



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Percorso
Diagnostico
Terapeutico
Assistenziale



G O V E R N O C L I N I C O

Percorso assistenziale della persona con malattia infiammatoria cronica intestinale (età adulta e pediatrica)



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

**Percorso
Diagnostico
Terapeutico
Assistenziale**



G O V E R N O C L I N I C O

Percorso assistenziale della persona con malattia infiammatoria cronica intestinale (età adulta e pediatrica)

REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

Direzione centrale salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia

Direttore centrale sostituto: Paolo Pischiutti

Direttore Area servizi assistenza ospedaliera: Giuseppe Tonutti

Elaborazione a cura del gruppo di lavoro regionale sulle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

Hanno collaborato per i contenuti sul paziente adulto

Avellini Claudio	Anatomia-Patologica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Balestrucci Luciana	Associazione Amici Onlus Italia
Benevento Gianluca	Gastroenterologia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale"
Bianchini Dario	Medicina Interna, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
Braini Andrea	Chirurgia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale"
Brondani Giovanni	Radiologia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Cacitti Veronica	Anatomia-Patologica, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale"
Campanella Raffaele	Associazione AMICI Onlus FVG
Canciani Luigi	Medico di Medicina Generale, Distretto di Udine, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Caponnetto Filippo	Chirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Comelli Francesco	SSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Del Bianco Tiziana	SSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Del Pin Matteo	Radiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Driul Lorenza	Ostetricia-Ginecologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Fabris Carlo	Medico di Medicina Generale Distretto di Udine
Fabris Martina	Laboratorio Immunologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Gallo Tolinda	Dipartimento di Prevenzione (Profilassi malattie infettive e vaccinazioni), Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Girometti Rossano	Radiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Leone Salvatore	Associazione Amici Onlus Italia
Lestuzzi Antonio	Radiologia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Lodolo Ilva	Gastroenterologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Maieron Roberto	Gastroenterologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Marino Marco	Gastroenterologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Merelli Maria	Infettivologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Mininel Glauco	Radiologia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Paolini Alessandro	Gastroenterologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
Paviotti Alberto	SSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Pullini Serena	Radiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Quaglia Anna	Gastroenterologia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 3 "Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli"
Sablich Renato	Gastroenterologia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale"
Salviato Tiziana	Anatomia-Patologica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
Schneider Manuela	Anatomia-Patologica, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Terrosu Giovanni	Chirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Tonello Cinzia	Gastroenterologia Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
Toso Francesco	Radiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Turoldo Angelo	Chirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
Vadalà Salvatore	Gastroenterologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Zucchi Elena	Gastroenterologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Hanno collaborato per i contenuti sul paziente pediatrico

Bramuzzo Matteo	Pediatria IRCCS Burlo Garofolo Trieste
Lubrano Paolo	Pediatra di Libera Scelta Distretto di Codroipo, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 3 "Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli"
Martelossi Stefano	Pediatria IRCCS Burlo-Garofolo Trieste (fino a ottobre 2017)
Melli Paola	Pediatria Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Miani Maria Paola	Pediatria Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 3 "Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli"
Nassimbeni Graziella	Pediatria Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 3 "Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli"
Perini Roberto	Pediatria Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
Pierobon Chiara	Pediatria Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Spagnut Giulia	Pediatria Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale"

Coordinamento, revisione e redazione del documento

Del Bianco Tiziana – Maieron Roberto – Martelossi Stefano (fino ottobre 2017)

Prezza Marisa - Direzione centrale salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia

Approvazione

Tonutti Giuseppe - Direzione centrale salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia

La presente edizione è stata chiusa in redazione nel mese di aprile 2018.

L'intero documento è consultabile sul sito Internet della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia

Gli autori dichiarano che le informazioni contenute nella presente pubblicazione sono prive di conflitti di interesse

