

AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo

C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

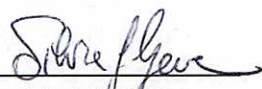
Deliberazione n° 1979 del 26 NOV. 2021

DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

OGGETTO: Deliberazione n. 280 del 22.2.2018 avente ad oggetto: " Recepimento Deliberazione di Giunta n. 340 del 26/06/2017: "PDTA malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI) e Rete Senologica - PDTA carcinoma mammella" . Adozione Protocollo Operativo Aziendale PDTA MICI

Data 26/11/2021

Firma

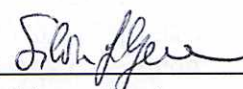


Il Responsabile dell'istruttoria

Silvia Di Gennaro

Data 26/11/2021

Firma



Il Responsabile del procedimento

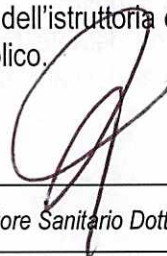
Silvia Di Gennaro

Il Direttore proponente con la sottoscrizione del presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata, attesta che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico.

Data

26/11/2021

Firma



Il Direttore Sanitario Dott. Maurizio Brucchi

PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

 favorevole

 non favorevole (con motivazioni allegate al presente atto)


Data

26/11/2021

Firma



Il Direttore Amministrativo: Dott. Franco Santarelli

REGIONE ABRUZZO

AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo

C.F. 00115590671

Direttore Generale : Dott. Maurizio Di Giosia

IL DIRETTORE SANITARIO AZIENDALE: Dott. Maurizio Brucchi

RICHIAMATI:

- Il D.P.C.M. 29 Novembre 200 I, avente ad oggetto la "Definizione dei Livelli essenziali di assistenza";
- Il DCA n. I 07/2015 del 19 Novembre 2015 che, nel recepire l'Accordo concluso tra il Governo le Regioni e le Province Autonome sul "Documento relativo alla promozione di percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDT A) nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattie di Crohn e colite ulcerosa" - rep. Atti n. 171/CSR del 20 ottobre 2015, ha demandato all' Agenzia Sanitaria della Regione Abruzzo, la specificazione, a livello regionale, dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali sulle M.I.C.I. e l'individuazione di specifici indicatori di processo funzionali alla loro valutazione;

CONSIDERATO che questa Azienda, con atto deliberativo n. 280 del 22.2.201 ha recepito la D.G.R. n. 340 del 26.6.2017 avente ad oggetto: " Recepimento deliberazione di Giunta n. 340 del 26/06/2017: "PDTA malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI) e "Rete senologica - PDTA carcinoma mammella", rinviando a successivi atti la sostanziale attivazione delle procedure indicate nel documento tecnico di cui alla citata D.G.R. 340/2017;

PRESO ATTO:

- che allo stato attuale, presso la ASL di Teramo, risulta attivato l'Ambulatorio MICI al quale è possibile accedere tramite prenotazione al CUP Aziendale;
- del Protocollo Operativo Aziendale elaborato dai sanitari coinvolti nel Percorso in argomento, allegato al presente atto quale parte integrante e sostanziale, e trasmesso alla Direzione Sanitaria Aziendale in data 25 novembre 2021;

RITENUTO necessario ed urgente adottare l'allegato Protocollo Operativo Aziendale al fine della sua specifica applicazione nel percorso oggetto del presente atto;

DI DICHIARARE il presente provvedimento immediatamente eseguibile;

DI DARE ATTO che dal presente provvedimento non derivano oneri a carico del Bilancio dell'Azienda;

VISTO il D.Lvo dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO il D.Lvo 30 luglio 1999, n. 286;

PROPONE

per le motivazioni espresse in narrativa e che s' intendono integralmente riportate

1. **DI PRENDERE ATTO** che presso l'Azienda USL di Teramo è operativo l'Ambulatorio MICI al quale è possibile accedere attraverso adeguato sistema di prenotazione CUP;
2. **DI ADOTTARE** il " Protocollo Operativo Aziendale del PDTA delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI), allegato al presente atto quale parte integrante e sostanziale;
2. **DI TRASMETTERE** il presente provvedimento ai Direttori dei Dipartimenti e Direttori/Dirigenti Responsabili delle U.O.C./U.O.S.D. interessati, alle Direzioni Mediche di Presidio, alla UOSD Gestione Processi liste di attesa e prenotazione CUP, al Settore Sistemi Informativi, alla UOC Controllo di Gestione, all'U.R.P., alla UOC Formazione e Qualità, al competente Servizio Regionale, alla Direzione Generale dell'ASR Abruzzo per i rispettivi e conseguenti adempimenti;
3. **DI PRECISARE**, altresì, che il presente atto non comporta oneri di spesa;
4. **DI DICHIARARE** il presente atto immediatamente eseguibile.

IL DIRETTORE GENERALE

Preso atto:

- che il Direttore proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, ha attestato che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, è, nella forma e nella sostanza, legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;
- che il Direttore Amministrativo ha espresso formalmente parere favorevole

DELIBERA

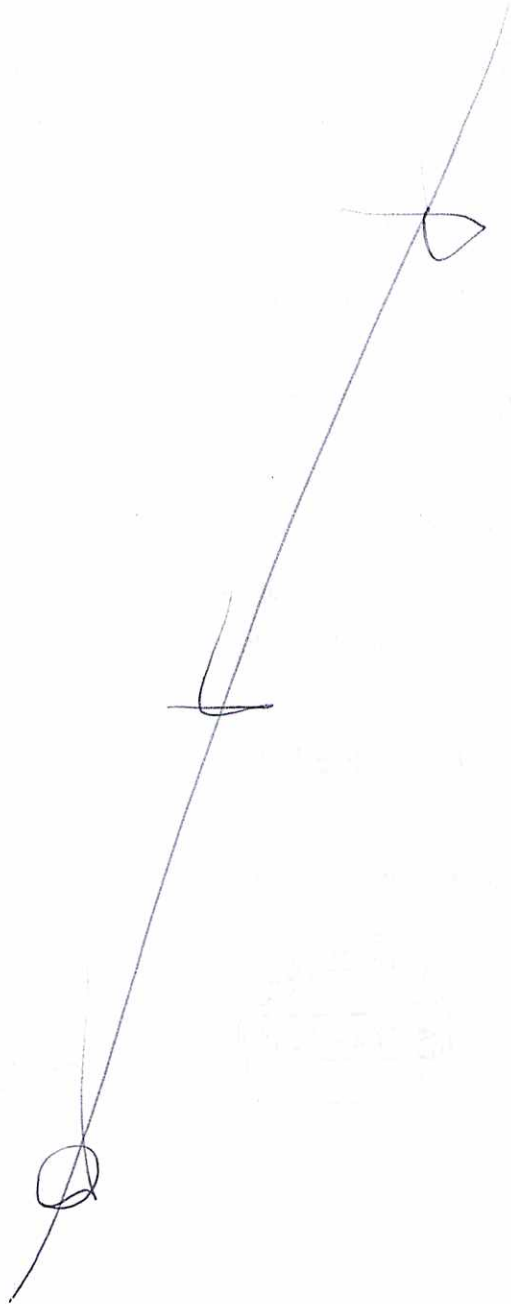
- di approvare e far propria la proposta di cui trattasi che qui si intende integralmente riportata;



IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Maurizio Di Giosia

A handwritten signature in blue ink, corresponding to the name of the Director General.

A small, stylized handwritten mark or signature at the bottom right of the page.

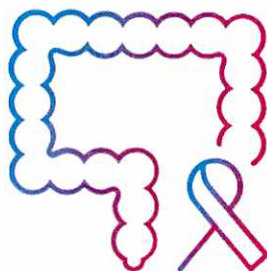




***PDTA DELLA PERSONA CON
MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE***

(Intesa Stato-Regioni 171/CSR del 20.10.2015)

(Del. N. 340 del 26.06.2017)



Introduzione e quadro normativo

I percorsi assistenziali sono strumenti informativi indispensabili di “*clinical governance*” utili per ridurre al massimo l’inappropriatezza professionale e organizzativa assicurando la presa in carico, la cura e la continuità assistenziale ai pazienti.

La Conferenza Permanente Stato-Regioni in data 20 Ottobre 2015 ha approvato il documento 171/CSR “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) nelle malattie infiammatorie croniche dell’intestino (MICI), malattia di Crohn e Colite Ulcerosa”. Il documento, che riporta la pianificazione e la sequenza logica e cronologica di tutti gli interventi diagnostici e terapeutici utili al paziente con il sospetto diagnostico, è stato realizzato sulla base delle Linee guida nazionali ed internazionali disponibili ed è il risultato della collaborazione tra diversi soggetti: le società scientifiche mediche nazionali, la Federazione Nazionale dei Collegi Infermieri, il Ministero della Salute, i Rappresentanti dei Servizi Sanitari Regionali e le Associazioni dei pazienti “Cittadinanza attiva” e “AMICI” (Associazione Nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell’Intestino). L’obiettivo perseguito è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato alla carenza di conoscenze ed alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

Il documento 171/CSR è stato recepito dalla Regione Abruzzo con DCA n.107 del 19 Novembre 2015 ed approvato con Deliberazione n. 340 il 26 Giugno 2017. Con l’obiettivo di rispondere al processo di deospedalizzazione e territorializzazione delle cure, previsto dal Patto per la Salute 2014-16, il suddetto DCA 107/2015 demanda alla ASR Abruzzo la specificazione, a livello regionale, del PDTA sulle MICI e la definizione di specifici indicatori di processo funzionali alla relativa valutazione. Il Piano Nazionale della Cronicità, approvato in sede di Conferenza Unificata, nell’evidenziare per le MICI la criticità di una disomogeneità nei comportamenti clinici dei professionisti e di una mancanza di collegamenti tra cure primarie specialistiche, pone tra le linee di intervento l’applicazione di PDTA dedicati e coerenti con i bisogni clinici dei pazienti complessi e la definizione di criteri per caratterizzare le strutture con esperienza nella gestione delle MICI.

IL PDTA NELLE MICI, MALATTIA DI CROHN (MC) E RETTOCOLITE ULCEROSA (RCU)

Premessa

L'incidenza delle patologie croniche aumenta di anno in anno. La percentuale di persone che hanno dichiarato di avere almeno una patologia cronica (tabella 1) passa dal 38,4% del 2011 al 38,6% del 2012. Il 20,4% afferma di avere almeno due patologie croniche (+0,4% rispetto al 2011).

Sesso	Classe di età	Anni											
		2000	2001	2002	2003	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
maschi	0-14 anni	10,1	9,0	10,1	8,7	9,0	8,2	9,5	10,0	10,4	10,1	10,7	10,2
	15-17 anni	11,5	11,2	11,8	13,6	12,0	11,5	14,5	13,5	14,0	14,7	14,4	15,6
	18-19 anni	9,9	10,6	11,0	10,6	10,7	9,5	12,4	15,3	14,8	12,1	13,9	16,7
	20-24 anni	11,7	12,5	12,4	11,6	11,4	12,8	13,1	15,1	15,8	13,0	16,8	16,6
	25-34 anni	15,3	15,7	16,2	14,9	15,6	14,7	16,5	17,4	16,7	16,9	16,7	17,6
	35-44 anni	23,9	23,1	24,7	23,8	24,5	23,1	26,2	25,3	23,7	22,5	22,4	23,6
	45-54 anni	39,0	37,0	38,2	38,6	39,4	35,3	40,6	39,4	38,9	36,7	36,9	36,0
	55-59 anni	53,1	51,2	52,5	52,0	52,8	52,2	53,3	53,7	53,6	53,6	51,1	50,5
	60-64 anni	62,3	62,3	61,2	62,1	63,2	61,7	63,2	60,4	64,2	60,9	61,2	61,7
	65-74 anni	74,5	71,9	73,1	73,5	71,9	72,8	71,1	73,7	71,9	71,4	73,3	72,8
	75 anni e più	82,7	80,2	82,9	83,1	81,2	82,8	83,9	84,6	83,6	83,0	82,1	81,5
	totale	33,1	32,5	33,8	33,5	33,5	33,3	35,4	35,6	35,5	34,8	35,1	35,5
	0-14 anni	6,3	6,9	7,8	6,6	7,7	8,3	8,2	9,2	8,4	8,0	8,3	7,3
15-17 anni	9,0	10,3	11,0	10,1	11,9	11,7	11,6	14,4	15,5	15,0	17,2	17,2	
18-19 anni	10,5	11,7	12,0	11,6	13,2	8,4	14,7	19,3	20,2	17,6	18,5	18,6	
20-24 anni	12,2	13,5	13,1	12,8	12,6	14,2	16,0	18,6	17,9	18,4	16,4	17,8	
25-34 anni	15,5	15,1	13,6	15,4	15,6	17,2	18,7	19,7	19,0	18,2	18,5	16,6	
35-44 anni	26,6	24,7	26,5	24,2	26,1	24,1	26,4	28,7	27,0	26,9	23,5	25,3	
45-54 anni	44,1	42,8	42,9	41,2	41,5	39,2	42,9	43,3	42,3	42,7	41,7	40,6	
55-59 anni	62,5	61,1	60,0	60,0	58,9	59,5	60,0	60,3	60,4	61,2	58,5	58,8	
60-64 anni	71,4	71,4	67,9	69,1	66,5	69,2	68,9	69,5	69,0	68,4	66,6	66,7	
65-74 anni	80,5	80,0	80,0	81,6	79,6	79,7	80,8	80,2	78,5	79,2	79,2	78,0	
75 anni e più	86,4	87,4	87,1	88,9	89,4	87,3	89,4	88,2	88,9	89,1	88,8	88,8	
totale	39,0	39,0	39,3	39,4	39,8	39,8	41,4	42,4	41,9	42,1	41,5	41,4	
0-14 anni	8,2	8,0	9,0	7,7	8,4	8,3	8,8	9,6	9,4	9,1	9,6	8,7	
15-17 anni	10,3	10,8	11,4	12,0	12,0	11,6	13,1	13,9	14,8	14,8	15,8	16,4	
18-19 anni	10,2	11,1	11,5	11,1	11,9	9,0	13,6	17,4	17,3	14,6	16,1	17,6	
20-24 anni	12,0	13,0	12,2	12,2	12,0	13,5	14,5	16,9	16,8	15,7	16,6	17,1	
25-34 anni	15,4	15,4	14,9	15,2	15,7	15,9	17,6	18,0	17,8	17,5	17,6	17,1	
35-44 anni	25,3	23,9	25,6	24,0	25,3	23,6	25,8	27,0	25,3	24,7	23,0	24,4	
45-54 anni	41,6	39,9	40,6	39,9	39,0	37,3	41,8	41,4	40,6	39,8	38,9	38,3	
55-59 anni	67,9	66,2	66,4	66,1	65,6	66,0	66,8	67,0	67,2	67,5	64,8	64,8	
60-64 anni	80,9	87,0	84,6	85,7	84,9	85,4	86,1	85,0	86,7	84,6	85,0	84,3	
65-74 anni	77,9	76,3	76,9	78,0	76,2	76,5	76,4	77,2	75,5	75,6	76,4	75,5	
75 anni e più	85,0	84,8	85,6	86,7	85,3	85,6	87,3	86,9	86,9	86,7	86,2	86,1	
totale	36,1	35,9	36,6	36,5	36,7	36,6	38,4	39,2	38,8	38,6	38,4	38,6	

Tabella 1. Persone con almeno una patologia cronica, trend 2000-12. Fonte: Istat Multiscopo sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana

La speranza di vita di chi nasce in Italia è decisamente più alta rispetto a molti altri Paesi dell'Unione Europea (**Figura 1**), come la Germania, il Regno Unito o la Finlandia, ma non si vive allo stesso modo in tutta Italia.

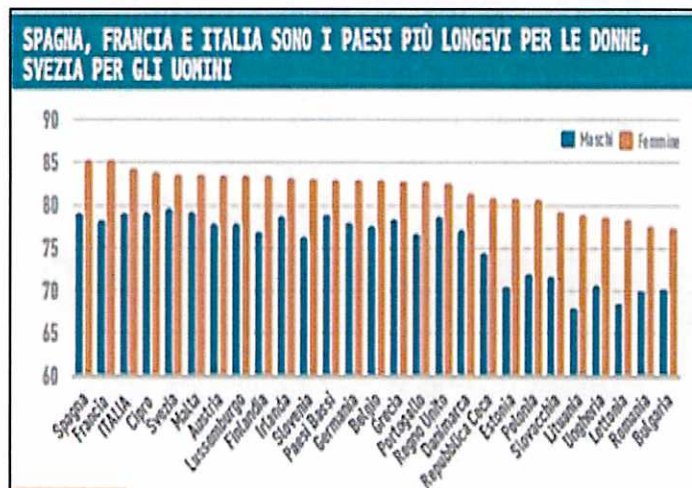


Figura 1. Speranza di vita alla nascita per sesso (in anni) nei paesi UE a 27 Stati, anno 2010. Fonte: ISTAT Il Benessere Equo e Sostenibile BES 2013

In particolare è più fortunato, da questo punto di vista, chi nasce nel Nord Italia, che vive più a lungo e meglio (**Figura 2**). La percentuale più bassa, invece, sia per gli uomini che per le donne, si ha nel Mezzogiorno (rispettivamente è in buona salute il 56,4% degli uomini ed il 54% delle donne).

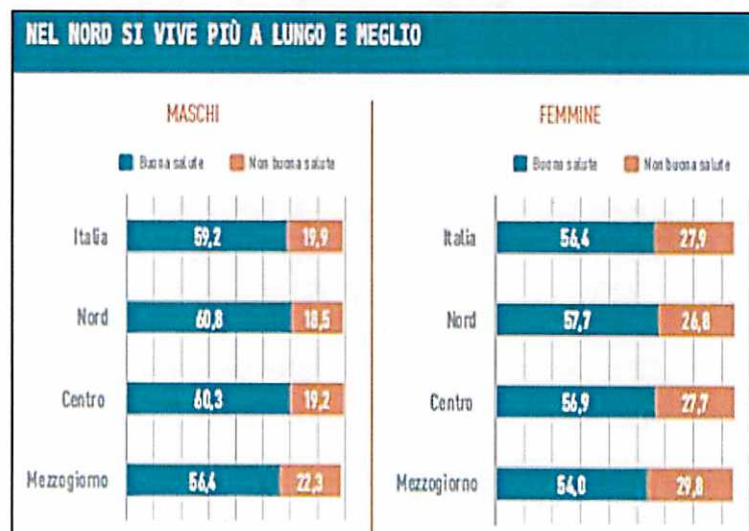


Figura 2. Speranza di vita alla nascita per sesso e ripartizione geografica distinta in anni vissuti in buona e non buona salute, in anni; anno 2010. Fonte: ISTAT Il Benessere Equo e Sostenibile BES 2013

A fronte dell'ampia diffusione delle patologie croniche nella popolazione italiana e della loro incidenza in termini di costi sulla spesa pubblica socio-sanitaria, l'organizzazione del Servizio sanitario nazionale non riesce a rispondere adeguatamente all'esigenze dei pazienti in termini di miglioramento dell'assistenza e di maggiore attenzione alla qualità della vita, come dimostrano i dati del XII Rapporto nazionale sulle politiche della cronicità¹.

¹ Testo di riferimento: "XII Rapporto Nazionale sulle politiche della cronicità – Permeo di cura" Cittadinanzattiva 2013.

Come rappresentato in **Figura 3**, ben l'84% delle Associazioni di pazienti che hanno partecipato alla rilevazione dichiarano che i propri assistiti non riescono a conciliare l'orario lavorativo con l'assistenza del proprio familiare affetto da patologia cronica; segue il 54% che dichiara troppo onerosa l'assistenza non garantita dal Servizio sanitario nazionale ed il 49% che non riesce a far fronte alle numerose spese necessarie per le cure.

