo di nuove tecniche di imaging e alle nuove conoscenze riguardo la patogenesi del danno articolare. È stato infatti dimostrato che il danno articolare non si presenta durante le fasi avanzate della patologia, ma compare precocemente, entro 2 anni dall'esordio nel caso dell'artrite sistemica, ed entro 5 anni nel caso di oligoartrite; il danno precoce a livello della cartilagine potrebbe inoltre essere evidenziato grazie all'utilizzo della risonanza magnetica.

In aggiunta, gli studi hanno dimostrato come la malattia non vada incontro a risoluzione spontanea: in circa il 50-70% dei pazienti affetti da artrite sistemica e da poliartrite e nel 40-50% dei pazienti affetti da oligoartrite la fase attiva della malattia si protrae nell'età adulta. I pazienti spesso sono destinati allo sviluppo delle complicanze già citate prima, le quali contribuiscono ad aggravare il quadro clinico e rappresentano un'importante causa di disabilità e, nei casi più gravi ed acuti, sono responsabili di un aumento dei tassi di mortalità, soprattutto in caso di artrite sistemica [49].

Per la gestione del trattamento, nel 2019 sono state pubblicate le nuove raccomandazioni da parte dell'American College of Rheumatology (ACR). Sebbene la classificazione clinica principale sia quella proposta dalla ILAR, le linee guida sono state sviluppate a partire da una classificazione differente, al fine di ottenere dei sottotipi più vasti di artrite idiopatica giovanile, utilizzando quindi un approccio simile a quello alla base dello sviluppo delle linee guida del 2011. Le classi di trattamento individuate sono quindi la poliartrite, la sacroileite e l'entesite [52]; vengono riportate in Tabella 2 le definizioni.

Tabella 2^[52]

Term	Definition
Polyarthritis population	Children with JIA and non-systemic polyarthritis (≥ 5 joints ever involved); may include children from ILAR JIA categories of polyarticular (rheumatoid factor positive or negative), extended oligoarticular, enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis.
Risk factors	One or more of the following: positive rheumatoid factor, positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, joint damage.
Moderate/high disease activity	Clinical Juvenile Disease Activity Score based on the cJADAS-10 >2.5 .
Low disease activity	Clinical JADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint.
Sacroiliitis population	Patients with active sacroiliitis who will most likely be classified within the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but may include patients patients in any of the ILAR JIA categories.
Active sacroiliitis	Prior or current magnetic resonance imaging findings consistent with sacroiliitis along with clinical examination findings consistent with sacroiliitis (e.g., pain with direct palpation of the sacroiliac joints) and/or patient-reported symptoms of inflammatory back pain.
Enthesitis population	Patients with enthesitis (inflammation at tendon-to-bone insertion sites) who will most likely be from the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but include patients from any of the ILAR JIA categories.
Active enthesitis	Tenderness and/or swelling of the entheses determined to require medical treatment per the treatment provider.

Terapia farmacologica

FANS - Farmaci antinfiammatori non steroidei

I FANS sono stati alla base del trattamento per molti anni; sono farmaci impiegati in tutti i sottotipi di artrite idiopatica giovanile, nella fase iniziale della malattia, e costituiscono una terapia sintomatica che ha un effetto sul dolore provocato dall'infiammazione a livello articolare. Essendo farmaci sintomatici, antipiretici e antinfiammatori, non permettono di ottenere la remissione delle fasi acute della malattia. Vengono quindi utilizzati per il controllo della sintomatologia dolorosa, della rigidità e della febbre nei casi di artrite idiopatica giovanile sistemica [49].

Con il passare degli anni l'uso di questa categoria di farmaci si è ridotto progressivamente, lasciando maggiore spazio alle terapie più specifiche e più aggressive, ovvero i farmaci biologici; i FANS approvati per l'uso pediatrico sono pochi e corrispondono a Naprossene, Ibuprofene e Indometacina [1]. Tra questi i più utilizzati sono il Naprossene e l'Ibuprofene, mentre l'Aspirina, pur essendo efficace ed economica, è poco utilizzata per via degli importanti effetti collaterali, soprattutto l'insufficienza epatica e la sindrome di Reye [49].

In generale si tratta farmaci ben tollerati, gli effetti collaterali risultano essere infatti meno frequenti rispetto a quanto avviene nei soggetti adulti: i disturbi gastrointestinali, tipici effetti indesiderati nell'età adulta, sono rari nei bambini [1]; tra i più frequenti si riportano la gastrite e la duodenite [49, 53].

Un ulteriore effetto collaterale è dato dallo sviluppo di pseudoporfiria, più comunemente associato all'assunzione di Naprossene. È possibile, inoltre, la comparsa di disturbi di carattere neurologico come cefalea e disorientamento; lo sviluppo di necrosi papillare o alterazioni della funzione del tubulo a livello renale sono rari, ma il rischio di coinvolgimento renale aumenta in caso di assunzione di più di un FANS [49].

Iniezioni intra-articolari di corticosteroidi

Le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi sono una strategia terapeutica molto efficace; vengono utilizzate in caso di oligoartrite attiva e nei casi in cui è coinvolto un minor numero di articolazioni. Questa tipologia di somministrazione viene anche sfruttata in altre forme di artrite idiopatica giovanile, in cui il coinvolgimento infiammatorio a carico di alcune articolazioni persiste nonostante le terapie sistemiche; inoltre, possono essere utilizzate come "terapia ponte" nei quadri di poliartrite, in attesa che le terapie farmacologiche più avanzate diano i loro effetti [54].

Alcuni studi hanno dimostrato che circa il 70% dei pazienti affetti da oligoartrite non presenta riattivazioni della malattia a livello dell'articolazione trattata per almeno un anno, mentre questo lasso di tempo è pari a più di due anni per il 40% dei pazienti [49].

Il corticosteroide più spesso utilizzato è il triamcinolone esacetone, preferito a causa della lunga durata d'azione; grazie a diversi studi è stata dimostrata un'efficacia superiore rispetto al triamcinolone acetone [55, 56]. Inoltre, con l'utilizzo di metodiche di imaging come la radiografia tradizionale e la risonanza magnetica, è stata dimostrata una importante riduzione del volume sinoviale in seguito all'iniezione di corticosteroide, senza la comparsa di effetti dannosi e distruttivi a carico del tessuto cartilagineo [57].

Le iniezioni intra-articolari sono somministrate solitamente nella fase iniziale o durante il decorso della patologia e possono essere un valido sostituto dei farmaci antinfiammatori non steroidei nei casi di oligoartrite e monoartrite.

I vantaggi principali delle iniezioni topiche di corticosteroidi sono sicuramente il rapido effetto sui sintomi e la loro capacità di agire sul processo che determina la comparsa di gravi deformità, sviluppate a causa delle contratture protratte nel tempo.

I corticosteroidi intra-articolari non sono farmaci curativi, tuttavia, hanno una importante azione a lungo termine, la quale permette un buon controllo della sintomatologia dolorosa derivante dal processo infiammatorio, evitando in determinati casi l'assunzione di terapie sistemiche [1, 49].

La terapia infiltrativa presenta scarsi effetti collaterali, nella maggior parte dei casi dati dallo sviluppo di atrofia del tessuto sottocutaneo nelle zone periarticolari; occasionalmente si possono ritrovare calcificazioni asintomatiche. In ultimo, occorre ricordare la necessità di sedare i pazienti, nel caso in cui questi siano bambini di pochi anni di età, o necessitino di iniezioni articolari multiple durante la stessa seduta [49].

Terapia steroidea sistemica

Nel caso in cui la malattia non sia ben controllata dai presidi terapeutici precedentemente citati e da un programma di terapia fisica riabilitativa, i pazienti possono essere candidati alla somministrazione di terapie maggiormente aggressive [1].

In passato i corticosteroidi sistemici sono stati, insieme ai FANS, la principale terapia dell'artrite idiopatica giovanile. Con il passare degli anni, a causa degli importanti e numerosi effetti collaterali, l'utilizzo di questi farmaci è stato progressivamente ridotto. Inoltre, i corticosteroidi non sono farmaci modificanti la patologia, rientrando quindi nella terapia di tipo sintomatico.

Le principali indicazioni alla somministrazione di steroidi sistemici sono la febbre severa, la presenza di sierositi e la comparsa di sindrome da attivazione macrofagica, trovando quindi forte indicazione nella terapia dell'artrite sistemica; in tutte le altre categorie di artrite idiopatica giovanile, i corticosteroidi sistemici dovrebbero essere somministrati in modo molto selettivo, prestando particolare attenzione ai possibili effetti indesiderati. È infatti possibile che la somministrazione di questi farmaci possa provocare un ritardo della crescita, fino all'arresto di quest'ultima, vanificando i benefici ottenuti grazie alla terapia.

Dosi alte e moderate dovrebbero perciò essere riservate ai pazienti affetti da artrite sistemica, in cui la somministrazione dei FANS non ha portato al controllo della malattia. In casi di poliartrite grave, il prednisone sistemico potrebbe essere somministrato a bassa dose, allo scopo di controllare e ridurre il dolore e la rigidità, in particolar modo se la malattia non è responsiva agli altri trattamenti, oppure nel caso in cui sia stato somministrato un farmaco di seconda linea, in attesa dell'effetto terapeutico [1, 49].

DMARDs - Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

I DMARDs sono farmaci antireumatici modificanti la malattia e corrispondono ad una classe di molecole in grado di agire sul processo infiammatorio alla base della patologia. Alcuni dei farmaci appartenenti a questo gruppo vengono impiegati nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile. Questi corrispondono a metotrexato, sulfasalazina e leflunomide.

Metotrexato

Il metotrexato viene utilizzato nella terapia dell'artrite idiopatica giovanile come farmaco di prima linea nel trattamento dell'oligoartrite persistente nonostante la somministrazione di FANS e iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, e della poliartrite; inoltre, può essere utilizzato nell'artrite sistemica con coinvolgimento articolare predominante rispetto alla sintomatologia sistemica. Le raccomandazioni per l'utilizzo del metotrexato sono state elaborate nel 2018, da parte di un pannello di esperti (MARAJIA, Ferrara et al. 2018) [58]. Il farmaco è un analogo dell'acido folico; la sua struttura biochimica gli permette di agire come antagonista e quindi inibitore di vari enzimi appartenenti al ciclo dei folati. Grazie a queste proprietà, il metotrexato esplica azioni di tipo antinfiammatorio e immunomodulatorio, e permette quindi il controllo della sintomatologia fino ad indurre la remissione delle fasi attive della malattia in alcuni casi.

La sua efficacia è dimostrata nel 1992, attraverso uno studio controllo, alla dose di 10 mg/m² [59]. I pazienti che rispondono al trattamento con il MTX corrispondono infatti al 65-90%, ottenendo quindi un importante miglioramento della qualità della vita [58].

L'azione modificante la malattia è stata dimostrata dal rallentamento della progressione del danno radiologico, attraverso due studi [60, 61], i quali includevano tuttavia un ridotto numero di pazienti [58].

Oltre alla sua efficacia, occorre sottolineare che il metotrexato ha un buon profilo di sicurezza: gli effetti tossici sono infatti generalmente scarsi; nonostante ciò, sono state riscontrate difficoltà nell'assunzione del farmaco in più della metà dei bambini [58, 62]. Gli effetti collaterali più comuni sono la nausea e il vomito, mentre nel 10-20% dei casi si possono riscontrare alterazioni dei valori di transaminasi, sebbene i livelli rientrino nei valori normali dopo una o due settimane dall'interruzione del trattamento. Altri effetti indesiderati sono la comparsa di ulcere orali e rash, diarrea, leucopenia e

ipogammaglobulinemia (con un maggior rischio di contrarre infezioni), la fotosensibilità e infine l'alopecia, con risoluzione al termine della terapia [63].

La dose raccomandata corrisponde a 10-15 mg/m² settimanali e l'aumento della dose oltre questi valori non ha dimostrato alcun beneficio [58]; il valore di 15 mg/m² settimanali corrisponde infatti alla dose efficace massima, stabilita grazie ad uno studio randomizzato multicentrico; solitamente l'effetto terapeutico si dimostra con una latenza di circa 6-12 settimane dalla somministrazione [1].

Il metotrexato può essere somministrato per via orale, a stomaco vuoto al fine di non comprometterne la biodisponibilità, o parenterale alla dose di 10 mg/m², mentre per dosi più alte si preferisce l'iniezione sottocutanea o intramuscolare, poiché alla dose di 15 mg/m² si riduce la biodisponibilità per via orale [49, 58]. I pazienti possono inoltre interrompere il trattamento dopo un periodo di remissione stabile pari a 6 mesi [58].

È stata dimostrata la necessità di aggiungere al metotrexato un supplemento di acido folico, per prevenire gli effetti tossici del farmaco, in particolare l'epatotossicità, le alterazioni metaboliche e muco-cutanee, dovute alla deplezione di folati.

La somministrazione di acido folico, o di acido folinico, è in grado di controbilanciare gli effetti tossici del metotrexato perché coinvolti in vie metaboliche indipendenti dalla diidrofolato reduttasi [58, 64].

Il supplemento di acido folico è molto efficace nella riduzione degli effetti avversi a livello epatico; inoltre, non esiste una differenza, in termini di beneficio, tra l'acido folinico e l'acido folico, anche se il costo inferiore di quest'ultimo ne favorisce l'uso [54, 65].

La dose di acido folico raccomandata corrisponde ad un terzo di quella di MTX e dovrebbe essere somministrato 24 ore dopo l'assunzione del metotrexato; in uno studio controllo in doppio cieco è stato dimostrato che una dose pari a 1-5 mg di acido folico è sufficiente per ridurre in maniera significativa gli effetti collaterali, rendendo tuttavia necessario un lieve aumento della dose di MTX, al fine di preservare l'azione antinfiammatoria del farmaco [66].

Sulfasalazina

La sulfasalazina è un farmaco che deriva dall'associazione di acido salicilico e sulfapiridina, con azione antinfiammatoria e batteriostatica. Alcune teorie riguardo l'azione del farmaco riguardano l'inibizione della crescita batterica, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine e dei leucotrieni, il blocco degli enzimi proteolitici [67].

Rispetto ai farmaci citati precedentemente, la sulfasalazina è utilizzata in misura minore nel trattamento delle artriti idiopatiche giovanili; alcuni confronti indiretti con il metotrexato [68, 69] hanno dimostrato la maggiore tollerabilità ed efficacia del MTX, soprattutto nei pazienti non affetti da artrite correlata all'entesite, per i quali la sulfasalazina è raccomandata [52], e nei quali sembra avere maggiore azione terapeutica a livello delle articolazioni periferiche rispetto al settore assiale [67].

Uno studio randomizzato in doppio cieco effettuato su 69 pazienti ha dimostrato l'efficacia della sulfasalazina sulla riduzione del numero di articolazioni con malattia attiva e dei reagenti di fase acuta [70].

Gli effetti collaterali sono piuttosto frequenti, comprendono rash, sintomi gastrointestinali e leucopenia e in circa un terzo dei casi costringono i pazienti ad interrompere il trattamento. Gli effetti indesiderati sembrano inoltre essere più gravi nei pazienti affetti da artrite sistemica [49, 71].

Leflunomide

La leflunomide sembra avere efficacia e profilo di sicurezza simili a quelli del metotrexato, costituendo quindi una potenziale valida alternativa per tutti i soggetti intolleranti alla terapia con MTX. Occorre evidenziare, tuttavia, sia l'azione teratogena del farmaco, sia la sua lunga emivita [72].

Farmaci biologici

Laddove il trattamento con FANS, corticosteroidi e DMARDs non abbia dato gli effetti desiderati, si rende necessaria la somministrazione di farmaci biologici.

La possibilità di comprendere in modo più dettagliato la patogenesi e i meccanismi immunologici alla base della malattia, ha permesso di sviluppare nuovi farmaci diretti contro determinati target. I principali "bersagli" delle terapie biologiche sono rappresentati dalle citochine proinfiammatorie TNF α e IL1, responsabili della gran parte delle manifestazioni cliniche [73].

L'utilizzo dei farmaci biologici ha permesso di ottenere la remissione della patologia sempre più frequentemente, migliorando l'outcome, soprattutto a lungo termine, e la prognosi delle artriti idiopatiche giovanili, e apportando un significativo incremento della qualità della vita dei pazienti.

Nella Tabella 3 si riportano le caratteristiche dei principali farmaci biologici utilizzati nella terapia.

Tabella 3^[9]

Drug	Molecule	Target	Dosage	Route	Half life
Etanercept	TNFRII/FcIgG1	TNF α / β	0.8 mg/kg/week 0.4 mg/kg twice weekly Max: 50 mg	Subcutaneous	102 \pm 30 h
Adalimumab	mAb anti-TNF α	TNF α	24 mg/m ² q2 weeks Max: 40 mg	Subcutaneous	10 - 20 days
Infliximab	mAb anti-TNF α	TNF α	6-10 mg/kg q2 weeks - 2 months	Intravenous	200 h

Drug	Molecole	Target	Dosage	Route	Half life
Abatacept	CTLA4-Ig	CD80/86	10 mg/kg week 0,2,4 then q4 weeks	Intravenous Subcutaneous	13.1 - 14.3 days
Tocilizumab	mAb anti-IL6R	IL6	Poly JIA >2 yrs, <30 kg 10 mg/kg q4 weeks Poly JIA >2 yrs, >30 kg 8 mg/kg q4 weeks sJIA >2 yrs, <30 kg 12 mg/kg q2 weeks >2 yrs, >30 kg 8 mg/kg q2 weeks	Intravenous	8 - 14 days
Anakinra	IL1Ra	IL1 α/β	1-4 mg/kg/day	Subcutaneous	4 - 6 h
Canakinumab	mAb anti-IL1	IL1 β	≥ 2 years: 4 mg/kg/dose q4 weeks Max: 300 mg	Subcutaneous	23 - 26 days
Rituximab	mAb anti CD20	B cells	375 - 500 mg/m ² q week x 2 doses up to 1 g adult dose	Intravenous	30 - 400 h

Farmaci anti-TNF α

Etanercept è una proteina di fusione umana data dall'unione del recettore p75 del TNF α e della porzione Fc della immunoglobulina IgG1, in grado di legarsi al TNF α e al TNF β . Il legame impedisce quindi sia l'interazione con i recettori sulla superficie cellulare, sia la risposta infiammatoria che ne deriva.

Il farmaco è indicato per i pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare che dimostrano una risposta insufficiente, o una intolleranza, al metotrexato; gli effetti terapeutici si manifestano due o tre settimane dopo l'inizio della terapia [74].

La dose di etanercept è pari a 0,8 mg/kg settimanali, oppure 0,4 mg/kg due volte a settimana; la dose massima corrisponde a 50 mg. Il farmaco viene somministrato attraverso la via sottocutanea.

Il principale effetto collaterale riscontrato è la reazione cutanea locale in seguito all'iniezione, mentre sono sempre meno frequenti le infezioni delle alte vie respiratorie [6].

Adalimumab è un anticorpo IgG1 monoclonale umano diretto contro TNF α , in grado di agire sulla molecola target sia quando questa è in forma solubile, sia quando è legato alla membrana.

Il farmaco è stato approvato nel 2008 per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, nei bambini con età pari o superiore a 4 anni, grazie ad uno studio randomizzato e in doppio cieco, il quale ha dimostrato il buon livello di efficacia e la capacità di ridurre le riacutizzazioni della malattia [75].

Adalimumab viene spesso utilizzato in combinazione con il metotrexato nei pazienti di età pari o maggiore a 2 anni con risposta inadeguata ad uno o più farmaci appartenenti alla categoria dei DMARDs [73].

Una possibile complicanza del trattamento è data dalla comparsa di anticorpi anti-adalimumab, considerati un marker precoce di scarsa risposta clinica alla terapia [76].

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (umano-murino) diretto contro TNF α , sia in forma solubile, sia legato alla membrana.

Il farmaco è particolarmente efficace nel trattamento della artrite idiopatica giovanile poliarticolare, dimostrando un importante miglioramento della sintomatologia in circa due settimane dall'assunzione [77].

Al contrario degli altri due farmaci appartenenti a questo gruppo, infliximab viene somministrato per via endovenosa; gli effetti avversi maggiormente riscontrati sono le reazioni dovute all'infusione e la comparsa di anticorpi anti-nucleo e anticorpi anti-chimerici, ed è molto probabile che siano legati a somministrazione del farmaco a dosaggio basso (3 mg/kg) [77]. In particolare gli anticorpi anti-chimerici sembrano essere responsabili della maggiore clearance del farmaco, e di conseguenza di una riduzione dell'efficacia terapeutica, in aggiunta ad un maggior rischio di sviluppo di reazioni all'infusione. La somministrazione associata di metotrexato può prevenire la comparsa degli effetti indesiderati, migliorando l'effetto terapeutico di infliximab [73].

Abatacept

Abatacept è una proteina di fusione ricombinante, data dall'unione della porzione extracellulare dell'antigene dei linfociti T citotossici 4 e della porzione Fc delle IgG umane. Il target del farmaco corrisponde a due molecole, CD80 e CD86, espresse sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene; Abatacept è quindi in grado di interferire con i segnali di attivazione dei linfociti T da parte delle cellule presentanti l'antigene.

Il farmaco viene utilizzato nel trattamento delle forme poliarticolari, o nel caso in cui i pazienti non rispondano ad altre terapie biologiche [6].

Tocilizumab

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina IL6; la molecola ha azione agonista, andando a competere per il legame con il recettore sia in forma solubile che legata alla membrana, in modo tale da impedire la segnalazione cellulare.

Tocilizumab è stato approvato per pazienti di età superiore a 2 anni con artrite sistemica persistente; il farmaco viene somministrato per via endovenosa ogni 2 settimane, mentre

la somministrazione endovenosa ogni 4 settimane ha dimostrato efficacia nel trattamento dei pazienti affetti da AIG poliarticolare con risposta inadeguata o intolleranza nei confronti del metotrexato [73].

Farmaci diretti contro IL1

Anakinra è un antagonista del recettore dell'interleuchina 1, in grado di legare il recettore di IL1 presente sulla membrana cellulare. L'azione antagonista impedisce il legame tra recettore e ligando, causando quindi il blocco della segnalazione pro-infiammatoria mediata sia da IL1 α che IL1 β .

Il farmaco è particolarmente efficace nell'artrite sistemica giovanile; inoltre, ha dimostrato buoni effetti terapeutici anche nella artrite idiopatica giovanile poliarticolare, soprattutto in caso di forme ad esordio sistemico [49].

Anakinra richiede una somministrazione a cadenza giornaliera, per via sottocutanea.

Gli effetti collaterali più comuni sono le reazioni nel sito di iniezione; altri potenziali effetti avversi sono dati da infezioni, neutropenia, nausea, diarrea, sintomatologia simil-influenzale, la comparsa di anticorpi anti-anakinra [54].

Canakinumab è un anticorpo monoclonale umano anti-IL1 β . Il farmaco viene somministrato attraverso la via sottocutanea, ma, a differenza di anakinra, ha una lunga emivita che permette l'assunzione della terapia ogni 4 settimane.

Canakinumab è stato approvato per il trattamento dell'artrite sistemica nei bambini di età pari o superiore a 2 anni [73, 78].

Rituximab

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico (umano-murino) diretto contro le molecole CD20 presenti a livello dei linfociti B o pre-B.

Il farmaco ha un'azione citotossica anticorpo-dipendente e complemento-dipendente e porta quindi alla riduzione dei linfociti B circolanti mediante un meccanismo di apoptosi.

L'anticorpo monoclonale anti-CD20 è stato approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto, mentre ad oggi esistono solo alcuni report a supporto della sua efficacia nel trattamento delle artriti idiopatiche giovanili [79].

L'insieme degli interventi terapeutici protratti nel tempo, richiede che il paziente sia seguito mediante un attento percorso di follow up, necessario a monitorare l'aderenza alle terapie, l'attività della malattia, l'andamento della sintomatologia e la comparsa di successive complicanze o riesacerbazioni.

Come già anticipato, si può affermare che la strutturazione del follow up è individuale e dipende sia dal sottotipo di AIG, sia dal paziente; occorre infatti ricordare che il decorso della patologia può variare da soggetto a soggetto, esponendo alcuni pazienti ad un andamento più aggressivo, spesso non prevedibile al momento della diagnosi.

Misure di outcome - JADAS

La gestione ottimale del paziente affetto da AIG ha l'obiettivo di ridurre la sintomatologia e prevenire la comparsa di complicanze irreversibili: il monitoraggio del decorso della patologia e dello stato di salute del giovane paziente assume perciò un ruolo fondamentale e ne deriva il bisogno di utilizzare strumenti approvati e validati di misurazione dell'outcome.

Dal momento che l'AIG comprende un insieme di fenotipi eterogenei fra di loro, è improbabile che un singolo parametro sia un efficace strumento di misurazione dello stato di attività della malattia. Risultano essere più adeguati gli score multiparametrici e tra questi il principale è il Juvenile Arthritis Disease Activity Score, o JADAS.

Il JADAS è stato sviluppato nel 2009 da Consolaro et al. per la Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) ^[80]; viene utilizzato per la valutazione del stato di attività della malattia e comprende quattro parametri, dati da:

- Valutazione globale da parte del medico su una scala visuo-analogica (VAS) da 0 a 10, dove 0 = assenza di attività e 10 = massima attività;
- Valutazione dello stato di benessere del paziente o dei genitori misurata con una scala VAS da 0 a 10, dove 0 = molto buono e 10 = molto scarso;
- Conta delle articolazioni attive;
- VES (velocità di eritrosedimentazione), i cui valori sono stati normalizzati su una scala da 0 a 10.

I quattro parametri utilizzati sono stati selezionati a partire da un set di 6 variabili stabilito dalla ACR che prende il nome di ACR Pediatric (Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70); oltre a comprendere i parametri JADAS, l'ACR Pediatric include anche la capacità funzionale e la conta delle articolazioni con limitazione funzionale.

Sono state prodotte tre versioni dello score, ovvero JADAS10, JADAS27 e JADAS71, le quali differiscono sulla base della conta delle articolazioni. Il JADAS 10 si basa sulla conta di tutte le articolazioni coinvolte, indipendentemente dal tipo, fino ad un massimo di dieci; superato il numero massimo, ciascuna articolazione aggiunta corrisponde a dieci punti nello score totale. Il JADAS27 comprende solo alcune articolazioni (tratto cervicale, gomiti, polsi, dalla prima alla terza metacarpofalangea, interfalangee prossimali, coxo-femorali, ginocchia e caviglia).

Il JADAS viene calcolato mediante la somma dei punteggi associati alle quattro componenti: il punteggio varia da 0 a 40 per il JADAS10, da 0 a 57 per il JADAS27 e da 0-101 per il JADAS71 [80].

È stata proposta una versione clinica dello score, da McErlane et al., la quale comprende solo tre dei quattro elementi con l'esclusione della VES; lo score clinico è stato definito cJADAS e ha dimostrato buona correlazione con il JADAS originale [81].

Il sistema JADAS rappresenta uno strumento simile agli score utilizzati nel soggetto adulto affetto da artrite reumatoide, ovvero il Disease Activity Score (DAS e DAS28), il Simplified Disease Activity Index (SDAI) e il Clinical Disease Activity Index (CDAI). In proposito, il JADAS è stato confrontato con DAS28 e CDAI e ha presentato un maggiore grado di correlazione con l'attività dell'AIG, dimostrandosi un valido strumento per la valutazione dell'attività della malattia nei pazienti affetti dalla malattia [80].

Inoltre, gli score multiparametrici e il JADAS in particolare, sono idonei al controllo del decorso della patologia nel tempo; nello specifico, è possibile individuare vari livelli: inattività della malattia, bassa, moderata ed elevata attività [82].

In tabella vengono riportati i cut-off degli stati di attività della malattia, sia nella versione originale che nella versione clinica del JADAS.

Tabella 4[82]

	JADAS10/71	JADAS27	cJADAS10
Oligoarthritis			
Inactive disease	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Low disease activity	1.1 - 2	1.1 - 2	1.1 - 1.5
Moderate disease activity	2.1 - 4.2	2.1 - 4.2	1.51 - 4
High disease activity	> 4.2	> 4.2	> 4
Polyarthritis			
Inactive disease	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Low disease activity	1.1 - 3.8	1.1 - 3.8	1.1 - 2.5
Moderate disease activity	3.9 - 10.5	3.9 - 8.5	2.51 - 8.5
High disease activity	> 10.5	> 8.5	> 8.5

Altrettanto importante è la definizione di malattia inattiva, remissione e attività minima. Nel 2004, Wallace et al. hanno sviluppato i criteri per definire la remissione di malattia in caso di AIG [83].

La malattia può essere definita inattiva quando il paziente non presenta articolazioni con malattia in stato di attività, manifestazioni sistemiche dovute all'AIG, uveite attiva, mentre i reagenti di fase acuta sono normali e la valutazione globale indica l'assenza di malattia attiva. Quando questi criteri vengono soddisfatti per almeno 6 mesi consecutivi mentre il paziente assume le terapie antireumatiche, il paziente viene definito in remissione clinica con trattamento; se i criteri sono soddisfatti per almeno 12 mesi consecutivi dopo

l'interruzione di tutte le terapie antireumatiche, il paziente viene classificato come in remissione clinica senza trattamento ^[83].

In merito alla valutazione di risposta al trattamento, nel 2014 Horneff e Becker hanno dato una definizione di miglioramento basata sul JADAS10; i cut-off variano a seconda del livello di attività della malattia e il miglioramento è ritenuto significativo per variazioni assolute del JADAS10 pari a 4 se il livello di attività è basso, 10 se moderato e 17 se elevato (in percentuale rispettivamente 41%, 53% e 57%) ^[84]. Inoltre l'utilizzo del JADAS10 ha dimostrato risultati migliori di quelli ottenuti con il sistema ACR Pediatrics del 1997 ^[84].

In conclusione, il JADAS ha dimostrato di essere un ottimo strumento per il monitoraggio dell'artrite idiopatica giovanile; lo score è stato validato per la valutazione dello stato di attività e per l'efficacia dei trattamenti in ambito pediatrico: al fine di facilitare la gestione dei pazienti adolescenti affetti da AIG durante e in seguito al periodo di transizione, sarebbe necessario adattare gli score pediatrici all'utilizzo nell'ambito delle cure dell'adulto ed esaminare le loro correlazioni.

2. La transizione

2.1 Che cosa si intende per transizione?

Tutte le patologie croniche con esordio in età infantile e decorso che si protrae nell'età adulta necessitano di particolare cura e attenzione, soprattutto nel periodo di passaggio che corrisponde all'adolescenza. Le artriti idiopatiche giovanili non fanno eccezione; come già sottolineato in precedenza, rappresentano la patologia reumatica cronica più comune in età infantile e adolescenziale nei paesi occidentali; sono associate alla frequente comparsa di complicanze e fasi di riacutizzazione in caso di mancata remissione della patologia. Entrambi questi fattori comportano la necessità di assumere le terapie antinfiammatorie o immunomodulatorie per lungo tempo e di seguire un accurato programma di follow up a lungo termine, al fine di identificare precocemente e perciò prevenire le potenziali sequele che condizionano in maniera importante la vita del paziente.

La fase di passaggio che ha inizio al termine dell'età infantile costituisce un elemento di particolare interesse per la gestione del paziente: durante l'infanzia è il pediatra a prendersi cura del bambino affetto da patologia cronica, mentre, una volta divenuto adulto, il paziente sarà seguito dal medico specialista; occorre sottolineare, però, l'esigenza che questo non corrisponda semplicemente al trasferimento della cartella clinica e delle informazioni clinico-terapeutiche ad un altro professionista sanitario, ma si accompagni ad un cambiamento del rapporto tra medico e paziente che diviene più "diretto"; passa infatti in secondo piano la figura dei genitori, fondamentale durante l'età infantile, e diventa necessaria l'assunzione di responsabilità e consapevolezza da parte del giovane paziente per gestire autonomamente la malattia, le terapie e le visite mediche. La Society for Adolescent Health and Medicine (SAHM) indica questo periodo di trasferimento con il termine di transizione e la definisce come una fase di passaggio deliberata e programmata, che coinvolge il paziente adolescente affetto da una patologia cronica e lo accompagna dalle cure in ambito pediatrico verso la cura dell'adulto [85]. Il periodo di transizione non rappresenta, perciò, una divisione netta tra le due fasi della vita del soggetto, ma descrive un continuum, attraverso il quale il paziente viene progressivamente accompagnato e inserito in un nuovo contesto terapeutico, al fine di assicurare il buon controllo della patologia e il miglioramento della qualità della vita. Questo complicato momento di distacco dalle cure pediatriche richiede attenzione e impegno da parte del sistema sanitario, il quale dovrebbe mettere in atto tutte le misure necessarie per garantire una transizione efficace dei pazienti: è fondamentale la presenza sia di personale adeguatamente formato per creare un team multidisciplinare in grado di comprendere e gestire il paziente adolescente e la patologia, sia di risorse, economiche e

non, come ad esempio un adeguato periodo di tempo dedicato al paziente nel contesto della transizione.