INDICE

PREMESSA	pag. 3
Acronimi ed abbreviazioni utilizzate nel testo	pag. 4
INTRODUZIONE	pag. 5
SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	pag. 6
DESTINATARI	pag. 7
1. LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: CENNI CLINICI	pag. 8
1.1 Malattia di CROHN (CD)	pag. 8
1.1.1 Test di laboratorio di 1° livello per CD	pag. 8
1.2 Colite Ulcerosa (UC)	pag. 8
1.2.1 Test di laboratorio di 1° livello per UC	pag. 9
1.3 La diagnosi delle MICI	pag. 10
2. CENTRI MICI (o IBD-UNIT)	pag. 11
2.1 L'organizzazione Regionale	pag. 12
2.1.1 IBD UNIT per la cura delle MICI nell'età adulta	pag. 12
2.1.2 IBD UNIT per la cura delle MICI nell'età pediatrica	pag. 13
3. IL PERCORSO CLINICO-ASSISTENZIALE NELLE MICI	pag. 14
3.1 Gestione del sospetto clinico di MICI nelle cure primarie (MMG e PLS)	pag. 14
3.2 Le MICI pediatriche ad esordio precoce e molto precoce (EARLY-ONSET and VERY EARLY-ONSET IBD)	pag. 14
3.3 Flow Chart (1) - Percorso assistenziale del PAZIENTE ADULTO con sospetta MICI	pag. 16
3.4 Flow Chart (2) - Percorso assistenziale del PAZIENTE PEDIATRICO con sospetta MICI	pag. 17
3.5 Inquadramento diagnostico del paziente con MICI o in caso di sospetto quadro clinico urgente (matrice attività e responsabilità)	pag. 18
3.6 Presa in carico e gestione ambulatoriale del paziente con MICI riacutizzata o con sospetto quadro clinico NON urgente (matrice attività e responsabilità)	pag. 20
3.7 Indicatori di monitoraggio	pag. 21
BIBLIOGRAFIA GENERALE	pag. 22
ALLEGATI	
1-I L.E.A. nelle malattie infiammatorie croniche intestinali	pag. 26
2-Identificazione di classificazione unica regionale endoscopica e clinica	pag. 31
3-Esami pre-screening per utilizzo di farmaci immunosoppressori e biologici	pag. 41
4-MICI check-list per la prevenzione delle infezioni in pazienti in terapia con immunomodulatori	pag. 43
5-Le vaccinazioni raccomandate nelle MICI	pag. 45
6-TBC latente e IBD	pag. 52
7-Strategia step-up VS top-down nel morbo di Crohn dell'adulto e del bambino	pag. 53
8-Strategia nella diagnosi differenziale tra recidiva di IBD ed infezione in corso di terapia con farmaci immunomodulatori	pag. 58
9-Dosaggio sierico farmaci biologici e loro anticorpi	pag. 60
10-Modulo per richiesta dosaggi dei farmaci "biologici" e ricerca anticorpi anti-farmaco	pag. 61
11-Indicazioni alla leucaferesi nelle MICI	pag. 62
12-Indicazioni chirurgiche nella displasia di basso grado (low grade displasia-LGD) nella Rettocolite Ulcerosa	pag. 63
13-Indicazioni chirurgiche malattia di Crohn e Rettocolite Ulcerosa	pag. 67
14-Sorveglianza del carcinoma colo-rettale nelle MICI	pag. 70
15-Check-list anatomo-patologica per le MICI	pag. 72
16-Indicazioni alla radiologia nelle MICI	pag. 75
17-Ruolo dell'infermiere dedicato	pag. 76
18-Counselling infermiere dedicato e psicologo	pag. 78
19-Interrelazioni tra dietologi e dietisti	pag. 79
20-La transizione nelle IBD	pag. 80

PREMESSA

I percorsi assistenziali (PA o PDTA) 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. L'implementazione di strumenti informativi comuni, necessari per consentire il lavoro in rete delle strutture regionali è una delle funzioni che la regione Friuli Venezia Giulia, a seguito dell'emanazione della legge di riforma (17/2014), persegue anche con l'avvio delle reti di patologia.

La Conferenza Permanente Stato-Regioni in data 20-10-2015 ha approvato il documento “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, 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 assistenziali¹.

La regione Friuli Venezia Giulia, tramite la Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia” (di seguito nominata come DCS) ha dato mandato ad un gruppo di clinici della regione, che trattano i pazienti con le IBD, di realizzare un PA applicabile al contesto regionale, verificando eventuali specifiche e integrazioni necessarie al documento nazionale con lo scopo di offrire prestazioni appropriate e valide ai malati di IBD, e costruire una organizzazione più efficace ed efficiente per gli operatori sanitari. Si è deciso di procedere ad un aggiornamento esclusivamente regionale su alcuni argomenti: ciò è stato dettato dalle nuove acquisizioni scientifiche e/o comportamentali o da scelte precise del Gruppo di Lavoro laddove mancavano evidenze EBM, esplicitazioni da parte del documento nazionale o in presenza di specifiche (o limitate) risorse territoriali. Il documento è stato pertanto integrato anche con specifiche pediatriche ove esistano differenze diagnostico/assistenziali rilevanti rispetto all'adulto, di seguito nel testo tali specifiche sono state riportate in azzurro su sfondo grigio.

Ulteriori integrazioni al documento nazionale sono state inserite sia direttamente nello sviluppo dei contenuti sia in forma di allegato al presente documento che il Gruppo di Lavoro si impegna ad aggiornare nel tempo; il medico che prende in carico un paziente con MICI deve comunque ***seguire le linee guida e le consensus più aggiornate nell'ambito delle IBD e patologie associate***.