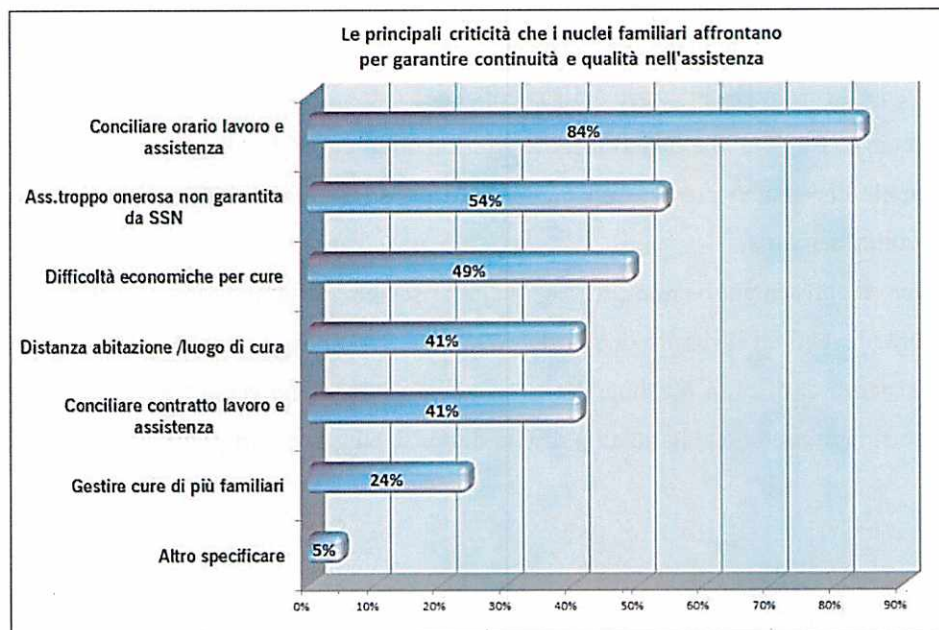


Figura 3. Fonte: XII Rapporto CnAMC – Cittadinanzattiva

Le conseguenze per le persone affette da patologie croniche sono preoccupanti. Il 63% delle Associazioni ha ricevuto nell'ultimo anno segnalazioni relative a licenziamenti, mancati rinnovi di contratti lavorativi o interruzioni del rapporto di lavoro della persona con patologia cronica e rara, a causa della propria patologia. Questo fa sì che per il 49% delle Associazioni i propri associati evitano di prendere permessi per cura, il 43% nasconde la patologia ed il 40% si accontenta di un eseguire un lavoro non adatto alla propria condizione lavorativa.

Ancora secondo l'80% delle Associazioni si è costretti a rinunciare ad aspetti dell'assistenza per motivi di carattere economico, soprattutto alla riabilitazione (63%), agli esami necessari per il monitoraggio della patologia (37%) o ad acquistare farmaci non dispensati dal SSN (32%).

È evidente quindi la necessità crescente di utilizzare tutti gli "strumenti di governance" che consentano di rispondere allo stesso tempo alle urgenze e criticità espresse dai pazienti, garantendo qualità ed uniformità di cure su tutto il territorio nazionale.

Uno degli strumenti che maggiormente risponde a queste necessità, in particolare quando si parla di patologie croniche, è rappresentato dal PDTA.

Il PDTA, infatti, disegna un piano interdisciplinare di cura creato per rispondere a bisogni complessi di salute del cittadino, promuovendo la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione fra gli operatori, riducendo la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sulle prove (EBM), utilizzando in modo congruo le risorse. In particolare, i PDTA rispondono efficacemente alla frammentazione organizzativa dei servizi sanitari, specie nell'interfaccia ospedale-territorio, riducendo i rischi connessi al passaggio del paziente dall'Ospedale ai

servizi territoriali e alla medicina di base. Allo stesso modo offrono garanzie e semplificazione al paziente che non deve rimbalzare da un servizio all'altro, con inutili duplicazioni e spese per il SSN, ma ha un iter già organizzato.

Le MICI hanno un'incidenza stimata intorno ai 10-15 nuovi casi su 100.000 abitanti all'anno, con una prevalenza calcolata di circa lo 0,2 - 0,4%.

Nonostante ciò, permangono notevoli differenze da Regione a Regione relative, ad esempio, alla tempestività della diagnosi, all'accesso alle terapie farmacologiche, con particolare riguardo a quelle innovative, ad un'appropriata ed efficace presa in carico dei pazienti, ecc.

Malgrado tutto ciò le Regioni che hanno inserito riferimenti alle MICI nella programmazione sono poche e ancor meno quelle che hanno previsto un percorso diagnostico terapeutico assistenziale con conseguenti problemi di mobilità sanitaria.

Le MICI, invece, rappresentano vere e proprie "malattie sociali", di grande impatto economico il cui costo raggiunge valori rilevanti ed il ritardo diagnostico riscontrato può essere anche notevole, comportando non soltanto la persistenza di disturbi invalidanti, ma anche la progressione verso forme più gravi ed estese, che inesorabilmente si ripercuotono sulla qualità di vita del paziente sotto vari punti di vista (sociale, personale, lavorativo).

Perché un PDTA dunque?

La realizzazione di un PDTA nasce dalla necessità di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, terapia ed assistenza dei pazienti affetti da MICI.

Il PDTA rappresenta dunque uno strumento di "*Clinical Governance*" che, attraverso un approccio per processi, definisce gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento; garantisce chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli operatori; aiuta a migliorare la qualità, la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate; aiuta a prevedere e quindi ridurre i rischi e le complicanze; facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del cittadino con problemi di salute.

Attraverso la misura delle attività definite nel PDTA e degli esiti di cura, è possibile inoltre valutare la congruità del PDTA stesso, rispetto agli obiettivi e validare/aggiornare il documento stesso offrendo, in tal modo, a tutti gli operatori interessati nel processo di diagnosi e cura di tali patologie, linee guida di indirizzo attendibili per la gestione del paziente, anche in rapporto alla diversa gravità della malattia.

Il PDTA è uno strumento basilare che, attraverso la collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare, consente:

- lo scambio di informazioni e la comprensione dei ruoli;
- di identificare gli attori responsabili e i rispettivi ruoli all'interno del percorso di cura;
- di definire le attività da svolgere e gli indicatori di monitoraggio;
- di ridurre i tempi di attesa delle procedure e di abbattere le liste di attesa.

Condividere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale non vuol dire comunque perdere autonomia e flessibilità, bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e che sia d'aiuto in caso di

contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti.

I termini "diagnostico", "terapeutico" e "assistenziale" consentono di affermare la prospettiva della presa in carico attiva e totale del paziente - dalla prevenzione alla riabilitazione – per la gestione del quale, spesso, diventano necessari interventi multi professionali e multidisciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità².

La realizzazione di un PDTA permetterà quindi di definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di:

- garantire una diagnosi precoce;
- effettuare una valutazione multidimensionale del bisogno di salute;
- integrare gli interventi;
- garantire l'appropriatezza delle prestazioni;
- migliorare la qualità dell'assistenza;
- garantire la presa in carico del paziente senza frammentazione del percorso;
- gestire correttamente la patologia riducendo le complicanze;
- garantire equità di accesso ai trattamenti sul territorio nazionale;
- garantire una maggiore sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

² “Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) e Profili Integrati di Cura (PiC) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte” – 2007.

INQUADRAMENTO CLINICO

Definizione

Le **MICI** sono caratterizzate da un processo infiammatorio cronico che nella RCU è caratterizzato da una diffusa infiammazione mucosa limitata al colon mentre nella MC l'infiammazione trasmurale e segmentaria può interessare potenzialmente qualunque segmento del tratto gastrointestinale.

In entrambe le patologie possono essere interessati anche distretti corporei extraintestinali (articolazioni, cute, occhio, ecc..).

Il decorso di entrambe le patologie è caratterizzato da fasi di attività intervallate da periodi di remissione, con un variabile rischio di complicanze nel corso del tempo tra cui stenosi, fistole, coinvolgimento perianale e conseguente chirurgia (MC) o refrattarietà alla terapia medica e conseguente chirurgia (CU). Il processo infiammatorio cronico intestinale, inoltre, espone nel tempo ad un aumentato rischio di cancro coloretale. Le attuali strategie terapeutiche sono, di conseguenza, volte ad evitare, per quanto possibile, l'insorgenza di tali complicanze.

Negli ultimi anni è stata definita anche una terza forma clinica caratterizzata da aspetti anatomo-patologici non ben distinguibili tra le due precedenti e che viene definita "**Colite non classificata**"³ quando per la diagnosi si dispone solo del prelievo biotico di mucosa e "**Colite indeterminata**" quando la diagnosi è fatta sull'intero pezzo operatorio. Quest'ultima rappresenta il 5-10% delle coliti infiammatorie croniche e nei bambini può rappresentare fino al 20% dei casi.

Etiologia e patogenesi

Le conoscenze attualmente disponibili sulla patogenesi delle MICI portano ad ipotizzare che sotto l'influenza di fattori ambientali, genetici, dietetici, del microbiota intestinale e forse di alcuni agenti patogeni, il sistema immunitario della mucosa intestinale venga impropriamente stimolato.

Quindi, sebbene il meccanismo eziologico non sia noto ed è verosimilmente multifattoriale, vi è la convinzione che si determini una profonda alterazione dei processi immunitari fisiologici, in particolare della perdita di tolleranza immunitaria della mucosa intestinale, un'area profondamente coinvolta, anche nel soggetto normale, in importantissime attività di difesa da potenziali agenti patogeni e comunque esposta soprattutto nel colon ed ileo terminale all'enorme massa del microbiota intestinale.

Nella patogenesi delle MICI intervengono:

- a) Fattori genetici
- b) Fattori immunologici
- c) Fattori ambientali

a) I Fattori genetici si riferiscono all'esistenza di una predisposizione genetica allo sviluppo delle MICI. Sono molteplici i geni e loci cromosomici (oltre 160⁴) coinvolti nella predisposizione alla malattia a partire dalla

³ Silverberg MS et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.

⁴ Jostins S et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-24

prima identificazione nel 1996 del locus di malattia denominato IBD1 e successivamente alla identificazione in questo locus del primo gene conferente suscettibilità per MC denominato NOD2⁵.

In ogni caso la scarsa sensibilità e specificità di questi marcatori genetici non supporta attualmente un loro utilizzo nella diagnosi o nella classificazione fenotipica delle MICI.

Per quanto riguarda la predisposizione “familiare”, diversi studi dimostrano che un familiare di primo grado di un soggetto con MICI ha un rischio di sviluppare la malattia nel corso della vita circa 10/20 volte superiore rispetto alla popolazione generale, con un rischio assoluto del 7%.

È stato altresì dimostrato che all’interno di una stessa famiglia tendono a presentarsi casi di malattia con caratteristiche simili per sede, sviluppo e decorso⁶.

b) I Fattori Immunologici comprendono un’anomala e persistente attivazione immunitaria a livello della mucosa intestinale diretta anche verso la normale flora batterica intestinale, cui consegue l’induzione di danno intestinale e un difetto dei processi di immunoregolazione della mucosa intestinale.

Un altro elemento che pare rivestire notevole importanza nella patogenesi delle MICI è un difetto nella funzione di barriera della mucosa intestinale con conseguente invasione da parte di antigeni batteri e batteri patogeni.

c) Per quanto riguarda i fattori ambientali, si possono distinguere tra fattori ambientali “intrinseci” con riguardo all’esposizione batterica e fattori ambientali “esterni.

Nel primo caso, si ritiene che in alcuni soggetti ci sia una perdita di tolleranza verso il normale microbiota intestinale. È possibile anche che in alcuni soggetti ci sia uno squilibrio del microbiota intestinale, con riduzione delle specie batteriche protettive (es. Firmicuti e Bacteroidi)⁷. Nonostante molti tentativi, nessuno dei microrganismi finora indagati in correlazione alle MICI (tra essi *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria Monocytogenes*, *Helicobacter hepaticus*, paramixovirus), è stato associato all’insorgenza della patologia.

Nel secondo caso ci si riferisce in particolare al ruolo del fumo di sigaretta che costituisce un fattore di rischio importante per la MC: studi recenti dimostrano infatti che l’incidenza della patologia tra i fumatori è più che doppia rispetto ai non fumatori.

Molte altre variabili sono state studiate come possibili fattori di rischio (ad esempio l’utilizzo di contraccettivi orali, fattori alimentari come diete ad alto contenuto di zucchero e grassi, allattamento al seno, infezioni perinatali, vaccino vivo attenuato anti-morbillo, eventi stressanti, appendicectomia), ma ad oggi non vi sono dati della letteratura che ne confermano un ruolo primario.

⁵ Mutazioni del NOD2 stimate sarebbero presenti fino a 1/3 dei casi di Morbo di Crohn. Una percentuale inferiore al 20% dei soggetti con MC è portatrice del difetto in omozigosi o doppia eterozigosi, con associazione nei sani ad un aumento di 20-40 volte del rischio di sviluppare la malattia, con un rischio assoluto comunque inferiore al 10%.

⁶ Annese V et al. Familial expression of anti-Saccharomyces Cerevisiae Mannan antibodies in Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis: a GISC Study. *Am J Gastroenterol* 2001 Aug; 96: 2407-12.

⁷ Manichanh C et al. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;9(10):599-608. Nonostante molti tentativi, nessuno dei microrganismi finora indagati in correlazione alle MICI (tra essi *Mycobacterium Paratuberculosis*, *Listeria Monocytogenes*, *Helicobacter Hepaticus*, *Paramixovirus*) è stato associato all’insorgenza della patologia.

La Malattia di Crohn

La MC è una patologia caratterizzata da una infiammazione cronica transmurale dell'intestino che può interessare qualunque segmento gastrointestinale. Si classifica sulla base della localizzazione (ileo terminale, colon, ileo e colon, tratto gastroenterico superiore) e del "pattern" della malattia (infiammatorio, fistolizzante o stenosante) e dell'età di insorgenza.

I tratti intestinali colpiti si presentano infiammati, ulcerati (con perdita di tessuto) con lesioni che possono interessare a tutto spessore la parete intestinale.

La malattia si manifesta clinicamente con dolore addominale, diarrea cronica (durata superiore alle 4 settimane) calo ponderale, associati talora a malessere generale, anemia, anoressia, febricola. Meno frequentemente sono presenti sangue e muco nelle feci e manifestazioni extraintestinali (prevalentemente muscolo-scheletriche, dermatologiche, oculari) e può complicarsi con la formazione di stenosi, ascessi, fistole intra-addominali o perianali (queste ultime possono costituire la prima manifestazione di malattia e sono presenti all'esordio nel 10% dei pazienti).

È caratterizzata da periodi di remissione clinica alternati a periodi di ricaduta. Tuttavia, anche durante i periodi di remissione, ci può essere evidenza endoscopica e/o sierologica di infiammazione persistente che provoca un danno intestinale progressivo nel tempo con necessità di chirurgia che a sua volta porta alla disabilità. Così la MC può essere identificata come una malattia cronica, progressiva, distruttiva e, in ultima analisi, invalidante.

Spesso può verificarsi un ritardo nella diagnosi, in particolare nella MC, poiché può esordire con una sintomatologia subdola (simile a quella della sindrome dell'intestino irritabile) comportando la progressione della malattia verso le complicanze⁸.

Analogamente ad altre malattie infiammatorie croniche, negli ultimi anni, gli obiettivi terapeutici si sono evoluti al di là del semplice trattamento dei sintomi e segni per arrivare a modificare la storia naturale della malattia attraverso la guarigione della mucosa ed il controllo dei parametri di laboratorio.

Si presenta prevalentemente in età giovanile (20 - 30 anni), più raramente oltre i 65 anni e non sono rari i casi pediatrici. La malattia pare essere più frequente nei Paesi Occidentali ma nei Paesi in via di sviluppo si sta assistendo ad un progressivo aumento di incidenza (ad esempio Cina, India, Sud America, ecc.). Tale aumento appare senz'altro reale anche se, in parte, può essere dovuto ad una maggiore accuratezza nel formulare la diagnosi da attribuire alla maggior conoscenza della malattia e a più evolute tecniche di indagine.

La Rettocolite Ulcerosa

La RCU è una malattia infiammatoria cronica che causa una infiammazione continua della mucosa colica a partire dal retto con estensione variabile nel colon in modo uniforme e continuo. Esordisce solitamente nella tarda adolescenza e nell'adulto giovane e le manifestazioni cliniche sono in rapporto alla estensione ed alla gravità della malattia.

È una malattia cronica caratterizzata da fasi di attività alternate a fasi di remissione completa; le lesioni della mucosa sono caratterizzate da iperemia, fragilità, sanguinamento spontaneo ed ulcerazioni.

A seconda dell'estensione delle lesioni a carico del colon possiamo distinguere:

⁸ Per una trattazione sul tema, vedi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509908>.

- proctite (interessamento solo del retto);
- colite sinistra (interessamento del retto-sigma fino alla flessura sinistra);
- pancolite (interessamento oltre la flessura sinistra).

La RCU è la più comune forma di MICI e la sua frequenza varia su base geografica; il massimo tasso di incidenza si riscontra nell'Europa Occidentale e negli Stati Uniti.

La malattia può insorgere a tutte le età ma di solito si manifesta nel giovane adulto.

Le manifestazioni cliniche dipendono dall'estensione della malattia e dall'intensità dell'inflammazione.

Sintomi tipici della CU sono diarrea e rettorragia, urgenza nella defecazione, tenesmo rettale, defecazione notturna, dolore addominale crampiforme. Malessere generale, febbre, anemia, sono presenti nelle forme più gravi di malattia.

In circa il 10% dei soggetti i disturbi intestinali sono accompagnati da manifestazioni extraintestinali (prevalentemente articolari, dermatologiche, oculari, eritema nodoso).

Fattori di rischio per lo sviluppo di CU sono:

- uso di FANS non selettivi;
- familiarità per MICI;
- recente sospensione del fumo in forti fumatori.

Fattori protettivi per lo sviluppo di CU sono:

- fumo di sigaretta attivo;
- appendicectomia in giovane età per appendicite.

Nelle forme severe possono comparire sintomi sistemici come la febbre ed il dimagrimento.

L'estensione della malattia, il grado di attività e le eventuali complicanze associate sono di fondamentale importanza per guidare il trattamento.

Le diverse strategie terapeutiche, i farmaci disponibili e le migliori metodiche chirurgiche hanno determinato nel corso degli anni un notevole miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da RCU.

Sia nella RCU che nella MC possono essere presenti manifestazioni extraintestinali a carico delle articolazioni, della cute degli occhi e del fegato. Meno frequentemente possono esserci problemi ematologici, renali, polmonari e cardiologici.

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici possono evidenziare le differenze di incidenza delle MICI nel tempo e nelle diverse aree geografiche e consentire l'identificazione di fattori di rischio di malattia.

Gli studi di popolazione sono il modello ideale per uno studio sull'incidenza e la prevalenza delle malattie ma possono essere condotti solo in aree dove esistono registri generali di malattia a cui affluiscono i dati provenienti dalla medicina territoriale e dalla medicina ospedaliera. Studi di questo tipo sulle MICI sono stati

condotti nei Paesi Scandinavi sin dai primi anni '60 e rappresentano il punto di riferimento quando si voglia conoscere esattamente la reale incidenza e prevalenza di queste malattie.

Gli studi su popolazione ospedaliera che provengono da aree geografiche in cui per diversi motivi non è possibile eseguire studi di popolazione, presentano però alcuni limiti ed in particolare non consentono di stimare la reale incidenza delle malattie, dimostrando una elevata presenza di fenotipi di malattia più severa rispetto agli studi di popolazione. Purtroppo in Italia non esistono registri di malattia e sono disponibili solamente studi di popolazione in piccole aree geografiche per lo più retrospettivi e condotti per brevi periodi di tempo o studi di incidenza ospedaliera. Un recente studio prospettico di popolazione coordinato dall'ECCO, che ha coinvolto 31 centri (6 italiani) e 14 nazioni europee ha confermato un gradiente di incidenza Nord>Sud, ma anche Occidente>Oriente⁹. In particolare nel 2010 l'incidenza rilevata in Italia è stata di 11.6 casi/100.000 abitanti, con un rapporto 1.5:1 tra CU e MC. In definitiva, l'incidenza delle MICI in Italia, ma in generale nel Sud d'Europa, è in aumento, confermando l'incremento reale di queste malattie, che non può essere giustificato solamente dalla maggiore capacità diagnostica sviluppatasi negli ultimi anni¹⁰.

Epidemiologia delle MICI nell'ambito della Medicina Generale

Alcune caratteristiche epidemiologiche delle MICI nell'ambito della medicina generale italiana sono state ricercate con una indagine presso l'istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) denominato Health Search¹¹, un database che raccoglie i dati dell'attività assistenziale quotidiana di oltre 1000 Medici di Medicina Generale (MMG) italiani equamente distribuiti su tutto il territorio nazionale, che assistono circa 2 milioni di pazienti e utilizzano uno stesso programma di cartella clinica informatizzata organizzata per problemi secondo la classificazione internazionale di malattia ICD-9.

È stata effettuata una interrogazione del database Health Search (HS) con periodo di riferimento anno 2010. I pazienti sono stati considerati eleggibili qualora fossero stati presi in carico dal MMG da almeno 2 anni (HS-Newsletter, Rivista SIMG n.5, ottobre 2011, www.simg.it).

L'analisi è stata effettuata su 1.065.070 assistiti di 700 MMG ricercando i codici ICD9 556 per la RCU e 555 per la MC.

Sono stati rilevati 7.544 pazienti affetti da MICI con una prevalenza di 708/105 assistiti, di 7 pazienti ogni 1.000 assistiti ed una leggera prevalenza complessiva del sesso maschile (**Tabella 2**).