Nella pratica clinica la Transitional Care viene esplicitata mediante un processo terapeutico ben strutturato e organizzato, per il quale è essenziale un buon livello di coordinazione e di comunicazione tra i professionisti sanitari dell'ambito pediatrico e delle cure dell'adulto. In questo contesto si aggiunge, inoltre, un processo di educazione del paziente, attraverso il quale il soggetto dovrebbe idealmente acquisire le conoscenze necessarie al fine di poter gestire autonomamente la propria patologia e le numerose conseguenze che quest'ultima comporta. La carenza di risorse e la scarsa coordinazione tra i professionisti sanitari conducono spesso alla gestione subottimale del paziente; ad esempio, il mancato utilizzo di database condivisi può portare alla perdita di importanti informazioni riguardo l'esordio della patologia, la terapia e la risposta ai trattamenti, compromettendo quindi l'affidabilità della valutazione dell'outcome a lungo termine [7, 86].

Esistono molti altri fattori che condizionano la qualità della vita dei pazienti affetti da patologie croniche, soprattutto nel periodo infantile e adolescenziale, come le limitazioni fisiche determinate dalla malattia associate al cambiamento dell'aspetto fisico del soggetto, o ancora le frequenti ospedalizzazioni, le quali possono verosimilmente allontanare i giovani pazienti dai coetanei, privandoli perciò di un aspetto fondamentale durante la crescita [31, 87].

Occorre pertanto avere una visione complessiva del paziente in età adolescenziale e ne deriva che la Transitional Care non riguarda solamente la gestione dell'aspetto clinico della patologia, ma comporta un coinvolgimento globale, dato dall'esigenza di soddisfare le varie necessità del paziente adolescente, sia di tipo fisico, sia psicosociale, ma anche educativa e professionale/attitudinale.

Allo stesso tempo la transizione rappresenta un periodo delicato, la cui complessità è accentuata dalla concomitanza dell'età adolescenziale: spesso durante questa fase, i giovani pazienti sentono il bisogno di avere maggiore autonomia e di essere coinvolti in prima persona nel prendere decisioni che influenzano la gestione della patologia e delle terapie e, a volte, sono maggiormente inclini a mettere in atto comportamenti a rischio che talvolta possono condurre al peggioramento di un quadro clinico ben controllato precedentemente [88, 89].

È fondamentale quindi che la transizione sia adattata al singolo caso specifico, considerando vari fattori come l'età, il quadro clinico, la fase di attività della malattia e un livello adeguato di preparazione e "prontezza" al cambiamento da parte del paziente e della famiglia.

La preparazione del paziente al trasferimento costituisce, oggi, fonte di dibattito tra gli esperti. Un buon livello di capacità di affrontare il cambiamento si associa spesso ad una maggiore età, ma questo legame non è sempre presente ed è stato dimostrato che non rappresenta l'unica variabile fondamentale. Nel 2010, infatti, i dati ottenuti grazie al questionario QUARTT (Questionnaire about Attitudes of Rheumatology Practitioners

Towards Transfer and Transition), distribuito a 138 professionisti sanitari durante il congresso PReS, hanno dimostrato che, oltre all'età del paziente, il parere del clinico gioca un ruolo importante nell'avvio del trasferimento. L'opinione clinica degli specialisti rappresenta, molto probabilmente, un fattore maggiormente efficace per valutare la preparazione del soggetto nei confronti della fase di transizione, essendo questa strettamente associata alla capacità di auto-gestione e all'autonomia dell'adolescente^[90].

2.2 Perché la transizione è così importante?

Il ruolo della transizione è ampiamente riconosciuto in ambito pediatrico, come un momento fondamentale per ottenere una gestione ottimale che garantisca buona qualità della vita dei pazienti; esiste infatti accordo condiviso da parte degli esperti riguardo l'importanza della Transitional Care e di come questa possa influire in modo rilevante sugli outcome nel breve e nel lungo termine. È stato dimostrato come la transizione sia un periodo determinante per l'evoluzione e il controllo del decorso della patologia e come una sua cattiva riuscita si associ ad un aumento della morbilità e della mortalità^[91].

La transizione è inoltre divenuta una priorità per molti sistemi sanitari al mondo: negli USA la American Academy of Pediatrics (AAP), la American Academy of Family Physicians (AAFP) e l'American College of Physicians (ACP) hanno sottolineato la necessità di avere un programma di transizione efficace^[92]; in aggiunta la transizione è stata definita un obiettivo di salute pubblica da parte del US Department of Health and Human Services' Healthy People 2020 ed inclusa nei Leading Health Indicators^[8, 93].

Nel corso degli anni l'interesse nei confronti della cura dell'adolescente ha portato a risultati che dimostrano il ruolo chiave del processo di Transitional Care.

Nel 2009, uno studio retrospettivo, condotto da Nakhla et al., si è occupato di studiare i tassi di ospedalizzazione nei giovani pazienti affetti da diabete mellito, prima e dopo la transizione ai centri di cura per l'adulto, e di valutare come i differenti metodi applicati per eseguire la transizione fossero associati ad un miglioramento dell'outcome. Lo studio ha coinvolto 1507 pazienti adolescenti affetti da diabete mellito della durata di almeno 5 anni, seguendo il loro andamento clinico fino all'età di 20 anni. I risultati hanno dimostrato un aumento dei tassi di ospedalizzazione dei pazienti nei primi due anni successivi alla transizione; inoltre, sono stati individuati fattori responsabili di un maggiore tasso di ricovero, quali precedenti ospedalizzazioni causate dal DM, il sesso femminile, un reddito basso, il domicilio in aree con ridotta presenza di medici sul territorio.

Lo studio evidenzia un importante nesso tra l'ospedalizzazione e la gestione della Transitional Care: i pazienti trasferiti ad un nuovo team di assistenza senza un cambiamento del medico curante avevano il 77% di probabilità in meno di essere

ospedalizzati dopo la transizione rispetto ai pazienti che erano andati incontro al cambiamento del medico di riferimento, a prescindere dalla presenza di un nuovo team di assistenza sanitaria [94].

Altri studi hanno dimostrato che i pazienti in età adolescenziale incontrano notevoli difficoltà nel momento in cui vengono trasferiti ai centri di cura per l'adulto e diviene perciò necessario stabilire un nuovo rapporto di fiducia con i professionisti sanitari; in parte queste difficoltà sono legate alla mancanza di fiducia nelle conoscenze degli specialisti dell'adulto riguardo le patologie ad esordio in età pediatrica [95, 96]. Questi elementi, associati ad un ridotto livello di soddisfazione riguardo le proprie cure, portano, nei pazienti affetti da DM, ad uno scarso controllo della glicemia e ad un basso grado di compliance terapeutica [97].

In questo contesto alcuni autori hanno messo in evidenza come spesso i pazienti siano delusi dal trasferimento; un potenziale fattore migliorativo può essere rappresentato dall'introduzione progressiva e graduale nel sistema sanitario dell'adulto, messa in atto mediante incontri precedenti alla transizione effettiva, in modo da facilitare il contatto e la comunicazione tra il paziente e il nuovo medico responsabile delle cure. In particolare, nei giovani pazienti diabetici l'incontro antecedente al trasferimento ha dimostrato efficacia nello sviluppare e rafforzare il rapporto di fiducia tra l'adolescente e lo specialista, espressa soprattutto attraverso la maggiore aderenza alla terapia [98].

Un ulteriore studio ha coinvolto adolescenti (età media 17.9) sottoposti a trapianto renale in un centro pediatrico, dimostrando che il 35% dei trapianti veniva perso entro un anno dal trasferimento alle cure dell'adulto, nonostante i parametri renali fossero stabili nell'anno precedente alla transizione. Molti pazienti, inoltre, riferivano scarsa comprensione dei trattamenti prescritti e dei potenziali effetti collaterali di questi ultimi, che, se associata a problemi nelle dinamiche familiari, favoriva la riduzione dell'aderenza alle terapie [99].

In generale gli studi riportati dimostrano quanto affermato in precedenza, ossia il forte impatto che il processo di transizione ha sul controllo della patologia cronica e delle sue complicanze, e di conseguenza sulla qualità di vita dei pazienti adolescenti. Sottolineano inoltre il bisogno dell'adolescente di comprendere le caratteristiche della patologia e le informazioni relative a come gestire il trattamento e le visite mediche nel corso del follow up; l'acquisizione di informazioni è di fondamentale importanza per sviluppare le capacità di autogestione e accrescere il proprio livello di autonomia, oltre ad avere risvolti significativi sulla prognosi della patologia e si può affermare che l'apprendimento sia strettamente associato alla buona comunicazione con le figure professionali di riferimento, conseguente alla creazione di un rapporto di fiducia e collaborazione. Vengono perciò messe in luce le complessità nella gestione della Transitional Care e del trasferimento stesso dalle cure pediatriche e, in particolare, le difficoltà incontrate dai

pazienti nel corso del cambiamento durante il quale è necessario abbandonare gradualmente i punti di riferimento appartenenti al contesto pediatrico.

2.3 La Transitional Care in reumatologia e nell'artrite idiopatica giovanile

Nel contesto delle patologie reumatiche croniche ad esordio nell'età infantile, la transizione corrisponde ad un processo particolarmente complesso e delicato, imprescindibile dal momento che, in un terzo dei casi, la malattia attiva si protrae in età adulta. Inoltre, dati provenienti dalla letteratura ci suggeriscono che circa la metà dei pazienti affetti da una patologia reumatica non compie un adeguato processo di transizione, andando perciò incontro ad un maggiore rischio di outcome sfavorevole [100, 101, 102]; la scarsa riuscita della transizione nella maggioranza dei casi rappresenta sicuramente un segnale di allarme, indice di una maggiore difficoltà riscontrata nell'organizzazione e nella gestione del trasferimento in ambito reumatologico.

Nel caso specifico delle patologie reumatologiche, infatti, esistono molti fattori che contribuiscono alla difficile gestione di questi pazienti in età adolescenziale; al momento della transizione spesso si assiste ad un aumento del livello di attività della malattia e ad un maggior numero di riacutizzazioni, come evidenziato da uno studio retrospettivo condotto nel 2009: il 58% dei pazienti coinvolti presentava malattia attiva al momento della transizione e, di questi, un 30% presentava un episodio di ricovero causato dalla riesacerbazione della malattia nell'anno precedente il trasferimento, mentre un ulteriore 30% presentava malattia attiva nell'anno successivo alla transizione [103].

Al fine di facilitare il trasferimento dei pazienti affetti da patologie reumatiche croniche, è stata proposta l'introduzione di ambulatori specifici, interamente dedicati alla transizione; uno studio pubblicato nel 2015, condotto da Stringer et al., si è occupato di valutare The Pediatric Rheumatology Transition clinic (IWK Health Center) in Canada, mediante un questionario distribuito ai pazienti seguiti durante la transizione. La maggior parte dei soggetti coinvolti, di sesso femminile e affette da artrite idiopatica giovanile, ha dimostrato un buon livello di soddisfazione nei confronti della prestazione sanitaria offerta, tuttavia lo studio ha messo in evidenza alcuni aspetti potenzialmente migliorabili. Altri temi, al contrario, venivano affrontati in modo più completo, come la conoscenza degli effetti collaterali delle terapie e l'acquisizione di maggiore sicurezza nella gestione della malattia. Lo studio sottolinea ed evidenzia, quindi, uno degli elementi fondamentali per l'avvio della fase di transizione, rappresentato dalla capacità di gestire la propria patologia, strettamente legata alla durata della malattia stessa: nei casi in cui la diagnosi avvenga in età infantile, il paziente acquisisce, con il passare degli anni, maggiore dimestichezza nell'assunzione delle terapie e conoscenza riguardo gli effetti collaterali

associati. A questo aspetto si associa un ulteriore elemento altrettanto importante, ovvero la consapevolezza del paziente e la capacità di assumere, in prima persona, la responsabilità della gestione della patologia, favorita, inoltre, dal graduale distacco dalle figure genitoriali durante le visite mediche pre-transizione. In aggiunta, i risultati dello studio dimostrano un notevole vantaggio nel posticipare l'avvio della transizione nei pazienti in cui la malattia non è adeguatamente controllata. Nonostante il buon livello di soddisfazione generale, i pazienti hanno dimostrato scarso coinvolgimento in alcuni temi del questionario, quali abitudine al fumo, assunzione di alcol o sostanze stupefacenti ed educazione sessuale, per i quali risultano essere molto utili strumenti di valutazione come il sistema HEADSS (Home, Education/Employment, Activities/Affect/Ambition, Drugs/Driving/Diet, Sex, Suicide, depression, sleep) [105, 106]. Circa un quarto dei pazienti coinvolti ha riferito di non seguire un programma di follow-up regolare, mentre quasi il totale dei soggetti seguiti dal medico reumatologo dell'ambulatorio di transizione dimostravano partecipazione costante alle visite del follow-up, confermando l'importanza della continuità delle cure al momento della transizione, al fine di migliorare l'aderenza e la compliance al trattamento e al follow-up successivo [104].

Nell'ambito specifico delle artriti idiopatiche giovanili, la transizione è ostacolata da vari fattori, primo fra tutti l'assenza di criteri specifici per valutare l'attività della malattia, associata alla mancanza di raccomandazioni specifiche riguardo il trattamento nei soggetti adulti affetti da AIG. Le artriti idiopatiche giovanili sono state spesso descritte, in passato, come patologie esclusive dell'età pediatrica; al contrario, è stato dimostrato che nella maggior parte dei casi il decorso della malattia si protrae anche in età adulta [107]. Hazel et al., nel 2010, hanno dimostrato che in una percentuale di casi superiore al 50% il processo di transizione dei pazienti affetti da AIG coinvolti nello studio risultava non essere andato a buon fine, sia perché i pazienti non partecipavano al primo incontro con il reumatologo dell'adulto, sia perché i pazienti venivano persi durante il follow-up a due anni dal trasferimento [100].

Sono stati riconosciuti alcuni elementi essenziali affinché la transizione garantisca risultati ottimali; come già anticipato, è fondamentale la presenza di una strategia scritta, elaborata e approvata da tutti i professionisti sanitari membri del team per garantire consenso e intesa comune sul programma e, infine, conferire struttura al processo di transizione, ottenendo la possibilità di valutarlo e controllarlo; secondariamente, la presenza di documentazione scritta permette di avere a disposizione l'andamento cronologico della transizione, elemento indispensabile se si considera che i soggetti vengono coinvolti nel processo di trasferimento in età adolescenziale, periodo in cui è necessario tutelare ogni aspetto della vita del paziente e del suo sviluppo. Allo stesso modo è altrettanto importante il ruolo del coordinatore della transizione, fondamentale per garantire comunicazione tra gli specialisti e aggiornamenti costanti del programma di Transitional Care.

Inoltre, affinché la TC sia un percorso di cure di alta qualità, si ha l'esigenza che la transizione sia incentrata sugli step successivi di trattamento del paziente per poter garantire un miglioramento della qualità della vita del soggetto ^[105].

Occorre infatti ricordare che l'elemento centrale della transizione è rappresentato dal paziente stesso: in questo senso, uno dei concetti più importanti alla base della transizione è rappresentato dalla resilienza. Con questo termine si intende la combinazione di abilità e caratteristiche che interagiscono in modo dinamico, permettendo al soggetto di reagire agli eventi avversi, superarli e esplicitare la propria funzionalità al meglio delle proprie possibilità, nonostante lo stress e il danno, in questo caso frutto della malattia e di tutte le implicazioni fisiche e psicologiche determinate da quest'ultima. Lo sviluppo della capacità di resilienza dipende strettamente dalla conoscenza della patologia e dall'acquisizione delle competenze per gestirla ^[108].

Ne deriva che il personale sanitario dovrebbe erogare le informazioni richieste dal paziente e dalla famiglia, adeguandole all'età e allo sviluppo del soggetto; purtroppo, non sempre le richieste vengono soddisfatte o le informazioni risultano insufficienti dal punto di vista dei pazienti. La scarsa comunicazione di informazioni importanti, riguardanti la diagnosi o la prognosi, può condurre a fraintendimenti che possono incrinare il rapporto tra medico e paziente; è sempre più evidente, quindi, la necessità di "educare" i genitori e, in seguito, i pazienti stessi e garantire la conoscenza degli aspetti essenziali della malattia, del suo decorso e delle terapie, non limitandosi a fornire i regimi terapeutici, ma informando il paziente su rischi e benefici del trattamento. È fondamentale, inoltre, non limitarsi agli aspetti strettamente legati alla patologia, ma tenere in considerazione le numerose sfaccettature della vita quotidiana dei giovani pazienti, occupandosi di tematiche varie, come l'educazione, l'abuso di sostanze, l'educazione sessuale e la gravidanza, la salute mentale. In questo senso, la transizione può essere intesa come una guida per il paziente, volta a prevenire eventuali comportamenti rischiosi, tipici dell'età adolescenziale ^[105].

I risultati di uno studio qualitativo che ha coinvolto reumatologi, pediatri, pazienti affetti da AIG e i loro genitori hanno messo in luce la necessità dei pazienti di familiarizzare con l'ambiente clinico dedicato all'adulto e di avere accesso alle informazioni, adeguate all'età adolescenziale; entrambi questi aspetti incoraggiano l'assunzione di responsabilità da parte del paziente e le capacità di autogestione. Inoltre, il colloquio con i pazienti ha evidenziato il bisogno di coniugare la gestione della patologia e l'assunzione delle terapie con le attività quotidiane ^[112]. Le tematiche emerse sono analoghe ai risultati ottenuti da Ostlie et al. nel 2006; i pazienti, affetti da AIG, e i professionisti sanitari coinvolti hanno espresso l'obiettivo centrale del processo di transizione come "capability to lead a meaningful adult life", dove per i pazienti questa possibilità deriva dallo sviluppo della propria indipendenza e delle relazioni sociali, dalla propria educazione scolastica e aspirazioni lavorative ^[113].

È importante, perciò, che la comunicazione tra specialista e paziente sia quanto più possibile efficace; l'interazione con un soggetto adolescente può, tuttavia, rappresentare una sfida per un professionista sanitario non appartenente all'ambito pediatrico e di conseguenza non esposto quotidianamente al dialogo con adolescenti affetti da patologie croniche.

Un secondo aspetto, non trascurabile, con il quale il medico reumatologo dell'adulto è portato a confrontarsi, è rappresentato dalla malattia stessa: le artriti idiopatiche giovanili, sebbene in passato fossero considerate patologie esclusive dell'infanzia e quindi riclassificate, al termine dell'età pediatrica, come altre patologie reumatologiche (ad esempio, l'artrite reumatoide), oggi sono a tutti gli effetti riconosciute come patologie croniche che perdurano durante l'età adulta e che necessitano di regimi terapeutici specifici. Pur rientrando, quindi, nell'ambito pediatrico, è fondamentale che il reumatologo dell'adulto responsabile della transizione abbia una conoscenza approfondita riguardo l'artrite idiopatica giovanile, al fine di poter gestire il paziente in modo ottimale.

Riassumendo, in ambito reumatologico è necessario che la pratica clinica svolta dalle due figure di riferimento della transizione, ovvero il pediatra reumatologo e il medico reumatologo dell'adulto, sia costante e accompagnata da adeguata comunicazione tra le due parti. Inoltre, il training e l'educazione in ambito pediatrico, e in senso più specifico adolescenziale, del medico reumatologo, rappresentano due tra gli elementi fondamentali per la buona riuscita del trasferimento.

2.4 Programmi di transizione

I dati di letteratura riguardanti la transizione e l'esperienza clinica evidenziano come la Transitional Care dovrebbe essere basata su un programma strutturato e ben coordinato [121, 124, 125]. Pur non essendo ancora stato sviluppato un modello standard unico e omogeneo, i programmi di Transitional Care e le raccomandazioni per la corretta gestione sono numerosi.

Nel 2011 la American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians e American College of Physicians hanno pubblicato un report nel quale sono comprese raccomandazioni per la gestione dei pazienti in età giovanile/adolescenziale; queste indicano che il processo di transizione dovrebbe avere inizio in un'età compresa tra i 12 e i 14 anni, mentre il trasferimento effettivo dovrebbe avvenire tra i 18 e i 21 anni di età. Durante questo periodo il giovane paziente dovrebbe essere coinvolto progressivamente nel processo decisionale, e perciò accompagnato verso il sistema di cure dell'adulto. Affinché ciò avvenga, il programma di transizione deve essere basato sulla comunicazione, sulla coordinazione e sulla condivisione di informazioni cliniche tra gli specialisti [8]. Il report è stato successivamente aggiornato nel 2018 [120], all'interno del quale viene sottolineato il beneficio apportato da un approccio ben strutturato alla transizione, in termini di qualità di cura e di esperienza del paziente e della famiglia. Sulla base delle raccomandazioni prodotte dalla American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians e American College of Physicians, la National Alliance to Advance Adolescent Health (Washington DC) ha sviluppato il programma di transizione Got Transition. Il programma ha riconosciuto sei step fondamentali, da completare entro ben precisi limiti di età del paziente:

- Consapevolezza da parte del paziente e della famiglia della strategia alla base della Transitional Care - 12 anni di età;
- Inizio della pianificazione della transizione - 14 anni di età;
- Discussione riguardo i modelli di cura - 16 anni di età;
- Transizione al sistema di cure dell'adulto - 18 anni di età;
- Trasferimento completo - dai 18 ai 22 anni di età;
- Inserimento del paziente giovane adulto nel nuovo sistema di cure - dai 23 ai 26 anni [109, 120].

Una vasta review della letteratura è stata eseguita da Clemente et al. nel 2016 [110], al fine di selezionare gli studi nei quali sono stati descritti programmi di Transitional Care approvati, ovvero caratterizzati da una descrizione dettagliata, e perciò riproducibili, e che fossero stati applicati e valutati nella pratica clinica; sono stati selezionati quindi programmi evidence-based e caratterizzati da indicatori di qualità ed evidenza della loro efficacia. Quattro dei programmi selezionati sono dedicati a tutte le patologie reumatiche

muscolo-scheletriche dell'età giovanile, mentre tre contengono indicazioni per la gestione specifica delle artriti idiopatiche giovanili; solo uno di questi prende in considerazione pazienti affetti da varie patologie, con una versione dedicata al contesto reumatologico. In generale, la review ha riscontrato alcuni elementi comuni a tutti i programmi presi in considerazione:

- L'età di avvio del processo di transizione è compresa tra gli 11 ai 17 anni, mentre l'ultimo step di passaggio alle cure dell'adulto viene completato ad un'età variabile, ma non oltre i 25 anni. Per introdurre il paziente nel programma di transizione è possibile valutare, indipendentemente dall'età, anche dei "criteri di preparazione" (readiness criteria); questi comprendono l'adeguata comprensione della malattia, delle complicanze associate, delle terapie e l'acquisizione della capacità di auto-gestione della patologia. È stato osservato, inoltre, come non vi sia alcun beneficio nel protrarre il programma di transizione oltre i 23 anni di età, se entro questo limite di tempo non è stato raggiunto l'obiettivo prefissato;
- Tutti i programmi di transizione hanno inizio nel contesto pediatrico e terminano nel sistema di cure dell'adulto, ma in alcuni casi esiste una tappa intermedia, costituita da ambulatori di transizione dedicati interamente agli adolescenti e ai giovani adulti.
- I team responsabili della transizione sono costituiti da pediatri reumatologi e reumatologi dell'adulto con interesse e training specifico nella cura e nella gestione delle patologie reumatologiche dei pazienti adolescenti, affiancati da infermieri specializzati e, talvolta, da fisioterapisti, terapisti occupazionali, psicologi, assistenti sociali e specialisti della medicina per adolescenti. All'interno del team viene indicato un coordinatore della transizione, ovvero un professionista sanitario responsabile della guida e del supporto per il giovane paziente e per la famiglia durante il trasferimento. Il coordinatore rappresenta una figura di riferimento, essenziale per adattare il programma di transizione ai bisogni specifici del paziente e per aiutare il soggetto nel processo di maturazione;
- Ciascuno dei programmi valutati è caratterizzato dalla presenza di un protocollo scritto mediante il quale viene illustrato dettagliatamente il processo di transizione, e approvato sia dal team pediatrico, sia dal team reumatologico. Sono stati identificati due elementi fondamentali del programma, già citati precedentemente, ovvero l'educazione del paziente e dei genitori e l'incoraggiamento dell'autonomia e dell'indipendenza del paziente; è risultata essere altrettanto importante la condivisione delle informazioni riguardanti sia le patologie e le terapie, sia aspetti generici su salute, servizi di cura e problematiche sociali. Gli aspetti inerenti la vita dell'adolescente possono essere valutati mediante l'utilizzo dello schema HEADSS ^[106] che risulta essere uno strumento efficace per indagare le relazioni familiari (Home), il livello di educazione (Education), gli interessi e le relazioni del paziente al di fuori dell'ambiente scolastico e familiare (Activities, Affect, Ambition), l'abitudine al fumo, il consumo di alcol e sostanze (Drugs), la

sessualità (Sex) e infine la salute mentale, la depressione e la regolarità del sonno (Suicide, depression, sleep);

- Secondo tutti i sistemi proposti, la transizione viene considerata completa nel caso in cui il paziente partecipi continuativamente alle visite e ai controlli di follow-up;
- In ultimo, la review ha identificato alcune carenze comuni ai sistemi di transizione, tra i quali la mancanza di specifiche misure di outcome, con l'eccezione dei progetti Growing up and moving on e DON'T RETARD [111].

Si riportano nelle tabelle seguenti i dati relativi ai programmi di transizione valutati nel corso della review.

Tabella 5 [110]

Program	Study	Country	Setting	Diseases	Age (years)
Transition clinic	Ammerlaan et al.	Netherlands	University Medical Centre Utrecht	JIA	16-25
MAGICC	Tattersall	United Kingdom	Sheffield Hospitals	Childhood onset RMD	11-25
DON'T RETARD	Previous research: Eyckmans et al. and Hilderson et al. Description: Hilderson et al. Results: Hilderson et al.	Belgium	University Hospitals Leuven	JIA	14-16
Growing up and moving on	Previous research: Robertson et al., Shaw et al. and McDonagh et al. Description: Shaw et al. and McDonagh et al. Results: McDonagh et al., Robertson et al. and Shaw et al.	United Kingdom	10 centres across UK	JIA	11-17
Rheumatology transition programme	Rettig and Athreya	United States of America	Children's Hospital of Philadelphia/ Hospital of the University of Pennsylvania	Childhood onset RD	17-19
YARD clinic (Vancouver)	Tucker and Cabral and Tucker		British Columbia Children's Hospital of Vancouver	Childhood onset RD	14-23
YARD clinic (Calgary)	Description: Miettunen and Guelber Results: Labrie et al.	Canada	Alberta's Children Hospital Calgary Foothills Hospital in Calgary, Alberta	Childhood onset RD	14-25
Berlin Transition Programme (BTP)	Minden et al.	Germany	Some regions of Germany	Childhood onset RD *	16-20

* generic program for patients with various diseases, including a specific adaptation for RD

Program	Transition coordinator	Transition team staff			
		Paediatric rheumatology	Adult rheumatology	Nurse	Other
Transition clinic	Nurse specialist	✓	✓	✓	Not specified
MAGICC	Nurse specialist	✓	✓	✓	Physiotherapist and occupational therapist
DON'T RETARD	Yes (not specified)	✓	✓	✓	Physiotherapist and psychologist
Growing up and moving on	Yes (variable between centres: nurse, occupational therapist, physiotherapy specialist)	✓	✓	✓	Variable depending on centre, but included physiotherapist and occupational therapist
Rheumatology transition programme	Nurse specialist	✓	✓	✓	Social worker
YARD clinic (Vancouver)	Nurse specialist	✓	✓	✓	Physiotherapist, occupational therapist and adolescent medicine specialist
YARD clinic (Calgary)	Nurse specialist	✓	✓	✓	Social worker and physiotherapist
Berlin Transition Programme (BTP)	Case manager	✓	✓	✓	Not specified

Un esempio, tra i vari programmi citati, è rappresentato dal progetto di transizione DON'T RETARD (Devices for the Optimisation of TransfEr and Transition of Adolescents with Rheumatic Disorders), elaborato da Hilderson et al. come un processo di transizione rapido dedicato ai soggetti affetti da artrite idiopatica giovanile, esplicito attraverso cinque step ^[111].

La prima fase coinvolge il paziente in un'età compresa tra i 14 e i 16 anni e ha inizio con una visita ambulatoriale, durante la quale il pediatra ha il compito di introdurre la figura del coordinatore della transizione, che si occupa di fornire al paziente sia il materiale necessario per gestire la patologia (scale di autovalutazione dei sintomi, diario clinico, programmazione delle visite), sia le informazioni riguardanti la malattia e la terapia prescritta; inoltre si rendono disponibili siti web e video inerenti la patologia per consentire l'acquisizione di maggiori informazioni. È fortemente consigliato che la prima visita si svolga senza che i genitori siano presenti, consentendo all'adolescente un dialogo diretto con lo specialista dell'adulto. L'obiettivo di questa prima fase consiste quindi nel responsabilizzare il paziente, fornendo tutti gli strumenti affinché il soggetto sia in grado di divenire progressivamente indipendente e autonomo.

In secondo luogo, il coordinatore rappresenta una figura di supporto per la famiglia e per il paziente stesso; per questo motivo, la Transitional Care viene erogata dal coordinatore anche mediante assistenza per via telefonica.

La seconda fase si tiene a distanza di sei mesi dalla prima e consiste in un secondo incontro con il coordinatore, durante il quale si indaga lo stato di salute, la gestione della faticabilità e il rapporto con la scuola e l'istruzione, le relazioni di amicizia, l'immagine di sé, le conoscenze riguardo la malattia ed eventuali difficoltà incontrate nell'aderenza alla terapia.

Il terzo step prevede la partecipazione del paziente e dei genitori ad un incontro informativo sull'adolescenza, il quale si svolge separatamente per i pazienti e per i familiari. L'evento, attraverso lo svolgimento di varie attività, ha tra gli obiettivi l'incontro con diversi professionisti sanitari e, soprattutto, tra giovani pazienti coetanei.

Il quarto step corrisponde alla fase in cui il coordinatore elabora un programma personalizzato, basandosi sulla comunicazione e sulle informazioni ricevute dal paziente e dai genitori. Il piano di transizione viene studiato e messo a punto prima del trasferimento alle cure dell'adulto, utilizzando tutti i dati raccolti anche dal pediatra e dal resto del team di specialisti e si basa sul sistema di codifica ICF-CY (International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth).

L'ultima fase corrisponde alla transizione effettiva: il programma passa sotto la responsabilità del reumatologo dell'adulto e il paziente partecipa ad una terza visita con il coordinatore della transizione, la quale coincide con la prima visita ambulatoriale reumatologica nel contesto delle cure dell'adulto. All'incontro partecipano perciò il coordinatore, il reumatologo dell'adulto, il paziente e i genitori ^[111].

Un ulteriore tentativo di elaborazione di un programma dedicato alla transizione per i pazienti affetti da patologie reumatologiche è rappresentato dal NextStep project, sviluppato dalla Società spagnola di Reumatologia Pediatrica (SERPE). Il gruppo di lavoro ha sviluppato una serie di raccomandazioni, utilizzando un approccio pratico e adattato alle caratteristiche del sistema sanitario nazionale spagnolo.

Lo studio ha distinto i pazienti in tre differenti fasce di età durante le quali viene attuato il processo di transizione (<14 anni, 14-16, 16-18 e 18-24 anni). Grazie a questa distinzione sono state evidenziate le strategie utili a completare la transizione e le criticità tipiche della fase di sviluppo del paziente. Tra queste, vengono messe in luce la buona comunicazione tra medico e paziente/famiglia e il rapporto con i genitori per i pazienti più piccoli; l'età adolescenziale comporterà il forte bisogno di autonomia ed eventuali comportamenti rischiosi, mentre nel giovane adulto le problematiche principali saranno relative all'ambito lavorativo e relazionale ^[114].

In ultimo, una review sistematica da parte di Crowley et al. si è occupata di valutare l'efficacia dei programmi di transizione per pazienti tra 11 e 25 anni di età e di identificare

gli aspetti di maggiore successo: lo studio ha dimostrato che le principali strategie sono rappresentate dall'educazione dei pazienti e dalla presenza di ambulatori dedicati alla transizione in cui operano sia il pediatra, sia il medico dell'adulto, o ambulatori per il paziente giovane adulto all'interno di cliniche dedicate all'età adulta, in modo tale da garantire al paziente uno spazio dedicato. Altri elementi caratteristici dei programmi sono la presenza del coordinatore di transizione e la disponibilità di un supporto telefonico ^[115].