Un'ampia trattazione è stata dedicata al tema vaccinale, all'utilizzo dei farmaci immunosoppressori o biologici (le vaccinazioni nei pazienti con IBD in predico di utilizzare tali farmaci sono gratuite in FVG) e agli esami diagnostici utili per l'inquadramento clinico del paziente. La Regione per favorire la presa in carico e la gestione ambulatoriale dei pazienti nel corso del 2017 ha regolamentato l'utilizzo di “**day service**” quale modello organizzativo innovativo in grado di gestire in maniera coordinata un numero di prestazioni specialistiche codificate, appartenenti a branche diverse. Il gruppo di lavoro ha definito specifici “**day service**” che potrebbero, nel prossimo futuro, essere oggetto di delibera così come già fatto per il “pacchetto” del paziente pediatrico (allegato DGR 1570/2017).

Per garantire la diffusione e l'adozione del presente documento nelle strutture sanitarie regionali, dovranno essere avviate azioni e revisioni organizzative favorevoli la presa in carico delle persone affette da MICI quali ad esempio la creazione delle *IBD Unit*: unità funzionali trasversali con obiettivi di cura specifici tra cui: riduzione del ritardo diagnostico, attivazione di percorsi che facilitino l'accessibilità alle cure, il miglioramento della qualità della vita e dell'outcome clinico nei pazienti affetti da MICI.

¹ Per lettura del documento nazionale originale si rimanda al seguente link:
http://www.cittadinanzattiva.it/files/rapporti/salute/malattie_croniche_e_rare/rapporto-pdta-mici-2014.pdf

Acronimi ed abbreviazioni utilizzate nel testo

AA	Anni
Ab anti-TGt	Anticorpi anti-transglutaminasi tissutale
AMICI	Associazione Nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'intestino
CD	<i>Crohn disease</i> - morbo o malattia di Crohn
CRC	Cancro colo-rettale
DCS	Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
HGD	Displasia di alto grado
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IBD UNIT	Centro malattie infiammatorie croniche intestinali
IgA	Dosaggio delle IgA totali del siero
LGD	Displasia di basso grado
MC	Malattia o morbo di Crohn
MICI	Malattie infiammatorie croniche intestinali
MMG	Medico di medicina generale
PA	Percorso assistenziale
PCR	Proteina C reattiva
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PLS	Pediatra di libera scelta
PSC	Colangite sclerosante primitiva
RCU	Rettocolite ulcerosa
Tx	Terapia
UC	<i>Ulcerative colitis</i> - Rettocolite Ulcerosa
VES	Velocità di eritro-sedimentazione

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (dall'inglese *Inflammatory Bowel Disease*, IBD) sono patologie che interessano l'apparato gastrointestinale, ad andamento cronico-recidivante, con una storia naturale caratterizzata da alternanza di periodi di remissione e di riacutizzazione. Esse comprendono la Malattia di Crohn (CD), la Rettocolite Ulcerosa (UC) e la Colite non classificata (IBDU).

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD) sono patologie multifattoriali complesse, che si sviluppano in soggetti geneticamente predisposti, e sono caratterizzate dalla natura infiammatoria cronica del processo patologico e dalla recidiva dei sintomi.

I dati sull'incidenza delle MICI provengono prevalentemente da casistiche del Nord America e del Nord Europa e risentono di alcune difformità nei limiti di età considerati e nei criteri diagnostici adottati. Almeno un quarto (ma in alcune casistiche anche il 40-50%) di tutti i casi di MICI esordisce nel bambino e nell'adolescente. [Le MICI ad esordio pediatrico, rispetto alla malattia dell'adulto, presentano delle caratteristiche \(fenotipo più esteso, compromissione della crescita, maggiore aggressività di malattia e resistenza alla terapia\), che ne differenziano, almeno in parte, l'approccio assistenziale e terapeutico.](#)

L'incidenza globale della CD mostra un incremento negli anni e attualmente si attesta su circa 5/100.000 casi/anno, mentre quella della UC si mantiene stabile su circa 10/100.000 casi/anno.

Esistono differenze etniche, genetiche e geografiche nell'epidemiologia delle MICI. L'incidenza sembra aumentare nei Paesi industrializzati e questo suggerisce che i fattori ambientali siano cruciali nel determinare lo sviluppo della malattia. La distribuzione delle MICI per età ha un andamento bimodale con un picco nella seconda-terza decade e uno nella quinta-sesta decade di vita.

In Italia ci sono circa 200.000 pazienti affetti da queste malattie con una prevalenza nella nostra Regione di 324/100.000 abitanti (3.968 esenzioni "009" per una popolazione di 1.221.299 abitanti); il dato forse sottostima la numerosità complessiva, alcuni pazienti usufruiscono di altre esenzioni più complete rispetto a quelle previste per l'IBD e probabilmente non completano la registrazione presso le ASS/ASUI per la patologia specifica. La distribuzione dei casi tra le Aziende sanitarie regionali, non scomposti tra pazienti pediatrici ed adulti, è evidenziata nella Figura 1., mentre la Figura 2 mostra la prevalenza di pazienti affetti da MICI suddivisa per specifiche fasce di età.