⁹ Burisch J et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014 Apr;63(4):588-97

¹⁰ "Progetto Diogene", promosso dall'Associazione Nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (AMICI Onlus) I risultati della ricerca sono stati raccolti nella pubblicazione "DIOGENE: alla ricerca di una vita di qualità", realizzata in collaborazione con il Gruppo Italiano per lo studio delle Malattie Croniche Infiammatorie dell'Intestino (IG-IBD) e con il supporto di Abbott.

¹¹ www.healthsearch.it

MMG	700
Assistiti	1.065.070
M.I.C.I.	7544
Prevalenza	708/105
M/F	3992/3522 (1.13/1)
M.I.C.I./1000 assistiti	7.0

Tabella 2. Dati Health Search anno 2010. Fonte: HS-Newsletter, Rivista SIMG n.5, ottobre 2011, www.simg.it

I pazienti affetti da MC sono risultati 4.385 (58%) e quelli affetti da CU 3.159 (42%) con rapporto MC/CU di 1,38:1.

In figura 4 è riportato l'andamento della prevalenza al 2010 dei pazienti affetti da MC, diviso per fasce di età e sesso. Il MC risulta leggermente prevalente nei soggetti di sesso maschile e la distribuzione per fasce d'età ha un andamento a campana con una maggiore presenza di pazienti affetti nella fascia di età compresa tra i 45 ed i 65 anni.

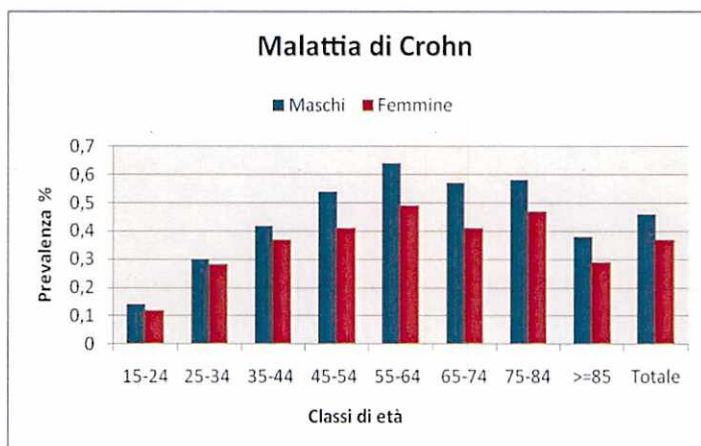


Figura 4. Prevalenza annuale (2010) di pazienti affetti da MC. Fonte: HS-Newsletter, Rivista SIMG n.5, ottobre 2011, www.simg.it

Uno stesso andamento si osserva nella distribuzione dei pazienti affetti da RCU (Figura 5).

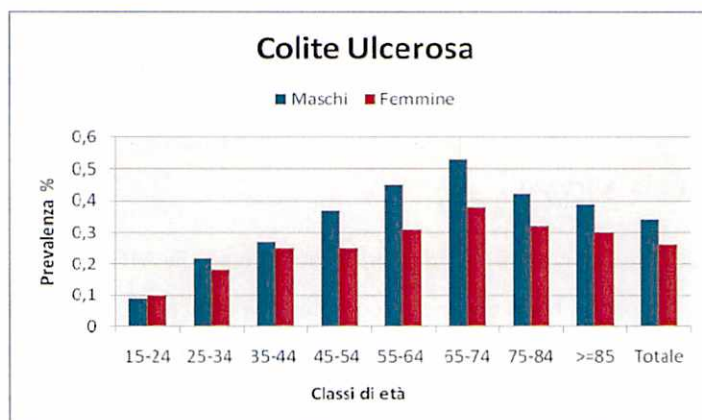


Figura 5. Prevalenza annuale (2010) di pazienti affetti da RCU. Fonte: HS-Newsletter, Rivista SIMG n.5, ottobre 2011, www.simg.it

In **Tabella 3** è riportato il numero delle principali visite specialistiche richieste correlate al problema MICI. Nella interpretazione dei dati derivanti dal database Health Search è da tener presente che l'analisi è stata effettuata sui 700 MMG con migliore attività di registrazione dei dati; la popolazione degli assistiti è essenzialmente una popolazione adulta e non è stata rilevata l'accuratezza diagnostica che è subordinata all'attività registrativa dei singoli MMG ricercatori.

	MC (n)	MC (%)	CU (n)	CU (%)
Visita gastroenterologica	2.118	48,30	1.412	44,70
Visita chirurgica	1.880	42,87	1.307	41,37
Visita internistica	525	11,97	278	8,80

Tabella 3. Prevalenza annuale (anno 2010) delle visite specialistiche richieste correlate alle MICI. Fonte: HS-Newsletter, Rivista SIMG n.5, ottobre 2011, www.simg.it

Nella Regione Abruzzo, non esistendo un Registro Regionale, sono stati analizzati i dati relativi ai codici di esenzione, al 31.12.2015. I codici selezionati dal sistema informativo regionale (ex SSIR) per le MICI sono stati "A009" e "009". Gli esenti totali nella ASL 204 sono risultati 968 di cui 497 maschi. L'età media degli esenti è di 51 anni. Il dato è certamente sottostimato dal momento che si può essere malati ma esenti per altre patologie, per età, per invalidità o per reddito.

Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri, nel 2014 sono state registrate nella ASL 204 100 dimissioni con diagnosi principale o secondaria di MICI (codici ICD9 – CM 555 e 556) con un lieve calo nel 2015 con la rilevazione di 83 dimissioni.

Per quanto concerne la mobilità passiva, nella Regione Abruzzo nel 2013 sono state registrate 149 dimissioni fuori Regione per MICI (codici ICD9 – CM 555 e 556) per un valore complessivo di € 475.267,64.

Le Gastroenterologie in Italia e in Abruzzo

Il Rapporto ricoveri per malattie dell'apparato gastroenterico pubblicato da AIGO e Ministero della Salute relativo al quinquennio 2010-14 mostra che la dotazione complessiva su scala nazionale dei posti letto delle UU.OO. di Gastroenterologia è pari a 2062 unità (3.4 posti letto per 100.000 abitanti) con rilevanti differenze interregionali. Nello stesso periodo la dotazione di posti letto di Gastroenterologia nella Regione Abruzzo è di 17 posti letto (1.3 per 100.000 abitanti) collocandosi tra le Regioni con il numero più basso di posti letto nell'U.O. di riferimento.¹²

¹² Fonte: sistema Informativo Nazionale del Ministero della Salute – Numero di Posti Letto al 1 Gennaio 2011 & DDL 46 (2014) 652-57.

Alla data del 31.12.2015 nella Regione Abruzzo erano presenti 3 UOC di Gastroenterologia (di cui 1 nella ASL 204), 5 UOSD e 1 UOS per un totale di 10 posti letto (di cui nessuno nella ASL 204), con tasso di occupazione su base regionale e rilevazione anno 2014 pari all'88.7%, un intervallo di turnover dello 0.86 e un case mix (ex DM97) di 1.09. Nel 2015 il tasso di occupazione è stato del 95.81%, l'intervallo di turnover 0.3% e il case mix 1.11.

Riordino Rete Ospedaliera D.M. n. 70/2015 e DCA n. 79 del 21 Luglio 2016

Il percorso di definizione dettagliata degli assetti per singolo Presidio, con la specifica dotazione dei posti letto distinti per singolo livello organizzativo e l'individuazione dei servizi è il risultato di un lavoro di confronto e condivisione con le Direzioni Aziendali, fermo restando l'obbligatorietà degli standard indicati dal Regolamento di cui al Decreto Ministeriale n. 70/2015 recepito con il DCA n.79 del 21 Luglio 2016, secondo la classificazione dei Presidi.

Il fabbisogno di U.O.C. (pubblico e privato) risulta essere un minimo di 2 ed un massimo di 3, mentre secondo la programmazione con i posti letto ordinari e diurni delle U.O. e dei Servizi di Gastroenterologia della Regione Abruzzo, in conformità con il Regolamento Ospedaliero, il DCA n. 79/2016 assegna alla ASL 2024 una U.O.C. di Gastroenterologia (P.O. Teramo) con n.4 posti letto diurni (Day Hospital) ed un Servizio (P.O. Atri).

In relazione all'indice dei posti letto di Gastroenterologia del livello nazionale, va ribadito in ottemperanza al DCA 79/2016 che la programmazione regionale, riconoscendo l'autonomia strategica dei Direttori Generali delle ASL connessa alla riorganizzazione della rete ospedaliera, demanda alle Aziende, qualora se ne evidenziasse la necessità, la proposta di riorganizzazione delle UOS e UOSD e della dotazione dei posti letto delle UU.OO. della stessa AFO nel rispetto del numero totale assegnato. Nella Regione Abruzzo inoltre è previsto che, attraverso protocolli d'intesa con le due Università, deve essere favorita l'integrazione tra le strutture ospedaliere, per consentire una razionalizzazione dei posti letto senza penalizzare la ricerca e la didattica.

Analogamente, a supporto degli obiettivi generali del presente documento, nel rispetto della DGR n. 78 del 28 Febbraio 2017 recante l'approvazione delle Nuove Linee Guida per la redazione degli Atti Aziendali", l'Azienda attraverso Protocolli, Linee Guida, Percorsi Assistenziali, criteri di accesso dei pazienti, introduce sistemi per garantire la massima omogeneità clinica ed organizzativa dei Dipartimenti, individuando ed implementando i modelli operativi per migliorare la qualità pratica di ciascun specifico campo di competenza. Conseguentemente le U.O.S.D., con la specifica che il Responsabile risponde al Direttore di Dipartimento di appartenenza, sono individuate sulla base delle caratteristiche delle attività e delle funzioni della struttura organizzativa di appartenenza ed in risposta all'esigenza di massimizzare l'efficacia e l'efficienza delle stesse attività e funzioni.

La specificità della tipologia assistenziale della disciplina di Gastroenterologia deve pertanto condurre, come da DCA n. 79/2016, all'interno di una organizzazione dipartimentale, alla ristrutturazione delle aree di degenza al fine di creare dei veri spazi dipartimentali nei quali effettuare le attività di ricovero delle UU.OO. incluse nel Dipartimento.

Ambulatorio MICI

La complessità e la variabilità delle manifestazioni cliniche delle MICI e le caratteristiche dei pazienti necessitano un approccio multidisciplinare e multiprofessionale richiedente un profilo clinico assistenziale ed un modello organizzativo adeguati, con naturale collocazione in strutture ambulatoriali a vocazione specialistica e ad alta complessità.

Nella programmazione regionale, per l'attuazione del PDTA, l'attivazione a livello aziendale di un Ambulatorio dedicato costituisce un elemento cardine, finalizzato al coinvolgimento e coordinamento di un gruppo di specialisti per singole discipline e infermieri a formazione specifica, con conseguente riduzione delle tempistiche delle prestazioni, miglioramento della qualità assistenziale, riduzione delle complicanze e dei costi dell'assistenza sanitaria a medio termine.

L'Ambulatorio delle MICI può collocarsi solo in ospedali DEA di I livello, con standard quali-quantitativi in grado di seguire almeno 200 soggetti, con un servizio di Endoscopia che effettua almeno 2000 esami l'anno e siano provvisti di locali idonei con personale dedicato alla terapia infusione con farmaci biotecnologici. Nell'ambito dell'organizzazione a rete viene assicurata l'integrazione con altre strutture ospedaliere e territoriali.

L'Internista o il Gastroenterologo con formazione specifica ed esperienza assume la responsabilità del coordinamento delle altre figure professionali coinvolte:

- Chirurgo dedicato ad indirizzo coloretale;
- Dietista – Nutrizionista;
- Anatomopatologo;
- Infermiere dedicato e specificamente formato sulle MICI e sulle terapie infusionali.

Possono inoltre essere consultati:

- Reumatologo;
- Dermatologo;
- Oftalmologo;
- Psicologo;
- Farmacista.

L'Ambulatorio delle MICI dovrà mantenere uno stretto contatto con altre figure coinvolte nel trattamento dei pazienti:

- Medico di Medicina Generale;
- Operatori di Ambulatorio per stomizzati;
- Operatori delle Cure Domiciliari e per la terapia enterale/parenterale.

Fondamentale risulta la figura del "Case Manager", infermiere che accompagna il percorso individuale di cura della persona malata, riferimento e facilitatore dell'effettiva continuità del percorso assistenziale.

Pacchetto Ambulatoriale Complesso (PAC) per le MICI

La MC e la RCU sono malattie croniche e rientrano nel quadro delle patologie per cui è prevista l'esenzione dal pagamento del ticket per alcuni esami clinici specifici, i farmaci necessari per la terapia sono erogati gratuitamente dal SSN salvo differenza ticket da corrispondere per i farmaci non generici. Il codice di esenzione è distinto: *009.555 per la MC e 009.556 per la RCU*.

La definizione dell'organizzazione della gestione del PAC è espletata in ottemperanza alle disposizioni della L.R. n. 20/2006.

Il PAC può rappresentare una modalità organizzativa selezionata dallo specialista finalizzata ad un'appropriate valutazione diagnostica e sorveglianza clinica delle MICI. Prevede in primo luogo la diagnosi di natura, sede, estensione ed attività di malattia nei pazienti con sintomi compatibili, e successiva conferma della diagnosi e/o valutazione dell'attività clinica, bioumorale, endoscopica, istologica e/o delle lesioni in risposta alla terapia.

Il PAC è diretto ai pazienti con forte sospetto di MICI ed ai soggetti con diagnosi di MICI in sorveglianza clinica.

Il PAC dovrà essere costituito da:

- Cartella Ambulatoriale: redatta per ciascun paziente, sia per motivi clinico-gestionali che medico-legali, registrata ed archiviata per periodico controllo di qualità ed efficienza e rapporto annuale a cura del Responsabile del Servizio Qualità Aziendale, contenente:
 - Dati anagrafici;
 - Dati anamnestici;
 - Esame obiettivo;
 - Diario clinico;
 - Prescrizione degli esami;
 - Referti degli esami;
 - Moduli di consenso informato con relativa nota informativa (ove richiesto).
- Agenda dedicata: per prestazioni di follow-up intese come visite/esami successivi al primo accesso e programmati dallo specialista che ha già preso in carico il paziente, mediante istituzione di CUP di II livello (Azione 5, DCA 60/15).
- Relazione al Medico Curante: inviata per tramite del paziente e comprensiva di informazioni cliniche e consigli terapeutici domiciliari.
- Riunioni di Audit clinico-organizzativo: promossi dalla Direzione Sanitaria a cadenza semestrale, per verifica qualitativa ed eventuali azioni correttive.

Per configurarsi il PAC devono essere erogate almeno 4 prestazioni tra quelle sotto indicate (le analisi cliniche, indipendentemente dal loro numero, costituiscono unica prestazione), e la definizione del programma diagnostico viene effettuata dal medico referente sulla base delle necessità del paziente. Nel PAC non possono

rientrare prestazioni non comprese nella sottostante Tabella 4, ed esse possono essere erogate una sola volta nell'ambito del PAC (fatta eccezione per le laboratoristiche).

Le prestazioni diagnostiche vanno concentrate in modo da ridurre al minimo il numero di accessi.

Le procedure da eseguire per l'attivazione del PAC sono:

- Impegnativa per “visita gastroenterologica presso ambulatorio MICI”: da parte del Medico di Medicina Generale/altro specialista ospedaliero/specialista convenzionato, con classe di priorità “B” (Breve) se forte sospetto diagnostico di MICI, corredata da esami diagnostici e di laboratorio;
- Prenotazione presso l’Ambulatorio MICI: a cura del paziente e presso il CUP di I livello, tramite apposita agenda distinta dall’attività ambulatoriale ordinaria e con specifico tempo massimo d’attesa;
- Visita internistica/gastroenterologica: per valutazione/prescrizione degli esami clinico-strumentali dai quali lo specialista può proseguire la procedura diagnostica ambulatoriale e confermare la diagnosi con presa in carico del paziente nell’Ambulatorio MICI e successive prenotazioni tramite CUP di II livello;
- Visita multidisciplinare: a cura degli specialisti dell’Ambulatorio MICI. Responsabile del caso è lo specialista Internista/Gastroenterologo che
 - apre la Cartella Ambulatoriale;
 - consegna al paziente l’impegnativa del ricettario SSR per il pagamento del ticket riferito al pacchetto ambulatoriale;
 - individua lo specifico programma assistenziale del paziente all’interno degli esami individuati per il PAC;
 - prenota mediante il “Case Manager” le prestazioni;
 - prenota la successiva visita per la valutazione dei referti.

Nella già citata **tabella 4** vengono riportate le prestazioni erogabili all’interno del PAC.

Codice prestazione	Descrizione
	Visita e gestione del PAC
45.13	Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) – endoscopia dell’intestino tenue
45.16	Esofagogastroduodenoscopia con biopsia (EGDS) – biopsia di una o più sedi di esofago, stomaco e duodeno
45.23	Colonscopia con endoscopio flessibile
45.23.1	Colonscopia – ileoscopia retrograda
45.24	Sigmoidoscopia con endoscopio flessibile – endoscopia del colon discendente
45.25	Biopsia (endoscopica) dell’intestino crasso – biopsia di sedi intestinali aspecifiche/brushing o washing per prelievo di campione/colonscopia con biopsia
87.22	Radiografia della colonna cervicale – (2 proiezioni) – esame morfodinamico della colonna cervicale

87.23	Radiografia della colonna toracica (dorsale) – (2 proiezioni)
87.24	Radiografia del rachide lombosacrale o sacrococcigeo (2 proiezioni), esame morfodinamico della colonna lombosacrale, rachide lombosacrale per morfometria vertebrale
87.29	Radiografia completa della colonna – (2 proiezioni) – radiografia completa della colonna e del bacino sotto carico
87.63	Studio seriato dell'intestino tenue
87.65.3	Clisma del tenue con doppio contrasto
88.01.5	Tomografia computerizzata (TC) dell'addome completo
88.01.6	Tomografia computerizzata (TC) dell'addome completo, senza e con mdc
88.19	Radiografia dell'addome – (2 proiezioni)
88.26	Radiografia di pelvi e anca – radiografia del bacino, radiografia dell'anca
88.76.1	Ecografia addome completo
88.95.1	Risonanza magnetica nucleare (RM) dell'addome superiore
88.95.2	Risonanza magnetica nucleare (RM) dell'addome superiore, senza o con mdc
88.95.5	Risonanza magnetica nucleare (RM) dell'addome inferiore e scavo pelvico, senza e con mdc – vescica e pelvi maschile o femminile
89.01	Anamnesi e valutazione definite brevi: storia e valutazione abbreviata, visita successiva alla prima, visita di controllo
89.52	Elettrocardiogramma
89.7	Visita generale – visita specialistica, prima visita
90.04.5	Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT) (s/u)
90.06.4	Alfa amilasi (s/u)
90.09.2	Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) (s)
90.10.5	Bilirubina totale e frazionata
90.11.4	Calcio totale (s/u/dU)
90.13.3	Cloruro (s/u/dU)
90.13.5	Cobalamina (vit. B12) (s)
90.14.3	Colesterolo totale
90.16.3	Creatinina (s/u/dU/La)
90.21.3	Feci esame chimico e microscopico (grassi, prod. di digestione, parassiti)
90.21.4	Feci sangue occulto
90.22.3	Ferritina [p/(sg)er]
90.22.5	Ferro (s)
90.23.2	Folato [s/(sg)er]
90.23.5	Fosfatasi alcalina
90.24.5	Fosforo
90.25.5	Gamma-glutaminttraspeptidasi (gamma-GT) (s/u)
90.27.1	Glucosio (s/p/u/dU/La)
90.30.2	Lipasi (s)

90.32.5	Magnesio totale [s/u/dU/(sg)er]
90.37.4	Potassio [s/u/dU/(sg)er]
90.38.4	Proteine (elettroforesi delle) (s)
90.40.4	Sodio [s/u/dU/(sg)er]
90.42.1	Tireotropina (TSH)
90.42.5	Transferrina (s)
90.43.2	Trigliceridi
90.44.1	Urea (s/u/p/dU)
90.44.3	Urine esame chimico-fisico e microscopico
90.48.2	Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)
90.62.2	Emocromo: Hb, GR, GB, Hct, Plt, Ind. Deriv., f.l.
90.65.1	Fibrinogeno funzionale
90.72.3	Proteina C-Reattiva (quantitativa)
90.75.4	Tempo di protrombina (PT)
90.76.1	Tempo tromboplastina parziale (PTT)
90.82.5	Velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES)
90.90.5	Clostridium Difficile esame colturale
90.94.3	Esame colturale delle feci (coprocultura). Ricerca Salmonelle, Shigelle, Campylobacter
91.05.1	Parassiti intestinali (elminti, protozoi), ricerca macro- e microscopica
91.05.4	Parassiti intestinali ricerca microscopica (previa concentraz. o arricchim.)
91.14.1	Cytomegalovirus anticorpi IgG (EIA)
91.14.3	Cytomegalovirus anticorpi IgM (EIA)
91.41.3	Es. istocitopatologico app. digerente: biopsia endoscopica (sede unica)
91.41.4	Es. istocitopatologico app. digerente: biopsia endoscopica (sedi multiple)
91.49.2	Prelievo di sangue venoso
94.09	Colloquio psicologico clinico
95.02	Esame complessivo dell'occhio. Visita oculistica, esame dell'occhio comprendente tutti gli aspetti del sistema visivo
90.53 A	ASCA

Tabella 4. Elenco delle prestazioni contenute nel PAC delle MICI.