2.5 Le raccomandazioni EULAR/PReS

Le raccomandazioni EULAR/PReS: standard e raccomandazioni per la gestione della Transitional Care nei giovani pazienti affetti da patologie reumatiche ad esordio in età giovanile ^[33]

Uno degli studi di maggiore rilevanza, pubblicato nel 2016 da Foster et al., ha portato alla pubblicazione di 12 raccomandazioni e criteri EULAR/PReS (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology Society).

Lo studio si concentra sullo sviluppo di standard per la gestione della Transitional Care dei giovani pazienti affetti da patologie reumatologiche ad esordio infantile, sottolineando come la transizione sia un momento di estrema importanza nella vita del paziente adolescente e come questa necessiti di essere messa in atto in modo ottimale nell'ambito reumatologico.

I soggetti ai quali si rivolge il risultato finale dello studio sono pazienti di differenti età, i quali possono essere suddivisi in tre categorie: prima adolescenza, dai 14 ai 16 anni; media adolescenza, dai 17 ai 19 anni; infine, i giovani adulti, dai 20 ai 24 anni di età. Le raccomandazioni hanno lo scopo di fornire una guida per lo sviluppo del servizio di cura e, inoltre, possono essere utilizzate al fine di valutare la qualità del programma di Transitional Care e dalle organizzazioni di pazienti per migliorare le aspettative dei pazienti.

Gli autori riconoscono, tuttavia, la possibilità che tali raccomandazioni siano di difficile introduzione nella pratica clinica; per questa ragione è stata proposta la stratificazione in elementi essenziali e ideali: i primi costituiscono gli standard minimi, al di sotto dei quali il servizio di cura non viene ritenuto sufficiente e accettabile, mentre per "ideal" si intende il massimo livello di cura, per il quale quest'ultima può essere definita come ottimale.

Riassumendo, gli obiettivi delle raccomandazioni e degli standard EULAR/PReS sono:

- Assicurare un servizio di cura adeguato allo sviluppo del soggetto e perciò adatto ad una popolazione di pazienti giovani;
- Migliorare l'outcome dei pazienti, sotto vari punti di vista: fisico, psicologico, sociale, attitudinale, clinico;
- Facilitare la continuità delle cure tra l'ambiente pediatrico e quello dell'età adulta;
- Incentivare programmi di Transitional Care basati sull'evidenza;
- Agevolare la creazione di network di comunicazione tra i professionisti sanitari coinvolti e accomunati dall'interesse e dalla formazione specifica per la cura dei pazienti in età adolescenziale.

Inoltre, le raccomandazioni sviluppate da Foster et al. non sono rivolte soltanto al medico pediatra e reumatologo dell'adulto, ma interessano varie figure sanitarie che, come già accennato precedentemente all'interno della revisione condotta da Clemente et al. ^[110],

risultano essere parte integrante del team multidisciplinare dedicato alla transizione del giovane paziente; i professionisti sanitari che possono trarre beneficio dalla consultazione di queste raccomandazioni sono rappresentati da infermieri, fisioterapisti, terapisti occupazionali, assistenti sociali, psicologi, specialisti dell'adolescenza e altri medici specialisti, coinvolti nel corso del follow-up e nel trattamento delle complicanze della patologia, come oftalmologi, dermatologi, nefrologi e ortopedici.

Il processo che ha portato allo sviluppo delle 12 raccomandazioni ha coinvolto un team di esperti internazionale e multidisciplinare, composto sia da pediatri, reumatologi, più in generale professionisti sanitari, sia da pazienti, provenienti da vari Paesi europei, con lo scopo di rappresentare, il più fedelmente possibile, l'eterogeneità dei sistemi sanitari e della cultura europea. In generale, le raccomandazioni sono state formulate mediante un procedimento articolato in diverse fasi, utilizzando il metodo Delphi. Le raccomandazioni sono accompagnate dagli standard, corrispondenti a livelli di cura minimi/essenziali e ideali/ottimali.

Nella tabella seguente si riportano le raccomandazioni indicando il grado della raccomandazione (GR, grade of recommendation), il livello di evidenza (LOE, level of evidence) e il valore medio di accordo (MA, mean agreement, con valore compreso in un intervallo 0-10).

Tabella 6 ^[33]

Recommendations	LOE	GR	MA
1. Young people with rheumatic and musculoskeletal diseases should have access to high-quality, co-ordinated Transitional Care, delivered through partnership with healthcare professionals, young people and their families, to address needs on an individual basis	5	D	9.6
2. The transition process should start as early as possible, in early adolescence or directly after the diagnosis in adolescent-onset disease	2b	B	8.3
3. There must be "direct" communication between the key participants (and as a minimum, to include the young people, parent/carer, and a member each of the paediatric and adult rheumatologist teams) during the process of transition. Before and after the actual transfer, there should be "direct" contacts between paediatric and adult rheumatologist teams	5	D	9.3
4. Individual transition processes and progress should be carefully documented in the medical records and planned with young people and their families	5	D	9.2
5. Every rheumatology service and clinical network - paediatric and adult - must have a written, agreed and regularly updated transition policy	5	D	8.9
6. There should be clear written description of the MTD (multidisciplinary team) involved in Transitional Care, locally and in the clinical network. The MTD should include a designated transition co-ordinator	5	D	8.7
7. Transition services must be young people focused, be developmentally appropriate and address the complexity of young people development	5	D	9.4
8. There must be a transfer document	5	D	9.4

Recommendations	LOE	GR	MA
9. Healthcare teams involved in transition and adolescent-young adult care must have appropriate training in generic adolescent care and childhood-onset rheumatic musculoskeletal diseases	5	D	9.5
10. There must be secure funding for dedicated resources to provide uninterrupted clinical care and transition services for young people entering adult care	5	D	9.4
11. There must be a freely accessible electronic-based platform to host the recommendations, standards and resources for Transitional Care	5	D	9.4
12. Increased evidence-based knowledge and practice is needed to improve outcomes for young people with childhood-onset rheumatic musculoskeletal diseases	5	D	8.5

Raccomandazione 1

I giovani pazienti affetti da patologie reumatologiche muscoloscheletriche ed esordio in età giovanile dovrebbero avere accesso ad un servizio di Transitional Care di alta qualità, coordinato ed erogato grazie alla collaborazione dei professionisti sanitari, dei giovani pazienti e delle loro famiglie, in modo tale da poter soddisfare le esigenze su base individuale.

Nella prima raccomandazione viene evidenziata la necessità di mettere in atto programmi di transizione di alta qualità e basati sulla coordinazione tra i membri del personale responsabile della cura del soggetto adolescente. Il livello elevato delle cure implica un approccio terapeutico globale e multidisciplinare durante il periodo di trasferimento, il quale assume fondamentale importanza per poter rispondere alle esigenze del paziente e prendersi cura non solo dell'aspetto clinico della patologia, ma anche dell'integrità fisica, psicologica e sociale dell'adolescente.

Il livello di cura ideale corrisponde all'erogazione di un vasto insieme di servizi di cura, organizzati e gestiti da personale sanitario specializzato nell'ambito delle patologie reumatologiche muscolo-scheletriche ad esordio giovanile e della cura dei soggetti adolescenti.

Il livello essenziale corrisponde, invece, ad un modello in cui i centri di cura fanno riferimento ad altri sistemi in grado di gestire in modo appropriato la complessità della transizione.

Raccomandazione 2

La transizione dovrebbe avere inizio quanto più precocemente possibile, durante la prima fase dell'adolescenza o, in caso di esordio in età adolescenziale, subito dopo l'avvenuta diagnosi di patologia.

Nello specifico, nei casi di patologia ad esordio durante l'infanzia, il processo di transizione dovrebbe essere avviato a partire dalla prima fase dell'età adolescenziale, idealmente intorno agli 11 anni di età, mentre, ad un livello essenziale, ad un'età massima di 14 anni, in modo tale da permettere al giovane paziente di acquisire le conoscenze e le capacità necessarie alla gestione di sé per ottimizzare i risultati educativi e attitudinali. I giovani pazienti che ricevono diagnosi di patologia reumatica ad un'età superiore ai 14 anni sono avviati al processo di transizione dal momento stesso della diagnosi: in questo caso, perciò, il paziente non ha potuto sviluppare le capacità di gestione e quindi queste verranno acquisite nel tempo, insieme al supporto per affrontare il periodo di trasferimento.

I programmi di transizione dovrebbero, inoltre, coinvolgere i giovani adulti, dal momento che spesso questi pazienti incontrano ancora importanti difficoltà nello stabilire un rapporto terapeutico con i centri di cura dedicati all'età adulta.

Raccomandazione 3

Il processo di transizione dovrebbe essere basato sulla comunicazione diretta tra le figure chiave coinvolte. Questo insieme comprende, almeno, il paziente stesso, i genitori o tutori e un membro per ciascun team, sia pediatrico che reumatologico. Tra questi ultimi dovrebbe esistere un contatto diretto, sia prima, sia dopo la transizione effettiva del paziente.

La raccomandazione afferma la necessità di un buon livello di comunicazione tra i soggetti direttamente coinvolti nel processo di transizione. È fondamentale l'identificazione di un team reumatologico composto da specialisti impegnati e adeguatamente formati nell'ambito delle cure adolescenziali, al quale viene richiesto di collaborare attivamente con il gruppo di specialisti pediatrici. In questo modo si viene a delineare un sistema clinico in grado di lavorare seguendo percorsi approvati di Transitional Care.

Il livello ideale di assistenza si esplica nella partecipazione del paziente e della famiglia ad un incontro con il pediatra e il medico dell'adulto.

Il livello minimo di assistenza prevede che avvengano almeno due contatti "diretti" attraverso la via telefonica o tramite email tra il pediatra e il reumatologo dell'adulto, riportati nella documentazione scritta; la comunicazione avviene perciò in due momenti, uno prima e uno dopo il trasferimento.

Le copie della avvenuta comunicazione devono essere rese disponibili per i pazienti e le loro famiglie.

Raccomandazione 4

Il processo individuale di transizione e i progressi del paziente dovrebbero essere accuratamente documentati nei registri o nella documentazione clinica e dovrebbero essere programmati in cooperazione con il giovane paziente e la famiglia.

La produzione di una adeguata documentazione clinica di transizione diviene un elemento fondamentale per la buona gestione del paziente; questa, infatti, oltre a costituire un elemento di aiuto per i professionisti sanitari, attraverso la descrizione del decorso clinico, rappresenta un valido supporto per ottenere maggiore coinvolgimento del giovanile paziente e per aiutarlo a migliorare le capacità di autogestione. Inoltre, aumenta le capacità di resilienza e la preparazione al trasferimento.

La registrazione di eventi personali privati e di momenti delicati, ad esempio aborti e comorbidità psichiatriche, deve essere valutata insieme al paziente, con il quale si dovrebbe condividere la documentazione.

Idealmente dovrebbe essere sviluppato e redatto un programma specifico ed individuale di transizione. Nel caso in cui ciò non fosse possibile, il livello minimo di cura prevede la registrazione del processo di transizione all'interno della documentazione clinica.

Raccomandazione 5

Tutti i servizi di reumatologia e i network clinici, sia pediatrici, sia dell'adulto, devono disporre di una strategia di transizione, scritta, approvata e regolarmente aggiornata.

I protocolli e le strategie di gestione della Transitional Care dovrebbero essere condivisi tra tutti i soggetti coinvolti, includendo, perciò, anche il paziente e i genitori. È importante sottolineare la necessità di coinvolgere tutti gli specialisti, come i medici di medicina generale coinvolti nella cura dei pazienti affetti da patologie reumatiche, e non solo i reumatologi.

In aggiunta, l'approvazione dei protocolli di transizione da parte dei dirigenti ospedalieri può facilitare l'accesso alle risorse e la loro realizzazione all'interno dei vari dipartimenti clinici.

Raccomandazione 6

È necessaria la descrizione scritta e dettagliata del team multidisciplinare responsabile della Transitional Care, sia a livello locale, sia nei network clinici.

Le caratteristiche del team riflettono la necessità di un approccio multidisciplinare, risultante della collaborazione tra vari professionisti sanitari. La gestione del paziente adolescente affetto da patologia reumatica muscolo-scheletrica richiede la presenza di medici, pediatri e reumatologi, e, allo stesso modo, di infermieri, fisioterapisti, psicologi, terapisti occupazionali e specialisti della cura degli adolescenti.

La composizione del gruppo può essere variabile e alcune figure possono assumere più di un singolo ruolo.

È stata riconosciuta come essenziale la nomina di un coordinatore di transizione, la cui professione può essere variabile, con il compito di mantenere i rapporti comunicativi tra il team pediatrico e reumatologico, al fine di assicurare la coordinazione, facilitare la comunicazione e, di conseguenza, la realizzazione del progetto di transizione.

Raccomandazione 7

I servizi di transizione devono essere incentrati sul paziente, e pertanto adeguati al ritmo di crescita e dedicati alla complessità dello sviluppo del giovane paziente.

Affinché il servizio di transizione sia incentrato sul paziente, la Transitional Care deve occuparsi di fornire adeguata accessibilità al servizio di cure specialistiche, un buon livello di comunicazione in un contesto adeguato all'età del paziente e infine, il suo coinvolgimento nel servizio sanitario.

Idealmente, le strutture stesse di cura dovrebbero costituire un ambiente appropriato per il paziente in età adolescenziale, con personale dedicato e opportunamente formato. L'organizzazione delle cure attraverso servizi sanitari appropriati per il paziente ha l'obiettivo di minimizzare la frequenza delle visite e, grazie alla presenza del team multidisciplinare, permettere al giovane paziente di diventare responsabile in prima persona delle proprie necessità e cure, in maniera indipendente dai genitori. Se si considera il livello essenziale, i servizi dovrebbero essere gestiti da personale sanitario con training appropriato in ambito adolescenziale.

Raccomandazione 8

È necessaria la presenza di un documento di trasferimento.

Il documento di trasferimento dovrebbe includere, almeno, un riepilogo della storia clinica del paziente comprendente la diagnosi, eventuali comorbidità, vaccinazioni, complicanze della malattia o delle terapie, i professionisti sanitari coinvolti, i trattamenti pregressi e attuali.

Idealmente, dovrebbe comprendere anche una descrizione degli aspetti psicosociali e dello status educativo o attitudinale al momento della transizione; in aggiunta, dovrebbe essere riportato un resoconto inerente le capacità di autogestione, il grado di preparazione al trasferimento ed eventuali strategie di gestione del dolore durante le procedure terapeutiche (ad esempio l'utilizzo o meno di anestesia generale durante la somministrazione delle iniezioni intra-articolari).

Raccomandazione 9

I professionisti sanitari facenti parte dei team responsabili della transizione e della cura del paziente adolescente o giovane adulto devono avere un training adeguato, con formazione e conoscenze generali sulla cura dell'adolescente e sulle patologie reumatiche muscolo-scheletriche ad esordio infantile.

Il livello minimo di assistenza prevede che siano rispettati alcuni elementi del training, considerati come essenziali. Questi sono:

- Le patologie reumatiche muscolo-scheletriche con esordio in età giovanile (jRMDs), in particolare la presentazione clinica durante l'infanzia e l'approccio terapeutico;
- La salute dell'adolescente e l'impatto sulle jRMDs;
- Competenze necessarie per affrontare argomenti legati alla salute emotiva e mentale, o a problematiche di tipo sociale;
- Promozione di uno stile di vita salutare e di aspetti generali inerenti la salute;
- Promozione dell'autogestione e di processi decisionali condivisi;
- Competenze comunicative per rivolgersi al paziente e alla famiglia.

Raccomandazione 10

Sono necessari finanziamenti sicuri destinati alle risorse dedicate all'erogazione di servizi clinici di cura continui e ai servizi di transizione per i giovani pazienti che vengono indirizzati alle cure dell'adulto.

Il livello minimo di assistenza nei programmi di transizione comprende:

- I finanziamenti e le risorse dedicate alla cura del paziente devono essere resi disponibili sulla base del bisogno clinico e non dovrebbero, perciò, essere limitati da fattori come l'età del soggetto. Inoltre, le tempistiche del trasferimento non dovrebbero dipendere dalla presenza o la mancanza di risorse;
- Allo stesso modo, il finanziamento per le terapie, biologiche e non, dovrebbe essere legato alla necessità clinica del paziente, indipendentemente dall'età e dal trasferimento alle cure dell'adulto;
- Sono necessari fondi dedicati ai team multidisciplinari;

- Sono necessari fondi dedicati al coordinatore di transizione e al supporto amministrativo per l'organizzazione dei network clinici;
- Sono necessari finanziamenti per garantire il training e il continuo sviluppo professionale del personale sanitario;
- Il supporto amministrativo costituisce un probabile fattore determinante per la buona riuscita del trasferimento.

La disponibilità di risorse sufficienti e adeguate permette la gestione ottimale del servizio di Transitional Care, garantendo, perciò, la continuità delle cure e la disponibilità di farmaci e terapie, basata non tanto sull'età quanto sulla necessità clinica del paziente, anche dopo il trasferimento alle cure dell'adulto.

Raccomandazione 11

È necessaria la creazione di una piattaforma elettronica liberamente accessibili (open) per la consultazione delle raccomandazioni, degli standard e delle risorse relative alla Transitional Care.

La realizzazione di una piattaforma elettronica per la condivisione di risorse dedicate al personale e ai giovani pazienti è stato definito come essenziale; la creazione di un sito web costituisce, inoltre, un vantaggio non trascurabile per favorire l'aggiornamento e l'ulteriore sviluppo dei servizi di transizione già esistenti.

Raccomandazione 12

È necessario l'aumento delle conoscenze e della pratica clinica basata sull'evidenza al fine di migliorare l'outcome dei giovani pazienti affetti da patologie reumatiche ad esordio infantile.

La necessità di aumentare la pratica clinica evidence-based in relazione alla Transitional Care è stata riconosciuta dal pannello di esperti.

Il programma di ricerca dovrebbe comprendere:

- I programmi di transizione intesi come un sistema complesso;
- L'efficacia della Transitional Care e come questa può essere valutata oggettivamente;
- La sequenza temporale degli interventi di transizione e la verifica degli strumenti di preparazione;
- Le misure di outcome della transizione;
- I fattori predittivi di outcome della transizione;

- Studi di coorte e registri pediatrici da estendere all'età adulta;
- Un data set di base della transizione, approvato per la pratica nei centri pediatrici e reumatologici, al fine di promuovere iniziative future di ricerca e facilitare un approccio standardizzato, dove quest'ultimo permetterebbe una valutazione comparativa della Transitional Care in tutta Europa.

2.6 Quali sono i principali ostacoli alla buona riuscita della transizione?

Nonostante la disponibilità di molti programmi di transizione, dettagliati e ben organizzati da un punto di vista teorico, oggi la loro applicabilità e la loro efficacia nel contesto clinico risulta ancora una sfida per molti professionisti sanitari; la limitata riproducibilità dei programmi e delle raccomandazioni prodotte negli ultimi anni è da ricondursi a numerosi elementi, i quali costituiscono veri e propri ostacoli alla buona riuscita del processo di transizione dei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile. La presenza di problematiche, più o meno caratteristiche della malattia specifica, è stata descritta da numerose indagini volte a valutare il livello di soddisfazione dei pazienti stessi e il punto di vista degli specialisti.

Sono già stati descritti i problemi determinati dall'età adolescenziale, i quali contribuiscono in modo evidente ad aumentare le difficoltà nella gestione della transizione. Il trasferimento risente dei cambiamenti fisici e psicologici portati dall'adolescenza e deve farsi carico delle numerose richieste del giovane paziente che si affaccia all'età adulta. L'aumentato bisogno di indipendenza, se da un lato costituisce un elemento positivo in grado di spronare il paziente ad occuparsi e interessarsi della propria patologia, può accompagnarsi a comportamenti rischiosi che si traducono nella minore aderenza alle terapie e alle visite mediche programmate nel corso del follow-up, portando alla compromissione del quadro clinico.

Lo studio condotto da Hilderson et al. mediante la somministrazione di questionari durante il congresso PReS ha permesso di evidenziare altre lacune, presenti tutt'oggi nei programmi di Transitional Care; i professionisti sanitari coinvolti, in generale, hanno indicato la carenza di tempo come principale ostacolo al successo della transizione, seguito dalla limitata disponibilità del coordinatore e dallo scarso supporto da parte del team reumatologico dell'adulto. Altre problematiche portate alla luce dal questionario sono rappresentate dalla difficoltà nell'organizzazione di un team multidisciplinare completo, dalla carenza di finanziamenti e dalle cliniche spesso non adeguate all'attuazione del processo di transizione [90].

Più recentemente, nel 2014, uno studio condotto negli Stati Uniti e in Canada ^[116], si è occupato di mettere in evidenza gli ostacoli alla transizione dei pazienti affetti da patologie reumatologiche. Il sondaggio ha coinvolto i membri della CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance), la maggior parte rappresentata da pediatri reumatologi; più della metà dei professionisti coinvolti ha indicato come fattori responsabili di un processo di transizione non soddisfacente i seguenti elementi:

- Mancanza di tempo sufficiente per l'organizzazione e l'erogazione dei servizi di transizione;
- Mancanza di training adeguato;
- Limitate risorse e limitato personale sanitario, in particolare mancanza di specialisti disponibili per le cure dell'adolescente e del giovane adulto;
- Scarso rimborso per i servizi di transizione svolti;
- Difficoltà nell'interruzione dei rapporti di fiducia tra il paziente/la famiglia e il medico pediatra, costruiti nel tempo;
- Scarsa conoscenza da parte dell'adolescente della propria condizione patologica e scarsa capacità di auto-gestione.

Dai dati di letteratura emerge quindi la presenza di limiti determinati da carenze di tipo burocratico/organizzativo e, altrettanto importanti, di tipo economico. Entrambe le problematiche si manifestano in particolar modo sulle possibilità di dare vita ad ambulatori dedicati, in cui sono presenti entrambi gli specialisti responsabili del trasferimento o, ancora, a programmi di formazione e training centrati sulla cura dell'adolescente e sulla gestione della Transitional Care stessa. Gli ostacoli incontrati dai professionisti sanitari, come la carenza di tempo utile da dedicare ai processi di transizione, acuiscono le difficoltà riscontrate dai pazienti: la scarsa formazione dei professionisti, la carenza di tempo e di risorse economiche incidono sulla possibilità di dedicare attenzioni e cura ottimale ai pazienti nel corso della transizione, fase in cui questi sono particolarmente vulnerabili, ostacolando per esempio l'opportunità di stabilire un rapporto di fiducia con le nuove figure professionali di riferimento.

2.7 Misure di outcome e indicatori di successo della transizione

Lo sviluppo dei programmi di transizione dipende strettamente dalla valutazione della loro efficacia; nonostante ciò, i dati provenienti dalla letteratura ^[110] suggeriscono che non ci siano chiare evidenze su quali siano validi indicatori e misure di outcome per valutare il successo della transizione. Considerando la necessità di sviluppare sistemi di transizione e migliorare i programmi già esistenti, molti studi si sono dedicati all'individuazione di possibili indicatori, fondamentali per indagarne gli aspetti positivi e le carenze.

Il sondaggio precedentemente citato, sottoposto ai membri della CARRA [116], ha individuato alcune misure di outcome della buona riuscita della TC; i partecipanti hanno indicato tra gli indicatori più importanti la sopravvivenza del paziente e l'aderenza alle visite condotte nel contesto di cura dell'adulto, mentre la qualità di vita del paziente è stata ritenuta di minore importanza ai fini della valutazione dell'outcome della transizione. Nel 2015 Aldiss et al. hanno definito alcuni standard di riferimento, utilizzabili come strumenti per la misurazione della qualità della prestazione sanitaria. Nel caso della transizione gli standard diventano fondamentali per facilitare l'erogazione di un servizio ottimale.

Gli standard definiti dallo studio comprendono:

- L'educazione del paziente alla gestione della propria condizione nel contesto sanitario dell'adulto;
- Il supporto da parte di entrambi i team;
- La coordinazione tra il team pediatrico e il team dell'adulto;
- L'erogazione delle cure in un contesto adeguato al giovane paziente;
- La presenza di documentazione scritta contenente le informazioni relative alla transizione
- La capacità del paziente di intraprendere la transizione
- Il coinvolgimento dei genitori e del medico di medicina generale [122].

Nello stesso anno, Suris et al. hanno valutato l'utilizzo di molti possibili indicatori di buona riuscita della TC, tra i quali sono compresi sia parametri clinici/terapeutici, ad esempio il livello di attività e lo stato della malattia (nel caso dell'AIG valutabile con score compositi come il JADAS), l'aderenza ai trattamenti prescritti e la partecipazione alle visite mediche nel contesto di cura dell'adulto, sia parametri legati alla soddisfazione della famiglia e del paziente, e in generale alla qualità della vita dell'adolescente. In particolare, lo studio ha identificato un indicatore essenziale, ovvero "patient not lost to follow-up", il quale si traduce nella realizzazione della continuità delle cure e nel conseguimento, da parte del paziente, della capacità di auto-gestione del proprio percorso terapeutico [117].

Una prospettiva differente viene offerta dai risultati di uno studio condotto nel 2016 da Fair et al., secondo cui la più valida e affidabile misura di outcome corrisponde alla qualità della vita del paziente. Gli indicatori identificati sono stati inoltre suddivisi in tre categorie, individuando perciò tre differenti ambiti che riassumono i fattori fondamentali alla base del processo di Transitional Care:

- Misure di outcome individuale: qualità della vita, conoscenza delle terapie, capacità di autogestione, aderenza al trattamento terapeutico, consapevolezza della patologia e delle complicanze;
- Misure di outcome sociale: sviluppo di affetti, amicizie e relazioni sociali;

- Misure di outcome dei servizi sanitari: partecipazione alle visite mediche, riduzione delle ospedalizzazioni non necessarie.

I risultati differiscono parzialmente con quanto evidenziato da Suris et al., secondo cui l'indicatore principale è rappresentato dalla continuità delle cure. Nonostante gli studi propongano prospettive differenti in merito agli indicatori del successo della transizione, è possibile affermare che entrambi mettono in luce elementi fondamentali, dal momento che la valutazione della qualità della vita del paziente potrebbe permettere un approccio globale alla tematica ^[123].

Il Progetto HAND2HAND

Al giorno d'oggi, in Italia, esiste un elevato livello di interesse da parte dei professionisti sanitari nei confronti del processo di transizione; quest'ultimo, tuttavia risulta difficoltoso e complesso da attuare, in particolar modo nel caso dell'artrite idiopatica giovanile.

Come già trattato precedentemente, gli ostacoli alla Transitional Care sono numerosi ed eterogenei tra di loro; le problematiche sono legate alle caratteristiche della malattia e all'età dei pazienti coinvolti, in aggiunta alle difficoltà riscontrate in ambito organizzativo e a problematiche rappresentate dalla carenza di risorse, sia in termini di tempo, sia di tipo economico.

Una delle maggiori evidenze a supporto della necessità di poter usufruire di programmi di transizione ben organizzati e coordinati è rappresentata dalle elevate percentuali, pari circa al 50% [100, 101, 102], dei giovani pazienti affetti da patologie reumatiche che non completano in modo ottimale il percorso di transizione andando incontro ad un maggiore rischio di riacutizzazioni e sviluppo di complicanze; l'insieme di questi elementi testimonia la carenza, e di conseguenza la necessità, di una struttura omogenea alla base dei programmi di Transitional Care.

Alla luce delle varie problematiche precedentemente elencate, è stato sviluppato il progetto Hand2Hand, "**Rheumatology and Pediatrics to help patient development**", per favorire la realizzazione di una rete nazionale per la transizione nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile.

Lo studio è stato condotto con lo scopo di creare un percorso condiviso sul territorio italiano, in grado di coniugare il servizio di cure pediatriche e quello di cure reumatologiche dell'adulto, al fine di accompagnare il paziente adolescente durante il periodo di trasferimento. La base sulla quale è stato costruito il progetto è rappresentata dalle raccomandazioni EULAR/PReS, elaborate nel 2016, e ad oggi il principale strumento di guida per la transizione dei pazienti adolescenti affetti da patologie muscolo-scheletriche ad esordio in età infantile, delle quali si è reso necessario valutare l'applicabilità nel contesto sanitario italiano.

Il progetto è stato realizzato nell'arco di diversi mesi, attraverso lo sviluppo di quattro fasi:

- Fase 1 - Conoscere le caratteristiche della situazione attuale di gestione della Transitional Care in Italia;
- Fase 2 - Analisi delle raccomandazioni EULAR/PReS e valutazione del loro livello di applicabilità nel contesto sanitario italiano;
- Fase 3 - Definizione di un modello di transizione, dei requisiti minimi essenziali e delle sue principali caratteristiche;

- Fase 4 - Attivare un percorso di formazione per gli operatori sanitari dei centri intenzionati a seguire il modello di Transitional Care proposto.

Fase 1

Il questionario conoscitivo

Obiettivo

Il punto di partenza per avviare il progetto Hand2Hand è stato definito dalla necessità di conoscere in modo approfondito e dettagliato le modalità attuali con cui viene messa in pratica la gestione dei processi di transizione in Italia.

Nel contesto della Transitional Care, il sistema dei servizi di cura è rappresentato da una realtà piuttosto variegata ed eterogenea; questa caratteristica è, in parte, dovuta alla natura stessa della transizione che richiede la collaborazione attiva di due differenti enti principali, pediatrico e reumatologico. Se si considerano, inoltre, la necessità di comporre un team multidisciplinare che si occupi del paziente, e la stretta collaborazione tra i numerosi professionisti sanitari (altri medici specialisti, infermieri, fisioterapisti), si può certamente affermare che l'erogazione del servizio diviene ancor più complessa e di difficile organizzazione. Di conseguenza, per poter sviluppare un modello di transizione realistico ed applicabile, occorre conoscere e mappare la situazione relativa alla transizione in Italia, indagando con particolare attenzione alcuni aspetti, come la presenza di servizi di reumatologia pediatrica, la conoscenza del tema specifico, il contatto con giovani pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile e l'esperienza di gestione del loro processo di trasferimento alle cure dell'adulto.

Metodi

Proprio per quanto affermato precedentemente, la prima fase del progetto Hand2Hand è stata determinata dal bisogno di conoscere la gestione del periodo di transizione in Italia; per acquisire le informazioni relative, a luglio 2017 è stato creato e distribuito un questionario conoscitivo, costituito da 26 domande elaborate con lo scopo di indagare vari aspetti della gestione italiana della Transitional Care.

Mediante le domande comprese nella prima parte del questionario vengono raccolti i dati relativi al compilatore e alla struttura nella quale quest'ultimo lavora; i quesiti riguardano la specializzazione del professionista coinvolto, il tipo di struttura e la regione nella quale opera il compilatore, aspetto fondamentale per ottenere una mappatura dei centri

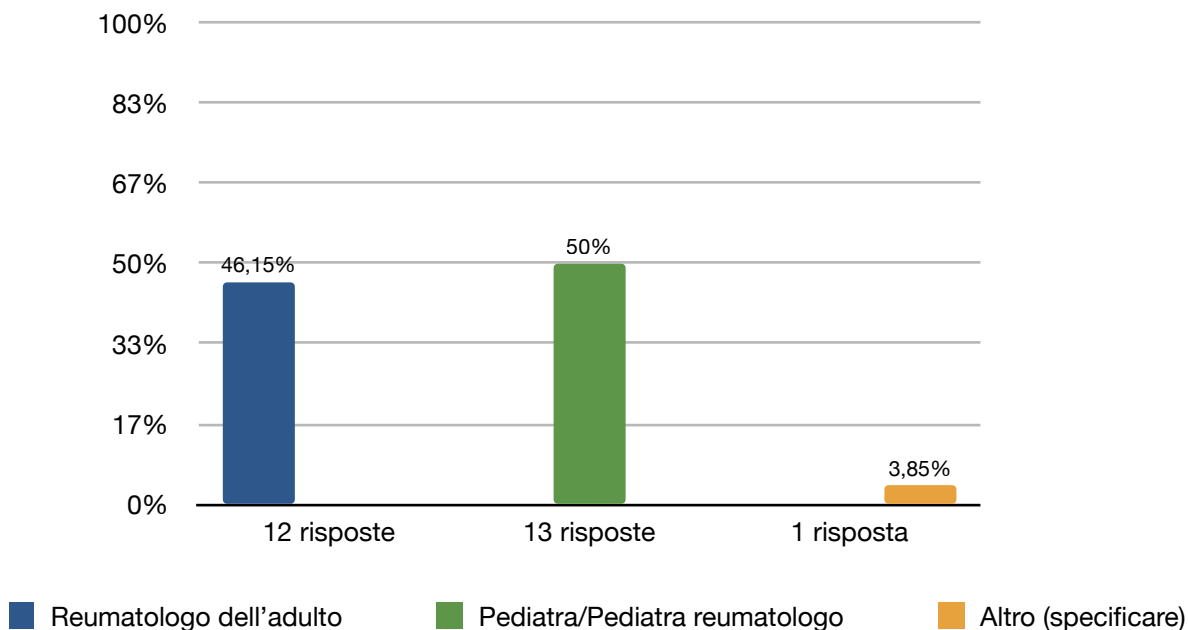
coinvolti nell'indagine. Alcune domande analizzano il numero di medici che lavorano nelle strutture, differenziati in strutturati e a contratto, e il numero di pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che afferiscono annualmente alla struttura, in modo tale da poter valutare la situazione da un punto di vista quantitativo. Viene inoltre chiesto se sia presente o meno il servizio di reumatologia pediatrica all'interno della struttura in questione, se esista o meno la possibilità di collaborazione tra diverse figure professionali (ecografisti, oculisti, dermatologi, chirurghi ortopedici, psicologi, ginecologi, gastroenterologi) e quali servizi diagnostici siano disponibili all'interno della struttura. Nella seconda parte del questionario le domande si concentrano sulla Transitional Care, indagando il livello di conoscenza della tematica, la presenza di attività di transizione per i pazienti affetti da AIG all'interno delle strutture, il coinvolgimento dei professionisti sanitari, la presenza di un protocollo condiviso, la partecipazione alla creazione di quest'ultimo e quali professionisti sanitari dovrebbero essere coinvolti. Nella terza parte del questionario si chiede di indicare i potenziali ostacoli alla realizzazione dei programmi di Transitional Care e le strategie più efficaci per la loro implementazione. In conclusione, le domande 24, 25 e 26 sono dedicate alla valutazione della familiarità del compilatore con le raccomandazioni EULAR/PReS del 2016, della loro applicabilità o applicazione effettiva nella pratica clinica all'interno della struttura in cui opera e, allo stesso modo, dei principali ostacoli alla loro applicazione secondo il compilatore.

Le risposte sono state suddivise a seconda della specializzazione del compilatore, identificando quindi due "popolazioni", ovvero il gruppo dei reumatologi e il gruppo dei pediatri. In aggiunta, per ciascuna domanda, è stata calcolata la media tra i valori delle risposte espresse dai reumatologi e dai pediatri, la quale viene rappresentata in un terzo grafico (Totale). Le risposte dei due diversi gruppi e la media dei due sono state espresse calcolando i valori percentuali, rappresentati mediante grafici a colonne, ad eccezione della domanda 13, con la quale si richiedeva di fornire una definizione di Transitional Care.

In alcuni casi (Q17, Q18, Q20, Q25, Q26) si richiede di rispondere alla domanda solo se la risposta alla domanda precedente è stata affermativa o negativa, a seconda dei casi, e perciò il valore viene calcolato a partire da un totale relativo alle percentuali di risposta della domanda precedente.

Risultati

Q1: Specializzazione del compilatore

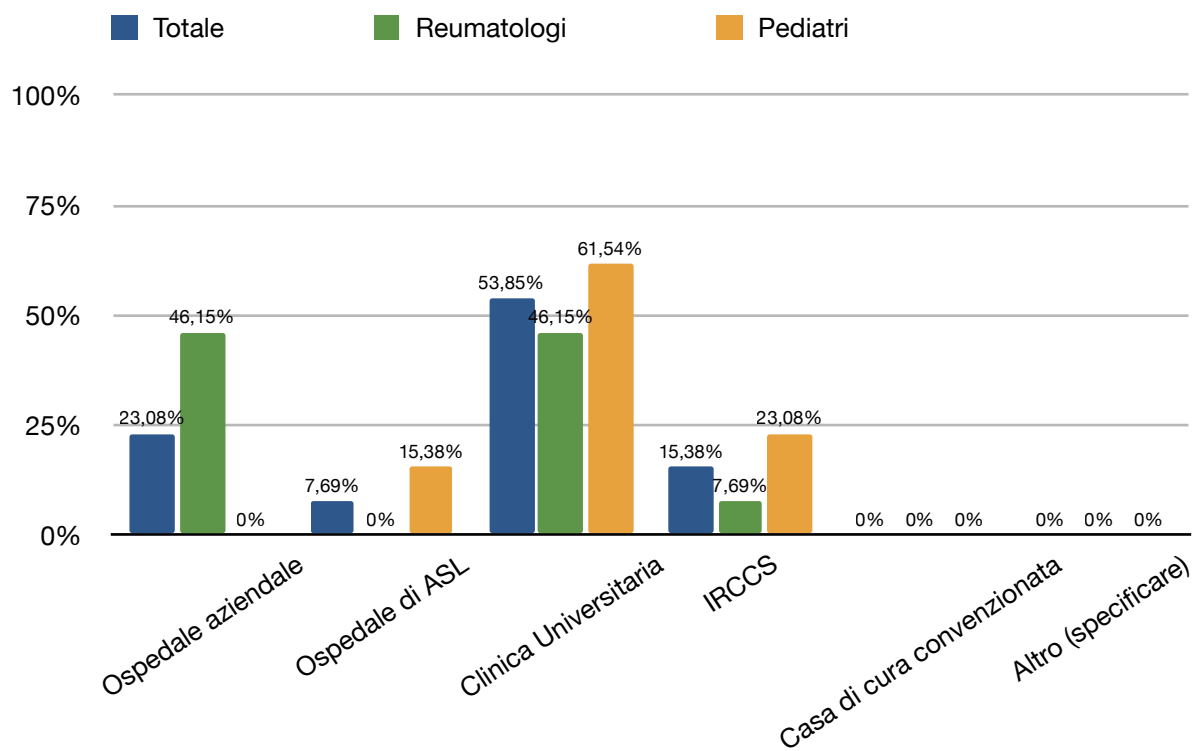


Le risposte alla prima domanda del questionario (Q1) sono rappresentate nel grafico con valori in percentuale.

Hanno partecipato al sondaggio 26 professionisti sanitari di ambito medico: di questi, 13 pediatri o pediatri reumatologi, 12 reumatologi dell'adulto e uno specialista reumatologo con expertise in reumatologia pediatrica e Transitional Care.

I dati mettono perciò in evidenza come siano stati coinvolti, in misura simile, entrambe le figure che svolgono un ruolo chiave nei processi di transizione.

Q2: Tipologia di ente a cui la struttura afferisce

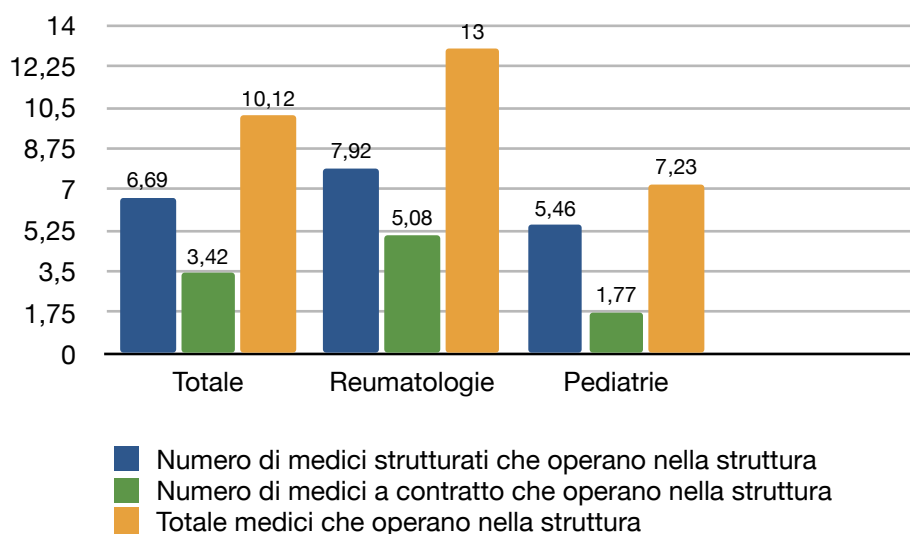


Q 3-5: Distribuzione e denominazione delle strutture

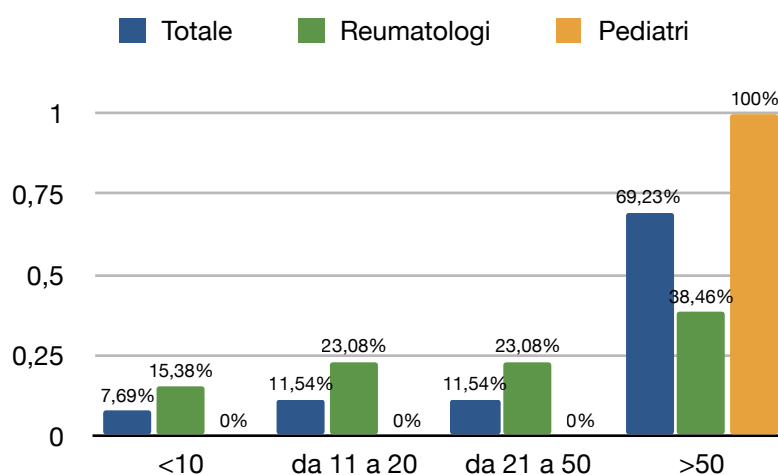
Mediante alcune domande del questionario, è stata analizzata la distribuzione dei partecipanti. Sono state coinvolte 13 regioni italiane.

- Abruzzo: 1
- Basilicata: 2
- Campania: 1
- Emilia Romagna: 2
- Lazio: 4
- Liguria: 2
- Lombardia: 4
- Marche: 1
- Puglia: 2
- Sicilia: 2
- Toscana: 2
- Umbria: 1
- Veneto: 2

Q 6-7: Numero di medici (strutturati o a contratto) che operano nelle strutture



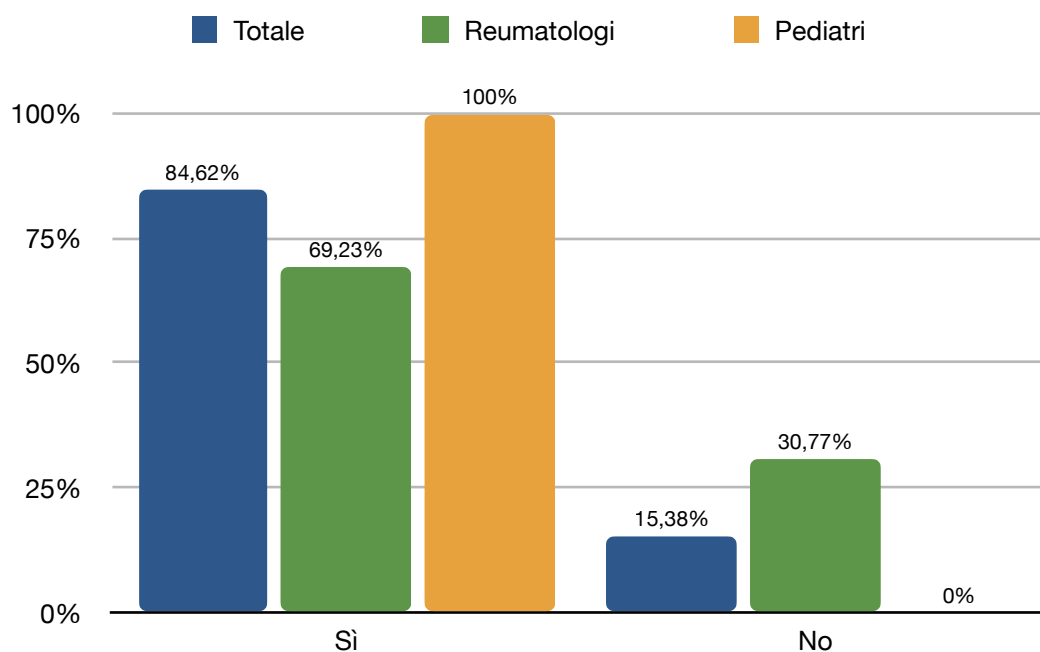
Q8: Numero di pazienti con artrite idiopatica giovanile che afferiscono annualmente alla struttura



È stata, inoltre, indagata l'affluenza di pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che si rivolgono annualmente alle strutture coinvolte.

Il grafico dimostra un importante livello di affluenza per tutti i centri pediatrici, a cui ogni anno afferiscono più di 50 pazienti; se si considera l'ambito reumatologico, si nota come il numero di centri che ricevono più di 50 pazienti affetti da AIG all'anno sia nettamente inferiore rispetto alle pediatrie (38,46% delle cliniche reumatologiche contro il 100% delle cliniche pediatriche). Il 23,08% delle reumatologie riceve da 21 a 50 pazienti annualmente e nella stessa percentuale da 11 a 20 pazienti. Infine, il 15,38% delle reumatologie riceve meno di 10 pazienti all'anno.

Q9: Nella struttura in cui lavora, esiste un servizio di reumatologia pediatrica?



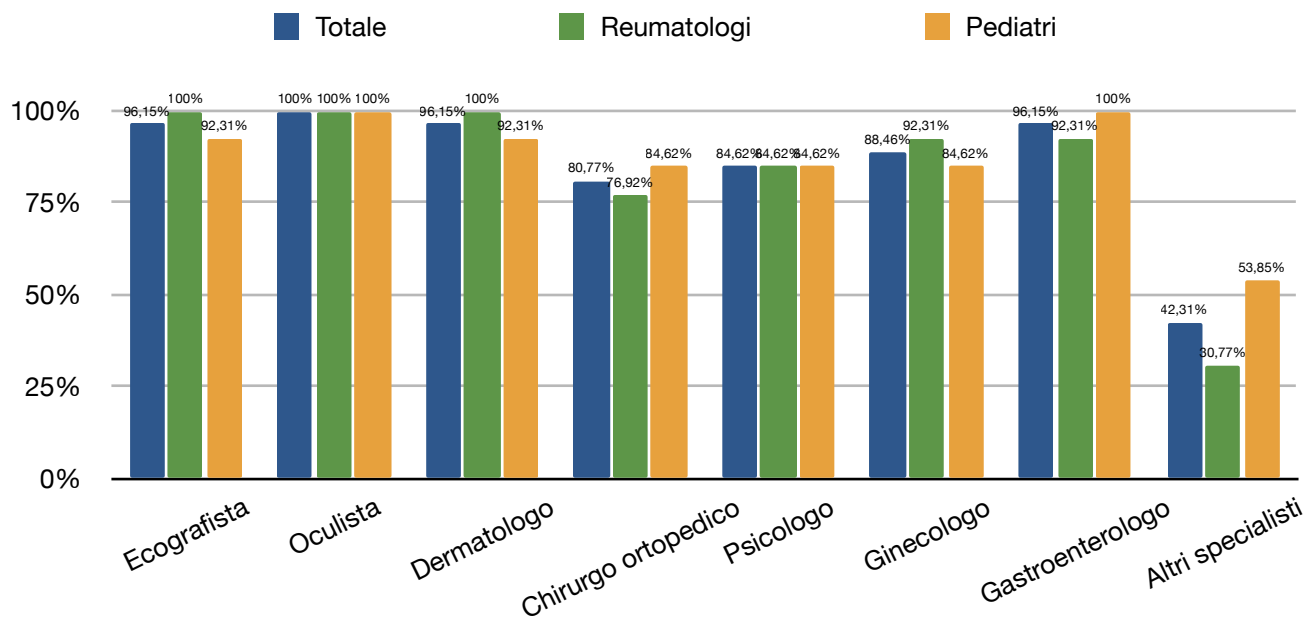
I dati forniti dal gruppo dei pediatri dimostrano che il servizio di reumatologia pediatrica è presente in tutte le strutture coinvolte.

Nel caso dei reumatologi, il servizio è disponibile nella maggior parte dei centri per l'adulto (69,23%), tuttavia la percentuale di professionisti sanitari che ha risposto negativamente è significativamente elevata, essendo pari al 30,77%.

Si può affermare perciò che, in media, il servizio di reumatologia pediatrica è presente nell'84,62% dei casi analizzati (assente nel 15,38%).

Il dato evidenzia quindi la disponibilità totale all'interno del contesto delle cure pediatriche, mentre nei centri dedicati alla cura dell'adulto questa rimane scarsa; questo fattore contribuisce ad aumentare le difficoltà nell'avvio e nella gestione di un adeguato programma di transizione.

Q10: Nella struttura in cui lavora, esiste la possibilità di collaborazione strutturale con quali delle seguenti figure professionali?

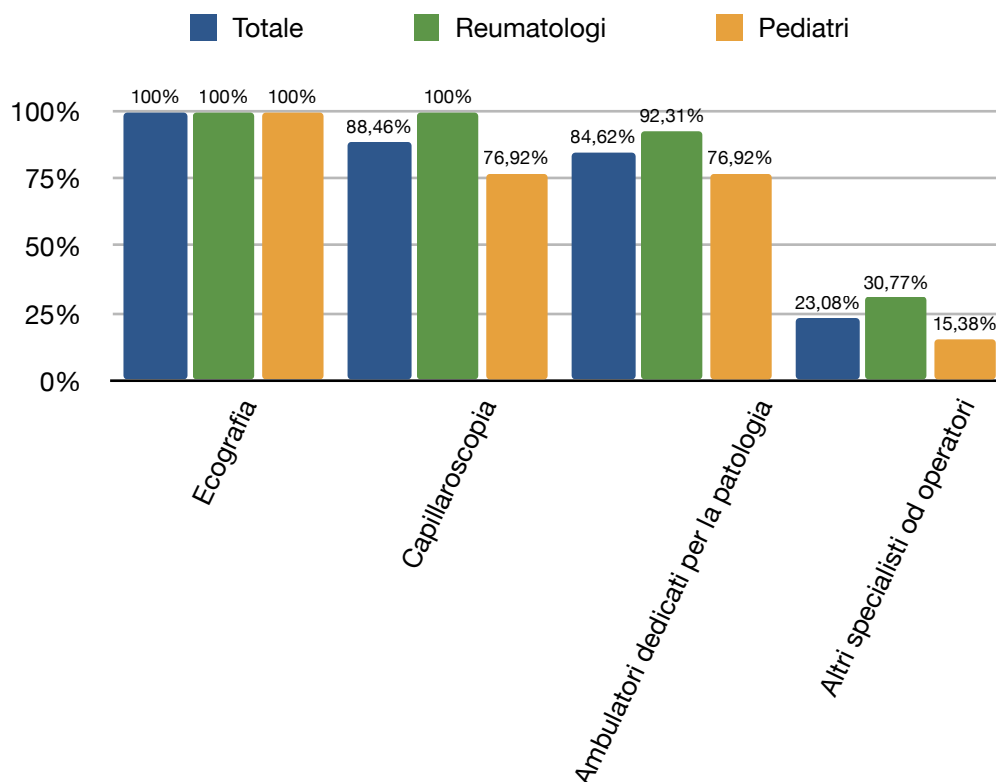


La collaborazione con altre figure professionali all'interno della stessa struttura rappresenta uno degli aspetti essenziali dei programmi di transizione. Nel sondaggio sono stati presi in considerazione vari specialisti, tra i quali l'ecografista, l'oculista, il dermatologo, il chirurgo ortopedico, lo psicologo, il ginecologo e il gastroenterologo; in aggiunta, sono stati inseriti sotto il termine "altri specialisti" ulteriori figure professionali (neurologo, cardiologo, fisioterapista, chirurgo maxillo-facciale, fisiatra, nefrologo, pneumologo, endocrinologo pediatra, ematologo, oncoematologo pediatra, specialista in malattie metaboliche, allergologo pediatra).

Le risposte fornite dai reumatologi indicano la possibilità di collaborare con l'ecografista, l'oculista e il dermatologo in tutte le strutture (100%); ciò non avviene se si considerano altri professionisti come il chirurgo ortopedico, lo psicologo, il ginecologo e il gastroenterologo, i quali ottengono, tuttavia, percentuali abbastanza elevate, mentre gli specialisti specificati in precedenza sotto il termine "altri" sono disponibili solo nel 30,77% dei casi.

I dati forniti dai pediatri sono simili: il 100% dei compilatori ha indicato la possibilità di collaborare con l'oculista e il gastroenterologo; l'ecografista, il dermatologo, il chirurgo ortopedico, lo psicologo e il ginecologo sono disponibili nella maggioranza delle strutture. La disponibilità di "altri specialisti" differisce maggiormente, poiché disponibili in una percentuale più elevata, pari al 53,85% dei casi.

Q11: Nella struttura in cui lavora, esiste la possibilità di accedere internamente ai seguenti servizi di tipo diagnostico?

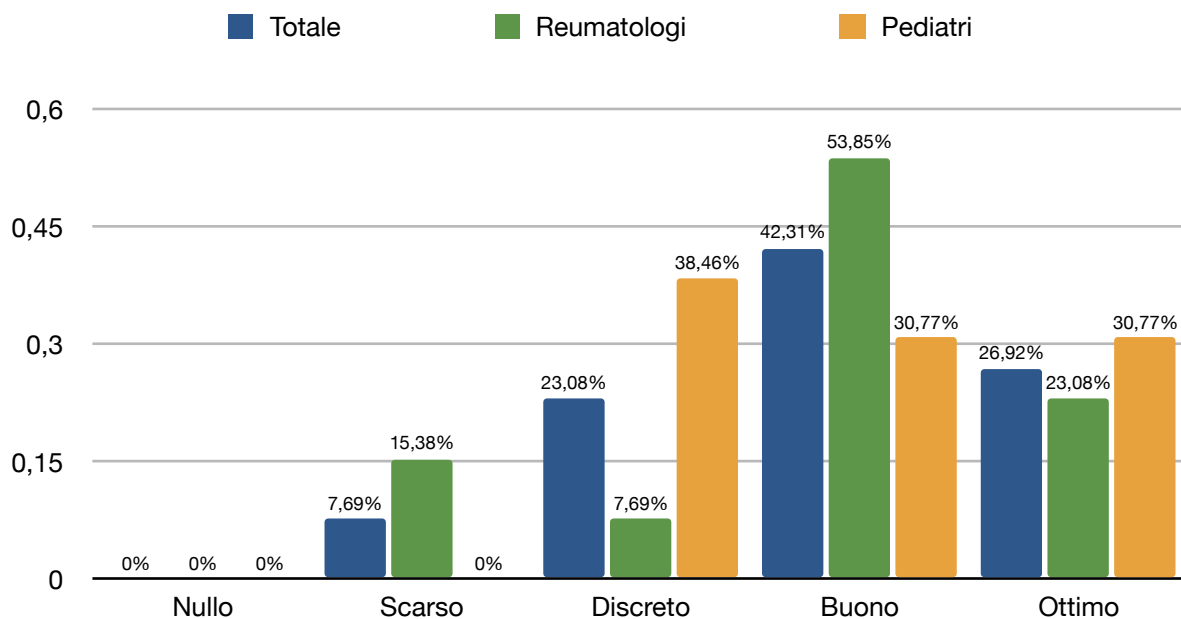


La domanda 11 valuta un aspetto molto importante relativo alle possibilità di usufruire dei servizi diagnostici all'interno della struttura: ecografia, capillaroscopia, ambulatori per la patologia, mentre con il termine "altri specialisti od operatori" sono stati indicati servizi di gastroenterologia, dermatologia, oculistica, analisi di laboratorio come l'esame del liquido sinoviale e il dosaggio degli autoanticorpi, e infine servizi di fisioterapia e radiologia.

Osservando le risposte fornite dai reumatologi si nota come siano disponibili in tutte le strutture coinvolte la diagnostica ecografica e la capillaroscopia, mentre gli ambulatori dedicati alla patologia specifica, in questo caso l'AIG, siano disponibili nella maggior parte dei casi, ma non in tutte le strutture (92,31%). I servizi indicati con il termine "altro" sono disponibili solo in una piccola parte delle strutture, pari al 30,77% del totale.

Le risposte fornite dai pediatri indicano la possibilità di usufruire del servizio di ecografia in tutte le strutture, mentre le percentuali si riducono nel caso della capillaroscopia e degli ambulatori dedicati alla patologia, entrambi disponibili nel 76,92% dei casi. Le indagini di laboratorio più specifiche (esame del liquido sinoviale, autoanticorpi) e i vari ambulatori descritti con il termine "altri" sono presenti nel 15,38% delle strutture pediatriche.

Q12: Quale ritiene sia, complessivamente, il Suo livello di conoscenza e di familiarità con la tematica della “Transitional Care”?



Analizzando le risposte alla domanda 12 si può affermare che la maggior parte dei reumatologi ritiene di avere un buon livello di conoscenza e familiarità con la Transitional Care (53,85%), mentre il 23,08% lo descrive come ottimo; una percentuale relativamente importante (15,38%) identifica il proprio livello di conoscenza della materia come scarso. I pediatri hanno identificato la propria familiarità con la tematica come ottimo, buono e discreto in percentuali più elevate, rispettivamente il 30,77% nei primi due casi e il 38,46% nell'ultimo. Nessun pediatra ha indicato come scarsa la propria conoscenza della Transitional Care. In generale, nessun compilatore ha dichiarato di non avere conoscenza in materia.

Q13: Può dare una Sua descrizione sintetica dell'espressione "Transitional Care" (TC)?

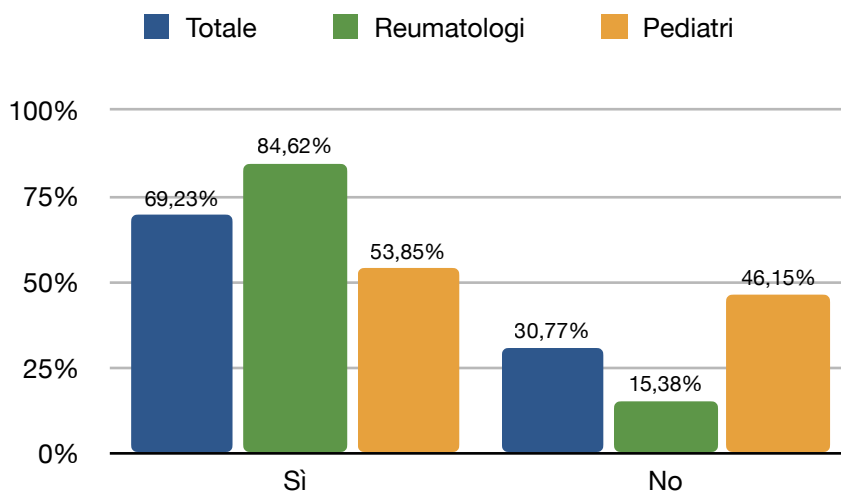
Con la domanda 13 è stato richiesto ai compilatori di fornire una propria definizione del termine Transitional Care; il risultato si è dimostrato essere piuttosto eterogeneo. Tutti i compilatori hanno risposto alla domanda e, come negli altri casi, le definizioni sono state suddivise sulla base della specializzazione del compilatore.

Le definizioni di Transitional Care indicate dai reumatologi sono molto diverse fra di loro e, complessivamente, sembrano essere meno precise rispetto a quelle fornite dal gruppo dei pediatri. Tra queste, la definizione più accurata e precisa indica la Transitional Care come un "passaggio di consegne e garanzia di continuità fra un setting di cura (pediatrico) ad un altro (adulto)", mediante la quale viene messa bene in evidenza l'esigenza di un continuum di cure per il paziente.

Le definizioni indicate dal gruppo dei pediatri presentano alcune similitudini e si nota che frequentemente la transizione viene definita come un trasferimento graduale; alcune sono molto sintetiche e indicano la Transitional Care con il termine "passaggio", altre sono più elaborate ed esprimono la necessità di competenze specifiche e di integrazione fra le due figure professionali deputate alla gestione di questa fase della vita del paziente affetto da patologia cronica. La definizione più corretta definisce la TC come "il passaggio assistito e condiviso delle cure da un sistema pediatrico ad un sistema per adulti"; in questa definizione si ritrovano alcune analogie con la definizione citata precedentemente: in entrambi i casi l'aspetto fondamentale è rappresentato dalla presenza di una fase di passaggio continua e pianificata, mediante la quale il paziente viene trasferito dal sistema pediatrico al sistema per adulti; in aggiunta, entrambe si avvicinano molto al concetto di Transitional Care espresso dalla definizione fornita dalla Society for Adolescent Health and Medicine (SAHM).

In generale, l'analisi delle definizioni fornite da entrambi i gruppi suggerisce che i pediatri abbiano una conoscenza più approfondita della Transitional Care e dei processi di transizione.

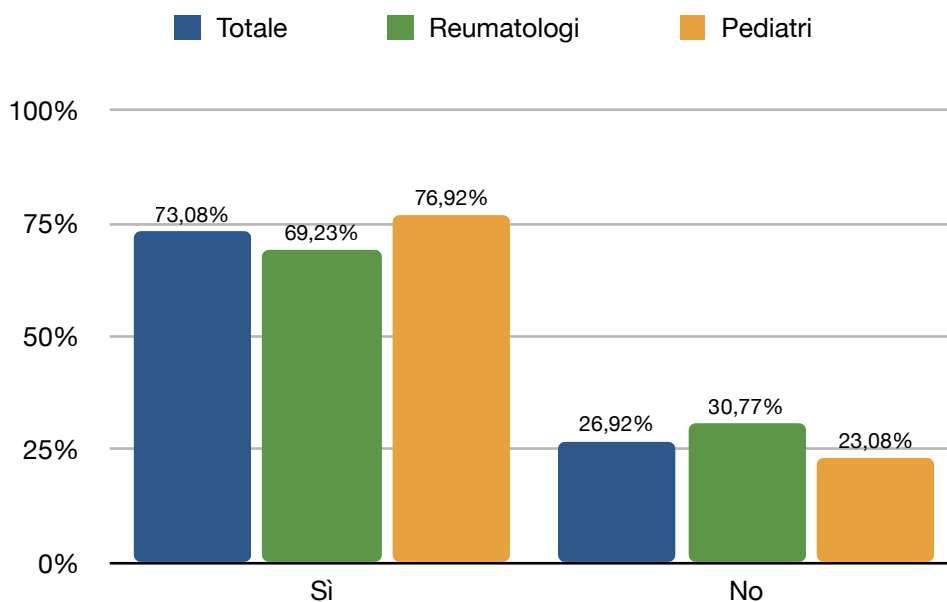
Q14: Nella struttura in cui lavora, sono svolte attività di TC per il paziente con AIG?



Le risposte dimostrano che le attività di Transitional Care per pazienti affetti da AIG vengono svolte nella maggior parte dei centri reumatologici dell'adulto (84,62%), mentre la differenza tra percentuali è meno netta nel caso dei centri pediatrici: le attività di TC vengono svolte nel 53,85% dei casi e la percentuale di strutture in cui ciò non avviene è relativamente elevata (46,15% no).

Valutando la media dei risultati ottenuti dalle risposte dei vari professionisti sanitari, le percentuali dimostrano che la maggior parte dei centri (pari al 69,23%) svolge attività di TC; residua, tuttavia, una percentuale complessiva importante di centri reumatologici e pediatrici che non si occupa di processi di transizione (30,77%).

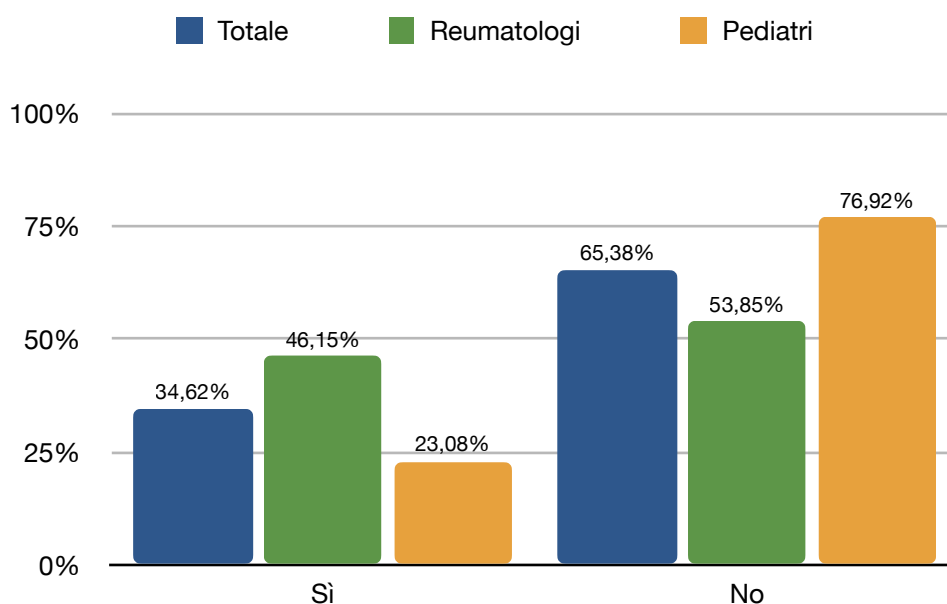
Q15: Lei è personalmente coinvolto in attività di TC per il paziente con AIG?