La tariffa del PAC diagnostico sarà la somma delle prestazioni finalizzate all'espletamento del Programma Assistenziale Individualizzato specifico per il singolo paziente. Per tale Pacchetto Diagnostico è previsto il pagamento di un unico ticket, che avviene in un solo momento per tutte le prestazioni eseguite (eccezion fatta per gli utenti esenti).

La prestazione con codice 89.7, che può essere utilizzata per eventuali consulenze specialistiche, può essere erogata al massimo 2 volte. Eventuali ulteriori accertamenti possono essere richiesti, al di fuori del PAC, a seconda delle condizioni cliniche del paziente ricorrendo all'ambulatorio tradizionale.

IL PDTA NELLE MICI

Sulla base delle Linee guida nazionali ed internazionali e della letteratura di riferimento, viene di seguito descritta la pianificazione della sequenza logica e cronologica di tutti gli interventi diagnostici e terapeutici del paziente con sospetto e diagnosi di MICI.

L'obiettivo è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato alla carenza di conoscenze ed alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

Il percorso di riferimento, che consente di valutare la congruità degli interventi svolti rispetto agli obiettivi ed alle risorse disponibili, attraverso la misura delle attività e degli esiti, è rappresentato graficamente **nell'allegato 1** in appendice al testo (la flow chart del PDTA nelle MICI), ed è costituito dalle seguenti fasi:

1. sospetto diagnostico;
2. inquadramento clinico e terapeutico (Internista/Gastroenterologo);
3. presa in carico dell'ambulatorio delle MICI;
4. follow-up.

Sospetto diagnostico

Gestione del sospetto clinico di MICI nelle cure primarie

La diagnosi di RCU o di MC si basa sulla combinazione di dati clinici, endoscopici, istologici e radiologici. Spesso può verificarsi un ritardo nella diagnosi, in particolare nella MC, perché può presentare una sintomatologia subdola comportando la progressione della malattia verso le complicanze.

Il precoce invio dallo specialista ed una tempestiva diagnosi, nonché l'immediato ed appropriato accesso alle terapie farmacologiche, rappresentano pertanto un aspetto fondamentale della gestione di tali malattie.

L'invio alla visita specialistica come inizio di un iter volto alla diagnosi di MICI è un momento particolarmente delicato e nel quale si rivela particolarmente utile il PDTA.

Una sensibilizzazione del medico curante alle caratteristiche delle MICI e delle loro modalità di diagnosi eviterebbe probabilmente quei lunghi ritardi diagnostici che i pazienti con MICI si trovano ad affrontare.

Il numero di pazienti affetto da MICI è relativamente basso nell'ambito degli assistiti di ogni singolo Medico di Medicina Generale (MMG) ma le MICI, in quanto patologie croniche recidivanti, rappresentano un importante carico assistenziale per il MMG essendone colpiti soggetti socialmente attivi ed essendo associate a comorbilità e complicanze.

Nell'ambito di una gestione multidisciplinare delle MICI, l'attività della medicina generale è strategica ai fini di una diagnosi precoce, della gestione integrata delle terapie e delle eventuali complicanze, del follow-up della terapia cronica, nella prevenzione e nel supporto socio-assistenziale.

Il sospetto diagnostico di MC deve basarsi su:

Anamnesi, che deve comprendere la valutazione di:

- **sintomi caratteristici** più comuni quali dolore addominale, diarrea cronica (> 6 settimane), perdita di peso, accompagnati talora da malessere generale, anemia, anoressia, febbre. Nei bambini si può

avere crescita ritardata, anemia e talora disturbi simili a quelli dell'intestino irritabile (IBS). Meno frequentemente si può avere sangue e muco nelle feci e manifestazioni extraintestinali (prevalentemente muscolo-scheletriche, dermatologiche, oculari). Le fistole perianali possono essere la prima manifestazione della MC e sono presenti all'esordio nel 10% dei pazienti e presenza di sintomi notturni;

- recenti viaggi ed uso di farmaci (in particolare antibiotici e FANS);
- **fattori di rischio:** pregressa appendicectomia, fumo di sigaretta, familiarità per MICI, gastroenterite recente.

Esame fisico, che deve comprendere:

- esame obiettivo dell'addome: distensione o tensione, dolorabilità, presenza di masse;
- ispezione perianale, esplorazione rettale;
- ricerca di manifestazioni extraintestinali di malattia a carico di cute, bocca, occhi, articolazioni;
- pressione arteriosa, polso, temperatura, peso ed indice di massa corporea (BMI).

Test di laboratorio: necessario identificare gli esami fondamentali per la diagnosi e per il follow-up del paziente, finalizzata a documentare uno stato infiammatorio, malnutrizione, interessamento di apparati extraintestinali o effetti collaterali di farmaci. Alcuni esami sono di fondamentale importanza per la diagnosi e per monitorare l'evoluzione della malattia e per poter intervenire tempestivamente nel corso di eventuali riacutizzazioni.

I **test di laboratorio di 1° livello**, secondo la seguente **tabella 5**:

	RCU	MC
Esami di base	<ul style="list-style-type: none"> • emocromo completo • proteina C-reattiva (PCR) • azotemia • creatininemia • transaminasemia • sideremia • ferritinemia 	
Esami aggiuntivi raccomandati	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA • ASCA • Calprotectina fecale • Coprocoltura di primo livello • Esame parassitologico fecale • Ricerca della tossina del Clostridium Difficile nelle feci • Eventuali altri test fecali specifici per escludere viaggi all'estero • CMV • Ricerca di Yersinia Enterocolitica e Campylobacter Jejuni nelle feci 	

Tabella 5. Test di laboratorio di I livello nelle MICI.

Si riportano, schematicamente, gli indicatori clinici per invio a prima "Visita Gastroenterologica presso Ambulatorio MICI", in priorità B, con prenotazione al CUP:

RETTOCOLITE ULCEROSA

CLINICI:

- Alvo diarroico cronico (persistente > 6 settimane);
- Presenza di sangue e/o muco nelle evacuazioni;

±

- Addominalgia;
- Malessere generale, astenia, febbricola/febbre, calo ponderale.

E/O

ENDOSCOPICI-ISTOPATOLOGICI: reperti compatibili con RCU.

±

LABORATORISTICI:

- Esclusione interessamento gastroenterico da cause infettive (coprocoltura, CMV) o iatrogene (es. antibiotici, FANS);
- Calprotectina fecale >150 microg/g.

MALATTIA DI CROHN

CLINICI:

- Alvo diarroico cronico (persistente > 6 settimane);

±

- Malessere generale, astenia, febbricola, calo ponderale;

LABORATORISTICI:

- Malassorbimento: disprotidemia, carenze di: ferro, vitamina B12, ac. Folico, vitamina D;
- Esclusione interessamento gastroenterico da cause infettive (coprocoltura, CMV) o iatrogene (es. antibiotici, FANS);
- Calprotectina fecale >150 microg/g;

STRUMENTALI:

- reperti endoscopici/istopatologici di localizzazione gastrodigiunale, colica o dell'ileo terminale;
reperti all'ecografia delle anse tenuali/vdeocapsula/EnteroTC/EnteroRM di localizzazione tenuele di malattia.

Invio all'Internista/Gastroenterologo per inquadramento clinico e terapeutico

I pazienti con sintomi suggestivi di RCU o MC, specie se giovani e/o con fattori di rischio e/o alterazioni obiettive e di laboratorio correlate a questa malattia, devono essere inviati a visita internistica/gastroenterologica, mediante richiesta su ricettario regionale e previo pagamento ticket se dovuto, con priorità "breve" (entro 10 giorni), così come stabilito dalla DGR n. 575/2011, recante "Approvazione Piano Regionale di Governo delle Liste di Attesa (PRGLA)".

Come ribadito nel richiamato Piano Nazionale, ai fini della verifica del rispetto dei tempi di attesa la visita gastroenterologica è inclusa nelle 43 prestazioni traccianti, e pertanto rappresenta obiettivo di salute nella valutazione dei Direttori Generali.

La visita Internistica/Gastroenterologica di I livello deve comprendere:

	RCU	MC
anamnesi approfondita	<ul style="list-style-type: none">• Caratteristiche del dolore (sede, intensità, durata, risoluzione spontanea/con farmaci, andamento colico/continuo), correlazione con i pasti/con l'evacuazione, dolore notturno, associazione con febbre/nausea/vomito);• Caratteristiche della diarrea (numero di evacuazioni, evacuazioni notturne, consistenza delle feci, melena, sangue e muco con precisazione della sede di rilevamento del sangue ovvero se misto alle feci/alla fine dell'evacuazione/evacuazioni di solo sangue, tenesmo, evacuazione dolorosa;• Altri sintomi rilevanti per il paziente (es. artralgie, lesioni cutanee ed orali, manifestazioni oculari);• Familiarità per patologie del tratto gastroenterico (MICI, celiachia, neoplasie) ed altre malattie autoimmuni;• Età al menarca/menopausa, regolarità dei cicli mestruali, gravidanze, aborti;• Abitudine a fumo e alcol;• Eventuali intolleranze;• Comorbilità rilevanti (attuali e pregresse);• Pregressa o attuale malattia perianale (fistole, ragadi, ascessi);• Precedenti interventi chirurgici (appendicectomia etc.)• Terapie in corso (con particolare attenzione a FANS non selettivi e antibiotici);• Recenti viaggi all'estero o pregressa/attuale promiscuità sessuale;• Momento di esordio della sintomatologia;• Presenza di febbre;• Calo ponderale (>10% senza variazioni della dieta).	
Esame obiettivo	<ul style="list-style-type: none">• Valutazione delle condizioni generali del paziente suggestive di malassorbimento (magrezza, pallore, bassa statura);• Esame completo dell'addome, con particolare attenzione a: aree dolenti o dolorabili, eventuali masse, distensione, meteorismo;• Ispezione della regione perianale e esplorativa rettale se riferiti sintomi correlabili a tale sede;• Valutazione sintomi extraintestinali (oculari, articolari, dermatologici, etc.);• Pressione arteriosa e frequenza cardiaca;• Peso corporeo e calcolo del BMI.	

Diagnostica di laboratorio	v. sezione “test di laboratorio di I livello”. Inoltre lo specialista identifica ulteriori esami a conferma/completamento della diagnosi ed il successivo follow-up.	
Diagnostica strumentale	<p>Endoscopia: ruolo fondamentale nella diagnosi e gestione delle MICI¹³. In particolare prescrivibili:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ileocolonscopia:</u> consente la visualizzazione diretta della mucosa del colon e dell'ileo terminale e l'esecuzione di biopsie per istologia; • <u>Enteroscopia a singolo o doppio pallone:</u> per sospette lesioni digiuno-ileali, permette l'esecuzione di biopsie; 	
	<p>Rx diretta dell'addome: non è un test diagnostico. Utile in presenza di quadri acuti o complicanze (occlusione intestinale, megacolon) poiché consente ad esempio di evidenziare livelli idro-aerei/eccessiva dilatazione gassosa del colon/aria libera in peritoneo.</p>	
		<p>Ecografia delle anse intestinali: buona sensibilità e specificità per lesioni suggestive di MC, utilizzata pertanto come esame di screening delle malattie infiammatorie del piccolo intestino; consente inoltre un'accurata visualizzazione delle complicanze della MC (stenosi, ascessi, fistole)¹⁴. Non invasiva, basso costo, facilmente ripetibile, ma operatore-dipendente.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Entero TC/RM:</u> evidenziazione di malattia localizzata all'intestino tenue o complicanze (ascessi, fistole, stenosi). Entero-RM preferibile (non esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti), TC preferibile in quadri di urgenza-emergenza; • <u>Enteroscopia con videocapsula (VCE):</u> per studio completo del tenue e 	

¹³ Annese V et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2013; 7 (12): 982-1018.

¹⁴ Panes J et al. Imagine techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus Guidelines. J Crohn's Colitis 2013 Aug; 7 (7): 556-85.

		<p>previo suo studio radiologico. In pazienti con forte sospetto clinico-laboratoristico di MC, se indagini endoscopiche e radiologiche tradizionali non diagnostiche e che comunque escludono stenosi. Non eseguibili biopsie.</p>
Diagnostica istopatologica	<p>Su campioni biotici, finalizzata a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • conferma di infiammazione acuta/cronica dell'intestino esaminato e, quando possibile, anche la diagnosi clinica; • determinazione dell'attività istologica di infiammazione, identificazione precoce di evoluzione verso displasia ed eventuale trasformazione neoplastica. <p><i>Non sempre specifiche di RCU e MC</i> (a volte del tutto simili ad alterazioni indotte da agenti infettivi).</p> <p>In generale, <u>2 biopsie per ogni segmento del colon ed ileo più eventuali altre biopsie su ogni lesione dubbia¹⁵. Ogni presa biotica va inserita nell'apposito contenitore specificandone la sede di prelevamento.</u></p>	
<p>Conferma diagnostica</p> <p>Nel caso in cui si richieda una conferma diagnostica o in caso di diagnosi iniziale dubbia, un accurato campionamento deve essere ripetuto dopo adeguato intervallo temporale e può essere presa in considerazione anche una seconda opinione sul preparato istologico da parte di anatomopatologo esperto in MICI.</p>		

La eventuale richiesta di esame endoscopico dovrebbe essere effettuata direttamente dallo specialista gastroenterologo o internista che ne programma l'esecuzione e gestisce il successivo iter, rendendo partecipe dei risultati il paziente e gli altri operatori sanitari interessati¹⁶.

Le eventuali presentazioni cliniche acute di malattia (da sub-occlusione, occlusione, perforazione, addome acuto, ecc.) richiedono l'accesso diretto ai dipartimenti di urgenza.

¹⁵ Magro F et al. Crohn's Disease outcome in patients under azathioprine: a tertiary referral center experience. J Crohn's Colitis 2013 Dec 11.

¹⁶ Van Assche G et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis (2010); Feb 4 (1): 7-27; Dignass A et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definition and diagnosis. Journal of Crohn's and colitis (2012); Dec 6 (10): 965-90.

Invio all'Ambulatorio delle MICI

Per l'organizzazione ed i requisiti dell'Ambulatorio delle MICI si rimanda al corrispondente paragrafo.

Follow-up

Nell'ambito del follow-up intermedio del paziente, la Struttura Specialistica programma i necessari accessi successivi alla Struttura stessa, che saranno di conseguenza accessi prescritti con impegnativa redatta dalla Struttura Specialistica, e prenotati mediante CUP di II livello.

Come ribadito nel Piano Nazionale delle cronicità, il follow-up è influenzato dalla tipologia di malattia all'esordio o dalla sua storia clinica.

In generale, il follow-up di un paziente con malattia ad andamento indolente è gestito dalla Struttura Specialistica: lo specialista lo affida con specifiche istruzioni operative al MMG che ha il compito di monitorare la terapia assegnata e di cogliere tempestivamente segni e sintomi di un eventuale riacutizzazione. Viceversa, il paziente con malattia aggressiva o manifestazioni extra-intestinali necessita di un inquadramento multispecialistico, medico e chirurgico, in base alla gravità del quadro clinico.

Al momento non esistono dati "evidence-based" che consentano di dire quale sia l'intervallo ottimale di follow-up e quali siano le metodiche da utilizzare per avere il miglior rapporto costo-beneficio e rischio-beneficio possibile.

È raccomandato per il paziente affetto da MICI in remissione la programmazione di un follow-up clinico ogni 6 mesi. Anche in assenza di dati sicuramente "evidence-based" nei pazienti con MICI in remissione sembra corretto programmare un controllo semestrale di emocromo, calprotectina fecale, PCR. Per tale prelievo il paziente beneficia dell'esenzione specifica per la sua malattia cronica, fatta eccezione per la calprotectina e per l'elettroforesi sieroproteica. Il dato consente la valutazione – e l'eventuale reintegro – di perdite ematiche occulte e la valutazione di una eventuale leucocitosi possibile segno di infezione batterica. In assenza di sintomi il controllo degli indici di flogosi – il cui aumento secondo alcuni sarebbe predittivo di recidiva – non sembra comunque modificare l'approccio terapeutico.

Differente è il discorso sui controlli bioumorali necessari per i pazienti in terapia farmacologica cronica.

- **Mesalazina.** La nefrite interstiziale è rara complicanza della terapia con mesalazina ma rende comunque raccomandabile un primo controllo della creatininemia 6 mesi dopo l'inizio della terapia e successivi controlli della funzionalità renale con frequenza annuale.
- **Tiopurine.** In caso di trattamento con Azatioprina è necessario il controllo dell'emocromo ogni 2-6 mesi per monitorarne il dosaggio ottimale e per salvaguardare il paziente da una possibile neutropenia.
- **Methotrexate.** Pazienti in trattamento con methotrexate devono controllare l'emocromo ogni 6 mesi e le transaminasi ogni 12 settimane.
- **Ciclosporina.** Pazienti in trattamento con ciclosporina devono controllare emocromo, transaminasi, amilasi e creatininemia ogni 6 mesi.
- **Farmaci biotecnologici, tofacitinib.** I pazienti in trattamento con biotecnologici o tofacitinib (quest'ultimo approvato per la sola RCU) non hanno bisogno di controlli programmati, ma vanno attentamente monitorati per la possibile insorgenza di infezioni opportunistiche, lesioni cutanee (infezioni, psoriasi, melanoma, neoplasie non melanotiche), epatiche (epatite non infettiva), ematiche (leucopenia, trombocitemia) e neurologiche (malattia demielinizzante, polineuropatie) e trombotiche

(per quanto concerne il tofacitinib). Controlli pertinenti vanno eseguiti ogniqualvolta si incontra il paziente per la somministrazione del farmaco. Il MMG andrebbe formato a tali controlli.

Si raccomanda che la colonscopia non deve essere mai proposta a un paziente con MICI in remissione clinica al di fuori dei protocolli di sorveglianza.

Il controllo endoscopico delle MICI, sempre secondo le Linee Guida ASGE, è invece indicato per valutare:

- eventuali modifiche dell'estensione della malattia in pazienti con nota RCU distale o sinistra che non rispondano (o con parziale risposta) alla terapia (RCU);
- l'eventuale modifica della diagnosi in una RCU nota che non risponda alla terapia tradizionale (ricerca di sovrapposizione di infezione da CMV, Clostridium Difficile, ecc.) (RCU);
- l'attività di malattia in un paziente con ematochezia, proctite ulcerosa resistente alla terapia topica e possibile sanguinamento emorroidario (modifica terapia vs. legatura elastica) (RCU);
- la possibilità di eventuali terapie perendoscopiche (ad es. dilatazione di stenosi) (RCU, MC);
- l'opportunità di iniziare terapie più "aggressive" in pazienti con sintomi clinici e dati bioumorali "dubbi" (RCU, MC);
- lo stato della mucosa nei pazienti in trattamento con farmaci biotecnologici e considerarne eventuale sospensione;
- il grado di remissione morfologica nei pazienti con RCU in remissione clinica;
- la recidiva post-operatoria asintomatica.

PERCORSO TERAPEUTICO

MALATTIA DI CROHN

La MC necessita di una terapia di tipo medico, di stretta sorveglianza clinica e di un appropriato regime terapeutico. La terapia medica ha lo scopo di indurre la remissione clinica della malattia e di mantenere i pazienti liberi da riacutizzazioni della patologia.

La terapia medica nelle forme non complicate si basa sull'uso di farmaci come mesalazina, corticosteroidi, immunosoppressori (es. azatioprina/6-mercaptopurina), alcuni antibiotici ad azione sui batteri del tratto digerente e sui farmaci biotecnologici di nuova generazione come gli anticorpi bloccanti il TNF o anti-integrine.

Il fallimento della terapia medica e l'insorgenza di complicanze può porre l'indicazione alla terapia di tipo chirurgico (es. stenosi intestinali).

Terapia farmacologica

L'impostazione della terapia dovrà essere valutata sulla base del grado di attività, localizzazione ed estensione della malattia, nonché sulla presenza di manifestazioni extraintestinali¹⁷.

Prima di qualsiasi prescrizione farmacologica va comunque sempre fortemente raccomandata la sospensione del fumo.

Nella malattia localizzata ileo-cecale con attività di grado lieve la mesalazina ha un ruolo, anche se limitato, a dosaggio non inferiore a 4 g/die; i casi non responsivi vanno trattati con la budesonide.

¹⁷ Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease: Current management. J Crohn's Colitis. 2010 Feb 4 (1): 28-62.

Gli antibiotici rifaximina, metronidazolo e ciprofloxacina possono essere utilizzati nel paziente con malattia di grado lieve-moderato per indurre la remissione.

Per alcuni pazienti con sintomi lievi nessuna terapia, oltre al trattamento sintomatico, può essere talora un'alternativa.

La budesonide e gli steroidi sistemici sono la terapia di prima scelta rispettivamente nelle forme lievi-moderate e nelle forme moderate.

Nella localizzazione colica la salazopirina può essere utilizzata nelle forme lievi o in presenza di manifestazioni extra-intestinali articolari periferiche.

La nutrizione enterale è considerata terapia primaria nelle forme pediatriche, mentre nell'adulto viene considerata terapia di supporto nutrizionale nei pazienti con malassorbimento.

Gli antibiotici (metronidazolo e ciprofloxacina) vengono considerati per il trattamento delle complicanze settiche.

Le forme severe, la malattia estesa digiuno-ileale e la localizzazione esofagea – gastroduodenale si trattano con steroidi sistemici per ottenere la remissione clinica della fase acuta e con immunosoppressori (tiopurine e methotrexate) nella terapia di mantenimento per ridurre il rischio di riaccensioni della malattia.

Nelle forme con interessamento esofageo e gastro-duodenale si associa il trattamento antisecretorio gastrico con inibitori di pompa protonica, in eventuale associazione con corticosteroidi sistemici e gli immunosoppressori.

Terapia con farmaci biotecnologici

I cosiddetti farmaci biotecnologici sono prodotti di sintesi, e rappresentano un'opzione terapeutica valida non solo per la fase di induzione ma, soprattutto, per il mantenimento della remissione clinica nei pazienti affetti da MICI. Non esistono studi di confronto diretto tra farmaci biotecnologici, motivo per cui la scelta del primo farmaco biotecnologico deve essere personalizzata dal clinico in base a:

- Età del paziente;
- Anamnesi farmacologica precedente;
- Quadro clinico (ad es. severità della malattia, Quantiferon positivo, HBsAg positivo, manifestazioni extraintestinali);
- Fattori di rischio per prognosi infausta e malattia invalidante (per CU: età giovane all'esordio, estensione della colite, necessità di steroidi all'esordio e PCR elevata; per MC: età giovane all'esordio, necessità di steroidi all'esordio, pregressa chirurgia, fumo);
- Preferenza del paziente per ottimizzare la compliance (collaborazione, tipo di lavoro, possibilità di essere accompagnato, ecc.).

Per il trattamento della MC abbiamo a disposizione i seguenti farmaci:

- infliximab e adalimumab (originator e biosimilari): anti-TNF alfa;
- vedolizumab: anti-integrina $\alpha 4\beta 7$;
- ustekinumab: anti-IL12/23

In Italia il vedolizumab per il trattamento della MC e l'ustekinumab non sono ad oggi prescrivibili come prima scelta terapeutica tranne nei casi di controindicazione ai farmaci anti-TNF alfa.

A parità di potenziale terapeutico prediligere l'opzione meno costosa per il Servizio Sanitario Regionale. Prima di un'eventuale modifica, è necessario ottimizzare la terapia con il biotecnologico in uso (accorciamento degli intervalli di somministrazione del farmaco per infliximab e adalimumab o aumento della dose per infliximab).

Le indicazioni alla prescrizione dei farmaci biotecnologici in corso di MC sono una delle seguenti:

- Steroido-dipendenza;
- Steroido-resistenza;
- Intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori;
- Presenza di fistole peri-anali;
- Manifestazioni extra-intestinali (unicamente anti-TNF alfa).

Nella valutazione della tipologia e della durata del trattamento della MC, oltre agli elementi sopra indicati, è necessario prendere in considerazione i seguenti aspetti:

- Attività di malattia clinica (malnutrizione, calo ponderale) ed endoscopica (presenza di ulcerazioni profonde);
- Estensione di malattia;
- Malattia perianale e anorettale;
- Fenotipo della malattia;
- Localizzazione alle alte vie digestive;
- Associazione con manifestazioni extraintestinali (in particolare valutare spondiloartriti e psoriasi/artrite psoriasica)

La terapia con farmaci biotecnologici nella fase d'induzione del trattamento della MC deve tener conto dei seguenti aspetti:

- Paziente refrattario (primary failure) alla terapia con anti-TNF alfa: switch o swap di classe a vedolizumab/ustekinumab;
- Paziente intollerante ad uno specifico anti-TNF alfa o con perdita di risposta (secondary failure): switch a secondo anti-TNF alfa oppure swap di classe a vedolizumab/ustekinumab;
- Paziente con malattia perianale: preferire anti-TNF alfa e in modo particolare infliximab;
- Paziente con manifestazioni extra-intestinali: anti-TNF alfa o ustekinumab (in caso di controindicazione ai primi o in seconda linea);
- Fattori prognostici negativi che possono indicare l'utilizzo di farmaci biotecnologici in prima linea: giovane età all'esordio, tabagismo attivo, malattia estesa, indici di gravità della malattia a giudizio del clinico;
- Paziente fragile, con comorbidità, a rischio infettivo: preferire se possibile ustekinumab o vedolizumab.

Nel paziente con fattori di rischio per malattia aggressiva, o con perdita di risposta, si può associare ad infliximab un secondo immunosoppressore (azatioprina) che ha il vantaggio di ridurre il tasso di formazione

di anticorpi anti-infliximab ADA¹⁸. Si sottolinea che tale associazione è gravata da una maggior incidenza di effetti collaterali, quali infezioni e tumori.

La terapia con farmaci biotecnologici nella fase di mantenimento del trattamento della MC deve essere continuata per almeno un anno. Le evidenze attualmente disponibili sull'utilizzo degli anti-TNF alfa ne dimostrano la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia per periodi fino a quattro anni¹⁹. Per trattamenti di durata superiore, sono in corso studi per verificarne efficacia e sicurezza.

La profilassi della recidiva post-chirurgica prevede per i fumatori la sospensione del fumo.

La terapia profilattica inizia precocemente (2 settimane) dopo chirurgia resettiva dell'intestino tenue; la mesalazina a dosaggio > 2 gr e gli antibiotici imidazolici (metronidazolo) sono efficaci nel ridurre la recidiva, ma l'uso clinico degli antibiotici è limitato dalla comparsa di effetti collaterali nel trattamento a lungo termine. Le tiopurine sono considerate terapia di prima linea nei pazienti ad alto rischio di recidiva, invece l'uso degli anti-TNF in questa categoria di pazienti è in corso di studio e va riservata ai pazienti giovani, con malattia più severa e storia di malattia aggressiva e multipli interventi chirurgici e/o intestino corto. Esistono studi convincenti che l'anti-TNF andrebbe prescritto anche in caso di recidiva precoce asintomatica valutata endoscopicamente.

La terapia della malattia perianale richiede l'uso combinato di terapia chirurgica (drenaggio ascesso e procedure specifiche in relazione alla complessità della malattia perianale) e terapia medica. Il trattamento medico è fondamentale nel trattamento delle fistole perianali complesse che non possono essere curate dalla sola chirurgia.

Non vi sono studi comparativi che dimostrino un vantaggio nel lungo termine per le diverse strategie di terapia medica, antibiotici e tiopurine vs. anti-TNF, associata al trattamento chirurgico di drenaggio e fistulectomia.

Nella malattia perianale complessa si raccomanda l'utilizzo dei farmaci anti-TNF come terapia di prima scelta, previa bonifica chirurgica della sepsi.

Terapia di mantenimento

È dettata dalla storia clinica e dalle caratteristiche della malattia del paziente. I farmaci che hanno dimostrato efficacia nel mantenimento della remissione clinica sono le tiopurine, il metotrexate, i farmaci biotecnologici. Il metotrexate rappresenta la terapia di seconda linea nei pazienti intolleranti ai primi due trattamenti precedentemente indicati. In casi selezionati, anche nessuna terapia di mantenimento può essere usata.

Terapia chirurgica

La necessità di un intervento chirurgico nella MC è molto frequente, con una probabilità che aumenta con nel tempo passando dal 20% nel corso del primo anno fino al 70-80% nei 20 anni successivi²⁰. L'avvento dei

¹⁸ Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-1395.

¹⁹ J. Kirchgesner and al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014 *Aliment Pharmac Ther* 2017; 45: 37-49

²⁰ Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010, Feb 4 (1): 28-62.

farmaci biotecnologici sembra ritardare, ma non ridurre, il ricorso all'intervento²¹. Peraltro la chirurgia non "cura" la MC ed in assenza di terapia è gravata da una incidenza non trascurabile di recidive a distanza di tempo; in media già dopo un anno può registrarsi una recidiva endoscopica e clinica nel 70% e 20% circa dei casi, rispettivamente²². Per tali ragioni negli anni passati l'opzione chirurgica è stata posta al termine dell'algoritmo terapeutico (strategia "step-up"), riservandola al trattamento delle complicanze occlusive o settiche, o come ultima chance dopo l'insuccesso della terapia medica, in presenza di displasia severa e cancro, o per il ritardo di crescita in età pediatrica. D'altra parte, la chirurgia offre comunque il periodo di remissione clinica più lungo al momento rispetto alla terapia medica, e pertanto l'opzione chirurgica va sempre anche precocemente tenuta presente con una attenta valutazione multidisciplinare.

In poco meno di un quarto dei casi, però, l'indicazione chirurgica è una urgenza non differibile, che non consente una scelta. Quando invece l'intervento è programmato in elezione, il suo successo o le eventuali complicazioni correlate dipendono oltre che da un gesto tecnico corretto, anche dallo stato di nutrizione del paziente e dalla concomitante terapia. Gli steroidi ad esempio, specie se a dosaggio superiore a 20 mg/die, sono un riconosciuto fattore di rischio per complicanze infettive e tenuta delle suture. Anche l'uso concomitante di farmaci biotecnologici può aumentare di circa il 50% le complicanze infettive, anche se i dati in questo caso sono discordanti. In generale, l'atteggiamento chirurgico deve essere improntato ad un risparmio dell'intestino (*bowel sparing*): quindi resezioni limitate al tratto stenotico e/o stricturoplastiche in caso di stenosi multiple.

Principali indicazioni chirurgiche

a. MC a localizzazione ileale/ileocolica

Nel caso di malattia poco estesa (<40 cm di intestino interessati) e soprattutto in un paziente giovane, in assenza di infiammazione attiva, la resezione chirurgica dovrebbe essere considerata tra le opzioni di prima scelta. Inoltre, in assenza di complicanze, questo tipo di chirurgia può essere affrontata con tecnica mini-invasiva laparoscopica con rapida ripresa e ottimo effetto cosmetico²³.

b. MC a localizzazione ileale/ileocolica estesa e complicata

Nel caso di stenosi, oltre alla resezione che può compromettere la lunghezza effettiva dell'intestino tenue, una valida e sicura opzione chirurgica è la stricturoplastica, efficace anche in caso di recidiva. Per le stenosi estese non oltre i 10 cm si può utilizzare una tecnica convenzionale (plastica sec. Mikulicz) mentre nel caso di stenosi ileali lunghe si possono impiegare tecniche di anastomosi latero-laterale (plastica sec. Finney, plastica sec. Michelassi)²⁴. Da proscrivere, invece, gli interventi di by-pass, per il rischio di contaminazione batterica, insufficiente superficie di assorbimento e maggiore difficoltà del follow-up strumentale.

Le fistole rappresentano circa il 75% delle complicanze locali della MC. Il trattamento chirurgico in questi casi è rappresentato da resezione e anastomosi con o senza stomia di protezione. Le perforazioni libere sono

²¹ Rungoe C et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* – Published Online First: 20.09.2013 – doi: 10.1136/gutjnl-2013-305607.

²² Van Assche G et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2010 Feb 4 (1): 63-101.

²³ Maggiori L, Panis Y. Laparoscopy in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Feb; 28 (1): 183-19.

²⁴ Lu KC, Hunt SR. Surgical management of Crohn's Disease. *Surg Clin North Am.* 2013 Feb; 93 (1): 167-85.

una complicanza più rara ma richiedono un intervento resettivo d'urgenza, senza anastomosi diretta nei casi di grave contaminazione del campo operatorio.

Le fistole sono spesso associate ad ascessi. In caso di diagnosi preoperatoria di ascesso, se questo è aggredibile, la malattia dovrebbe essere trattata con terapia antibiotica e drenaggio percutaneo, rimandando ad un tempo successivo la resezione intestinale.

c. MC a localizzazione colica

In assenza di malattia perianale, di interessamento dell'ileo, ed in caso di coinvolgimento del retto, l'intervento di scelta sarebbe l'ileo-anoanastomosi con pouch ileale. Bisogna però tenere in conto che il rischio di fallimento della pouch nella MC è più del 50% rispetto a meno del 10% per la RCU. In caso di risparmio del retto, l'intervento di scelta è la colectomia totale con ileorettoanastomosi. In caso di colite con malattia rettale e perianale, l'intervento è la proctocolectomia totale con ileostomia definitiva. Più recentemente, un approccio possibile è rappresentato dalla colectomia con ileostomia e risparmio del retto; successivamente con terapia biotecnologica e bonifica della malattia perianale si può eseguire una ileo-rettoanastomosi successiva. I risultati sono incoraggianti ma non vi è ancora una evidenza assoluta.

d. MC a localizzazione perianale

Molte sono le manifestazioni della malattia perianale e di diversa gravità – ad esempio, le papille perianali ipertrofiche (anal skin tags), lesioni ipertrofiche dure e dolenti dell'anoderma. Raramente vanno sottoposte ad escissione chirurgica per l'elevatissimo rischio di mancata guarigione della ferita e/o di successiva stenosi anale.

Le ragadi anali possono essere trattate con le terapie standard (trinitrina, calcioantagonisti, tossina botulinica) e non vanno mai trattate chirurgicamente.

Le stenosi, se non associate a fistola attiva, vanno trattate in maniera conservativa con dilatazione sotto anestesia e poi con autodilatazioni con dilatatori di Hegar. Il vero problema è rappresentato dalle fistole: possono avere orifizi multipli, la loro origine nel retto può essere ben al di sopra della linea dentata, tendono a complicarsi facilmente con fenomeni settici che impongono il trattamento chirurgico.

Gli ascessi devono essere drenati chirurgicamente.

Le fistulotomie sono praticabili quando il coinvolgimento dell'apparato muscolo-sfinteriale è minimo, cioè fistole extra o intersfinteriche semplici. Più frequentemente le fistole perianali sono invece complesse a tragitti multipli. Fistole più estese e complesse possono essere chiuse con un lembo mucoso di avanzamento endorettale e l'escissione a cono della fistola e drenaggio con setone. Un ruolo di "salvataggio" hanno tecniche che usano scaffold biologici (come l'anal fistula plug) o l'uso di colle e bioglue. In presenza di proctite il trattamento più sicuro rimane quello del drenaggio della fistola con setone; talora è necessaria una loop ileostomy, per tentare con la terapia biotecnologica e la bonifica chirurgica, un recupero del retto. In una percentuale che va dal 20 al 50% è però necessaria in questi casi una proctectomia con stomia definitiva.

RETTOCOLITE ULCEROSA

Ricovero in Struttura Ospedaliera

I pazienti con esordio grave di malattia (>6 evacuazioni/die con sangue) e un sintomo/segno di interessamento sistemico (FC>90 bpm, Tc>37.8°C, Hb<10.5 g/dL, VES>30 mm/h, PCR>30 mg/L, secondo i criteri di Truelove & Witts) devono essere immediatamente ricoverati in Reparto dedicato a tali malattie.

Terapia farmacologica

Il principale obiettivo terapeutico nei pazienti affetti da RCU è indurre e mantenere la remissione libera da steroidi. La guarigione delle lesioni a carico della mucosa del colon è un obiettivo altresì importante e correlato nel tempo con un ridotto tasso di recidiva e un ridotto rischio chirurgico e di cancro coloretale. Il trattamento di questa patologia si basa sull'estensione e sull'attività della stessa.

La malattia viene dunque classificata in relazione all'estensione ed al grado di attività lieve – moderata – grave per definire la terapia farmacologica più opportuna²⁵.

Proctite: mesalazina topica, mesalazina topica ed orale, corticosteroidi, immunosoppressori in relazione al grado di attività.

Colite sinistra: mesalazina orale e topica, corticosteroidi a bassa biodisponibilità (beclometasone dipropionato), corticosteroidi sistemici, in relazione al grado di attività.

Colite estesa: mesalazina orale e topica, corticosteroidi a bassa biodisponibilità (beclometasone dipropionato), corticosteroidi sistemici, immunosoppressori in relazione al grado di attività.

La RCU grave di qualsiasi estensione, condizione potenzialmente a rischio di mortalità, deve essere ospedalizzata per poter effettuare opportuno regime di trattamento intensivo.

Terapia in relazione al decorso e comportamento della malattia

Recidiva precoce: terapia con immunosoppressori dopo avere indotto la remissione con i corticosteroidi;

Steroido-dipendenza: tiopurine e, in caso di fallimento/intolleranza, farmaci biotecnologici o tofacitinib;

Steroido-refrattarietà: farmaci biotecnologici o tofacitinib.

Terapia di mantenimento

In relazione all'estensione, al decorso, al fallimento o intolleranza di precedenti terapie, alla gravità della precedente recidiva ed al trattamento utilizzato per indurre la remissione nella precedente recidiva: mesalazina, tiopurine, biotecnologici, tofacitinib.

Farmaci biotecnologici

Per il trattamento della RCU abbiamo a disposizione i seguenti farmaci:

- Infliximab, adalimumab (originator e biosimilari), golimumab: anti-TNF alfa;
- vedolizumab: anti-integrina $\alpha 4\beta 7$

²⁵ Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohn's Colitis 2012 Dec 6 (10): 991-1030.

- ustekinumab: anti- IL12/23

Le indicazioni alla prescrizione dei farmaci biotecnologici in corso di RCU sono una delle seguenti:

- Steroide-dipendenza;
- Steroide-resistenza;
- Intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori;
- Manifestazioni extra-intestinali (unicamente anti-TNF alfa).

La terapia con farmaci biotecnologici nella fase d'induzione del trattamento della RCU deve tener conto dei seguenti aspetti:

- Paziente refrattario (primary failure) alla terapia con anti-TNF alfa: switch o swap di classe;
- Paziente intollerante ad uno specifico anti-TNF alfa o con perdita di risposta (secondary failure): switch a secondo anti-TNF alfa oppure swap di classe;
- Paziente con manifestazioni extra-intestinali: anti-TNF alfa;
- Paziente con RCU severa / fulminante, refrattaria alla terapia steroidea ev, in assenza di complicanze chirurgiche (megacolon, perforazione): infliximab è l'unico farmaco con dimostrata efficacia nella rescue therapy.

La terapia con farmaci biotecnologici nella fase di mantenimento del trattamento della RCU deve essere continuata per almeno un anno. Le evidenze attualmente disponibili sull'utilizzo degli anti-TNF alfa ne dimostrano la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia per periodi fino a quattro anni. Per trattamenti di durata superiore, sono in corso studi per verificarne efficacia e sicurezza; deve essere proseguita oltre i quattro anni in caso di storia di malattia severa e presenza di fattori di rischio di recidiva quali: la giovane età, la presenza di manifestazioni extra-intestinali, una persistente infiammazione mucosale, storia di frequenti flares²⁶. Nel paziente con fattori di rischio per malattia aggressiva, o con perdita di risposta, si può associare ad infliximab un secondo immunosoppressore (azatioprina) che ha il vantaggio di ridurre il tasso di formazione di anticorpi anti-infliximab ADA²⁷. Si sottolinea che tale associazione è gravata da una maggior incidenza di effetti collaterali, quali infezioni e tumori.

Farmaci inibitori delle JAK-kinasi: Tofacitinib

Il tofacitinib rappresenta un inibitore delle JAK-kinasi a somministrazione orale, approvato per il trattamento della RCU in fase attiva da moderata a severa in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o risultano intolleranti alla terapia convenzionale o ad un farmaco biotecnologico.

In relazione all'aumentato rischio cardiovascolare e neoplastico evidenziato in letteratura²⁸, il tofacitinib deve essere usato in pazienti di età > 65 anni, in pazienti fumatori o ex fumatori, con altri fattori di rischio cardiovascolare e con altri fattori di rischio di malignità solo se non disponibili alternative terapeutiche

²⁶ J. Kirchengesner and al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014 *Aliment Pharmac Ther* 2017; 45: 37-49

²⁷ Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-1395.