Le risposte in questo caso hanno mostrato dati positivi: la maggior parte dei reumatologi coinvolti, pari al 69,23%, è coinvolto attivamente nelle attività di Transitional Care nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile. In ambito pediatrico si riscontrano risultati simili, con il 76,92% dei pediatri personalmente coinvolto nelle attività inerenti la Transitional Care.

In media il 73,08% dei professionisti sanitari coinvolti partecipa in prima persona, mentre il 26,92% non è coinvolto.

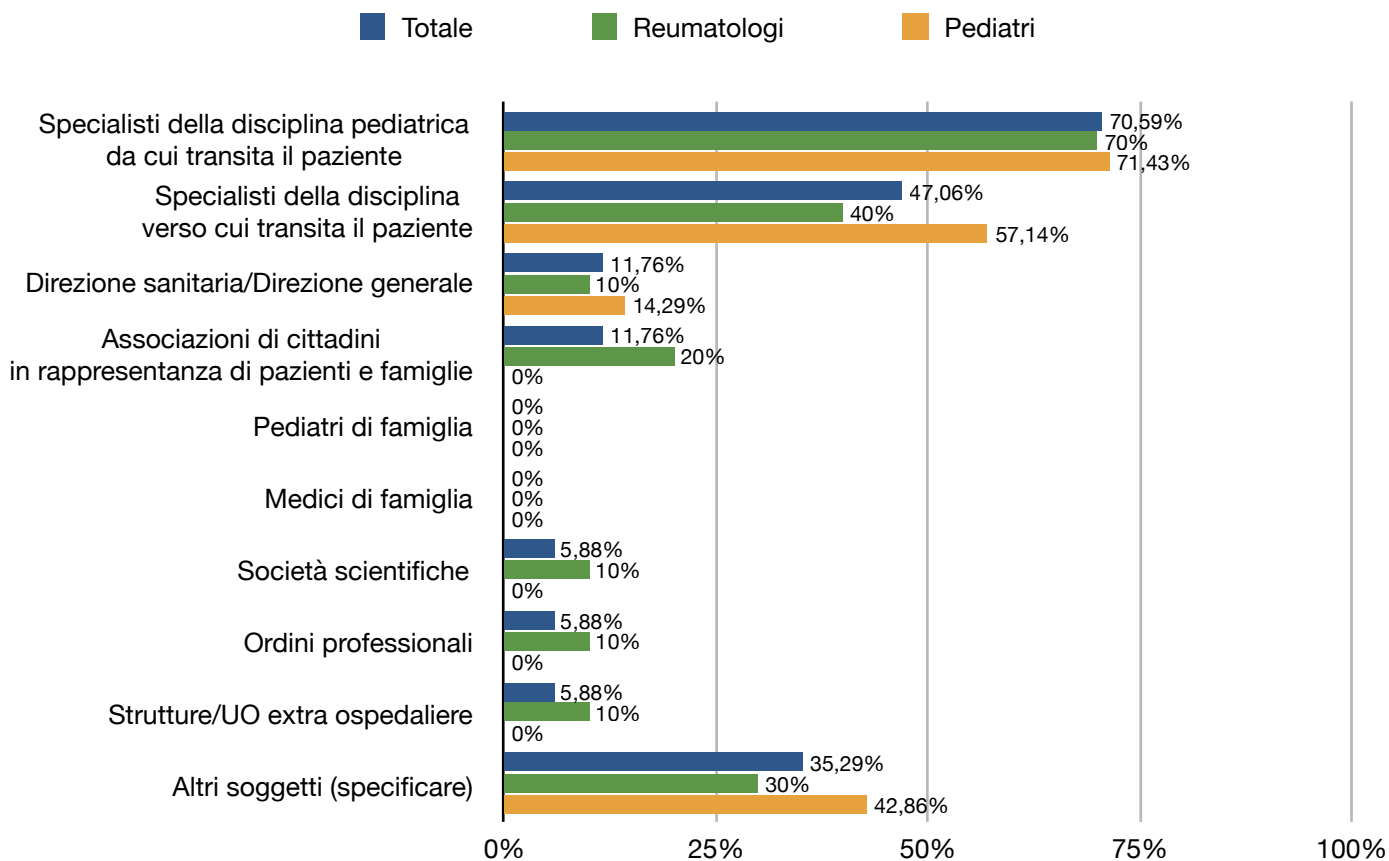
Q16: Nella struttura in cui lavora, esiste un protocollo condiviso per l'avvio di attività di TC per il paziente con AIG?



La domanda 16 del questionario indaga la presenza di un protocollo dedicato all'avvio del processo di Transitional Care per i pazienti affetti da AIG. Il 46,15% dei reumatologi coinvolti ha risposto affermativamente, al contrario del restante 53,85%. Tra i pediatri la discrepanza si è dimostrata essere maggiore, dal momento che solo circa il 23% ha confermato la presenza di un protocollo approvato e disponibile per l'avvio della transizione (23,08% sì, 76,92% no).

In totale, la differenza tra le risposte fornite dai partecipanti rimane evidente: 34,62% sì e 65,38% no, confermando la carenza in molti centri di un sistema adeguato per attuare la Transitional Care.

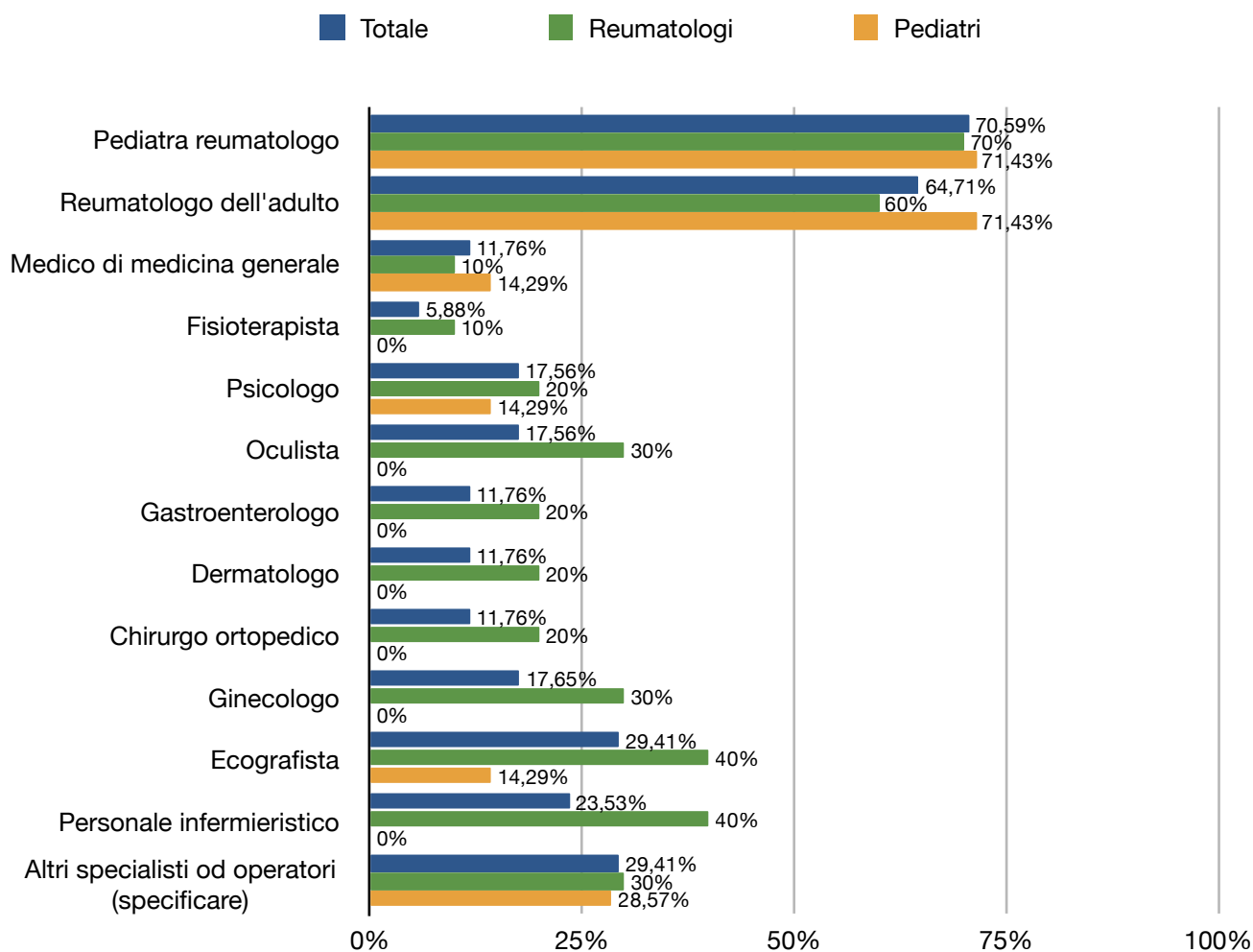
Q17: Se sì, chi ha partecipato alla redazione dello stesso?



In generale, i dati ottenuti dimostrano che i professionisti sanitari maggiormente coinvolti nella redazione del protocollo di transizione sono rappresentati dai pediatri, seguiti dai reumatologi e da altri specialisti. In minore misura partecipano i responsabili della Direzione sanitaria, le associazioni dedicate, le società scientifiche e gli ordini professionali.

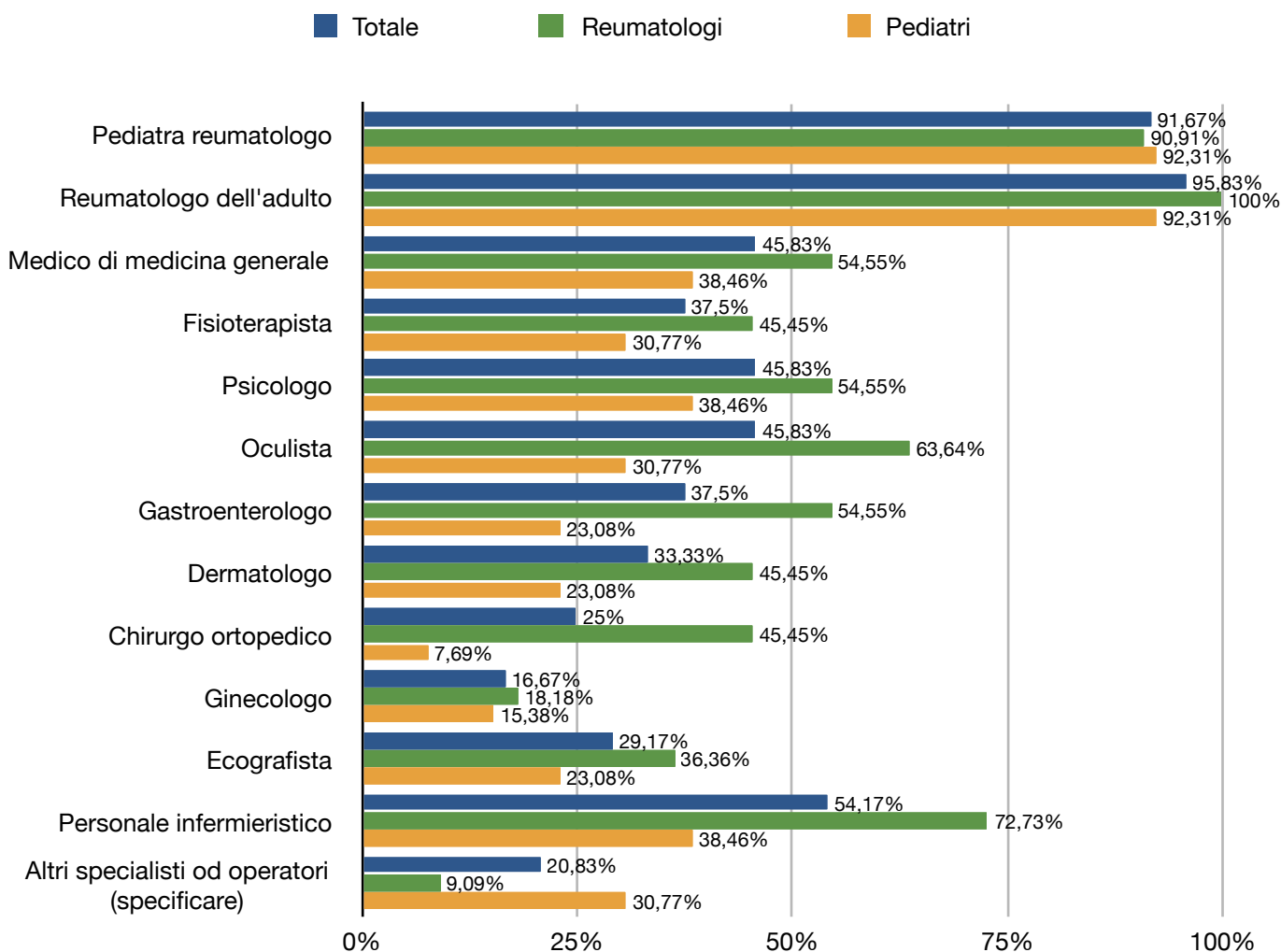
Si evidenzia, inoltre, il mancato coinvolgimento attivo di figure professionali attive sul territorio, come i pediatri di famiglia e i medici di medicina generale.

Q18: Se sì, quali specialisti e operatori sono coinvolti in modo strutturale nel processo di TC?



Riguardo la composizione dei team di specialisti che partecipano alla gestione dei processi di Transitional Care, è stato evidenziato che, analogamente alla domanda precedente, i principali professionisti coinvolti sono rappresentati dal pediatra reumatologo e dal reumatologo dell'adulto, seguiti da personale infermieristico (40%), ecografisti, ginecologi, oculisti e psicologi. In minore misura sono coinvolti chirurghi ortopedici, dermatologi, gastroenterologi, fisioterapisti e medici di medicina generale. È necessario sottolineare che, nel caso dei centri pediatrici, si riscontra spesso la mancata partecipazione di alcuni specialisti, in particolare dermatologi, gastroenterologi, fisioterapisti, ginecologi, mentre l'ecografista è quasi sempre disponibile, pur con percentuali molto diverse fra di loro (40% da parte dei reumatologi, 14,29% dei pediatri). Osservando il grafico si nota, inoltre, come la presenza di fisioterapisti sia piuttosto scarsa in ambito reumatologico, e come questa sia totalmente carente in ambito pediatrico.

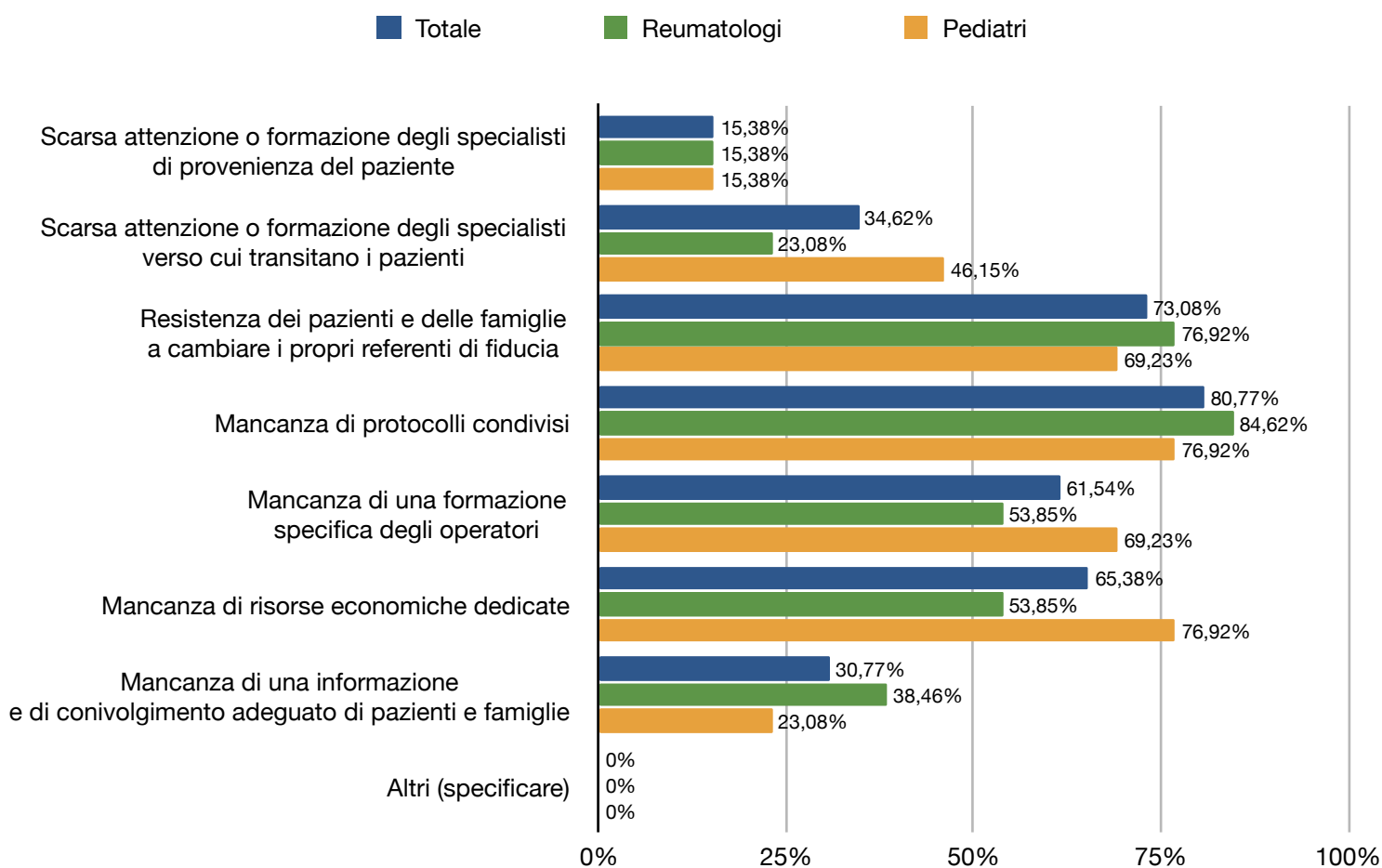
Q20: Se no, quali specialisti e operatori dovrebbero, secondo lei, essere coinvolti in modo strutturale nel processo di TC per il paziente con AIG?



Analogamente alle risposte alla domanda precedente, in questo caso i compilatori hanno indicato il pediatra reumatologo e il reumatologo dell'adulto come le figure professionali da coinvolgere strutturalmente nel processo di TC; le percentuali mostrano valori simili tra di loro sia nel gruppo dei pediatri, sia nel gruppo dei reumatologi, in ogni caso superiori al 90%. Anche il ruolo del personale infermieristico, seppur con percentuali inferiori, è stato indicato come importante nell'organizzazione della transizione, in particolar modo da parte dei reumatologi dell'età adulta (72,73%).

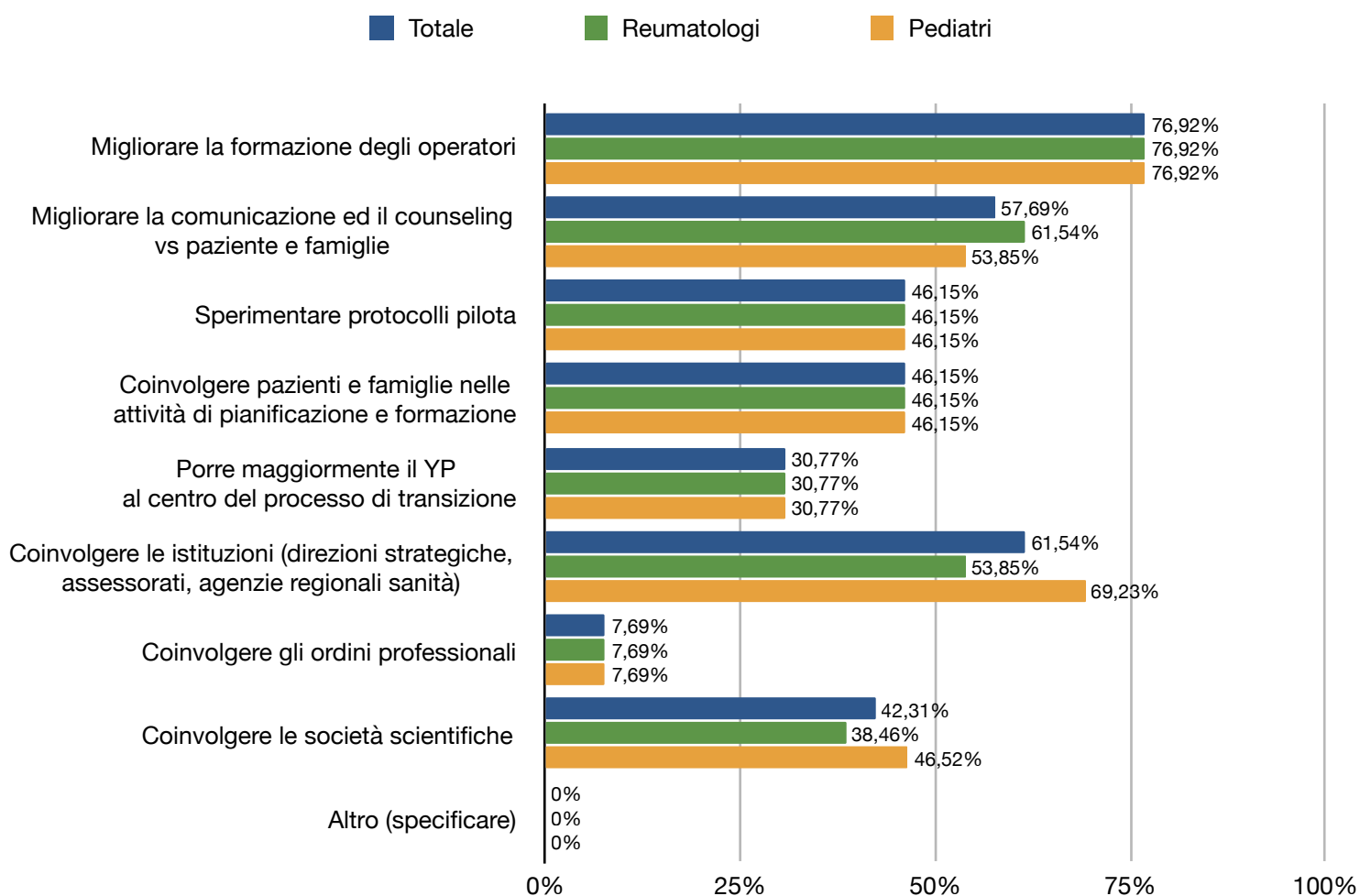
In generale, nonostante i dati riportati nel grafico esprimano accordo collettivo, si nota come le percentuali corrispondenti alle risposte fornite dai reumatologi dell'età adulta siano più elevate rispetto a quelle relative ai pediatri; una possibile spiegazione potrebbe essere rappresentata dal maggiore coinvolgimento dei reumatologi dell'età adulta nella gestione delle complicanze più tardive della patologia.

Q21: A suo parere, quali sono i principali ostacoli alla realizzazione di programmi di TC per il paziente con AIG?



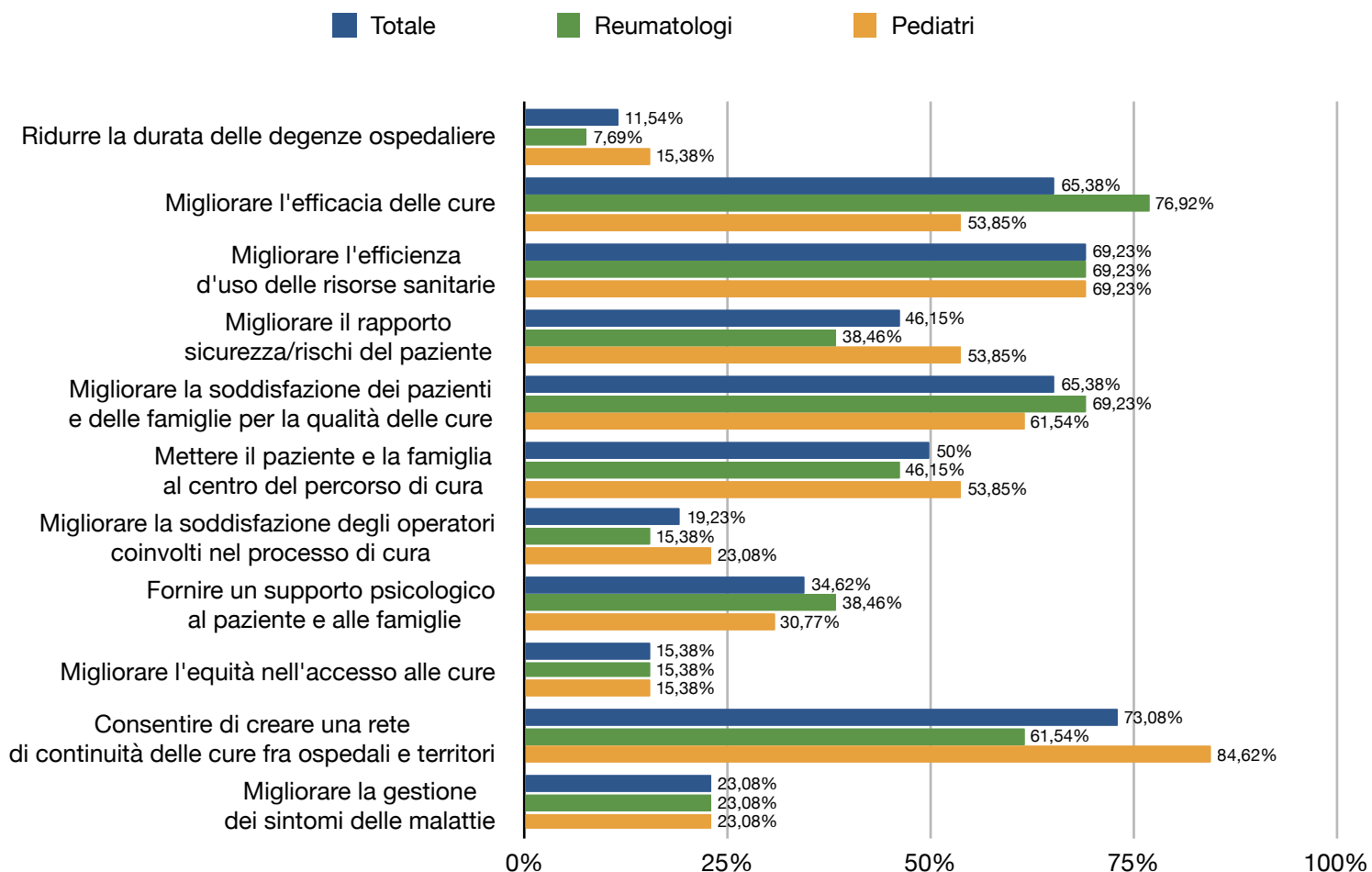
Secondo i compilatori, le principali problematiche legate all'organizzazione dei programmi di transizione sono la mancanza di protocolli condivisi, la resistenza dei pazienti e delle loro famiglie a cambiare i referenti di fiducia, la mancanza di formazione specifica degli operatori e di risorse economiche dedicate, risultati che si dimostrano essere concordi con quanto evidenziato da alcuni studi [90, 116] citati precedentemente.

Q22: A suo parere, quali sono le strategie più efficaci per attivare programmi condivisi e sistematici di TC per il paziente con AIG?



In questo caso, i dati riportati nel grafico mostrano percentuali simili nei due gruppi di compilatori. Le strategie che vengono indicate come maggiormente efficaci riguardano il miglioramento della formazione degli operatori (76,92%) e della comunicazione con pazienti e famiglie (in media 57,69%) e il coinvolgimento delle istituzioni sanitarie (in media 61,54%); altre possibili strategie indicate sono la sperimentazione di protocolli pilota, il maggiore coinvolgimento dei pazienti stessi e delle famiglie nel corso della pianificazione dei programmi di TC e la focalizzazione del processo sul paziente. Il coinvolgimento degli ordini professionali appare, invece, meno rilevante (7,69%).

Q23: A suo parere, quali dei seguenti obiettivi dovrebbero essere raggiunti nell'ambito di un progetto di TC per il paziente con AIG?

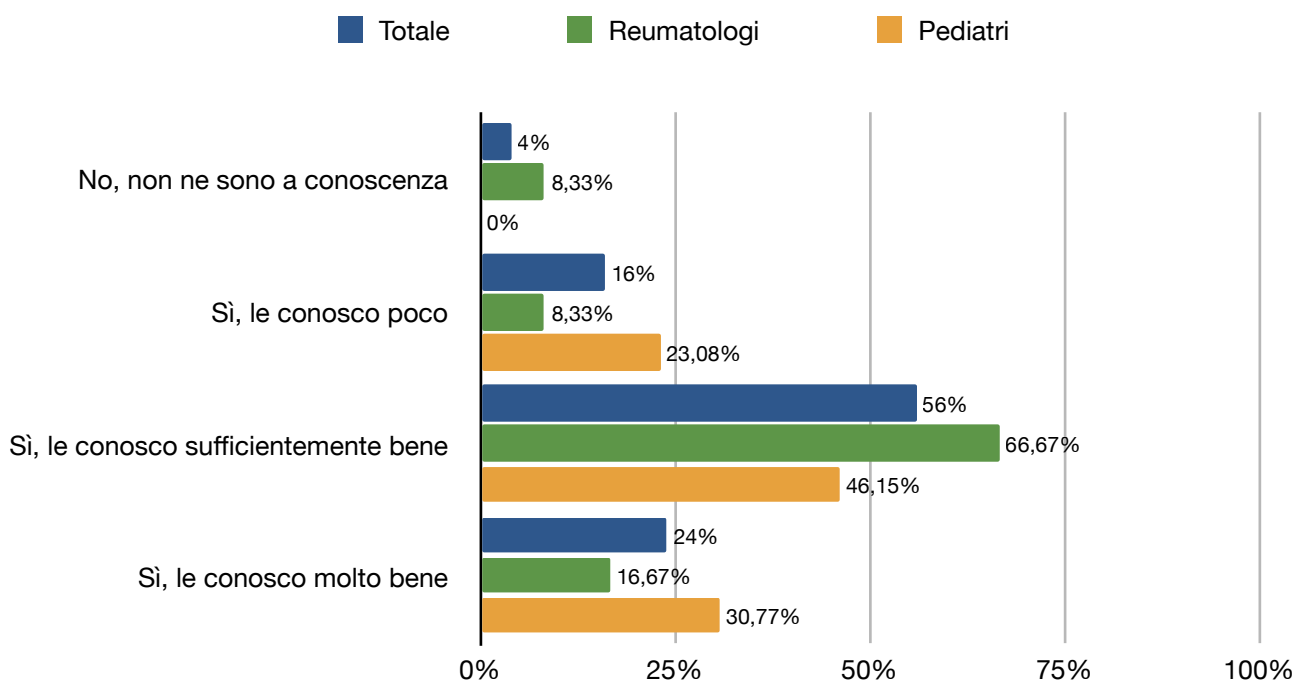


Il grafico mostra dati più discordanti rispetto alla domanda precedente.