²⁸ Studio A3921133: Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis.

adeguate²⁹. Una storia di malattia tromboembolica (es. tromboembolia polmonare, trombosi venosa profonda) controindica l'utilizzo³⁰.

Il tofacitinib è inoltre associato ad aumentato rischio di infezione da VZV³¹ ed incremento dei livelli di colesterolemia³².

Terapia chirurgica

Le manifestazioni acute della RCU quali il megacolon tossico, l'emorragia non controllabile e la perforazione sono urgenze che pongono una indicazione stringente ed indifferibile ad un intervento resettivo³³.

L'intervento *gold standard* è oggi la proctocolectomia restaurativa. In urgenza e nei casi a più elevato rischio (paziente defedati, terapia con steroidi ad alto dosaggio protratta nel tempo), l'intervento di scelta è la colectomia totale addominale con ileostomia, lasciando in situ un moncone rettale o retto-colico (Hartmann, fistola mucosa chiusa del sigma-retto incorporata nella parete della parte inferiore della laparotomia). La ricostruzione può essere differita ad un secondo tempo, da eseguirsi in elezione dopo adeguata preparazione del paziente, eseguendo la proctectomia del moncone residuo e ricostruendo la continuità mediante ileoanostomosi, il più delle volte con una ileostomia di protezione. La funzione di *reservoir* del retto viene svolta attraverso la confezione di una "pouch ileale", una tasca realizzata ripiegando ed anastomizzando l'ileo terminale (oggi utilizzando una configurazione "a J"). Tale intervento può essere eseguito in un tempo unico negli interventi in elezione, in ogni caso di solito con una ileostomia di protezione, ma andrebbe comunque riservato a centri con una specifica esperienza³⁴, poiché si tratta di una tecnica impegnativa. Le complicanze postoperatorie della pouch non sono trascurabili ma nei centri di riferimento le complicanze settiche pelviche che possono portare al fallimento della pouch con conseguente ileostomia permanente sono inferiori al 3%. Esiste una chiara evidenza che le strutture con alto volume ottengono migliori risultati dei centri che trattano sporadicamente questi casi: la morbilità dei pazienti sottoposti a colectomia negli ospedali a basso volume di chirurgia coloretale è doppia rispetto alla morbilità che si registra negli ospedali ad alto volume. La mortalità nei centri di riferimento è zero e deve rimanere tale.

L'anastomosi pouch-aleale può essere eseguita manualmente o con suturatrice meccanica. La tecnica corretta prevede una anastomosi situata a 2 cm dalla linea dentata; se più alta espone al rischio di lasciare in situ mucosa malata con tutti i problemi di riacutizzazione ad essa connessi (cuffite); se più bassa espone i pazienti ad incontinenza permanente.

Se è presente malattia grave fino alla linea dentata e soprattutto se l'indicazione all'intervento è rappresentata da displasia, poiché questa è spesso multifocale, è invece indicata una anastomosi manuale con mucosectomia dalla linea dentata per 2-3 cm.

²⁹ Nota informativa importante concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – 6 Luglio 2021.

³⁰ FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR).

³¹ Winthrop KL et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24 (10): 2258.

³² Sands BE et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest And Reversible Increases in Serum Lipids In Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (1): 123.

³³ Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohn's Colitis* 2012 Dec 6 (10): 991-1030.

³⁴ Francone TD, Champagne B. Considerations and complications in patients undergoing ileal pouch anal anastomosis. *Surg Clin North Am.* 2013, Feb; 93 (1): 107-43.

In alcune situazioni particolari, in particolare nelle persone anziane in cui i risultati funzionali sono spesso modesti, in coloro che hanno deficit sfinteriali importanti neurologici o post chirurgici, o in caso di cancro su colite per cui la procedura *sphincter saving* è controindicata da un punto di vista oncologico, l'intervento di scelta è la proctocolectomia con ileostomia definitiva.

La semplice colectomia totale con ileorettoanastomosi non dovrebbe essere considerata tra le scelte terapeutiche in quanto non è una tecnica curativa, espone i pazienti alla persistenza della sintomatologia legata alla flogosi attiva e al rischio di degenerazione neoplastica del moncone rettale residuo³⁵.

³⁵ Biondi A et al. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. World J Gastroenterol. 2012 Apr; 18 (16): 1861-70.

CHECK-LIST PER AVVIAMENTO A FARMACI BIOTECNOLOGICI O INIBITORI JAK-KINASI

I farmaci biotecnologici sono indicati per il trattamento delle MICI di tipo moderato-severo. Il paziente candidato al trattamento con farmaci biotecnologici o, più in generale, con farmaci immunosoppressori, deve essere sottoposto ad uno screening per escludere eventuali controindicazioni e per pianificare possibili vaccinazioni mancanti prima dell'avvio della terapia immunomodulatrice (Allegato 2)³⁶.

Le indagini proposte di seguito debbono tener conto dei tempi di attesa del risultato e del possibile effetto interferente di alcune terapie (ad es. gli steroidi):

- Valutazione biumorale sistemica: emocromo completo con formula leucocitaria, creatinina, PCR, ALT, GGT, proteine totali con elettroforesi, esame urine con analisi del sedimento;
- Valutazione infettivologica: ab anti Epstein Barr, ab anti-VZV, anti- Hbs, HbsAg, anti HBc totali, anti-HCV, ab anti-HIV, Quantiferon;
- Altre indagini: RX torace, PAP TEST nelle donne, con eventuale esame clinico-strumentale della mammella sulla base dei fattori di rischio, accurata visita dermatologica;
- Scores clinici: Harvey Bradshaw Index per MC (Appendice 2) e Partial Mayo Score per CU (Appendice 3) che rappresentano lo strumento sia di valutazione dell'indicazione iniziale al trattamento che della risposta allo stesso;

Per quanto riguarda il follow-up, una volta iniziata la terapia con farmaci biotecnologici, si raccomanda di eseguire una volta/anno quanto segue:

- Valutazione infettivologica: Quantiferon, HBsAg;
- Altre indagini: PAP test nelle donne;
- Scores clinici: Harvey Bradshaw Index per MC (Allegato 3) e Partial Mayo Score per CU (Allegato 4).

Per il tofacitinib:

- A 4-8 settimane dall'inizio, e successivamente ogni 3 mesi: emocromo completo;
- A 8 settimane: profilo lipidico.

Ottimizzazione della terapia con farmaci biotecnologici o con tofacitinib

Di fronte ad una perdita di risposta alla terapia biotecnologica, è possibile ottimizzare la terapia nel sospetto che tale failure sia sostenuta da bassi livelli periferici di farmaco. Tale ottimizzazione può essere guidata secondo le evidenze di vari lavori scientifici dal dosaggio dei livelli circolanti di farmaco e degli anticorpi anti-farmaco, al momento disponibile in laboratori di riferimento per il farmaco Infliximab, ma eseguito a livello sperimentale anche per gli altri biotecnologici. Il “therapeutic drug monitoring” permette di eseguire una razionale ottimizzazione, consigliando switch o swap in caso di franca presenza di anticorpi anti-farmaco ad alto titolo, evitando una prescrizione non utile dal punto di vista terapeutico con conseguente risparmio economico.

Secondo le schede tecniche dei farmaci biotecnologici in nostro possesso è possibile ottimizzare Infliximab solamente per Malattia di Crohn, mentre Adalimumab e Vedolizumab possono essere ottimizzati per entrambe

³⁶ Andrisani G, Armuzzi A, Marzo M, et al. What is the best way to manage screening for infections and vaccination of inflammatory bowel disease patients? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016 Aug 6; 7(3): 387–396.

le patologie, con l'unica differenza di una possibile ottimizzazione anticipata alla decima settimana per Vedolizumab nel caso della Malattia di Crohn. Recentemente è stata inserita la possibilità di ottimizzazione di Golimumab indipendentemente dal peso corporeo.

Per quanto concerne invece Ustekinumab è prevista ottimizzazione della terapia di mantenimento.

Per il tofacitinib è contemplata l'ottimizzazione sia nella fase di induzione sia in quella di mantenimento, in base all'inadeguata risposta o perdita della stessa.

A tale proposito, in **tabella 6** vengono forniti dosi e tempi limite da non superare:

FARMACO	INDICAZIONE	POSOLOGIA STANDARD DI INDUZIONE	POSOLOGIA STANDARD DI MANTENIMENTO	OTTIMIZZAZIONE	MODALITA'
INFLIXIMAB	MC/RCU	5 mg/kg settimana 0,2,6	5 mg/kg ev ogni 8 settimane	SI	10mg/kg ev ogni 8 settimane o 5mg/kg ev ogni 4 settimane (solamente per MC)
ADALIMUMAB	MC/RCU	RCU: 160 mg sc settimana 0, 80 mg sc settimana 2 MC: 80 mg sc settimana 0 (160 mg sc settimana 0 se necessaria risposta rapida)	40 mg sc ogni 2 settimane	SI	40 mg sc ogni settimana
VEDOLIZUMAB	MC/RCU	300 mg ev settimana 0, 2, 6	300 mg ev ogni 8 settimane	SI	somministrazione aggiuntiva ev alla 10 ^a settimana di induzione (solo MC) o 300 mg ev ogni 4 settimane (MC/CU)
GOLIMUMAB	CU	Peso < 80 kg: 200 mg sc settimana 0, 100 mg sc settimana 2 Peso ≥ 80 kg: 200 mg sc settimana 0, 100 mg sc settimana 2	Peso < 80 kg: 50 mg sc ogni 4 settimane Peso ≥ 80 kg: 100 mg sc ogni 4 settimane	SI	Peso corporeo < 80 Kg: 100 mg sc ogni 4 settimane se risposta inadeguata
USTEKINUMAB	MC/RCU	<u>Settimana 0:</u> Peso ≤ 55 kg: 260 mg ev (130 mg 2 fl) Peso > 55 kg a ≤ 85 kg: 390 mg ev (130 mg 3 fl) Peso > 85 kg: 520 mg ev (130 mg 4 fl) <u>Settimana 8:</u> 90 mg sc indipendentemente dal peso corporeo	90 mg ogni 12 settimane	SI	90 mg sc ogni 8 settimane
TOFACITINIB	RCU	10 mg po bid per 8 settimane (16 settimane se risposta inadeguata)	5 mg po bid	SI	10 mg po bid

Tabella 6. Posologie e modalità di somministrazione dei farmaci biotecnologici ed inibitori delle JAK-kinasi approvati per il trattamento delle MICI

In conformità al DCA n.21 dell'08.03.2016, in linea con il Position Paper dell'AIFA, il farmaco biotecnologico originatore o corrispondente biosimilare, a minor costo della terapia, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente naïve (mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash-out) salvo diverso giudizio clinico. In caso di inefficacia terapeutica, presenza di reazioni avverse o giustificata decisione clinica, va garantito il ricorso ad un altro farmaco biotecnologico/biosimilare. Qualora il clinico ritenga che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco non aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto (biotecnologico o biosimilare, a minor costo di terapia) sia nel caso di paziente naïve (prima prescrizione) che

nel caso di switch (prosecuzione del trattamento) egli dovrà provvedere a motivare la scelta tramite apposita relazione secondo il modello “Scheda di Prescrizione Farmaco Biologico o Biosimilare a Maggior Costo Terapia”.

La disponibilità e l’impiego di terapie efficaci come i biotecnologici che consentono non solo di raggiungere, ma anche di mantenere a lungo termine la remissione, hanno recentemente fatto intravedere la possibilità di interrompere tale trattamento, comunque costoso e non scevro da effetti collaterali e rischi.

Il problema è saper scegliere sia la tempistica, sia il paziente adatto. In generale, il paziente in “deep remission” ossia in remissione clinica, biochimica e strumentale (endoscopica/radiologica), stabile (da oltre 12 mesi), merita il tentativo di sospendere la terapia³⁷. Il primo passo di questo percorso è informare il paziente in modo da effettuare una scelta condivisa, in quanto la sospensione del trattamento pone a rischio di recidiva di malattia, anche se quest’ultima non sembra superiore a quella che si avrebbe continuando la terapia in atto. In particolare, il rischio di riattivazione della malattia è rispettivamente del 26% nella MC e del 33% nella CU dopo un anno dalla sospensione di un anti-TNF alfa. La severità della recrudescenza della colite ulcerosa dopo interruzione della terapia sembra maggiore rispetto alla recidiva in malattia di Crohn, con maggior rischio di andare incontro a colectomia. Inoltre, i pazienti che in precedenza hanno avuto necessità di un’ottimizzazione terapeutica (aumento della dose e/o della frequenza delle somministrazioni) sono a maggior rischio di ricaduta. Altra premessa importante è che il re-trattamento con la stessa molecola è efficace nella stragrande maggioranza dei casi. Inoltre, è necessario che il paziente a cui è stata interrotta la terapia, entri in un regime di monitoraggio (clinico, laboratoristico e, se necessario, strumentale) più serrato (si suggerisce ogni 3 mesi). Per quanto riguarda i fattori di rischio correlati a una più alta probabilità di andare incontro a riattivazione di malattia a seguito della “exit strategy” abbiamo:

- Nella MC: malattia perianale, giovane età, sesso maschile, tabagismo attivo;
- nella RCU: estensione di malattia, giovane età, sesso maschile.

Da precisare che la “exit strategy” non trova indicazione nella MC perianale e in caso di recente intervento chirurgico. Condizione in cui invece la “exit strategy” è raccomandata, è il secondo trimestre di gravidanza. In tutti i casi la compliance del paziente a sottoporsi ad un monitoraggio stretto è prerequisito indispensabile. Infine, la terapia con immunosoppressori, una volta embricata prima dell’interruzione degli anti-TNF e poi mantenuta, sembra ridurre il rischio di recidiva. Non sono disponibili dati con il vedolizumab.

Chirurgia nella MC e nella RCU: management della terapia biotecnologica

La maggior parte dei pazienti affetti da MICI con indicazioni alla chirurgia hanno una malattia complessa che richiede terapia immunomodulatrice e per tale motivo si pone il problema del timing della sospensione dei farmaci in relazione alla chirurgia programmata, cercando di mantenere un costante equilibrio tra il massimo effetto terapeutico nel controllo della malattia sistemica (per ridurre i fattori prognostici negativi quali anemia e malnutrizione) e il massimo risultato chirurgico (inteso come ridotti tassi di anastomotic leakage e nel caso della MC ridotti tassi di ricorrenza post-operatoria).

I risultati della letteratura relativi all’impatto dei farmaci biotecnologici anti-TNF alfa pre-operatori sono controversi, verosimilmente per la disomogeneità della casistica analizzata e della gravità dei pazienti, suggerendo un rischio aumentato di sepsi in caso di IPAA in RCU se eseguita in unico tempo.

³⁷ Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn’s and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease. J Crohn Colitis 2018;17-31.

La valutazione clinica del paziente tenendo conto delle condizioni generali al momento dell'intervento e della complessiva storia di immunosoppressione deve guidare la scelta del medico nel preferire una diversione con stomia rispetto ad un intervento con immediata ricanalizzazione.

Per il farmaco vedolizumab esiste un solo studio che ha valutato il rischio di complicanze nei pazienti che avevano assunto tale farmaco 12 settimane prima dell'intervento, riscontrando un netto aumento delle complicanze infettive e di guarigione delle ferite chirurgiche in questa coorte di pazienti.

In linea con le indicazioni anche dei colleghi reumatologi si indica una sospensione dei farmaci biotecnologici un tempo pari almeno a 3-5 emivite del farmaco, riassunte per tipo di prodotto nella tabella 7³⁸.

FARMACO	SETTIMANA DI SOSPENSIONE PRE-CHIRURGIA
INFLIXIMAB	4-7 settimane (30-50 gg)
ADALIMUMAB	6-11 settimane (45-75 gg)
GOLIMUMAB	4-7 settimane (30-50 gg)
VEDOLIZUMAB	9-15 settimane (66-110 gg)
USTEKINUMAB	10-15 settimane (70-105 gg)

Tabella 7. Gestione della sospensione dei farmaci biotecnologici pre-chirurgia.

³⁸ Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Hyman N, Smith R, Ovsepyan G, Fleshner P, Crowell K, Koltun W, Ferrante M, D'Hoore A, Lauwers N, Verstockt B, Spinelli A, DiCandido F, Raffals LE, Mathis KL, Loftus EV Jr, Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2018

LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO NELLE PAZIENTI CON MICI

Non ci sono evidenze che la RCU o la MC in remissione possano modificare la fertilità, mentre la malattia attiva o gli esiti chirurgici (soprattutto la chirurgia pelvica) possono alterare la sfera riproduttiva. Prima della programmazione di una gravidanza nel caso di paziente affetta da MICI, è fondamentale un counseling per valutare la terapia in atto e l'eventuale modalità di parto. L'esposizione fetale alla maggior parte dei farmaci utilizzati nelle MICI è considerata a basso rischio per il bambino, tranne che per il methotrexate e la talidomide. Una terapia adeguata va mantenuta al momento del concepimento (tranne per i farmaci sopra indicati) al fine di ridurre il rischio di flares (associati ad outcome negativi per madre e bambino). Il trattamento con anti-TNF alfa è considerato sicuro ed il momento della sospensione va concordato sulla base del quadro clinico, tenendo conto che livelli di anti-TNF alfa possono essere rilevabili nel neonato fino a 6 mesi dopo il parto, controindicando in questo periodo la somministrazione di vaccini vivi. Le linee guida internazionali³⁹ indicano, laddove possibile clinicamente, la sospensione del farmaco attorno alle settimane gestazionali 24-26 (v. **tabella 8**). Al momento attuale non vi sono sufficienti evidenze per autorizzare l'utilizzo in gravidanza per golimumab, vedolizumab e ustekinumab.

Per quanto concerne il tofacitinib, non sono disponibili dati adeguati sul suo utilizzo in gravidanza o allattamento. È stato dimostrato che il tofacitinib è teratogeno, incide sul parto e sullo sviluppo peri-/post-natale in ratti e conigli, e risulta secreto nel latte dei ratti in allattamento. Come misura precauzionale, è controindicato in tali scenari. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di ricorrere un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con tofacitinib e per almeno 4 settimane dopo la sospensione.

FARMACO	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
Mesalazina	Basso rischio	Basso rischio
Sulfasalazina	Basso rischio	Basso rischio
Corticosteroidi	Basso rischio	Basso rischio, consigliata attesa di 4 ore dall'assunzione prima di allattare
Tiopurine	Basso rischio, dai limitati su 6-tioguanina	Basso rischio
Anti-TNF alfa	Basso rischio, considerare l'interruzione intorno alla settimana 24 se remissione sostenuta	Probabile basso rischio, dati limitati
Tofacitinib	Controindicato	Controindicato
Methotrexate	Controindicato	Controindicato
Talidomide	Controindicato	Controindicato
Metronidazolo	Evitare nel I trimestre	Evitare
Ciprofloxacina	Evitare nel I trimestre	Evitare

Tabella 8. Raccomandazioni sulla sospensione dei farmaci per MICI in corso di gravidanza e allattamento.

³⁹ C.J. van der Woude, S. Ardizzone, M.B. Bengtson, G. Fiorino, G. Fraser, K. Katsanos, S. Kolacek, P. Juillerat, A.G.M.G.J. Mulders, N. Pedersen, C. Selinger, S. Sebastian, A. Sturm, Z. Zelinkova, F. Magro, for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2015 Feb;9(2):107-24

La sorveglianza del cancro coloretale nelle MICI

I pazienti con una storia di lunga durata di RCU e MC del colon presentano un più elevato rischio di cancro del colon retto (CCR) rispetto alla popolazione di controllo⁴⁰. Ulteriori evidenti fattori di rischio sono l'estensione della infiammazione nel colon, la storia familiare di CCR, e la presenza di colangite sclerosante. Possibili cofattori sono l'insorgenza in giovane età, la presenza di pseudopolipi, la persistente cronica infiammazione istologica e/o endoscopica e l'incostante terapia medica. I pazienti con malattia limitata al retto non hanno un rischio aumentato. Una meta-analisi⁴¹ di studi di popolazione e casistiche ospedaliere che per molti anni ha dominato la letteratura stimava una prevalenza media del CCR del 3,7% nei pazienti con RCU, con un rischio del 18% dopo 30 anni di malattia. Dati più recenti⁴² tuttavia dimostrano un rischio aumentato di 2,4 volte rispetto alla popolazione generale, per effetto probabilmente di una maggiore aderenza alla terapia, maggiore attenzione al controllo dell'infiammazione e ai programmi di sorveglianza.