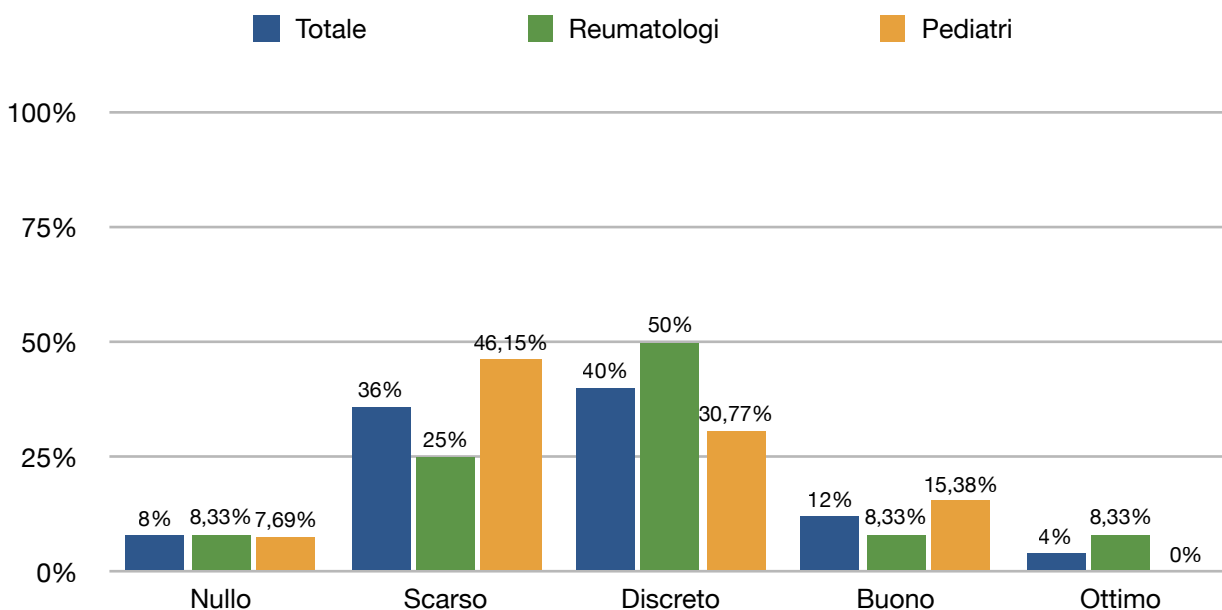
Secondo le risposte fornite dai reumatologi dell'età adulta, l'elemento che ha ricevuto maggiore consenso corrisponde al miglioramento dell'efficacia delle cure (76,92%), seguito dal miglioramento dell'efficienza d'uso delle risorse sanitarie, del livello di soddisfazione dei pazienti per la qualità delle cure e del rapporto tra sicurezza e rischi del paziente. Al contrario, secondo i pediatri, l'obiettivo più significativo è rappresentato dallo sviluppo della continuità delle cure fra ospedali e territorio (84,62%); in ogni caso, si nota come anche l'interesse da parte dei pediatri sia concentrato sul miglioramento dell'efficienza nell'utilizzo delle risorse e sulla soddisfazione per la qualità delle cure, mentre l'efficacia delle cure ha riscontrato minore successo (53,85%), in relazione a quanto espresso dai reumatologi.

Infine, la riduzione della durata della degenza ospedaliera, l'equità di accesso alle cure e la migliore gestione dei sintomi della malattia hanno ottenuto percentuali inferiori.

Q24: Nel novembre 2016 sono state pubblicate le raccomandazioni EULAR/PReS circa la TC dei giovani con malattie reumatiche ad esordio giovanile. È a conoscenza di queste raccomandazioni?



Q25: Se sì, quale ritiene sia, complessivamente, il loro livello di applicabilità o di effettiva applicazione nella UO o nel Dipartimento in cui lavora?



I dati rappresentati nel grafico Q24 mostrano la familiarità dei compilatori con le raccomandazioni EULAR/PReS pubblicate nel 2016; valutare la conoscenza di queste raccomandazioni costituisce un aspetto molto importante nell'ambito dello studio, dal momento che queste sono, ad oggi, il principale strumento di guida per l'attivazione e la gestione dei programmi di Transitional Care dei pazienti affetti da patologie reumatiche muscolo-scheletriche ad esordio infantile.

Osservando il grafico si nota come la maggioranza dei compilatori abbia un buon livello di conoscenza delle linee guida: il 66,67% dei reumatologi dell'età adulta e il 46,15% dei pediatri ritiene di conoscere sufficientemente bene le raccomandazioni (in media il 56%), mentre il 16,67% dei reumatologi e il 30,77% dei pediatri afferma di conoscerle molto bene (in media il 24%); queste percentuali costituiscono sicuramente dati incoraggianti che dimostrano un buon livello di competenza da parte dei professionisti sanitari attivamente coinvolti nei processi di transizione dei giovani pazienti.

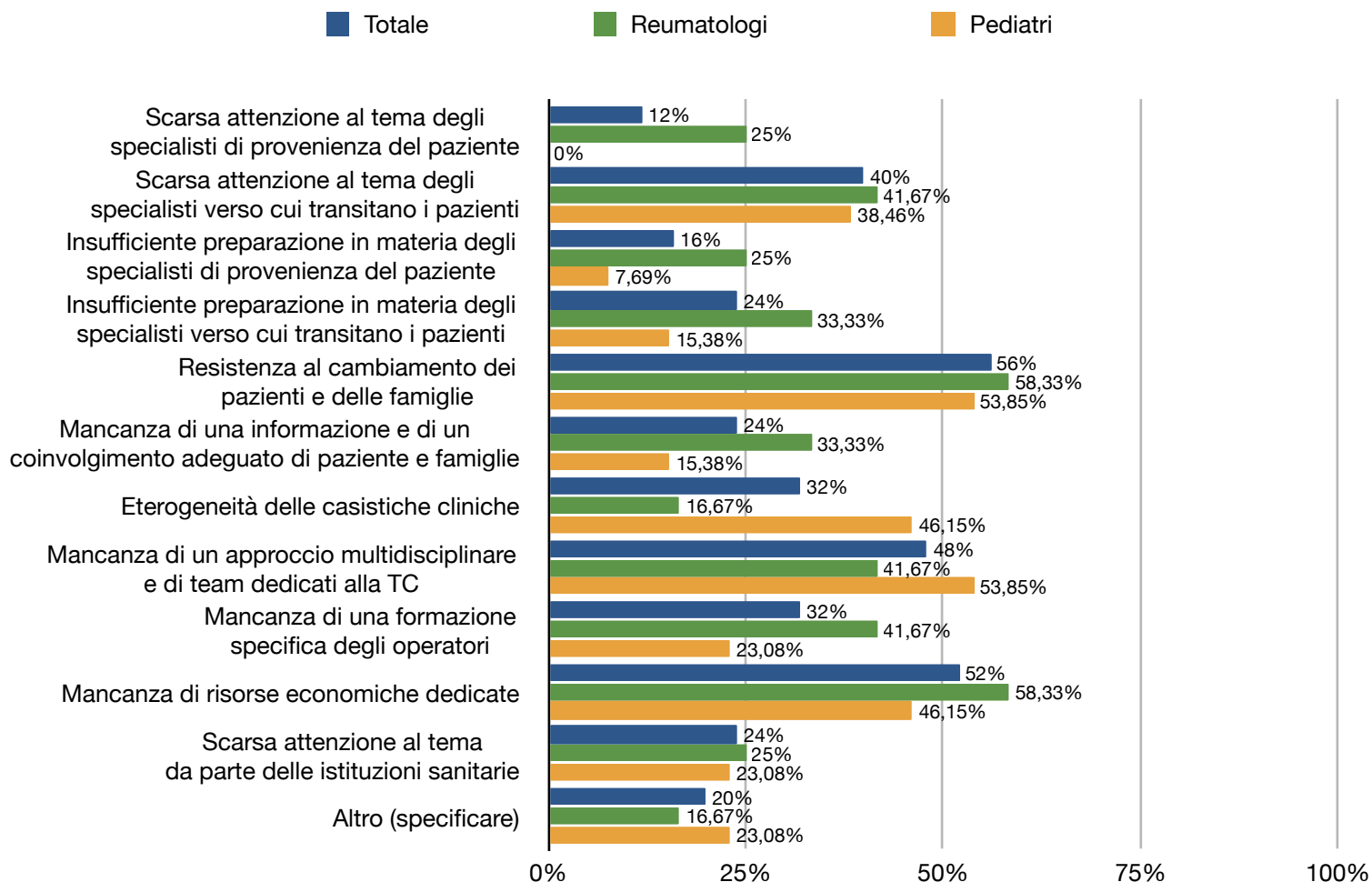
Inoltre, nessun medico pediatra dichiara di non conoscere le raccomandazioni EULAR/PReS, mentre l'8,33% dei reumatologi afferma di non essere aggiornato in materia; la stessa percentuale di reumatologi dichiara di avere scarsa familiarità, dato che arriva al 23,08% nel caso dei pediatri.

Il grafico Q25 esprime il livello di applicabilità o di effettiva applicazione nelle strutture in cui operano i compilatori; la valutazione dell'applicabilità da parte dei professionisti sanitari partecipanti all'indagine conoscitiva ha costituito un elemento fondamentale del Progetto Hand2Hand, poiché rappresenta il fulcro della seconda fase dello studio. La domanda ha permesso, quindi, una primaria e generale disamina dell'utilizzo, effettivo o potenziale, delle raccomandazioni nel contesto delle cliniche e delle strutture presenti su gran parte del territorio italiano.

I risultati dimostrano, purtroppo, che in molti centri l'applicabilità è, a tutt'oggi, non sufficiente: il 25% dei reumatologi e il 46,15% dei pediatri ha ritenuto scarso il livello di applicazione delle raccomandazioni e si nota che il livello di applicabilità/effettiva applicazione è stato giudicato discreto da parte del 50% dei reumatologi e più del 30% dei pediatri.

Il livello di applicabilità è stato ritenuto buono e ottimo in percentuali inferiori; inoltre, nessun pediatra ha ritenuto ottimale l'applicabilità/applicazione delle raccomandazioni. È significativo notare che una percentuale rilevante, pari a circa l'8%, ritiene non applicabili/non applicate le raccomandazioni EULAR/PReS.

Q26: Se sì, quali sono, a suo parere, i principali ostacoli alla applicazione di tali raccomandazioni nella UO o nel Dipartimento in cui lavora?



Come mostrato dal grafico precedente, l'applicabilità delle raccomandazioni EULAR/ PReS non è garantita in tutte le strutture italiane e rappresenta ancora una realtà in divenire. Il grafico Q26 esprime la percezione dei maggiori ostacoli alla applicazione delle raccomandazioni nelle strutture in cui operano i compilatori.

Secondo i reumatologi dell'adulto, i principali elementi che ostacolano l'applicazione delle linee guida sono la resistenza dei pazienti e delle famiglie al cambiamento (58,33%) e la mancanza di risorse economiche dedicate ai programmi di transizione (58,33%); percentuali simili si riscontrano nel gruppo dei pediatri, rispettivamente 53,85% e 46,15%. Altre problematiche importanti sono rappresentate dalla scarsa attenzione al tema da parte degli specialisti della cura dell'adulto e la mancanza di un approccio multidisciplinare e di un team dedicato alla transizione, quest'ultimo percepito soprattutto dal gruppo pediatrico (53,85% contro 41,67% espresso dai reumatologi dell'adulto), mentre la mancanza di formazione specifica, elemento ricorrente tra le problematiche

della TC, ha riscontrato maggiore successo tra i reumatologi dell'adulto (41,67% contro 23,08% pediatrico).

Si riscontrano alcune importanti differenze nella valutazione dei possibili ostacoli: la scarsa attenzione al tema da parte degli specialisti da cui proviene il paziente non è stata considerata un problema da parte dei pediatri stessi (0%), al contrario di quanto espresso dai reumatologi (25%); allo stesso modo, la preparazione insufficiente, sia degli specialisti pediatrici, sia degli specialisti dell'età adulta, ha fatto emergere risultati diversi fra loro, rispettivamente il 25% dei reumatologi contro il 7,69% dei pediatri e il 33,33% contro il 15,38%. Importanti differenze si riscontrano anche nella valutazione della mancanza di informazioni e coinvolgimento adeguati di pazienti e famiglie e della eterogeneità delle casistiche cliniche.

Discussione dei risultati

Il questionario conoscitivo ha permesso di valutare complessivamente la situazione relativa all'organizzazione della Transitional Care nelle strutture italiane. L'indagine ha coinvolto 26 professionisti sanitari specialisti in pediatria (13), reumatologia (12) e uno specialista reumatologo con expertise in reumatologia pediatrica e Transitional Care, provenienti da 13 regioni italiane. I compilatori costituiscono, perciò, un campione rappresentativo delle differenti realtà presenti sul territorio nazionale, in modo tale da garantire un'analisi quanto più completa e realistica possibile dello stato attuale relativo alla transizione dei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile.

I dati ottenuti grazie al questionario dimostrano che l'attuazione di programmi di TC rappresenta una vera e propria necessità, visto l'elevato afflusso annuale di pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile, soprattutto all'interno delle strutture pediatriche.

Come evidenziato da molti studi e dal sondaggio in questione, uno dei principali ostacoli alla buona riuscita della Transitional Care è rappresentato dalla carenza di strutture in cui siano presenti entrambi gli specialisti: ciò viene confermato dal questionario che dimostra una parziale carenza di servizi di reumatologia pediatrica all'interno delle strutture dedicate alla cura dell'adulto; i dati mettono in luce, tuttavia, la possibilità di collaborare con differenti specialisti coinvolti nella cura e nel follow up del paziente e di accedere a molti servizi diagnostici, fattori che rappresentano un importante vantaggio per la coordinazione dei programmi di transizione.

Nonostante le risposte dimostrino, in generale, un buon livello di familiarità con la Transitional Care, le percentuali di specialisti della cura dell'adulto che ritengono il proprio grado di conoscenza della materia insufficiente sono significative: il dato viene

confermato dalle definizioni di TC fornite dai reumatologi dell'adulto, talvolta poco accurate.

Le attività di TC vengono svolte, in media, in circa il 70% delle strutture in cui lavorano i compilatori, i quali, in percentuali simili, confermano di essere coinvolti personalmente nei processi di transizione per pazienti affetti da AIG. I dati contrastano, tuttavia, con le percentuali relative alla presenza di protocolli condivisi per l'avvio delle attività di TC e dimostrano quindi la carenza di uno strumento di guida per la strutturazione del processo, legata alla mancata applicazione delle raccomandazioni oggi disponibili. I grafici dimostrano in media un livello sufficiente di conoscenza delle raccomandazioni EULAR/PReS, ma il livello di applicabilità o di effettiva applicazione nelle strutture indagate viene percepito come discreto o scarso, a conferma del fatto che esistano ancora importanti ostacoli alla loro attuazione, rappresentati soprattutto dalla resistenza dei pazienti al cambiamento, dalla mancanza di risorse economiche e di un approccio multidisciplinare. Le problematiche inerenti la realizzazione dei programmi di TC e già evidenziate da molti studi, vengono confermate: gli elementi portati alla luce dal sondaggio confermano la necessità di migliorare la formazione degli specialisti coinvolti attivamente, incrementare le risorse economiche dedicate e sviluppare protocolli condivisi per la gestione dei programmi di transizione.

Fase 2

Analisi delle raccomandazioni EULAR/PReS 2016 e del loro livello di applicabilità ^[118]

Obiettivo

La seconda fase del Progetto Hand2Hand è stata organizzata allo scopo di analizzare le raccomandazioni EULAR/PReS 2016 per la gestione dei giovani pazienti affetti da patologie muscolo-scheletriche; queste rappresentano il principale strumento di guida per l'avvio e l'organizzazione della Transitional Care, e sono state sviluppate in modo tale da poter essere adattate alle esigenze dei differenti sistemi sanitari in ciascun paese europeo. Ciò nonostante, le raccomandazioni necessitano di una valutazione approfondita affinché possano essere applicate ed utilizzate per guidare i processi di Transitional Care.

All'interno del Progetto Hand2Hand, nel 2017, è stato quindi condotto uno studio da parte di medici pediatri e reumatologi dell'adulto con competenze specifiche riguardo l'artrite idiopatica giovanile e la transizione, con l'obiettivo di valutare l'applicabilità e la compatibilità delle raccomandazioni EULAR/PReS all'interno del sistema sanitario italiano e della pratica clinica reumatologica. Al fine di rendere più agevole il processo di implementazione, i membri della task force hanno prodotto statement aggiuntivi, formulati in maniera specifica per il territorio italiano.

Metodi

L'analisi delle raccomandazioni EULAR/PReS ha coinvolto una task force eterogenea, formata sia da pediatri sia da reumatologi dell'adulto, per un totale di 27 professionisti sanitari coinvolti complessivamente. Il gruppo di lavoro si è occupato inoltre di formulare alcuni enunciati, o statement, a completamento delle raccomandazioni, i quali a loro volta sono stati sottoposti a valutazione.

Lo studio ha utilizzato il metodo Delphi modificato ed è stato messo in atto attraverso tre fasi. La prima fase ha previsto l'analisi delle raccomandazioni EULAR/PReS del 2016 e la formulazione degli statement aggiuntivi, con l'obiettivo di migliorare l'applicabilità delle raccomandazioni al sistema sanitario e alla pratica clinica reumatologica e pediatrica italiana; la seconda fase è stata esplicitata tramite un sondaggio su una piattaforma online, grazie al quale è stato possibile votare l'applicabilità delle raccomandazioni e il livello di accordo con gli statement precedentemente formulati; in ultimo, durante la terza fase, sono stati valutati, riformulati e votati nuovamente gli statement che non avevano ottenuto il consenso necessario durante la fase precedente.

Per la creazione del comitato direttivo a capo dello studio sono stati scelti due pediatri reumatologi e due reumatologi dell'adulto che, a loro volta, hanno coinvolto 12 pediatri

reumatologi e 11 reumatologi dell'adulto a livello nazionale. Il coinvolgimento di professionisti sanitari provenienti da diverse regioni italiane ha permesso di rappresentare le varie realtà sanitarie sul territorio nazionale, elemento fondamentale per mettere in evidenza possibili differenze e aspetti comuni.

Durante il primo incontro, i partecipanti sono stati suddivisi in quattro gruppi; ciascun gruppo ha analizzato e discusso quattro raccomandazioni EULAR/PReS, individuando per ogni raccomandazione gli aspetti più problematici e le criticità che interferiscono con la loro effettiva applicazione nel contesto della pratica clinica reumatologica in Italia.

I primi risultati ottenuti grazie all'analisi da parte dei quattro gruppi sono stati successivamente riferiti alla task force: i membri del team di lavoro hanno discusso gli statement proposti, apportando correzioni e miglioramenti alle formulazioni e ottenendo la versione finale. Una volta rielaborati, gli statement sono stati sottoposti ad una votazione per alzata di mano; è stata definita accettabile una soglia pari all'80% dei voti della maggioranza, e di conseguenza, gli statement che hanno raggiunto questo valore sono stati approvati. Il processo ha portato alla formulazione di 27 statement che, sommati alle 12 raccomandazioni EULAR/PReS, sono stati inseriti nel questionario online per un totale di 39 elementi.

Tramite il sondaggio, diretto ai 27 membri della task force, è stato richiesto ai professionisti sanitari di votare l'applicabilità delle 12 raccomandazioni EULAR/PReS e il livello di accordo relativo ai nuovi statement mediante una scala di valori fino a 10, dove il valore 1 corrisponde alla totale mancanza di applicabilità/acordo e il valore 10 corrisponde alla massima applicabilità/acordo con quanto proposto dal sondaggio. Il livello minimo di accordo tra i partecipanti per l'approvazione degli elementi presentati corrisponde all'80%, pari ad un valore medio di accordo ≥ 8 .

Infine, durante l'ultimo incontro, tutti gli statement che non avevano raggiunto la soglia nella prima fase di votazione, sono stati discussi nuovamente, riformulati e votati utilizzando la stessa scala di valori; gli statement che non hanno raggiunto una media di accordo ≥ 8 sono stati, infine, eliminati.

Risultati

Risultati della votazione dell'applicabilità delle raccomandazioni EULAR/PReS e del livello di accordo sugli statement specifici per l'Italia

Vengono di seguito presentati i risultati del sondaggio online di 39 elementi, sottoposto ai 27 membri della task force.

Il sondaggio ha avuto un tasso di risposta pari al 100% e le risposte sono state analizzate calcolandone la media ponderata. I punteggi relativi alle raccomandazioni rappresentano il livello medio di applicabilità, mentre i punteggi associati agli statement si riferiscono al livello medio di accordo; raccomandazioni, statement e valori relativi sono riportati all'interno della Tabella 1, nella quale viene indicata la formulazione finale degli statement e l'eventuale mancata approvazione.

Inoltre, i dati riportati all'interno della Tabella 2, suddivisi tra pediatri reumatologi e dai reumatologi dell'età adulta facilitano il confronto tra le risposte fornite dai due gruppi di professionisti sanitari.

In seguito al primo round di votazioni, 22 statement hanno raggiunto il livello minimo di consenso (≥ 8): i cinque statement non approvati, ovvero 2A, 2D, 4C, 6A e 7A, sono stati discussi, riformulati e votati, ad eccezione dello statement 2A che è stato definitivamente eliminato. Durante la seconda votazione sono stati approvati gli statement 2D, 6A e 7A, con l'esclusione dello statement 4C.

Tabella 1 ^[118]

Raccomandazioni EULAR/PReS e statements specifici per l'Italia forniti dalla task force italiana	Livello medio di applicabilità (0-10)	Livello di accordo medio (0-10)
1. <i>YP with RMD should have access to high-quality, coordinated Transitional Care, delivered through partnership with healthcare professionals, YP and their families, to address needs on an individual basis</i>	7.04	
1A - Il mancato coordinamento e la scarsa collaborazione tra reumatologo dell'età pediatrica e reumatologo dell'età adulta è generato anche dalla carenza di strutture dotate di entrambe le figure.		8.89
1B - Per favorire il Network professionale, si rende necessaria una mappatura dei centri con ambulatorio di transizione o potenzialmente intenzionati ad attuarlo.		9.11
1C - La carenza di centri dedicati e le difficoltà nell'identificare le esigenze proprie del singolo paziente in transizione, richiedono una formazione focalizzata sulle problematiche legate alla specifica fascia di età.		8.96
1D - La differente gestione del paziente da parte degli specialisti in reumatologia dell'età pediatrica e reumatologia dell'età adulta, richiede maggiore collaborazione e condivisione di informazioni		8.78

Raccomandazioni EULAR/PReS e statements specifici per l'Italia forniti dalla task force italiana	Livello medio di applicabilità (0-10)	Livello di accordo medio (0-10)
<i>2. The transition process should start as early as possible in early adolescence or directly after the diagnosis in adolescent-onset disease</i>	6.04	
2A - Il momento di inizio del processo di transizione dipende anche dallo stato di attività della malattia.		Non approvato
2B - La patologia ad esordio in età inizio-adolescenziale è di competenza pediatrica.		8.22
2C - Il processo di transizione deve iniziare al raggiungimento di un buon controllo di malattia, tra l'età 14 e i 16 anni (non prima dei 14 anni). È il reumatologo pediatra che deve individuare il momento dell'adolescenza più adatto alla transizione nel singolo paziente.		8.41
2D - In caso di malattia con esordio in età superiore ai 14 anni è opportuno valutare quanto prima il processo di transizione verso il reumatologo dell'adulto. (Seconda formulazione)		8.00
<i>3. There must be "direct" communication between the key participants (and as a minimum, to include the YP, parent/carer, and a member each of the pediatric and the adult rheumatologist teams) during the process of transition. Before and after the actual transfer, there should be "direct" contacts between pediatric and adult rheumatologist teams</i>	7.70	
3A - Si riscontra un'oggettiva carenza di strutture dotate sia del reumatologo dell'età pediatrica sia del reumatologo dell'età adulta.		8.59
3B - Una mappatura su base regionale dei centri prescrittori, completa dei nominativi di riferimento, potrebbe favorire il reumatologo pediatra nell'identificazione dello specialista per la transizione, in accordo con il paziente stesso e la famiglia.		8.63
3C - Si rendono necessari dei riferimenti regionali di Transitional Care con corsi di formazione specifica.		8.67
<i>4. Individual transition processes and progress should be carefully documented in the medical records and planned with YP and their families</i>	8.41	
4A - A causa della disomogeneità nella raccolta dei dati e delle informazioni da trasferire, è necessario creare un format con data-set minimo per rendere uniforme e completa la documentazione del processo di transizione.		8.96
4B - È opportuno pianificare il processo di transizione con la famiglia, condividendo la tempistica del trasferimento sulla base di fattori clinici, epidemiologici e logistici.		8.93
4C - La disponibilità di tool di autovalutazione della malattia e dello stato di salute, anche accessibili online, può costituire un valido strumento a supporto della TC. (Seconda formulazione)		Non approvato nonostante la riformulazione

Raccomandazioni EULAR/PReS e statements specifici per l'Italia forniti dalla task force italiana	Livello medio di applicabilità (0-10)	Livello di accordo medio (0-10)
<i>5. Every rheumatology service and clinical network - pediatric and adult - must have a written, agreed and regularly updated transition policy</i>	7.67	
5A - Per il processo di TC è di fondamentale importanza potersi avvalere di raccomandazioni scritte e regolarmente aggiornate, con un accordo condiviso non solo a livello locale, ma nazionale (SSN + Società Scientifiche).		8.56
<i>6. There should be a clear written description of the MTD involved in Transitional Care, locally and in the clinical. The MTD should include a designated transition co-ordinator</i>	7.48	
6A - Il team multidisciplinare deve prevedere la figura del “coordinatore della transizione”, specificatamente preparato a gestire le problematiche di malattie ad esordio pediatrico. (Seconda formulazione)		9.08
<i>7. Transition services must be YP focused, be developmentally appropriate and address the complexity of YP development</i>	8.41	
7A - È importante prevedere la formazione del reumatologo dell'adulto in merito alla comunicazione con il paziente in questa fascia di età. (Seconda formulazione)		9.50
7B - In ambiente pediatrico è necessario iniziare a spostare l'attenzione dal genitore al bambino prima dell'attuazione del processo di transizione, anche attraverso questionari dedicati.		8.37
7C - È essenziale spronare il paziente adolescente a responsabilizzarsi per favorire l'aderenza e diminuire la scarsa compliance.		9.00
<i>8. There must be a transfer document</i>	8.89	
8A - Il Transfer Document deve contenere un “core-set” stabilito di informazioni da trasferire.		9.19
8B - Il Transfer Document è importante per il raggiungimento di un linguaggio comune, anche in termini clinimetrici, tra i reumatologi pediatri e reumatologi dell'età adulta.		9.48
<i>9. Healthcare teams involved in transition and adolescent-young adult care must have appropriate training in generic adolescent care and childhood-onset RMD</i>	8.11	
9A - L'attuale mancanza di formazione e di supporto amministrativo nel processo di TC, può essere ridotta grazie al coinvolgimento delle direzioni, delle amministrazioni e delle società scientifiche.		8.48
<i>10. There must be secure funding for dedicated resources to provide uninterrupted clinical care and transition services for YP entering adult care</i>	7.63	
10A - Un movimento a livello nazionale potrebbe valorizzare l'importanza della transizione dal pediatra al medico dell'età adulta.		8.04

Raccomandazioni EULAR/PReS e statements specifici per l'Italia forniti dalla task force italiana	Livello medio di applicabilità (0-10)	Livello di accordo medio (0-10)
11. <i>There must be a freely accessible electronic-based platform to host the recommendations, standards and resources for Transitional Care</i>	8.33	
11A - La diffusione delle informazioni di TC deve avvenire anche da parte delle società scientifiche.		8.96
12. <i>Increased evidence-based knowledge and practice is needed to improve outcomes for YP with childhood-onset RMD</i>	8.52	
12A - I criteri clinimetrici per questa specifica tipologia di pazienti non sono attualmente definiti. La conseguente carenza di omogeneità di misurazione non consente il conferimento della miglior espressione dell'outcome.		8.04
12B - È di fondamentale individuare la corretta clinimetria e procedere alla sua validazione.		8.37
12C - Si riscontra l'esigenza di un maggior numero di studi di efficacia e di farmacoeconomica in questa tipologia di pazienti.		8.00

Analisi delle raccomandazioni e formulazione degli statement specifici

1. *YP with RMD should have access to high-quality, co-ordinated Transitional Care, delivered through partnership with healthcare professionals, YP and their families, to address needs on an individual basis.*

La prima raccomandazione EULAR/PReS non ha raggiunto il livello minimo necessario per il consenso, ottenendo infatti un livello di applicabilità pari a 7,04. Insieme alla seconda raccomandazione, la prima è stata quella maggiormente discussa.

Il mancato raggiungimento del consenso minimo è, probabilmente, da attribuirsi a diversi fattori, primo fra tutti le perplessità riguardo la possibilità di collaborazione reciproca fra pediatri reumatologi e reumatologi dell'adulto; inoltre, devono essere considerate la mancanza di una definizione ufficiale e la carenza di centri e ambulatori in cui operino entrambe le figure professionali, problematiche espresse dallo statement 1A.

Di conseguenza, è stata considerata come una priorità la necessità di mappare i centri in cui siano presenti gli ambulatori di transizione e quelli intenzionati a svilupparne uno (statement 1B).

Una ulteriore problematica riscontrata è rappresentata dalla differente gestione del paziente pediatrico da parte del pediatra reumatologo e del reumatologo dell'età adulta. Data l'esigenza di tenere in considerazione i bisogni individuali del singolo soggetto, la soluzione potrebbe essere rappresentata da programmi di formazione specifica e focalizzata sulle problematiche legate all'età adolescenziale e da una maggiore collaborazione tra professionisti sanitari e condivisione di informazioni cliniche, anche mediante mezzi informatici (statement 1C e 1D).

Si riportano di seguito i livelli di accordo raggiunti da ciascuno statement.

Statement	Livello di accordo
1A. Il mancato coordinamento e la scarsa collaborazione tra reumatologo dell'età pediatrica e reumatologo dell'età adulta è generato anche dalla carenza di strutture dotate di entrambe le figure.	8.89
1B. Per favorire il Network professionale si rende necessaria una mappatura dei centri con ambulatorio di transizione o potenzialmente intenzionati ad attuarlo.	9.11
1C. La carenza di centri dedicati e le difficoltà nell'identificare le esigenze proprie del singolo paziente in transizione, richiedono una formazione focalizzata sulle problematiche legate alla specifica fascia di età.	8.96
1D. La differente gestione del paziente da parte degli specialisti in reumatologia dell'età pediatrica e reumatologia dell'età adulta, richiede maggiore collaborazione e condivisione delle informazioni cliniche, anche su base informatica.	8.78

2. The transition process should start as early as possible; in early adolescence or directly after the diagnosis in adolescent-onset disease.

La seconda raccomandazione ha ottenuto il livello più basso di applicabilità, con un valore in media ponderata pari a 6,04; in particolare, il consenso è stato minore all'interno del gruppo dei pediatri reumatologi, rispetto al livello di consenso nel gruppo dei reumatologi dell'adulto (5,07 vs 7,08). La differenza tra i due gruppi rispecchia le controversie riguardanti il momento ottimale di inizio del processo di transizione: secondo la maggior parte dei pediatri il momento ideale per avviare il processo di transizione corrisponde ad un'età variabile da paziente a paziente e non dipende esclusivamente dallo stato di attività della malattia, ma anche dallo stadio di sviluppo e maturazione del singolo paziente.

Lo statement 2A non ha raggiunto il livello minimo di consenso, neppure in seguito al secondo round di votazioni: lo stato di attività della malattia è stato riconosciuto come un fattore certamente importante, ma non sufficiente ad indicare il momento di inizio della transizione; i pediatri e i reumatologi dell'adulto, tuttavia, hanno trovato un punto di accordo comune nella controindicazione ad avviare il processo di transizione nel caso in cui la malattia sia ancora in fase attiva: i pazienti in questa situazione dovrebbero essere seguiti sia dal pediatra sia da altri specialisti per la durata di almeno due o tre visite e il processo di transizione dovrebbe essere avviato una volta che la malattia sia considerata stabile.

Lo statement 2B ha ottenuto il consenso tra i pediatri, ma non tra i reumatologi dell'adulto, pur essendo stato approvato da tutta la task force.

L'unico statement ad aver ottenuto un livello sufficiente di accordo all'interno di entrambi i gruppi è stato il 2C.

Allo stesso modo, lo statement 2D è stato approvato da tutta la task force, ma il livello minimo di accordo è stato raggiunto solo dal gruppo dei reumatologi. In particolare, lo statement non è stato approvato inizialmente, avendo raggiunto un livello di accordo pari a 6,78 e pertanto non sufficiente; per questo motivo, lo statement è stato così riformulato "In caso di malattia con esordio in età superiore ai 14 anni è opportuno valutare quanto prima il processo di transizione verso il reumatologo dell'adulto" e la nuova proposta ha raggiunto un livello di accordo pari a 8,00.

Statement	Livello di accordo
2A. Il momento in cui iniziare il processo di transizione dipende anche dallo stato di attività della malattia.	7.96
2B. La patologia con esordio in età inizio-adolescenziale è di competenza pediatrica.	8.22

Statement	Livello di accordo
2C. Il processo di transizione deve iniziare al raggiungimento di un buon controllo di malattia tra i 14 e i 16 anni (non prima dei 14 anni). È il reumatologo pediatra che deve individuare il momento dell'adolescenza più adatto alla transizione nel singolo paziente.	8.41
2D. In caso di patologia con esordio in età superiore ai 14 anni è opportuno avviare subito il processo di transizione verso il reumatologo dell'adulto.	6.78
2D - riformulato. In caso di malattia con esordio in età superiore ai 14 anni è opportuno valutare quanto prima il processo di transizione verso il reumatologo dell'adulto.	8.00

3. There must be “direct” communication between the key participants (and as a minimum, to include the YP, parent/carer and a member of each of the pediatric and adult rheumatologist teams) during the process of transition. Before and after the actual transfer, there should be “direct” contacts between paediatric and adult rheumatologist teams.

La terza raccomandazione ha ottenuto un livello di applicabilità di 7,70 non raggiungendo il livello minimo di applicabilità prestabilito. Durante l'incontro è stato dimostrato ampio consenso da parte dei membri della task force riguardo l'idea che la scelta dello specialista reumatologo dell'adulto verso cui indirizzare il paziente sia di competenza pediatrica.

I fattori che hanno ostacolato l'approvazione dell'applicabilità della raccomandazione sono stati espressi mediante la formulazione degli statement, i quali hanno evidenziato la carenza di centri in cui sono presenti entrambe le figure professionali e la necessità di mappare i centri reumatologici per l'adulto in cui è attivo il servizio di Transitional Care e di organizzare corsi di formazione sulla TC a livello regionale. Ciascuno dei tre statement proposti è stato approvato, con livelli di accordo superiori a 8 in tutti i casi.

Statement	Livello di accordo
3A. Si riscontra un'oggettiva carenza di strutture dotate sia del reumatologo dell'età pediatrica sia del reumatologo dell'età adulta.	8.59
3B. Una mappatura su base regionale dei centri prescrittori, completa dei nominativi di riferimento, potrebbe favorire il reumatologo pediatra nell'identificazione dello specialista per la transizione, in accordo con il paziente stesso e la famiglia.	8.63
3C. Si rendono necessari dei riferimenti regionali di Transitional Care con corsi di formazione specifica.	8.67

4. Individual transition processes and progress should be carefully documented in the medical records and planned with YP and their families.

La raccomandazione 4 ha ricevuto ampio consenso riguardo la sua applicabilità (8,41). I membri del gruppo di lavoro hanno elaborato gli statement aggiuntivi con lo scopo di sottolineare l'esigenza di creare una base uniforme per la raccolta dei dati, necessaria per garantire la disponibilità di documentazione coerente e completa e l'importanza del coinvolgimento del paziente e famiglia nella pianificazione della transizione.

In particolare, durante la discussione dello statement 4B, i membri della task force hanno riconosciuto le potenziali difficoltà che i professionisti sanitari responsabili della transizione potrebbero incontrare nel corso della pianificazione della TC, a causa della riluttanza da parte dei genitori alla loro graduale e progressiva esclusione dalle visite cliniche.

Lo statement 4C non è stato approvato, nonostante la riformulazione "La disponibilità di tool di autovalutazione della malattia e dello stato di salute, anche accessibile online, può costituire un valido strumento a supporto della TC", ottenendo un livello di accordo pari a 7,92 e pertanto non sufficiente; alcuni partecipanti hanno sottolineato come i registri elettronici siano già disponibili in alcune regioni, mentre secondo altri l'utilizzo delle nuove tecnologie, come smartphone e strumenti touch-screen, possa favorire la responsabilizzazione dei giovani pazienti verso il proprio stato di salute e, più in generale, verso altri aspetti della propria vita, migliorando le capacità di autogestione.

Statement	Livello di accordo
4A. A causa della disomogeneità nella raccolta dei dati e delle informazioni da trasferire, è necessario creare un format con data-set minimo per rendere uniforme e completa la documentazione del processo di transizione.	8.96
4B. È opportuno pianificare il processo di transizione con la famiglia, condividendo la tempistica del trasferimento sulla base di fattori clinici, epidemiologici e logistici.	8.93
4C. La disponibilità di tool online di autovalutazione con gestione in remoto può costituire un valido strumento per la TC.	7.63
4C - riformulato. La disponibilità di tool di autovalutazione della malattia e dello stato di salute, anche accessibili online, può costituire un valido strumento a supporto della TC.	7.92

5. *Every rheumatology service and clinical network — pediatric and adult — must have a written, agreed and regularly updated transition policy.*

La raccomandazione non ha raggiunto il consenso necessario per essere approvata (7,67), a causa del riscontro di oggettive difficoltà nella creazione di una strategia scritta, approvata e regolarmente aggiornata da parte di tutti i centri coinvolti nei programmi di TC. Lo statement 5A ha aggiunto, inoltre, la necessità che il protocollo di transizione, dato dall'insieme delle raccomandazioni scritte, sia approvato non solo a livello locale, ma anche a livello nazionale da parte del sistema sanitario e delle società scientifiche; quest'ultima proposta è stata approvata con un livello di accordo pari a 8,56.

Statement	Livello di accordo
5A. Per il processo di TC è di fondamentale importanza potersi avvalere di raccomandazioni scritte e regolarmente aggiornate, con un accordo condiviso non solo a livello locale, ma nazionale (SSN + Società Scientifiche).	8.56

6. *There should be clear written description of the MDT involved in Transitional Care, locally and in the clinical network. The MDT should include a designated transition co-ordinator.*

La raccomandazione 6 non ha raggiunto il punteggio minimo necessario per essere considerata applicabile, avendo ottenuto un punteggio pari a 7,48.

Lo statement 6A ha espresso la necessità che il team multidisciplinare responsabile del processo di transizione individui un coordinatore della TC, ovvero una figura professionale adeguatamente formata e con conoscenze specifiche inerenti la gestione e la cura delle patologie reumatiche dell'età pediatrica. La prima versione dello statement 6A, che indicava necessariamente il reumatologo dell'età adulta come coordinatore del team di transizione, ha ottenuto un punteggio molto basso nel corso della prima votazione (6,44 ma con grande divario tra i due gruppi). Di conseguenza, si è resa necessaria la revisione e la successiva riformulazione dello statement che ha ottenuto un punteggio ampiamente sufficiente per poter essere approvato (9,08).

Statement	Livello di accordo
6A. Il coordinatore del team multidisciplinare deve essere il reumatologo dell'età adulta.	6.44
6A - riformulato. Il team multidisciplinare deve prevedere la figura del "coordinatore della transizione" specificatamente preparato a gestire le problematiche delle malattie ad esordio pediatrico.	9.08

7. Transition services must be YP focused, be developmentally appropriate and address the complexity of YP development.

Sia i pediatri reumatologi, sia i reumatologi dell'età adulta hanno dimostrato accordo riguardo l'esigenza che gli ambulatori e i programmi di transizione siano concentrati sul giovane paziente e che siano in grado di gestire nel modo più completo e adeguato possibile le necessità legate allo sviluppo dell'adolescente. Nel corso dell'analisi della raccomandazione sono state riconosciute le potenziali difficoltà legate alla gestione e comunicazione con il paziente adolescente che costituiscono un ostacolo di maggiore rilevanza per i reumatologi dell'età adulta a causa della loro limitata esperienza di cura dei soggetti in età adolescenziale. Per questo motivo è stato aggiunto lo statement 7A, mediante il quale si rende obbligatoria la formazione dei professionisti sanitari dell'età adulta al fine di sviluppare capacità comunicative adeguate al paziente pediatrico. I membri della task force hanno inoltre ritenuto appropriato che i pediatri reumatologi supportino i reumatologi dell'età adulta nel corso dell'apprendimento delle capacità comunicative.

La prima versione dello statement 7A non è stata approvata durante il primo round di votazioni (7,52) ed è stato perciò riproposto con la formulazione seguente "È importante prevedere la formazione del reumatologo dell'adulto in merito alla comunicazione con il paziente in questa fascia d'età". La seconda versione ha riscontrato maggiore successo tra i membri della task force ed è stata approvata con un livello di accordo pari a 9,50. Durante la discussione è emersa l'importanza di spostare progressivamente l'attenzione dai genitori al paziente, prima di avviare il processo di transizione, incoraggiando la gestione della propria patologia e l'acquisizione di maggiore autonomia (statement 7B); in aggiunta, questi ultimi fattori sono stati riconosciuti come essenziali per favorire l'aderenza alla terapia (statement 7C).

Statement	Livello di accordo
7A. Il reumatologo dell'età adulta può riscontrare difficoltà a focalizzare l'attenzione sul paziente al momento della transizione. Pertanto, è importante una formazione da parte del reumatologo pediatra in merito alla comunicazione con il paziente in quella fascia di età.	7.52
7A - riformulato. È importante prevedere la formazione del reumatologo dell'adulto in merito alla comunicazione con il paziente in questa fascia di età.	9.50
7B. In ambiente pediatrico è necessario iniziare a spostare l'attenzione dal genitore al bambino prima dell'attuazione del processo di transizione, anche attraverso questionari dedicati.	8.37
7C. È essenziale spronare il paziente adolescente/YP a responsabilizzarsi per favorire l'aderenza e diminuire la scarsa compliance.	9.00

8. *There must be a transfer document*

La raccomandazione ha ottenuto la media di consenso più alta fra tutte, pari a 8,89. I partecipanti allo studio hanno aggiunto due statement a completamento di quanto espresso dalla raccomandazione. Secondo la task force, è necessario che il documento includa un core-set standardizzato di informazioni da trasferire (statement 8A), in modo da ottenere un linguaggio comune a pediatri e reumatologi dell'adulto anche in relazione alle valutazioni clinimetriche (8B). La discussione si è concentrata su quest'ultimo aspetto; infatti, la possibilità di avere un linguaggio comune costituisce un vantaggio importante per favorire la comunicazione tra i vari specialisti coinvolti nel processo di transizione e facilitare il monitoraggio dell'andamento della malattia in seguito al trasferimento del paziente alle cure per l'adulto.

In aggiunta, è stata messa in evidenza la necessità di elaborare delle misure clinimetriche uniformi per le differenti fasce di età e specifiche per le patologie reumatiche ad esordio giovanile, elemento che rappresenta un possibile punto di collaborazione tra le società scientifiche pediatriche e reumatologiche italiane.

Statement	Livello di accordo
8A. Il Transfer Document deve contenere un "core-set" stabilito di informazioni da trasferire.	9.19
8B. Il Transfer Document è importante per il raggiungimento di un linguaggio comune, anche in termini clinimetrici, tra reumatologi pediatri e reumatologi dell'età adulta.	9.48

9. *Healthcare teams involved in transition and adolescent-young adult care must have appropriate training in generic adolescent care and childhood-onset RMD.*

I membri della task force hanno dimostrato accordo riguardo la necessità che i professionisti sanitari responsabili del processo di transizione siano in possesso di conoscenze specifiche sulla cura degli adolescenti e sulle patologie reumatiche pediatriche. Nonostante ciò, sono state sollevate alcune possibili problematiche che potrebbero ostacolare l'applicazione della raccomandazione, legate soprattutto alla mancanza di formazione e alla carenza di risorse disponibili: queste difficoltà potrebbero essere superate grazie al supporto fornito da parte del sistema sanitario nazionale, dell'amministrazione ospedaliera e delle società scientifiche (statement 9A).

Statement	Livello di accordo
9A. L'attuale mancanza di formazione e di supporto amministrativo nel processo di TC può essere ridotta grazie al coinvolgimento delle direzioni, delle amministrazioni e delle società scientifiche.	8.48

10. *There must be secure funding for dedicated resources to provide uninterrupted clinical care and transition services for YP entering adult care.*

La raccomandazione 10 è focalizzata su uno dei punti centrali della Transitional Care, rappresentato dalla necessità che il servizio di cura per il paziente adolescente non venga interrotto durante il processo di transizione e affinché le cure siano continue devono essere disponibili risorse dedicate. Nonostante quanto espresso sia un elemento fondamentale per la buona riuscita della TC, al giorno d'oggi in Italia non sono disponibili risorse dedicate ai programmi di transizione e perciò la raccomandazione non è stata considerata applicabile da parte della task force, raggiungendo un livello di applicabilità pari a 7,63.

I partecipanti al meeting hanno elaborato uno statement aggiuntivo che suggerisce la creazione di campagne per la raccolta di fondi a livello nazionale.

Statement	Livello di accordo
10A. Un movimento a livello nazionale potrebbe valorizzare l'importanza della transizione dal pediatra al medico dell'età adulta.	8.04

11. *There must be a freely accessible electronic-based platform to host the recommendations, standards and resources for Transitional Care.*

L'utilizzo di una piattaforma elettronica accessibile rappresenta uno strumento mediante il quale sarebbe possibile facilitare la condivisione dei protocolli e delle risorse, e di conseguenza la standardizzazione dei programmi di Transitional Care nei vari centri sul territorio. Per questo motivo l'applicabilità della raccomandazione è stata approvata da parte della task force, con una media ponderata pari a 8,33.

I membri del team, inoltre, hanno ritenuto fondamentale il coinvolgimento delle società scientifiche nella diffusione delle informazioni relative alla TC ed è stato, perciò, formulato lo statement 11A; durante la votazione lo statement ha raggiunto un livello di accordo pari a 8,96.

Statement	Livello di accordo
11A. La diffusione delle informazioni di TC deve avvenire anche da parte delle società scientifiche.	8.96

12. *Increased evidence-based knowledge and practice is needed to improve outcomes for YP with childhood-onset RMD.*

I partecipanti hanno riconosciuto la validità della raccomandazione che prevede lo sviluppo delle conoscenze e della pratica medica basata sull'evidenza allo scopo di migliorare l'outcome a lungo termine dei pazienti affetti da patologie reumatiche ad esordio infantile; la raccomandazione 12 è stata ritenuta applicabile, con un punteggio pari a 8,52.

L'analisi della raccomandazione ha fatto emergere l'importanza di validare misure clinimetriche omogenee sia per l'ambito pediatrico, sia per quello reumatologico dell'età adulta, e la necessità di un maggior numero di studi di efficacia e farmaco-economia; entrambi i fattori contribuiscono al miglioramento dell'outcome a lungo termine e sono stati riassunti nella formulazione di tre enunciati. Tutti gli statement sono stati approvati, tuttavia il gruppo dei reumatologi ha assegnato punteggi più alti rispetto al gruppo dei pediatri.

Statement	Livello di accordo
12A. I criteri clinimetrici per questa specifica tipologia di pazienti non sono attualmente definiti. La conseguente carenza di omogeneità di misurazione non consente il conferimento della miglior espressione dell'outcome.	8.04
12B. È fondamentale individuare la corretta clinimetria e procedere alla sua validazione.	8.37
12C. Si riscontra l'esigenza di un maggior numero di studi di efficacia e di farmaco-economica in questa tipologia di pazienti.	8.00

Si riporta di seguito una tabella riassuntiva (Tabella 2) in cui vengono messi a confronto i punteggi ottenuti da ciascuna raccomandazione e dagli statement ad esse associati nei due gruppi di professionisti sanitari che hanno costituito la task force; in questo modo si evidenziano più chiaramente le variazioni dei livelli di applicabilità e accordo riscontrate durante la votazione, le quali rispecchiano sia i punti condivisi sia le divergenze riscontrate nel corso della discussione.

Tabella 2 [118]

Item	Livello di applicabilità		Livello di accordo	
	Pediatrico	Età adulta	Pediatrico	Età adulta
R 1	6.50 (3-10)	7.62 (3-10)		
S 1A			8.57 (6-10)	9.23 (8-10)
S 1B			8.86 (7-10)	9.38 (8-10)
S 1C			9.29 (7-10)	8.62 (6-10)
S 1D			8.71 (5-10)	8.85 (7-10)
R 2	5.07 (1-10)	7.08 (2-10)		
S 2A			8.79 (4-10)	7.08 (0-9)
S 2B			9.29 (7-10)	7.08 (4-10)
S 2C			8.07 (5-10)	8.77 (5-10)
S 2D			5.14 (0-9)	8.54 (6-10)
R 3	7.71 (6-10)	7.69 (4-10)		
S 3A			8.14 (5-10)	9.08 (8-10)
S 3B			8.29 (4-10)	9.00 (7-10)
S 3C			8.93 (6-10)	8.38 (5-10)
R 4	8.64 (6-10)	8.15 (5-10)		
S 4A			8.93 (7-10)	9.00 (6-10)
S 4B			9.14 (7-10)	8.69 (7-10)
S 4C			7.64 (5-10)	7.62 (4-10)
R 5	7.79 (4-10)	7.54 (4-10)		
S 5A			8.36 (4-10)	8.77 (6-10)
R 6	7.29 (3-10)	7.69 (5-10)		
S 6A			4.50 (0-10)	8.54 (5-10)
R 7	8.50 (4-10)	8.31 (5-10)		
S 7A			7.21 (0-10)	7.85 (5-10)
S 7B			8.36 (0-10)	8.38 (6-10)
S 7C			9.29 (7-10)	8.69 (5-10)
R 8	9.00 (7-10)	8.77 (7-10)		
S 8A			9.14 (7-10)	9.23 (8-10)
S 8B			9.50 (8-10)	9.46 (8-10)
R 9	8.00 (2-10)	8.23 (5-10)		
S 9A			8.21 (4-10)	8.77 (7-10)
R 10	7.50 (2-10)	7.77 (3-10)		
S 10A			8.14 (5-10)	7.92 (2-10)

Item	Livello di applicabilità		Livello di accordo	
	Pediatrico	Età adulta	Pediatrico	Età adulta
R 11 S 11A	8.21 (5-10)	8.46 (6-10)	9.07 (6-10)	8.85 (7-10)
R 12 S 12A S 12B S 12C	8.29 (5-10)	8.77 (6-10)	7.79 (2-10) 8.07 (1-10) 7.57 (2-10)	8.31 (5-10) 8.69 (6-10) 8.46 (6-10)

Alcuni risultati rispecchiano le difficoltà emerse nel corso della discussione; come affermato precedentemente, le prime due raccomandazioni sono state le più discusse e osservando i punteggi riportati in tabella si nota come la differenza tra il gruppo dei pediatri e il gruppo dei reumatologi dell'età adulta sia pari ad 1,12 per la raccomandazione 1 e 2,01 per la raccomandazione 2. I dati esprimono la differenza valutazione dell'applicabilità tra i due gruppi di professionisti sanitari. Il divario dei livelli di applicabilità delle altre raccomandazioni varia da un minimo di 0,02 (raccomandazione 3) ad un massimo di 0,49 (raccomandazione 4), sottolineando la generale uniformità di valutazione da parte dei partecipanti.

Discussione dei risultati

I risultati della prima fase del Progetto Hand2Hand hanno messo in evidenza l'esigenza di implementare i programmi di Transitional Care per i pazienti affetti da AIG in Italia e le criticità legate all'introduzione di un modello standardizzato che rappresenti una guida per i programmi di transizione. La seconda fase del Progetto H2H rappresenta, perciò, lo step successivo alla disamina primaria della prima fase e ha visto il coinvolgimento di pediatri e reumatologi provenienti da tutta Italia che si sono dedicati all'analisi delle raccomandazioni EULAR/PReS e alla successiva valutazione della loro applicabilità nella pratica clinica su tutto il territorio italiano.

Nel corso della discussione, la task force di pediatri e reumatologi ha riscontrato che non tutte le raccomandazioni risultano applicabili e i risultati del sondaggio online dimostrano che solo sei raccomandazioni hanno raggiunto il livello minimo di consenso sulla loro applicabilità, nello specifico le raccomandazioni numero 4, 7, 8, 9, 11 e 12. Le principali motivazioni che non hanno permesso l'approvazione di tutte le raccomandazioni sono:

- La carenza di strutture in Italia in cui operino sia i reumatologi dell'età adulta, sia i pediatri;
- La divergenza di opinione tra le due figure professionali riguardo l'età o il momento ottimale per avviare il processo di TC;
- La perplessità in merito a quale specialista indicare come coordinatore della transizione;
- La mancanza di parametri clinici uniformi nei due ambiti di cura, pediatrico e dell'adulto;
- Lo scarso supporto da parte delle società scientifiche e delle istituzioni amministrative;
- La ridotta disponibilità di risorse economiche dedicate ai programmi di TC.

Per superare i limiti alla loro introduzione nella pratica clinica, sono stati formulati gli enunciati, o statement, da parte dei membri della task force. In questo senso, secondo una recente proposta di classificazione ^[119], lo studio corrisponde ad un lavoro di contestualizzazione delle linee guida e non tanto ad una adozione totale delle raccomandazioni, in quanto, nonostante la task force abbia ritenuto che le raccomandazioni possano essere introdotte nel sistema sanitario nazionale italiano, è stato necessario introdurre enunciati specifici con lo scopo di facilitare la loro applicazione. Gli statement, infatti, focalizzano l'interesse sulle principali problematiche riscontrate nel corso dell'analisi delle raccomandazioni e rappresentano un mezzo per superare le potenziali criticità. I risultati relativi al livello di accordo sugli statement dimostrano che, al termine delle votazioni, 25 statement hanno raggiunto il livello soglia di consenso, su un totale pari a 27.

Tra le tematiche messe in luce dall'elaborazione degli statement, le principali sono:

- L'identificazione e il coinvolgimento dei centri reumatologici per la cura dell'adulto presenti sul territorio nazionale e disponibili a prendere parte nei processi di TC;
- Il miglioramento della pratica e delle conoscenze dei reumatologi dell'età adulta sulle caratteristiche e sul trattamento delle patologie reumatiche ad esordio giovanile e sul tema della transizione;
- La creazione di un transfer document che sia uniforme e standardizzato;
- Il coinvolgimento delle autorità sanitarie, delle amministrazioni ospedaliere, delle società scientifiche e delle associazioni;
- La presenza di risorse economiche dedicate ai programmi di TC.

Il lavoro svolto costituisce, perciò, la base per ottenere l'applicazione effettiva delle raccomandazioni e, di conseguenza, lo sviluppo di un network dedicato alla Transitional Care per i pazienti affetti da AIG nel contesto sanitario italiano.

Fase 3

Definizione di un modello di transizione realistico e condiviso

Obiettivo

In seguito alla valutazione dell'applicabilità nel sistema sanitario italiano delle principali linee guida europee per la gestione della Transitional Care dei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile, è stata avviata la terza fase del Progetto Hand2Hand con l'obiettivo di definire un modello realistico e condiviso di transizione; in questo senso, lo scopo della terza fase si è tradotto nella definizione dei requisiti minimi essenziali, ovvero dei principi generali del modello di transizione che ci si propone di sviluppare e applicare, e nella definizione della struttura sulla quale basare il documento di accompagnamento alla transizione.

Metodi

La terza fase del Progetto H2H è stata attuata mediante un lavoro a gruppi, preceduto dalla presentazione dei risultati dello studio che ha costituito la seconda fase. Gli obiettivi dello studio sono stati suddivisi in due ambiti, definiti "Tema 1" e "Tema 2"; al primo corrispondono i requisiti minimi essenziali dell'ambulatorio di transizione e la creazione di una flow chart della transizione e del suo coordinamento, mentre al secondo corrisponde la definizione della struttura e della compilazione del documento di accompagnamento. Infine, i risultati ottenuti sono stati condivisi e discussi dalla task force completa.

Il lavoro è stato completato durante l'evento svoltosi a febbraio 2018, nel corso del quale sono stati valutati i requisiti minimi essenziali e la flow chart per la gestione della Transitional Care, mediante un lavoro a gruppi a cui hanno partecipato pediatri reumatologi e reumatologi dell'adulto. L'analisi ha portato all'identificazione, per ciascun requisito e per la flow chart, di:

- Key Facts, ovvero problemi, criticità e barriere all'applicazione del requisito minimo essenziale e della flow chart nelle diverse realtà operative;
- Key Actions, ovvero suggerimenti per favorire l'applicazione del requisito minimo essenziale e della flow chart nelle diverse realtà operative, o contribuire al loro miglioramento.

I risultati sono stati successivamente presentati e discussi nel corso della sessione plenaria, con lo scopo di identificare Key Facts e Key Actions condivisi da tutti i partecipanti.

Risultati

Tema 1

I requisiti minimi essenziali

Requisito 1

La presenza nel centro di reumatologia dell'adulto di un reumatologo opportunamente formato sulle malattie reumatologiche dell'età pediatrica che si faccia carico della gestione dei pazienti in transizione.

Key Facts

1. Più dell'80% dei centri al tavolo non possiede un reumatologo formato
2. Nessun reumatologo ha avuto formazione pediatrica
3. Difficoltà nel prevedere un periodo di tronco comune in pediatria per gli specializzandi di reumatologia, per ridotto numero di specializzandi
4. Scarsa disponibilità di corsi di formazione in reumatologia pediatrica
5. Dubbia disponibilità/volontà/interesse di reumatologi ad acquisire preparazione per malattie reumatiche infantili
6. Criticità rappresentata dalla mancanza di background pediatrico sufficiente (fondamentale per adeguato approccio)
7. Problemi sul termine "formazione"
8. Incertezza su quale sia la figura responsabile della formazione
9. Incertezza su quale sia la figura responsabile della valutazione della formazione
10. Ridotta disponibilità di fondi per la formazione
11. Difficoltà a definire quanto deve essere ampia la preparazione del reumatologo dell'adulto in ambito pediatrico

Key Actions

1. Inserire reumatologia pediatrica nel corso di formazione specialistica
2. Definire obiettivi e strumenti della formazione
3. Creazione di un vademecum redatto da esperti
4. Istituzione di un periodo di formazione in pediatria dei reumatologi durante la specialità
5. Per professionisti già specializzati istituzione di un corso pratico di reumatologia pediatrica organizzato da SIR e GdS Reumatologia Pediatrica residenziale della durata di 1 anno
6. Presenza di un documento ufficiale delle Società Scientifiche che evidenzia le necessità
7. Comunicazione in remoto tra pediatra e reumatologo

Requisito 2

La creazione di un ambulatorio dedicato (dotato di agenda appuntamenti, personale dedicato, riferimenti dedicati per il contatto).

Key Facts

1. Mancanza di risorse (strutturali, finanziarie)
2. Mancanza di tempo
3. Mancanza di personale dedicato

Key Actions

1. Personale e spazi possono essere condivisi
2. Richieste direzione (agenda/spazi/personale)
3. Ottimizzazione delle risorse esistenti per creare un ambiente dedicato

Requisito 3

Il personale dedicato all'ambulatorio della transizione deve essere costituito almeno dalle seguenti figure: reumatologo dell'adulto opportunamente formato, reumatologo pediatra, infermiere (tra cui scegliere il coordinatore della transizione).

Key Facts

1. Personale infermieristico dedicato
2. Coordinatore se i centri sono distanti
3. La figura del reumatologo pediatra formalmente non esiste
4. Il reumatologo pediatra può non essere presente
5. L'infermiere necessita formazione e non è sempre presente
6. Difficoltà di coordinazione degli specialisti
7. La principale difficoltà e criticità riguarda il personale infermieristico

Key Actions

1. Formazione specifica per il personale
2. La presenza di un pediatra reumatologo non dovrebbe essere un requisito minimo (standard di arrivo ma non di partenza)
3. Infermiere da formare appartenente alla reumatologia pediatrica o dell'adulto (in egual misura)

Requisito 4

La disponibilità all'interno dell'Istituzione ospitante delle seguenti figure professionali opportunamente coinvolte e formate:

- *Oculista;*
- *Fisiatra/Fisioterapista;*
- *Psicologo clinico.*

Key Facts

1. Le figure professionali devono avere una formazione specifica
2. Mancano le figure di riferimento
3. 5 centri su 7 non hanno tutte e tre le figure
4. Assenza della figura dello psicologo
5. Limitazione data dalla richiesta delle figure professionali all'interno dell'istituzione
6. Necessaria la formazione
7. Scarsa formazione di fisiatri, fisioterapisti, psicologi clinici

Key Actions

1. Identificare la rete di figure professionali dedicate: oculista, fisiatra/fisioterapista, psicologo
2. Disponibilità di accesso strutturato alle seguenti figure: oculista, fisiatra/fisioterapista, psicologo clinico
3. Figure professionali coinvolte reperite sul territorio (sviluppo di una rete tra le figure richieste), non necessariamente all'interno del centro
4. Coinvolgere le associazioni di pazienti per reperire alcune figure professionali (es. psicologo)
5. Formare fisiatri, fisioterapisti, psicologi clinici

Requisito 5

In mancanza della possibilità di coordinare la presenza contemporanea per le prime visite del reumatologo dell'adulto e del reumatologo pediatra, può essere previsto un contatto in remoto.

Key Facts

1. La mancanza di contatto diretto porta ad una perdita di empatia
2. Non sempre è disponibile in tutte le strutture

Key Actions

1. Stabilire la modalità migliore di contatto tra i due reumatologi
2. Costruire una piattaforma digitale per facilitare la comunicazione in remoto
3. Sviluppare app per la traduzione: JADAS → CDAI; cJADAS → SDAI

Requisito 6

Le “visite condivise” con la presenza contemporanea del reumatologo dell’adulto e del reumatologo pediatra, devono essere almeno due.

Key Facts

1. Difficoltà nel trovare un orario comune
2. Difficoltà nell’organizzare due visite con la presenza di entrambe le figure

Key Actions

1. Programmare le visite in spazi e orari adeguati nell’interesse del paziente
2. Il “gap” determinato dall’impossibilità della seconda visita potrebbe essere colmata da un collegamento a distanza
3. Riconoscimento della prestazione “televisita”

Requisito 7

Deve essere prevista la seguente documentazione minima:

- *Documento clinico dedicato alla transizione che accompagna il paziente;*
- *Materiale informativo sulla transizione indirizzato sia al paziente che alla famiglia.*

Key Facts

1. Mancanza di materiale informativo su come viene effettuata la transizione
2. Mancanza di definizione del documento dedicato alla transizione

Key Actions

1. Coinvolgimento delle associazioni di pazienti per mettere a punto il materiale informativo
2. Le società devono creare un format clinico su come redigere la relazione (da rendere disponibile in rete)
3. L’obiettivo consiste nel creare un database/registro condiviso in cui inserire i dati del paziente in età pediatrica e adulta
4. Le società devono creare un documento informativo per il paziente e le famiglie
5. Organizzazione di un gruppo di lavoro che possa stilare un documento clinico standardizzato

Requisito 8

Occorre prevedere, per le prime visite, un ambiente il più possibile “protetto” (evitare la permanenza del giovane paziente in sale d’attesa affollate di altri pazienti adulti, minima attesa per la visita, tempo opportuno dedicato alla visita).

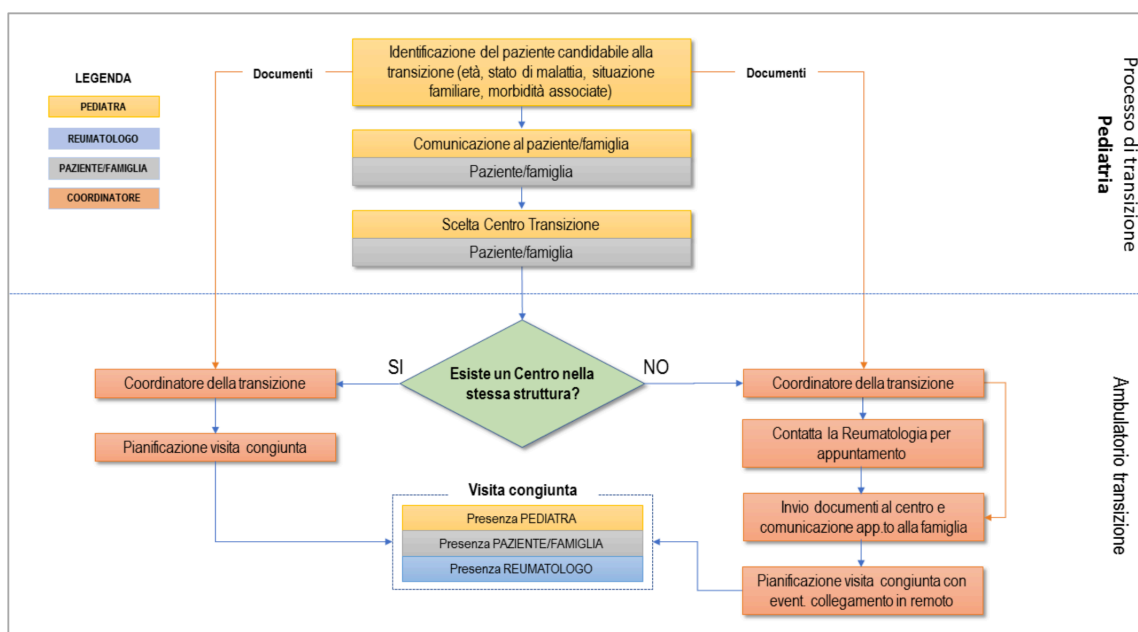
Key Facts

1. Difficoltà di organizzazione e logistica
2. Mancanza di risorse spaziali
3. Mancanza di tempo
4. Mancanza di fondi dedicati e spazi

Key Actions

1. Trovare il momento adatto e lo spazio adatto, anche con l’aiuto della direzione sanitaria
2. Lo spazio può essere condiviso con early arthritis
3. Liste di attesa non troppo lunghe con apertura di agenda dedicata
4. Organizzare le visite in spazi adeguati, scegliendo per esempio orari pomeridiani
5. Tempo adeguato per la visita

La flow chart



Key Facts

1. Non avere a disposizione i possibili centri con ambulatorio di transizione
2. Difficoltà nell'individuare il coordinatore se l'attività di ambulatorio di transizione non è effettuata nella stessa struttura
3. Non è sempre chiara la figura pediatrica di riferimento
4. Identificazione del coordinatore
5. Mancanza della mappatura dei centri

Key Actions

1. Necessità di "comunicare" l'esistenza del network in modo capillare
2. Necessità di una rete condivisa
3. Necessità di una mappatura dei centri di transizione con referenti
4. La scelta del centro di transizione deve essere condivisa
5. È necessario contattare prima il reparto reumatologico per fissare un appuntamento e poi il coordinatore della transizione
6. È necessario un coordinatore per ogni centro che si occupa di transizione, quindi un coordinatore in ogni centro reumatologico dell'adulto
7. È necessario il potenziamento della rete territoriale per il reclutamento di figure professionali
8. Occorre un contatto diretto tra i due medici per pianificare la visita congiunta, soprattutto se non sono presenti nella stessa struttura

Tema 2 - La struttura e la compilazione del documento di accompagnamento alla transizione

Lo studio si è occupato di definire le caratteristiche principali del documento di transizione; secondo tutti i partecipanti:

- Il documento di transizione deve contenere la storia clinica sintetica del paziente e informazioni schematiche: un core data set minimo, uniforme per tutti, la cui compilazione deve essere obbligatoria (al di sotto del core data set minimo di informazioni il documento non avrà validità);
- Il documento di transizione non deve contenere campi di compilazione facoltativa;
- Il documento di transizione deve essere già impostato e strutturato in modo tale da non contenere campi narrativi (la sintesi narrativa della storia clinica del paziente esiste già come documentazione consultabile, non occorre inserirla nel documento di transizione);
- Il documento di transizione deve essere strutturato e organizzato per essere facilmente fruibile e accessibile;
- È importante disarticolare i parametri per poter valutare le singole componenti. Il pediatra deve fornire informazioni relative al numero di articolazioni attive e deve fornire gli altri dati a disposizione in modo disarticolato, così da consentire sia al pediatra sia al reumatologo dell'età adulta di costruire i propri indici partendo dalle stesse informazioni.