Il cardine dei programmi di sorveglianza è l'accurata valutazione endoscopica (anche in termine di timing) ed istologica per cogliere l'eventuale insorgenza di *displasia*. La presenza confermata di displasia modifica nettamente la gestione clinica successiva. Le attuali linee guida prevedono⁴³:

- a) Colonscopia di screening con biopsie (anche per valutare l'estensione) dopo 8 anni dall'inizio dei sintomi;
- b) Sorveglianza come nel resto della popolazione per pazienti con proctite Ulcerosa o interessamento di un solo segmento di colon con MC;
- c) Colonscopia ogni anno per pazienti ad alto rischio (colangite sclerosante, familiare di primo grado con CCR < 50 aa, pazienti con stenosi o displasia identificata nei 5 anni precedenti);
- d) Colonscopia ogni 2-3 anni per pazienti con rischio intermedio (colite estesa con infiammazione cronica attiva, presenza di polipo post-infiammatori, familiare di primo grado con CCR a \geq 50 aa.);
- e) Colonscopia ogni 5 anni per gli altri pazienti;
- f) Colonscopia di qualità, cioè con adeguata toilette intestinale, utilizzo di endoscopi ad alta risoluzione, esecuzione di cromo-endoscopia (con blue di metilene o indaco carminio) e biopsie "mirate" su ogni lesione piatta o rilevata sospetta. In caso di indisponibilità di endoscopi ad alta risoluzione e cromoendoscopia, può essere eseguita endoscopia con "filtri" digitali e/o biopsie random (4 ogni 10 cm), ma i risultati sono inferiori;
- g) Il riscontro di displasia deve essere confermato da un altro patologo con esperienza specifica nelle MICI.

Il riscontro confermato di displasia modifica drasticamente la gestione clinica. Una displasia di grado severo insorta su lesione piatta comporta la proctocolectomia. Una displasia lieve su mucosa piatta, richiede invece una sorveglianza più ravvicinata. La presenza di displasia su un polipo adenomatoso deve essere trattata come

⁴⁰ Annese V et al. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2013 Dec 15; 7 (12): 982-1018.

⁴¹ Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001; 48:526-35.

⁴² Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with Ulcerative Colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun; 10 (6): 639-45.

⁴³ Annese V et al. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2013; Dec 15; 7 (12): 982-1018.

un adenoma sporadico (polipectomia); se la polipectomia non è radicale e ci sono aree di displasia nella mucosa circostante c'è indicazione alla proctocolectomia.

Più rare, ma in aumento, sono le segnalazioni di cancro insorto sulle localizzazioni perianali del Crohn: adenocarcinomi mucinosi e carcinomi squamocellulari che insorgono dall'epitelio degenerato sviluppatosi nei tramiti fistolosi cronici, e richiedono un atteggiamento chirurgico molto aggressivo.

Consulenza reumatologica

Le manifestazioni extra-intestinali di interesse reumatologico riguardano 17-39% dei casi di MICI ed in loro presenza è opportuno che sia coinvolto lo specialista reumatologo.

È infatti indispensabile, nei soggetti di età < 40 anni, una valutazione reumatologica qualora si presentino le circostanze sotto indicate con persistenza ≥ 6 settimane⁴⁴:

Almeno 2 risposte affermative sulle seguenti:

- Dolore articolare;
- Al risveglio rigidità articolare e/o intorpidimento articolare della durata ≥ 30 minuti;
- Segni della flogosi (gonfiore, calore) a livello articolare;

OPPURE

Almeno 2 risposte affermative sulle seguenti:

- Lombalgia in atto o pregressa della durata ≥ 3 mesi;
- Al risveglio rigidità o intorpidimento del rachide della durata ≥ 30 minuti;
- Lombalgia in atto o pregressa ad insorgenza notturna con interruzione del sonno;

OPPURE

- Dolore al tallone;

OPPURE

- HLA-B27 positivo.

OPPURE

- Segni strumentali correlabili a sacroileite e/o a spondilite.

Va rilevato che oltre alle malattie autoimmuni reumatologiche anche altre patologie autoimmuni sono di frequente riscontro in corso di MICI:

- Alopecia areata
- Spondilite Anchilosante
- Bronchiolite obliterante

⁴⁴ Coto P et al. Improving the standard of care for patients with spondyloarthritis-related immune inflammatory condition: results of a Delphi study and proposal for early detection. Ther Adv Chronic Dis. 2020 Feb 12; 11: 2040622320904295

- Orticaria da freddo
- Anemia Emolitica
- Porpora di Schönlein-Henoch
- Diabete mellito insulinodipendente
- Pancreatite
- Cirrosi Biliare Primitiva
- Polimiosite
- Fenomeno di Raynaud

Oltre a quelle sopra citate altre manifestazioni reumatologiche si possono presentare in corso di MICI. Tra queste alcune sono particolarmente rare come la sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi cutanea, iperostosi ed osteite) e l'osteonecrosi asettica. Decisamente più frequente è invece l'osteoporosi condizionata dalla malattia intestinale e, a volte, dalla terapia corticosteroidea.

Consulenza dermatologica

Le manifestazioni dermatologiche più frequenti in corso di MICI (dall' 1% al 16%) sono rappresentate dall'eritema nodoso e dal pioderma gangrenoso. L'eritema nodoso consiste nella comparsa improvvisa di uno o più noduli infiammatori dolorosi, di dimensioni variabili e localizzati generalmente sulla superficie anteriore delle gambe, soggetti a variazioni cromatiche.

Il pioderma gangrenoso interessa prevalentemente gli arti inferiori ed esordisce con una nodosità profonda infiammatoria o come elemento vescico – pustoloso circondato da un forte eritema. L'evoluzione è altamente ulcerativa, con lesioni dolorose.

Esistono anche altre manifestazioni dermatologiche che possono accompagnare le MICI (ad esempio psoriasi, eritema polimorfo o altre manifestazioni granulomatose).

Consulenza nutrizionale

Frequentemente le MICI sono associate alla malnutrizione: vari studi dimostrano che dal 25% all'80% dei pazienti con MICI in fase attiva presenta una perdita di peso ed ipoalbuminemia.

La malnutrizione risulta in parte correlata all'anoressia generata dall'associazione cibo-sintomi (dolore, diarrea) ma anche al malassorbimento nella MC; inoltre nella fase attiva della malattia si riscontra un aumento del dispendio energetico dell'organismo. Per la relazione che si verifica quindi tra MICI e stato nutrizionale risulta necessario:

- prevenire e correggere i deficit nutrizionali;
- mantenere lo stato di nutrizione dei pazienti con intestino corto post-chirurgico non compensato (adottare la nutrizione enterale/ domiciliare).

Il medico dedicato, sia a livello ambulatoriale che in regime di ricovero, deve monitorare costantemente lo stato nutrizionale del paziente, cominciando dalla valutazione del peso corporeo e dell'altezza del paziente. Le Linee guida⁴⁵ consigliano di controllare lo stato nutrizionale mediante rilevazione del **BMI** (Body Mass Index – Indice di massa corporea) espresso in Kg/altezza in m².

BMI > 30 Kg/m ² :	obesità
BMI 25 - 30 Kg/m ² :	sovrappeso
BMI 18,5 - 25 Kg/m ² :	normale
BMI < 18,5 Kg/m ² :	malnutrizione

È importante inoltre anche la rilevazione della **Perdita Ponderale** (PP), poiché la semplice rilevazione del BMI di per sé può non risultare sufficiente.

È consigliabile quindi calcolare la riduzione percentuale del peso corporeo abituale o peso in buona salute⁴⁶ (PBS) rispetto al peso attuale (PA) secondo la formula seguente:

$$PP = (PBS-PA/PBS) \times 100$$

In casi estremi può essere attivato un intervento specialistico presso il Centro di Nutrizione Clinica, soprattutto nei casi in cui la PP risulta superiore al 10% e quindi in quei casi in cui la malnutrizione deve essere considerata media o grave.

Consulenza oculistica

Nei casi di iperemia e/o dolore oculare e/o calo dell'acuità visiva è consigliabile inviare il paziente dallo specialista oculista.

Le manifestazioni più frequenti sono:

- l'episclerite, un'inflammatione del tessuto che si trova tra la congiuntiva e la sclera e che si manifesta con un arrossamento localizzato che interessa generalmente un occhio e che genera dolore, bruciore, irritazione;
- la sclerite, un'inflammatione più rara ma più grave che interessa la sclera che assume una sfumatura rosacea (nell'episclerite resta bianca);
- l'uveite, che nelle MICI interessa solo l'iride ed il corpo ciliare (iridociclite) e si manifesta con arrossamento, dolore e calo dell'acuità visiva.

⁴⁵ Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun 5 (3): 411-25.

⁴⁶ Se il paziente non sa riferire attendibilmente il peso abituale, si può utilizzare come peso di riferimento quello ideale secondo la formula di Lorentz.

Consulenza psicologica

I fattori psico-sociali sono parte integrante delle modalità con le quali le persone vivono l'esperienza della malattia e interpretano i sintomi: queste modalità sono delle variabili importantissime nel percorso terapeutico del paziente, tanto da incidere profondamente sullo stato e sul decorso della malattia.

Lo stress rappresenta sicuramente un fattore che può incidere sullo stato del paziente fino a causare un peggioramento del quadro clinico.

La consulenza psicologica costituisce una tappa importante del percorso e può avvenire già nelle fasi iniziali della diagnosi e del trattamento su consiglio dei medici o su richiesta dei pazienti e può tradursi in una terapia vera e propria laddove il paziente debba essere indirizzato verso l'assunzione farmacologica che prevede l'utilizzo di antidepressivi o se trattasi di personalità a rischio.

La valutazione psicologica nei pazienti con MICI dovrebbe essere suggerita ed effettuata se il paziente ne fa richiesta o se dal colloquio con il paziente si evince un forte disagio nella capacità di coping al momento della diagnosi. Questa valutazione, infatti, si dovrebbe concentrare sulla generale vulnerabilità psicologica allo stress del paziente e quindi sulle risorse psicologiche del paziente disponibili a "fare fronte" (coping). La somministrazione di questionari psicometrici e due colloqui psicologici sono generalmente sufficienti a valutare il livello di organizzazione di personalità del paziente e le capacità di coping. Dopo la prima valutazione, un approfondimento di questi temi può essere richiesto dal paziente stesso oppure consigliato dal terapeuta che effettua i primi colloqui. L'indicazione ad una terapia farmacologica o psicoterapia può emergere anche al momento della diagnosi. Occorre considerare che le MICI - e le malattie croniche in generale - usurano le risorse di coping del paziente affetto ed esacerbano situazioni di disagio psicologico "subcliniche" già presenti nel paziente e non necessariamente legate alla malattia.

Durante il decorso della patologia, una valutazione di eventuali sintomi di disagio psicologico e la conseguente richiesta di terapia, possono essere richiesti dal paziente stesso, dal medico curante o dal medico specialista gastroenterologo-internista. In base ai sintomi presentati e alla loro gravità, l'approccio terapeutico può essere farmacologico, psicoterapeutico, o integrato. I sintomi più comunemente presentati sono di tipo ansioso e depressivo e possono avere un legame con l'attività di malattia. Nel caso di disturbi di tipo ansioso o depressivo, la terapia farmacologica può essere impostata anche dal medico curante del paziente. Non ci sono infatti indicazioni farmacologiche specifiche per i pazienti con MICI e le linee guida da rispettare ricalcano quelle generiche.

Accanto alla terapia farmacologica, al paziente dovrebbe essere proposto di valutare un percorso di psicoterapia, anche se non esiste un approccio psicoterapeutico adatto in modo specifico ai pazienti con MICI. La scelta del terapeuta e del tipo di psicoterapia deve essere fatta dal paziente e con il paziente in base alle proprie peculiari esigenze e disponibilità.

Gli studi più recenti indicano che, nei pazienti con MICI, terapie sia di tipo psicodinamico che cognitivo comportamentale dimostrano efficacia nel trattamento di sintomi ansiosi e depressivi. Psicoterapie mirate alla gestione dello stress segnalano benefici più contenuti, mentre restano ancora da valutare in modo più approfondito approcci basati sull'ipnoterapia.

L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA NELLE MICI

L'infermiere è responsabile dell'assistenza infermieristica (preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa – di natura tecnica, relazionale ed educativa) con le funzioni di prevenzione delle malattie, assistenza dei malati ed educazione sanitaria attraverso l'identificazione dei bisogni di assistenza infermieristica e la partecipazione all'identificazione dei bisogni di salute della persona, la pianificazione e gestione degli interventi assistenziali, la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostico-terapeutiche, sia individualmente che in collaborazione con altri operatori⁴⁷.

In questo profilo di base si possono identificare alcune attività assistenziali applicabili al PDTA relativo alle MICI:

- 1) la partecipazione all'identificazione dei bisogni di salute si può tradurre nell'affidamento al personale infermieristico della funzione di filtro/triage/selezione dei pazienti per i quali viene richiesta la consulenza specialistica gastroenterologia, sia per il primo accesso che per il follow-up ed in caso di recidiva (*relapse*) della malattia. Tale funzione è già prevista in Italia sia dal codice deontologico dell'infermiere⁴⁸ che dalle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria⁴⁹. In studi effettuati nel panorama anglosassone, modelli organizzativi con queste caratteristiche si sono rivelati altrettanto sicuri delle modalità organizzative standard, ma con più elevati livelli di efficacia ed efficienza, producendo un notevole risparmio di costi per il servizio sanitario e per la struttura erogante le prestazioni con una più idonea allocazione di risorse⁵⁰;
- 2) l'identificazione dei bisogni di assistenza infermieristica si traduce nel processo diagnostico proprio dell'assistenza infermieristica ovvero il punto di partenza di un processo (il *nursing*) che vede l'infermiere valutare insieme al paziente i bisogni relativi ai diversi ambiti di salute che lo riguardano come persona (in senso olistico ovvero al di là della patologia o del deficit di organo), ma anche in relazione al percorso di diagnosi e cura, per cercare di rispondere alla domanda: di quale assistenza ha bisogno questa persona? Ad esempio per i pazienti con diagnosi recente di malattia infiammatoria cronica intestinale potrebbe essere identificato un bisogno di informazione sulla patologia o sui trattamenti medici o sugli esami diagnostici (ad esempio le endoscopie);
- 3) la pianificazione e gestione degli interventi assistenziali si traduce nella progettazione dell'assistenza stessa: per ogni bisogno della persona vengono identificati degli obiettivi, gli interventi necessari per il loro raggiungimento e la valutazione degli outcome anche per mezzo di strumenti di misurazione da applicare con un'ideale tempistica. Nell'esempio che precede la pianificazione e gestione potrebbe definirsi nella formulazione di un percorso informativo/formativo di educazione sanitaria da attuarsi mediante una serie di

⁴⁷ Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere – Decreto ministeriale 14.09.1994 n. 739 – G.U. 09.01.1995.

⁴⁸ Il Codice Deontologico dell'infermiere approvato dal Comitato Centrale della Federazione con deliberazione n. 1/09 del 10.01.2009 e dal Consiglio Nazionale dei Collegi Ipvsi riunito a Roma nella seduta del 17.01.2009 – art. 20 e 27 – <http://www.ipsvi.it/norme-e-codici/deontologia/il-codice-deontologico.htm>.

⁴⁹ Atto di intesa tra Stato e Regioni di approvazione delle Linee Guida su Sistema di Emergenza Sanitaria 11.04.1996 in applicazione del Decreto del Presidente della Repubblica 27.03.1992 – G.U. 17.05.1996.

⁵⁰ Donnellan F, Harewood GC, Cagney D, et al. Economic impact of prescreening on gastroenterology outpatient clinic practice. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Apr; 44 (4): e76-9; Raje D, Scott M, Irvine T, et al. Telephonic management of rectal bleeding in young adults: a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2007 Jan; 9 (1): 86-9.

incontri infermiere-paziente, nella consegna di materiale informativo predisposto dall'equipe, nel coinvolgimento delle associazioni di pazienti, nella valutazione dell'efficacia di tali interventi mediante la somministrazione di test di apprendimento durante e alla fine del percorso;

4) la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostico-terapeutiche, sia individualmente che in collaborazione con altri operatori, si può tradurre ad esempio nell'accompagnamento del paziente nel percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale definito dall'equipe multidisciplinare, come nel caso del modello assistenziale di case-management. L'infermiere riceve quindi in affidamento, sia per una funzione di organizzazione che per una di supporto/rinforzo, il paziente e il suo PDTA personalizzato con il mandato di garantirne la sua gestione/applicazione. Si può inoltre tradurre nella presa in carico e nella gestione dei pazienti in terapia immunosoppressiva o in terapia biotecnologica.

L'affidamento al personale infermieristico di tali attività dipende essenzialmente dalla disponibilità di idonee risorse da parte della struttura assistenziale (unità operativa, servizio, ambulatorio) ovvero dal numero di unità di personale infermieristico in funzione dei relativi carichi di lavoro assistenziale, ma anche dall'esperienza e dalla formazione/aggiornamento del personale stesso nel campo delle MICI. Se per le attività di assistenza infermieristica generale non è prevista una formazione avanzata, inclusa l'educazione sanitaria, sicuramente un campo di conoscenze (anche derivanti dall'esperienza professionale) più approfondite sulle MICI dovrebbe essere patrimonio del personale infermieristico chiamato a collaborare nello svolgimento di queste attività. La formazione per alcune attività più specialistiche dovrebbe prevedere invece una formazione metodologica o clinica approfondita ad esempio nel case-management e nel triage, sia per mezzo di idonei percorsi formativi post-base (master di I livello) che per mezzo di formazione sul campo, ma anche sulla scorta di procedure operative standard, protocolli o linee guida che descrivano tali attività.

Ogni struttura dovrebbe presentare all'utenza i servizi di assistenza infermieristica disponibili nella struttura stessa o nelle strutture di riferimento territorialmente competenti in un idoneo documento (ad esempio la carta dei servizi) e le modalità di accesso/attivazione di tali servizi.

Tali servizi sono stati descritti dalla European Crohn's and Colitis Organization in un documento di consenso preparato da un gruppo di professionisti europei coordinati dal comitato infermieristico dell'organizzazione stessa⁵¹ al quale si rimanda per i relativi dettagli.

L'assistenza infermieristica avanzata nelle MICI

Il medesimo DM di cui al paragrafo precedente prevede inoltre la possibilità di fornire specifiche prestazioni infermieristiche (pratica avanzata o specialistica) da parte di infermieri che in conseguenza di una formazione post-base abbiano acquisito delle conoscenze cliniche avanzate. Tale formazione post-base è stata individuata nella laurea magistrale in scienze infermieristiche ed ostetriche⁵² i laureati magistrali [...] hanno ulteriormente

⁵¹ O'Connor M, Bager P, Duncan J, et al. N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis* 2013 Oct 1; 7 (9): 744-64.

⁵² Determinazione delle classi delle Lauree Magistrali delle Professioni Sanitarie, ai sensi del Decreto Ministeriale 22.10.2004 n. 270 -Decreto Ministeriale 08.01.2009 – G.U. 28.05.2009 n. 270.

approfondito lo studio della disciplina e della ricerca specifica [...] sono in grado di esprimere competenze avanzate di tipo educativo, preventivo, assistenziale, riabilitativo, palliativo e complementare.

La legge⁵³ ha definito il campo proprio di attività dell'infermiere attraverso il DM 14/09/1994, gli ordinamenti didattici della formazione di base e post-base e il codice deontologico, ponendo come unico limite le competenze previste per le altre professioni sanitarie. Questo si traduce nel fatto che quello che non è patrimonio esclusivo di altre professioni può rientrare nel campo di attività dell'infermiere.

A fianco di quello che potremmo definire “Fundamental IBD Nursing” accennato nel paragrafo precedente, potremmo quindi definire un “Advanced IBD Nursing” erogabile da parte di infermieri specialisti in condizioni particolari o a soggetti in particolari situazioni o per rendere possibili risposte ai bisogni di salute delle persone assistite da una determinata struttura che altrimenti non sarebbe possibile offrire in ragione dell'organizzazione della struttura stessa (ad esempio nel caso di strutture sovraffollate o con inadeguate risorse di personale medico). Molti differenti ruoli infermieristici avanzati sono stati identificati a livello europeo nell'ambito delle MICI: gestione di help-line telefoniche e di servizi a rapido accesso/triage, case management e dimissioni protette, gestione della terapia, ambulatori di transizione (Pediatria – Gastroenterologia per adulti), educazione sanitaria e counselling.