Inoltre, la struttura base del documento deve contenere necessariamente una serie di informazioni che costituiscono, pertanto, i requisiti minimi affinché il documento sia sufficientemente approfondito e completo. I requisiti minimi indicati dagli specialisti includono:

- La diagnosi e la terapia in atto;
- I dati anagrafici;
- Gli esami di laboratorio;
- Gli indici clinimetrici;
- Il pittogramma per indicare le articolazioni coinvolte;
- La scheda terapeutica (terapia attuale e pregressa);
- La scheda vaccinale del paziente.

Alcuni elementi, come le segnalazioni riservate relative al paziente e alla famiglia, date per esempio da dipendenze, conflittualità e da informazioni sulle condizioni socio-economiche, necessitano di attenzione particolare. Per questo motivo sarebbe opportuno inserire all'interno del documento di transizione la voce "Sono presenti informazioni riservate?", con lo scopo di informare i due clinici responsabili della transizione della necessità di mettersi in contatto anche privatamente.

Una ulteriore problematica che costituisce uno degli ostacoli principali alla attuazione dei programmi di Transitional Care, potrebbe essere l'ostilità della famiglia, motivo per cui sarebbe importante ottenere informazioni relative al contesto familiare.

Nonostante la necessità che il documento sia strutturato in modo tale da non comprendere campi narrativi, sarebbe opportuno valutare se inserire una piccola parte, mai facoltativa, in cui potrebbero essere inserite note relative a problemi attivi, come l'uveite o altre particolari comorbidità.

In ultimo, è stata considerata la possibilità di utilizzare dei questionari di autovalutazione da sottoporre al paziente in assenza della famiglia, con lo scopo di conoscere il livello di indipendenza e autogestione dell'adolescente.

Con l'identificazione delle criticità (Key Facts) e dei suggerimenti per superarle (Key Actions), l'incontro avvenuto a febbraio 2018 ha rappresentato il punto di partenza per la fase finale del progetto; la fase 4 ha come obiettivo la formazione degli operatori del network e consiste, perciò, nell'attivazione di un percorso formativo che coinvolga gli operatori dei centri al fine di mettere in pratica il modello all'interno delle strutture.

Discussione dei risultati

Lo sforzo da parte del team di esperti reumatologi e pediatri ha portato alla definizione, sulla base dei livelli di applicabilità delle raccomandazioni EULAR/PReS, di requisiti minimi essenziali e della struttura del documento di transizione; questi rappresentano un aspetto necessario per rendere possibile lo sviluppo di un modello di Transitional Care concreto e uniforme per tutti i centri presenti sul territorio italiano.

La formulazione dei requisiti minimi ha focalizzato l'attenzione sulla necessità di formare adeguatamente gli operatori coinvolti e di istituire un ambulatorio dedicato con spazi adeguati al paziente, nel quale operi un team composto almeno dalle tre figure essenziali nel processo, ovvero reumatologo dell'adulto, pediatra e infermiere, indicando tra questi il coordinatore. È stata definita essenziale la collaborazione con tre specialisti (oculisti, fisiatra/fisioterapista e psicologo) e tra i responsabili della transizione, i quali dovrebbero partecipare ad almeno due visite condivise, sfruttando, in caso di necessità, un contatto in remoto.

La flow chart riportata tra i risultati indica schematicamente le modalità con cui dovrebbe essere organizzata la transizione: in ambito pediatrico occorre identificare il paziente candidabile al trasferimento sulla base di alcuni parametri (età, stato di attività della malattia, situazione familiare, comorbidità), comunicare sia al paziente che alla famiglia le

informazioni relative e successivamente scegliere il Centro di transizione più adeguato. Nel caso in cui sia presente un Centro di TC all'interno della stessa struttura in cui il paziente è seguito dal team pediatrico, il processo è più semplice, in quanto occorre comunicare con il coordinatore di transizione e pianificare la visita congiunta, alla quale parteciperanno il pediatra, il paziente accompagnato dai familiari e il reumatologo. Nel caso in cui il Centro sia situato in una struttura differente, è necessario contattare il Centro, comunicare con il coordinatore di transizione, inviare i documenti di accompagnamento e infine pianificare la visita congiunta, utilizzando eventualmente i collegamenti in remoto per garantire la presenza di tutte le figure professionali. In aggiunta, la descrizione del contenuto necessario del documento di transizione facilita la comunicazione tra specialisti. In conclusione, la presenza di un modello dalle caratteristiche ben delineate, in cui vengono specificati i limiti e le loro possibili soluzioni e associato ad un documento di transizione standardizzato costituisce il fondamento per l'attivazione vera e propria dei percorsi di formazione dedicati agli operatori intenzionati a mettere in pratica i programmi di TC.

Follow up del Progetto Hand2Hand

In seguito al meeting avvenuto nel febbraio 2018, è stato distribuito un questionario a tutti i partecipanti all'incontro; le risposte dei compilatori sono state suddivise in base alla loro specializzazione.

Il primo gruppo comprende 32 reumatologi e uno specializzando in reumatologia dell'adulto, provenienti da 14 regioni italiane, mentre il secondo gruppo comprende 18 pediatri reumatologi e 5 pediatri (in totale 23) provenienti da 12 regioni.

Oltre a valutare il livello di interesse sul tema della TC e altri aspetti relativi all'evento H2H, il questionario ha evidenziato un forte interesse per la strutturazione di una rete nazionale di TC; permangono, tuttavia, le criticità note e già evidenziate dai precedenti incontri.

Dai risultati emerge che gli ambulatori di TC sono presenti e attivi in una minoranza delle strutture ed esistono alcuni casi particolari, come ambulatori in fase di sviluppo o centri in cui sono stati riscontrati progressi concreti verso l'attuazione in seguito all'incontro Hand2Hand.

Le risposte indicano che le possibilità di collaborazione con altri specialisti per la gestione della TC non sono elevate; lo stesso si può affermare riguardo la collaborazione con specialisti esterni alle strutture.

Un aspetto importante riguarda l'adozione dei requisiti minimi essenziali e si evidenzia che alcuni di questi sono già applicabili nelle strutture. Le maggiori difficoltà riguardano la presenza di ambulatori e di personale dedicati e la garanzia di un ambiente protetto per il paziente durante le prime visite.

In ultimo, il questionario dimostra l'esigenza di avere un documento strutturato sul tema della TC per permettere un confronto con le Direzioni della struttura riguardo l'implementazione degli ambulatori e testimonia la necessità di coinvolgere maggiormente le istituzioni sanitarie.

Conclusioni e prospettive future

Negli ultimi anni l'interesse per la cura dei pazienti durante la fase di transizione dall'età pediatrica all'età adulta è cresciuto in modo importante. L'aumentata attenzione nei confronti della tematica ha portato allo sviluppo di linee guida e programmi di Transitional Care, al fine di creare strumenti utili alla guida dei pazienti adolescenti affetti da patologie croniche.

Se si considera l'ambito reumatologico, si può affermare che la transizione per i pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile è, a tutt'oggi, di difficile gestione: le criticità sono dimostrate da dati riportati in letteratura che testimoniano la mancata buona riuscita dei processi di TC per circa la metà dei pazienti affetti dalla malattia. Il dato è chiaramente significativo e si deduce che le conseguenze abbiano un forte impatto sulla qualità della vita del soggetto a causa della comparsa di complicanze, risultato dello scarso controllo della malattia e della scarsa aderenza alle terapie. In aggiunta, va considerata la natura della patologia stessa che incide su una fase così delicata della vita del paziente e, di conseguenza, compromette lo sviluppo del soggetto in senso globale; gli effetti della patologia, le ospedalizzazioni e le complicanze ostacolano spesso la crescita e la creazione di rapporti sociali con i coetanei, in una fase della vita in cui entrambi costituiscono obiettivi fondamentali. Allo stesso modo, non bisogna dimenticare la necessità degli adolescenti di completare i percorsi educativi e sviluppare le basi per esprimere la propria vocazione, anche da un punto di vista professionale. La transizione richiede, inoltre, un buon grado di autogestione ed emancipazione del paziente, sia dalle figure genitoriali che spesso assumono atteggiamenti iperprotettivi, sia dal team pediatrico e dalle figure professionali di riferimento.

Da queste considerazioni emerge, quindi, come la transizione rappresenti un momento di cambiamento radicale nella vita del paziente, al quale si richiede una maggiore assunzione di responsabilità e lo sviluppo di capacità di autogestione che consentano di compiere i primi passi verso le cure e le strutture dedicate all'adulto. In questo contesto, l'adolescente necessita di attenzioni particolari, al fine di garantire uno sviluppo globale e quanto più possibile completo, dal quale deriva il miglioramento dell'outcome.

D'altro canto, occorre considerare gli aspetti organizzativi e burocratici alla base della Transitional Care. Nel corso degli anni, gli studi e lo sforzo da parte degli specialisti hanno prodotto vasta documentazione dedicata all'organizzazione e alla descrizione dei programmi di TC: a livello internazionale, il principale documento per la strutturazione dei processi di transizione è rappresentato dalle raccomandazioni EULAR/PReS 2016, dedicate alla TC dei pazienti con patologie reumatiche ad esordio in età infantile.

Vista la carenza di una struttura omogenea alla base della Transitional Care in Italia, il Progetto Hand2Hand si è proposto l'obiettivo di creare una rete nazionale per la TC del

paziente affetto da AIG. Le ragioni che hanno motivato la nascita del progetto sono legate alle difficoltà oggettive riscontrate nella gestione della transizione e delle problematiche di tipo economico, logistico e amministrativo: le linee guida sono certamente uno strumento fondamentale per guidare il processo di trasferimento, ma la loro introduzione nel sistema sanitario italiano non corrisponde ad un processo diretto e semplice, e risulta limitata dalle diversità presenti sul territorio nazionale.

Con la prima fase del Progetto Hand2Hand il questionario ha fotografato la gestione attuale della TC per i pazienti AIG sul territorio italiano; i risultati hanno permesso la mappatura delle caratteristiche e delle interazioni dei centri pediatrici e dell'adulto, evidenziando la necessità di implementazione dei programmi di TC e le criticità riscontrate dagli operatori direttamente coinvolti. Il lavoro di mappatura è stato fondamentale per comprendere la struttura alla base della transizione, sulla quale costruire il Network della Transitional Care.

Conoscere la realtà italiana ha consentito di contestualizzare le raccomandazioni EULAR/ PReS 2016 mediante la loro analisi, la formulazione degli statement e la valutazione dei rispettivi livelli di applicabilità e accordo (fase 2).

Il passo successivo ha avuto lo scopo di definire un modello realistico di TC, veramente adottabile sul territorio. Sulla base dell'analisi delle raccomandazioni e della formulazione degli statement, sono stati descritti i requisiti minimi essenziali e la struttura del documento di accompagnamento alla transizione che rappresentano gli elementi necessari a garantire il funzionamento dei meccanismi di Transitional Care.

Il Progetto Hand2Hand vede la sua effettiva attuazione nella formazione dei professionisti sanitari, nell'istituzione di ambulatori dedicati e nella creazione del Network vero e proprio dei centri di TC.

L'obiettivo del Progetto Hand2Hand è estremamente ambizioso, ma altrettanto necessario, poiché l'attuazione effettiva di un modello realistico di TC si traduce nel tentativo di ottenere il trasferimento ottimale, dal pediatra allo specialista dell'adulto, per i pazienti affetti da AIG su tutto il territorio nazionale.

I risultati dello studio dimostrano la presenza di una grande varietà di problematiche nel contesto poco omogeneo della realtà sanitaria italiana; tra queste, le più impegnative sono rappresentate dalla carenza di fondi dedicati, dalla scarsa formazione degli specialisti dell'adulto e del personale infermieristico sulla tematica della TC, sulla patologia e, non trascurabile, l'inesperienza nella comunicazione con i pazienti adolescenti.

Nonostante lo studio abbia prodotto strategie, tramite gli statement, per migliorare l'applicabilità delle raccomandazioni e, a partire da questi, dei suggerimenti pratici per garantire la presenza dei requisiti minimi essenziali nel modello di TC, occorre sottolineare che le limitazioni citate sono significative e per ottenere la loro risoluzione è necessaria la

disponibilità di risorse economiche, organizzative e di tempistiche adeguate: la formazione degli operatori direttamente responsabili viene messa in atto in un arco di tempo relativamente lungo, dovuto sia al gap formativo vero e proprio, sia ad un intervallo temporale burocratico, necessario per definirne gli obiettivi, gli strumenti e le modalità. Un possibile beneficio potrebbe essere rappresentato dal maggiore coinvolgimento delle istituzioni amministrative, delle Direzioni e delle Società Scientifiche; nel frattempo, l'attuazione del modello necessiterà di un grande sforzo e dell'impegno da parte dei professionisti sanitari e dei centri intenzionati ad introdurre il programma proposto dal Progetto Hand2Hand.

È fondamentale, tuttavia, ricordare alcuni spunti positivi emersi nel corso dello studio e rappresentati dalla digitalizzazione del Paese e dallo sviluppo di nuove tecnologie informatiche; le possibilità offerte dall'innovazione sono sfruttabili su diversi fronti: l'ambito burocratico potrebbe giovare della condivisione di database e documentazione clinica, mentre da un punto di vista clinico la gestione dei pazienti potrebbe essere facilitata dallo sviluppo di applicazioni per la traduzione degli score multiparametrici pediatrici e dell'adulto; infine, la coordinazione tra gli specialisti potrebbe essere favorita dallo sviluppo di piattaforme digitali dedicate e l'introduzione della comunicazione in remoto faciliterebbe il contatto tra operatori e paziente, anche se al prezzo di un minore livello di empatia.

In conclusione, il Progetto Hand2Hand ha definito le basi per l'attuazione di un processo di Transitional Care ottimale per i pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile, dal quale deriva la possibilità di ottenere un miglioramento delle condizioni di salute e della qualità di vita dei giovani pazienti e, secondariamente, una riduzione dei costi della sanità legati alla malattia e alle sue complicanze. Il completamento del Progetto prevede la creazione di una rete nazionale dedicata alla transizione, in modo tale da garantire al maggior numero possibile di pazienti un outcome migliore e l'omogeneità delle cure su tutto il territorio italiano.

Bibliografia

1. Ravelli A., Martini A. *Juvenile Idiopathic Arthritis*. 369, Lancet, 2007, p. 767-78
2. Coulson E., Hanson HJM, Foster HE. *What does an adult rheumatologist need to know about juvenile idiopathic arthritis?* 53, Rheumatology, 2014, p. 2155-2166.
3. Martini A., Ravelli A., et al., PRINTO. *Towards new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization international consensus*. 45, The Journal of Rheumatology, 2018.
4. Petty RE, Southwood TR, et al. *Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997*. 25, J Rheumatol, 1998, p. 1991-4.
5. Petty RE, Southwood TR, et al. ILAR. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. 31, J Rheumatol, 2004, p. 390-2.
6. Barut K. et al. *Juvenile Idiopathic Arthritis*. 34, Balkan Med J, 2017, p. 90-101
7. <https://medicalcriteria.com/web/reujia/>.
8. Conti F. et al. *Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2018, 36(6), p.1086-1094.
9. Giancane G., Alongi A., Ravelli A. *Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis*. 29, Current Opinion Rheumatology, 2017.
10. Kliegman, Stanton, St Geme, Schor. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Elsevier, 2015, 20esima edizione.
11. Berkun Y., Padeh S. *Environmental factors and geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis*. Autoimmunity Review, 9, 2010, p. A319-324.
12. Andersson Gäre B. *Juvenile arthritis - who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence*. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(3):367-374.
13. Unireuma, *Reumatologia*, Idelson-Gnocchi, 2014, seconda edizione.
14. Anesi SD., Foster CS. *Importance of recognizing and preventing blindness from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Arthritis Care & Research, 64(5), 2012, p. 653-657.
15. Grassi A., Corona F., Casellato A., Carnelli V., Bardare M. *Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease*. 34, J Rheumatol, 2007, p. 1139-45.
16. Davies K., Cleary G., Foster H., Hutchinson E., Balidam E. *BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatology, 2010, 49, p. 1406-8.

17. Prakken B., Albani S., Martini A. *Juvenile idiopathic arthritis*. Lancet, 2011; 377, p. 2138-49.
18. Herrmann M., Scholmerich J., Straub RH. *Stress and rheumatic diseases*. Rheum Dis Clin North Am, 2000; 26(4), p. 737-63.
19. Henocho MJ, Batson JW, Baum J. *Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1978; 21(2), p. 229-33.
20. Zak M., Hassager C., Lovell DJ et al. *Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term follow up study*. Arthritis Rheum, 1999; 42, p. 790-8.
21. Musiej-Nowakowska E., Ploski R. *Pregnancy and early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis*. Ann Rheum Dis, 1999; 58, p. 475-80.
22. Ostensen M., Almberg K., Koksvik HS. *Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis*. J Rheumatol, 2000; 27, p. 1783-87.
23. Clarke SNL, Sen ES, Ramanan AV. *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Pediatr Rheumatol Online J, 2016; 14: 27.
24. Kelly A., Ramanan AV. *Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2007; 19, p. 477-81.
25. Sawhney S., Woo P., Murray KJ. *Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders*. Arch Dis Child, 2001; 85, p. 421-6.
26. Ravelli A., Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. *Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment*. Genes Immun, 2012; 13, p. 289-98.
27. Bohr AH, Fuhlbrigge RC, Pedersen FK, de Ferranti SD, Muller K. *Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures*. Pediatr Rheumatol Online J. 2016; 14(1):3.
28. Hersh AO, Prahalad S. *Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review*. J Autoimmun, 2015; 64, p. 113-124.
29. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. *Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years*. J Rheumatol, 2000; 27(2), p. 491-496.
30. Singh-Gerwal D., Schneider R., Bayer N., Feldman BM. *Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features*. Arthritis Rheum, 2006; 54(5), p. 1595-1601.
31. Eyckmans L., Hilderson D., Westhovens R., Wouters C., Moons P. *What does it mean to grow up with juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study on the perspectives of patients*. Clin Rheumatol., 2011; 30(4), p. 459-465.

32. Lunt LE, Bosworth A., Bezzant M., et al. *A UK study: vocational experiences of young adults with juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019; 17(1):54.
33. Foster HE, Minden K., Clemente D., et al. *EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76, p. 639-646.
34. Kim KH, Kim DS. *Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis*. *Korean J Pediatr.*, 2010; 53(11), p. 931-935.
35. Mahmud SA, Binstadt BA. *Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Front Immunol.*, 2019; 9:3168.
36. Glerup M., Herlin T., Twilt M. *Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis*. *Clin Rheumatol.*, 2017; 36:671
37. Litwin CM, Binder SR. *ANA testing in the presence of acute and chronic infections*. *J Immunoassay Immunochem.*, 2016; 37, p. 439-52.
38. Guillaume S., Prieur AM, Coste J., Job-Deslandre C. *Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43, p. 1858-65.
39. van Rossum M., van Soesbergen R., de Kort S. et al. *Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis*. *J Rheumatol.*, 2003; 30(4), p. 825-828.
40. Thatayatikom A., De Leucio A. *Juvenile idiopathic arthritis (JIA)*. *StatPearls*, 2020.
41. Magni-Manzoni S. *Ultrasound in juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14(1):33.
42. Collado P., Vojinovic J., Nieto JC, et al. *Toward Standardized Musculoskeletal Ultrasound in Pediatric Rheumatology: Normal Age-Related Ultrasound Findings*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(3), p. 348-356.
43. Malattia C., Tzaribachev N., van den Berg JM, Magni-Manzoni S. *Juvenile idiopathic arthritis - the role of imaging from a rheumatologist's perspective*. *Pediatr Radiol*, 2018; 48(6) p. 785-791.
44. Magni-Manzoni S., Malattia C., Lanni S., Ravelli A. *Advances and challenges in imaging in juvenile idiopathic arthritis*. *Nat Rev Rheumatol*, 2012; 8, p. 329-336.
45. Rooney ME, McAllister C., Burns JF. *Ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: ultrasound findings in clinically swollen ankles*. *J Rheumatol*. 2009; 36, p. 1725-9.
46. Pascoli L., Wright S., McAllister C., Rooney M. *Prospective evaluation of clinical and ultrasound findings in ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: importance of ankle ultrasound*. *J Rheumatol*. 2010; 37, p. 2049-14.

47. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, Schildvold A, Kvien TK. *Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. Ann Rheum Dis.* 2008; 67(6); 794-800.
48. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, Schildvold A, Kvien TK. *Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):794-800.
49. Hashkes PJ, Laxer RM. *Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. JAMA.* 2005;294(13):1671–1684.
50. Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am.* 1991; 17, p. 891-905.
51. Levinson JE, Wallace CA. Dismantling the pyramid. *J Rheumatol.* 1992; 19(suppl 33):6-10.
52. Ringold S., Angeles-Han ST, Beukelman T., et al. *2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):846-863.
53. Dowd JE, Cimaz R., Fink CW. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenale injury in children. Arthritis Rheum.* 1995; 38, p. 1225-1231.
54. Ruth NM, Passo MH. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012; 4(2), p. 99-110.
55. Zulian F., Martini G., Gobber D., Agosto C., Gigante C., Zacchello F. *Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology,* 2003; 42, p. 1254-1259.
56. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. *Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol,* 2004; 31, p. 2507-2512.
57. Huppertz HI, Tschlammer A., Horwitz AE, Schwab KO. *Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. J Pediatr,* 1995; 127, p. 317-321.
58. Ferrara G., Mastrangelo G., Barone P., et al. *Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):46.
59. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. *Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med.* 1992;326(16):1043-1049.

60. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, Beluffi G, Zonta LA, Martini A. *Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate*. J Pediatr. 1998;133(2):262-265.
61. Harel L, Wagner-Weiner L, Poznanski AK, Spencer CH, Ekwo E, Magilavy DB. *Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 1993;36(10):1370-1374.
62. Mulligan K, Wedderburn LR, Newman S. *The experience of taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis: results of a cross-sectional survey with children and young people*. Pediatr Rheumatol Online J. 2015;13:58.
63. Braun J, Rau R. *An update on methotrexate*. Curr Opin Rheumatol. 2009;21(3):216-223.
64. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. *Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis*. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(5):625-627.
65. Prey S, Paul C. *Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review*. Br J Dermatol. 2009;160(3):622-628.
66. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. *Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Arthritis Rheum. 2001;44(7):1515-1524.
67. Viswanathan V, Murray KJ. *Management of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis*. Indian J Pediatr. 2016;83(1):63-70.
68. Ansell BM, Hall MA, Loftus JK, et al. *A multicentre pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis*. Clin Exp Rheumatol. 1991;9(2):201-203.
69. Prieur AM, Quartier P. *Comparative tolerability of treatments for juvenile idiopathic arthritis*. BioDrugs. 2000;14(3):159-183.
70. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. *Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum. 1998;41(5):808-816.
71. Brooks CD. *Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis*. J Rheumatol. 2001;28(4):845-853.
72. Stoll ML, Cron RQ. *Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care*. Pediatr Rheumatol Online J. 2014; 12:13.
73. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. *Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review*. Eur J Pediatr. 2017;176(9):1147-1153.

74. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.* N Engl J Med. 2000;342(11):763-769.
75. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis.* N Engl J Med. 2008;359(8):810-820.
76. Hoxha A, Calligaro A, Tonello M, et al. *The clinical relevance of early anti-adalimumab antibodies detection in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: A prospective multicentre study.* Joint Bone Spine. 2016;83(2):167-171.
77. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum. 2007;56(9):3096-3106.
78. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. *Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.* N Engl J Med. 2012;367(25):2396-2406.
79. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. *Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis.* Clin Rheumatol. 2011;30(9):1163-1172.
80. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. *Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis.* Arthritis Rheum. 2009;61(5):658-666.
81. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, et al. *Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis.* Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1983-1988.
82. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. *Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis.* Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):23.
83. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E; *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.* *Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis.* J Rheumatol. 2004;31(11):2290-2294.
84. Horneff G, Becker I. *Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score.* Rheumatology (Oxford). 2014;53(7):1229-1234.
85. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, et al. *Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine.* J Adolesc Health. 1993;14(7):570-576.
86. Vidqvist KL, Malin M, Varjolahti-Lehtinen T., Korpela MM. *Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biological therapies.* Rheumatology, 2013; 52: 1999-2003.

87. Kaufman M. *Role of adolescent development in the transition process*. Prog Transplant. 2006;16(4):286-290.
88. McDonagh JE, Kaufman M. *The challenging adolescent*. Rheumatology (Oxford). 2009;48(8):872-875.
89. Stinson JN, Toomey PC, Stevens BJ, et al. *Asking the experts: exploring the self-management needs of adolescents with arthritis*. Arthritis Rheum. 2008;59(1):65-72.
90. Hilderson D., Moons P., Westhovens R., Wouters C. *Attitudes of rheumatology practitioners towards transition and transfer from pediatric to adult healthcare*. Rheumatol Int, 2012; 32, p. 3887-3896.
91. Stringer E., Scott R., Mosher D. et al. *Evaluation of a rheumatology transition Clinic*. Pediatr Rheumatol Online J, 2015; 13: 22.
92. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine: *Clinical Report - supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home*. Pediatrics, 2011; 128: 182-200.
93. Healthy People 2020 Topics and Objectives, Disability and Health - www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/objective/dh-5
94. Nakhla M., Daneman D., To T., Paradis G., Guttman A. *Transition to adult care for youths with diabetes mellitus: findings from a Universal Health Care System*. Pediatrics, 2009; 124: e1134-41.
95. Brumfield K, Lansbury G. *Experiences of adolescents with cystic fibrosis during their transition from paediatric to adult health care: a qualitative study of young Australian adults*. Disabil Rehabil. 2004;26(4):223-234.
96. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. *Health care transition: youth, family, and provider perspectives*. Pediatrics. 2005;115(1):112-120.
97. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. *Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study*. Diabetes Care. 2001;24(9):1536-1540.
98. Kipps S, Bahu T, Ong K, et al. *Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services*. Diabet Med. 2002;19(8):649-654.
99. Watson AR. *Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit*. Pediatr Nephrol 2000; 14, p. 469-72.
100. Hazel E., Zhang X., Duffy CM, Campillo S. *High rate of unsuccessful transfer to adult care among young adults with juvenile idiopathic arthritis*. Pediatr Rheumatol Online J, 2010; 8:2.
101. Hersh AO. *Growing up and moving on - Transition of care for patients with childhood-onset rheumatic disease*. J Rheumatol, 2014; 41: 829-31.

102. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. *Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multi center cohort.* J Rheumatol, 2002; 29: 1989-99.
103. Hersh AO, Pang S, Curran ML, Milojevic DS, von Scheven E. *The challenges of transferring chronic illness patients to adult care: reflections from pediatric and adult rheumatology at a US academic center.* Pediatr Rheumatol Online J. 2009;7:13.
104. Stringer E, Scott R, Mosher D, et al. *Evaluation of a Rheumatology Transition Clinic.* Pediatr Rheumatol Online J. 2015;13:22.
105. McDonagh JE. *Young People first, Juvenile Idiopathic Arthritis Second: Transitional Care in Rheumatology.* Arthritis Care and Research, 2008; 59(8), p. 1162-1170.
106. Goldenring JM, Rosen DS. *Getting into adolescent heads: an essential update.* Contempt Pediatr, 2004; 21: 64-90.
107. Oen K. *Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis.* Best Practice & Research in Clinical Rheumatology, 2002; 16(3): 347-60.
108. Ahern N. *Adolescent Resilience: An Evolutionary Concept Analysis.* Journal of Pediatric Nursing, 2006; 21(3).
109. McManus M, White P, Barbour A, et al. *Pediatric to adult transition: a quality improvement model for primary care.* J Adolesc Health. 2015;56(1):73-78.
110. Clemente D, Leon L, Foster H, Minden K, Carmona L. *Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology.* Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):372-379.
111. Hilderson D, Westhovens R, Wouters C, Van der Elst K, Goossens E, Moons P. *Rationale, design and baseline data of a mixed methods study examining the clinical impact of a brief transition programme for young people with juvenile idiopathic arthritis: the DON'T RETARD project.* BMJ Open. 2013;3(12):e003591.
112. Howland S., Fisher K. *Looking through the patient lens - Improving best practice for young people with juvenile idiopathic arthritis transitioning into adult care.* Springerplus. 2015;4:111.
113. Ostlie IL, Dale O, Möller A. *From childhood to adult life with juvenile idiopathic arthritis (JIA): a pilot study.* Disabil Rehabil. 2007;29(6):445-452.
114. Calvo I, Antón J, Bustabad S, et al. *Consensus of the Spanish society of pediatric rheumatology for transition management from pediatric to adult care in rheumatic patients with childhood onset.* Rheumatol Int. 2015;35(10):1615-1624.
115. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. *Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review.* Arch Dis Child. 2011;96(6):548-553.

116. Chira P, Ronis T, Ardoin S, White P. *Transitioning youth with rheumatic conditions: perspectives of pediatric rheumatology providers in the United States and Canada.* J Rheumatol. 2014;41(4):768-779.
117. Suris JC, Akre C. *Key elements for, and indicators of, a successful transition: an international Delphi study.* J Adolesc Health. 2015;56(6):612-618.
118. Ravelli A, Sinigaglia L, Cimaz R, et al. *Transitional care of young people with juvenile idiopathic arthritis in Italy: results of a Delphi consensus survey.* Clin Exp Rheumatol. 2019;37(6):1084-1091.
119. Dizon JM, Machingaidze S, Grimmer K. *To adopt, to adapt, or to contextualise? The big question in clinical practice guideline development.* BMC Res Notes. 2016;9(1):442.
120. White PH, Cooley WC, American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group. *Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home.* Pediatrics, 2018; 142(5): e20182587.
121. Chanchlani N, McGee M, McDonagh JE. *Informational continuity is integral for successful transition of adolescents to adult care.* J Rheumatol, 2015; 42; 901-902.
122. Aldiss S, Ellis J, Cass H, Pettigrew T, Rose L, Gibson F. *Transition From Child to Adult Care--'It's Not a One-Off Event': Development of Benchmarks to Improve the Experience.* J Pediatr Nurs. 2015;30(5):638-647.
123. Fair C, Cuttance J, Sharma N, et al. *International and Interdisciplinary Identification of Health Care Transition Outcomes.* JAMA Pediatr. 2016;170(3):205-211.
124. Shaw KL, Southwood TR, McDonagh JE; British Paediatric Rheumatology Group. *Developing a programme of transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results of a postal survey.* Rheumatology (Oxford). 2004;43(2):211-219.
125. Cruikshank M, Foster HE, Stewart J, Davidson JE, Rapley T. *Transitional care in clinical networks for young people with juvenile idiopathic arthritis: current situation and challenges.* Clin Rheumatol. 2016;35(4):893-899.