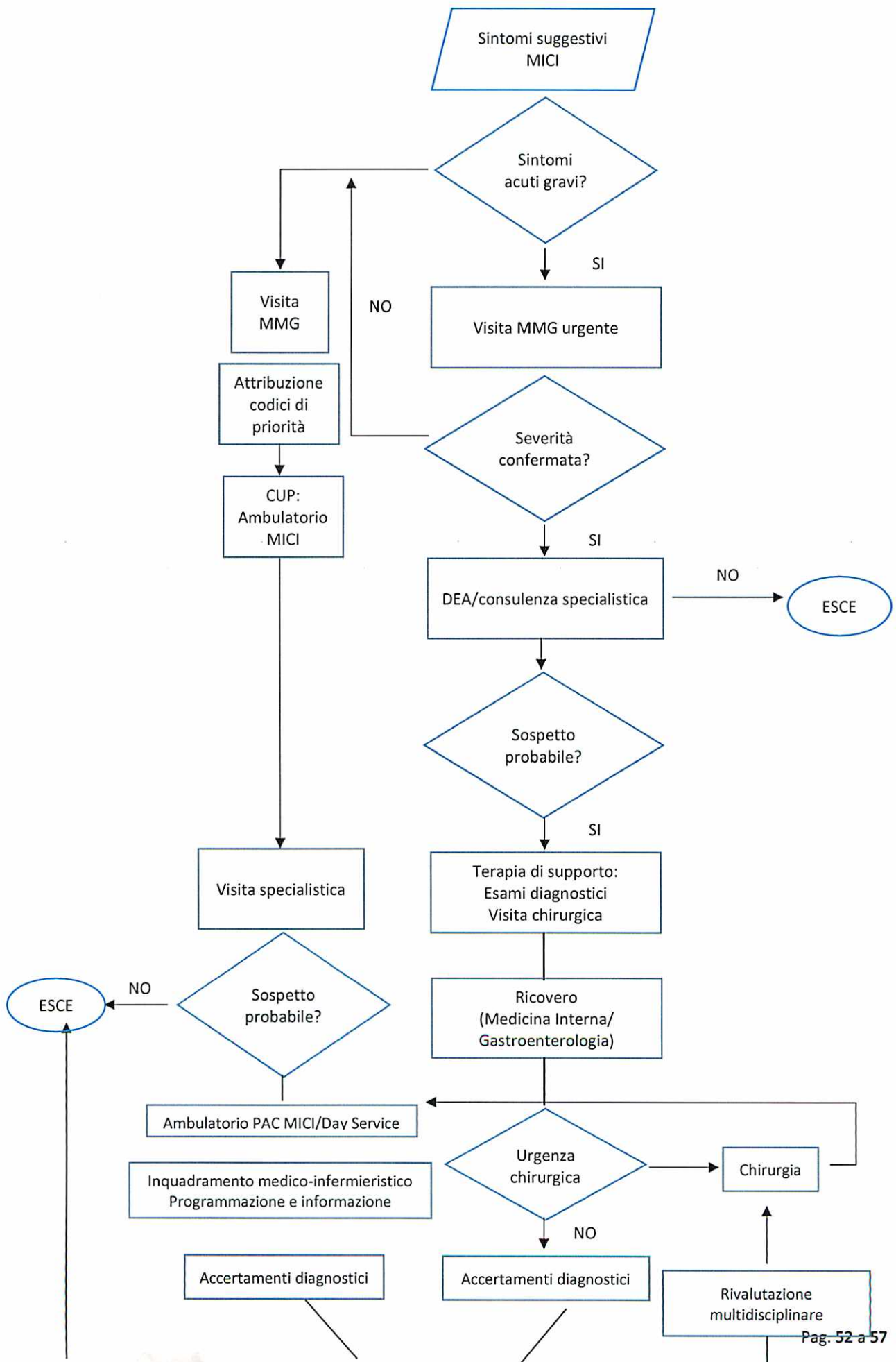
In base a quanto raccomandato dal già citato N-ECCO Consensus Statement on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis, l'infermiere specialista clinico che si occupa di MICI è un esperto clinico autonomo responsabile per la valutazione dei pazienti affetti da MC o RCU e per la pianificazione, l'erogazione e la valutazione dell'assistenza “evidence-based”, che fornisce informazioni pratiche, educazione sanitaria e sostegno emotivo per i pazienti. Esercita la sua professione nei limiti della propria competenza professionale e di responsabilità, supportato da protocolli o linee guida.

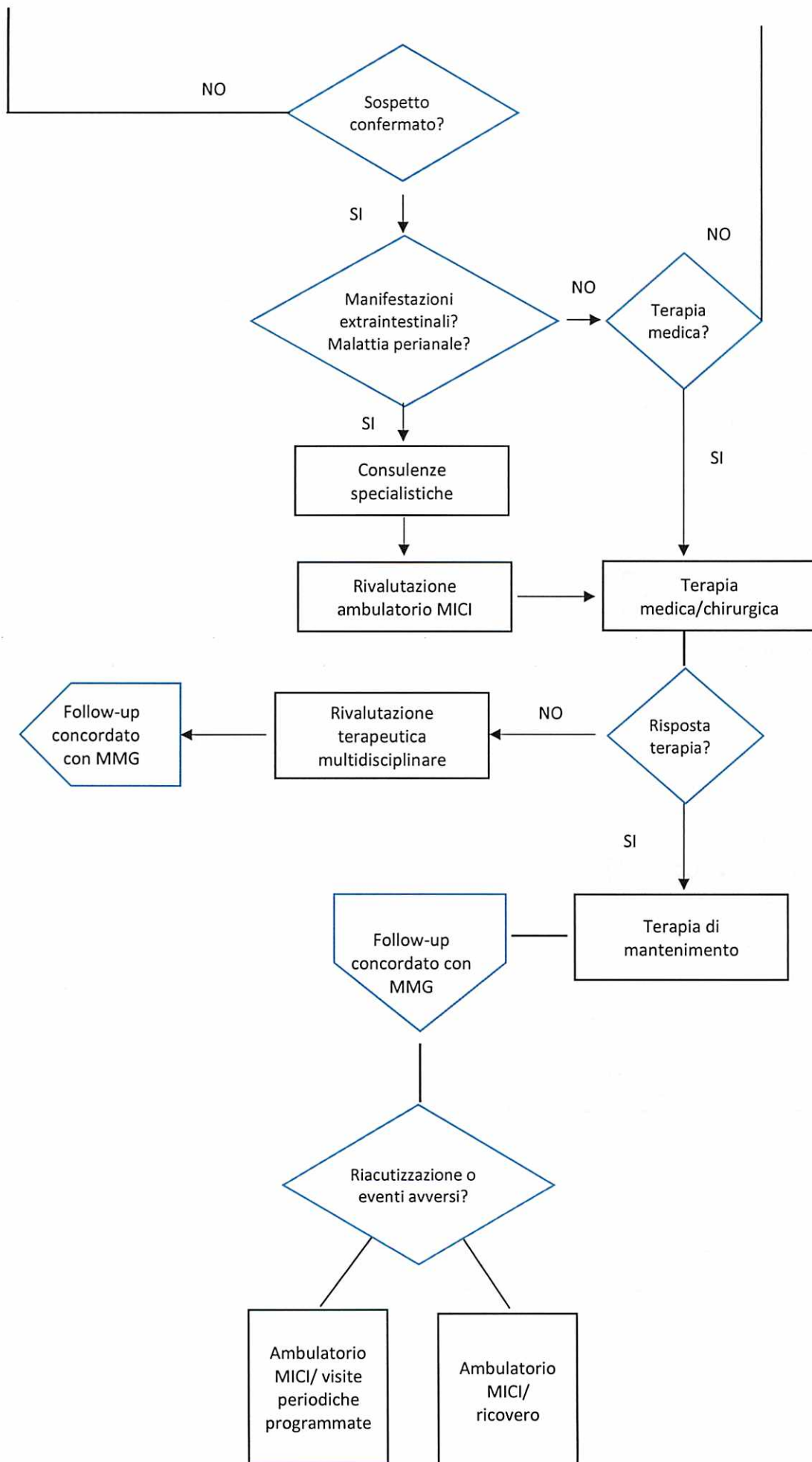
L'assistenza infermieristica avanzata nelle MICI include la formazione, la ricerca, lo sviluppo di servizi e la leadership. Al fine di ottenere queste competenze, una vasta esperienza clinica e lo sviluppo di competenze cliniche avanzate è idealmente completata da un livello di formazione post-laurea.

L'infermiere specialista clinico nelle MICI lavora come parte dell'equipe multi-disciplinare, migliorando i livelli di cura del paziente e l'esperienza del paziente, fornendo un'assistenza efficiente, olistica e accessibile. Per i dettagli relativi all'assistenza infermieristica avanzata nelle MICI si rimanda al documento di consenso N-ECCO.

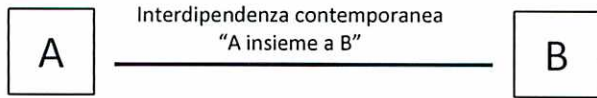
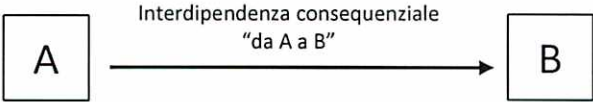
⁵³ Disposizioni in materia di Professioni Sanitarie – Legge 26.02.2009 n. 42 – G.U. 02.03.1999 n. 50.

ALLEGATO 1 - FLOWCHART DEL PDTA NELLE MICI





LEGENDA



ALLEGATO 2 - Screening e vaccinazioni prima di iniziare terapia con Farmaci immunomodulatori

Infezione	Tests	Screening raccomandato	Vaccini	Note
Tubercolosi	Anamnesi, Rx torace, QFT-G	SI	NO	In caso di infezione latente, iniziare i FI dopo più di un mese di terapia. Valutare se ripetere il QFT-G nei soggetti negativi.
S. Pneumonia		NO	SI	La somministrazione deve avvenire due settimane prima dell'inizio della terapia con FI
HBV	HBsAg, anti Hbc, anti HBs.	SI	SI (HBsAg negativo e anti HBsAg <10 UI/ml)	Se HBsAg risulta positivo, quantificare la viremia HBV-DNA (titolo e sierotipo). La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti al momento della diagnosi. In presenza di infezione HBV, avviare a trattamento specifico.
HCV	Anti HCV	SI	NO	Se positivo per HCV RNA (titolo e genotipo)
HIV	Anti HIV	SI	NO	
VZV	Anti VZV	SI	SI	In caso di sierologia negativa, è raccomandato il vaccino che va somministrato almeno un mese prima dell'inizio della terapia con FI. Il vaccino attenuato è controindicato in corso di terapia con FI.
EBV	Anti EBV	SI	Non disponibile	Nel caso in cui i pazienti siano in trattamento con azatioprina
Influenza		NO	SI	Somministrazione annuale

Legenda: FI = Farmaco Immunomodulatore: anti TNF, Vedolizumab o Ustekinumab

ALLEGATO 3 - Harvey Bradshaw Index (HBI) per Malattia di Crohn

Benessere del paziente (giorno precedente)	0 buono 1 leggermente inferiore alla norma 5. scarso 6. molto scarso 7. pessimo
Dolore addominale (giorno precedente)	0 assente 1 lieve 2 moderato 3 severo
Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)	Indicare numero da 1-25
Massa addominale	0 assente 1 dubbia 2 definita 3 definita e sensibile alla palpazione
Presenza di complicanze	No (0 punti) Sì (assegnare 1 punto per ogni complicanza segnata): - artralgia - uveite - eritema nodoso - ulcera aftoide - pioderma gangrenoso - fissurazione anale - comparsa di nuova fistola - ascesso

Legenda: >5 remissione; 5-7 attività lieve; 8-16 attività moderata; >16 attività severa

ALLEGATO 4 – Partial Mayo score per Colite Ulcerosa

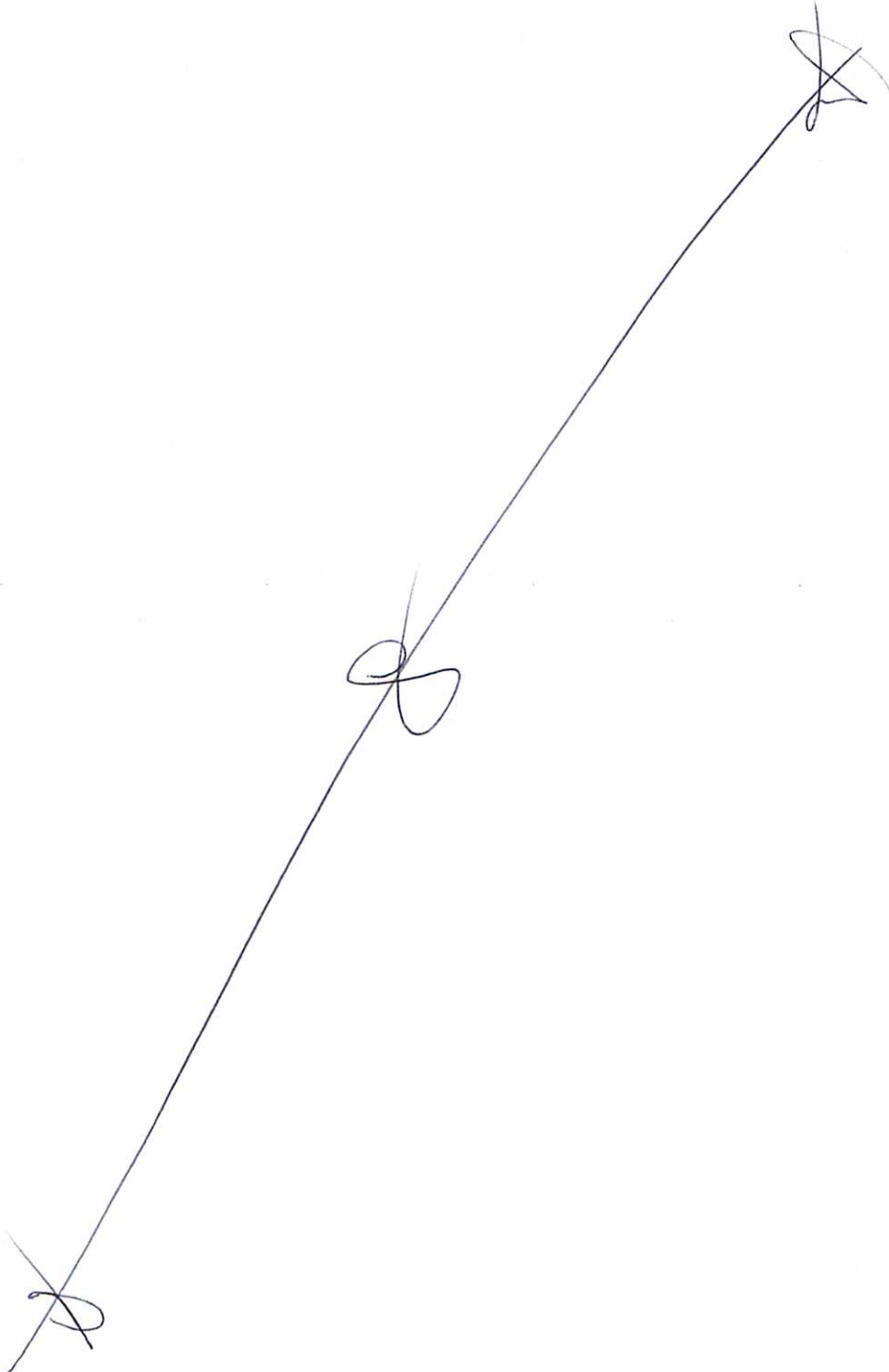
Frequenza di evacuazione (die)	0. evacuazioni nella norma 1. 1-2 oltre la norma 2. 3-4 oltre la norma 3. ≥ 5 oltre la norma
Sanguinamento rettale (indicare l'episodio più grave della giornata)	0. Assente 1. Feci striate di sangue in meno della metà dei casi 2. Sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi 3. Sanguinamento in assenza di feci
Giudizio complessivo del medico	0. Normale 1. Patologia lieve 2. Patologia moderata 3. Patologia grave

Legenda: <2 remissione; 2-4 attività lieve; 5-7 attività moderata; >7 attività severa

Allegato 5 -Modello refertazione anatomopatologica delle MICI

La pratica operativa all'interno di una UO di Anatomia Patologica, dato l'elevato livello di interscambio interaziendale di dati (frequenti consultazioni relative a campioni di singoli pazienti, centralizzazioni di casistiche su specifiche patologie, controlli di qualità regionali relativi, soprattutto, alle campagne di screening), è improntata abitualmente al conformarsi a protocolli e standard definiti ed accettati. Tuttavia, questo avviene spesso in modo implicito, non formalizzato e comunque non come risultato di procedure metodologicamente rigorose, esplicite e, possibilmente, condivise trasversalmente tra specialisti di diverse discipline che hanno portato all'individuazione di un modello di refertazione delle MICI da compilarsi a cura delle Anatomia Patologica.

	Assente	Presente
N° frammenti bioptici orientati		
N° frammenti bioptici non orientati		
Distorsione dell'architettura ghiandolare		<input type="checkbox"/> moderato (<55%) <input type="checkbox"/> severo (>55%)
Mucodeplezione		<input type="checkbox"/> lieve <input type="checkbox"/> moderata <input type="checkbox"/> severa
Plasmocitosi basale		<input type="checkbox"/> presente
Infiltrato infiammatorio cronico della lamina propria		<input type="checkbox"/> focale e discontinuo <input type="checkbox"/> diffuso
Infiltrato infiammatorio granulocitario neutrofilo nella lamina propria		<input type="checkbox"/> lieve <input type="checkbox"/> moderato <input type="checkbox"/> severo
Infiltrato infiammatorio granulocitario eosinofilo nella lamina propria		<input type="checkbox"/> lieve <input type="checkbox"/> moderato <input type="checkbox"/> severo
Criptiti		<input type="checkbox"/> sporadiche <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> diffuse
Ascessi criptici		<input type="checkbox"/> sporadici <input type="checkbox"/> moderati <input type="checkbox"/> diffusi
Erosioni del rivestimento epiteliale		<input type="checkbox"/> sporadiche <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> diffuse
Ulcerazioni		<input type="checkbox"/> sporadiche <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> diffuse
Metaplasia a cellule di Paneth		<input type="checkbox"/> presente
Granulomi epitelioidi		<input type="checkbox"/> presente
Displasia		<input type="checkbox"/> indefinito <input type="checkbox"/> di basso grado <input type="checkbox"/> di alto grado



(proponente)
UA DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)

Fonte di finanziamento: _____

Data _____

Il Dirigente

U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie

Si attesta la **REGOLARITÀ CONTABILE** della presente spesa che trova capienza nel Bilancio di previsione anno

_____.

Data: _____

Il Contabile

Il Dirigente

Della sujestesa deliberazione viene iniziata la pubblicazione il giorno 29 NOV. 2021 con prot. n. 3793/9 all'Albo informatico della ASL per rimanervi 15 giorni consecutivi ai sensi del d.lgs. n. 267/2000 e della L.R. n. 28/1992.

La sujestesa deliberazione diverrà esecutiva a far data dal _____ quindicesimo giorno successivo alla pubblicazione.

La sujestesa deliberazione è stata dichiarata "immediatamente eseguibile"



Firma _____

L'Addetto alla pubblicazione informatica

La trasmissione al Collegio Sindacale è assolta mediante pubblicazione sull'Albo Aziendale.

Per l'esecuzione (E) ovvero per opportuna conoscenza (C) trasmessa a:

Coordinamenti/Dipartimenti e Distretti		Unità Operative		Staff	
Coordinamento Staff di Direzione		Segreteria Generale e Affari Legali		UOC Controllo di gestione	
Dipartimento Amministrativo	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Acquisizione Beni e Servizi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOC Formazione, Qualità e Comunicazione Strategica	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Tecnico-Logistico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività Economiche e finanziarie	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD Ufficio Relazioni con il Pubblico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Assistenza Territoriale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Gestione del Personale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD Servizio Prevenzione e Protezione Sicurezza Interna	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Coordinamento Assistenza Ospedaliera	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività Amministrative Assistenza Territoriale e Distrettuale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD CUP Aziendale e monitoraggio Liste di attesa	
Dipartimento Emergenza Urgenza	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Patrimonio, Lavori e manutenzioni	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Sistemi Informativi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Chirurgico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività amm.ve Dipartimenti Prevenzione e Salute Mentale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		
Dipartimento Salute Mentale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività amm.ve dei Presidi Ospedalieri	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Oncologico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e gestione complessiva del PO di Teramo	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Medico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Atri	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento dei Servizi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Giulianova	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	altre Funzioni di Staff	
Dipartimento di Prevenzione	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Sant'Omero	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Comitato Unico di Garanzia	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Materno-Infantile	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Area Distrettuale Adriatico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Resp.le Prevenzione Corruzione e Trasparenza	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Distretto di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Area Distrettuale Gran Sasso - Laga	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Internal Audit	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Servizio Farmaceutico Territoriale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Organismo indipendente di valutazione	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Medicina Penitenziaria	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Ufficio Procedimenti Disciplinari	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Servizio Dipendenze Patologiche	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Gestione del Rischio	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Farmacia Ospedaliera di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Relazioni Sindacali	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	U.O. di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		