Figura 1: prevalenza delle malattie infiammatorie croniche in Friuli Venezia Giulia.

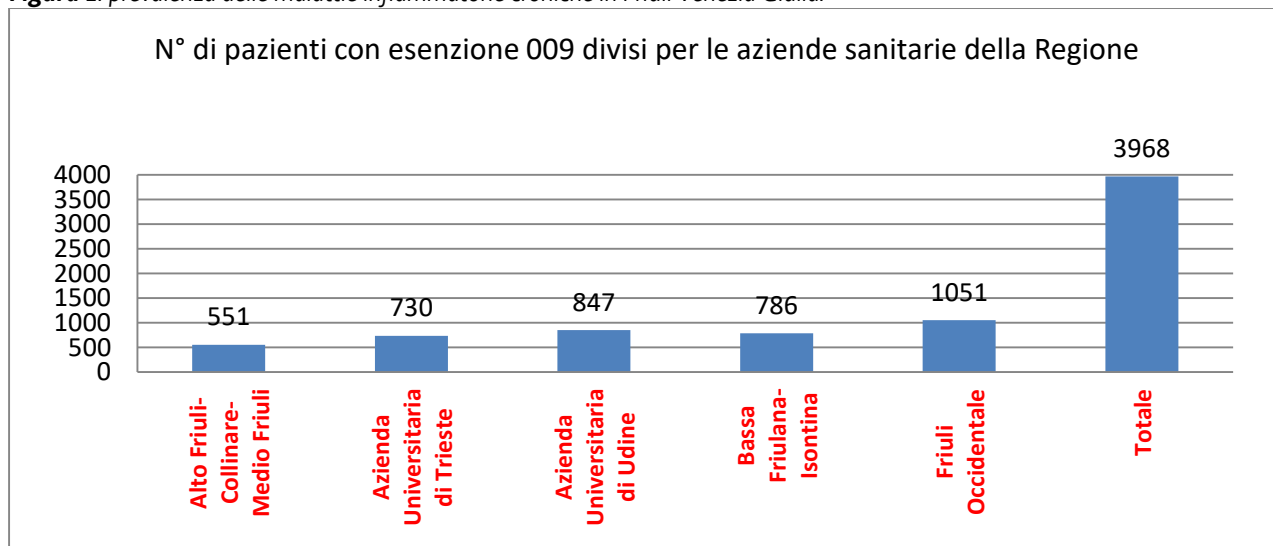
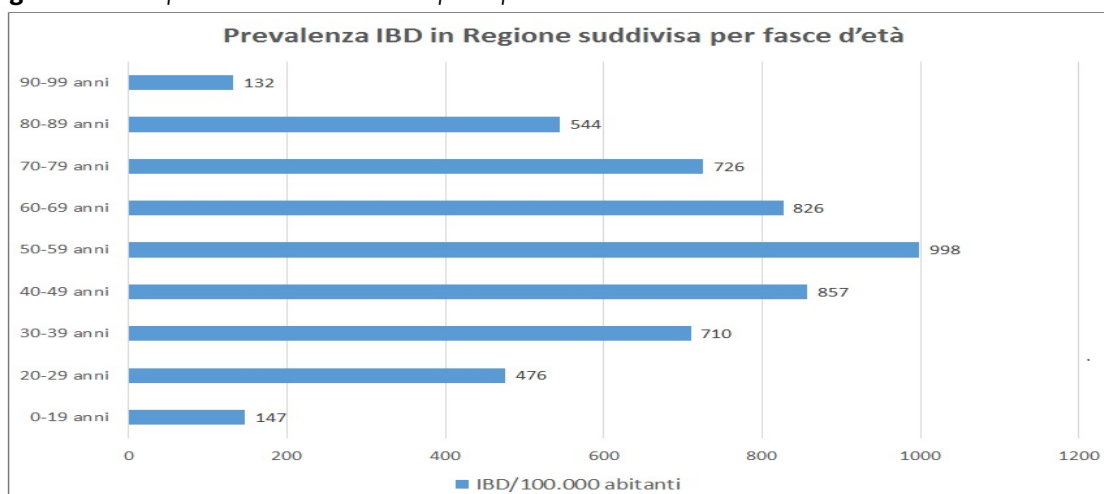


Figura 2: dato di prevalenza delle MICI scomposto per età in Friuli Venezia Giulia.



Le MICI rappresentano vere e proprie “malattie sociali”, di grande impatto economico il cui costo raggiunge valori rilevanti, con un ritardo diagnostico anche notevole, comportando alla fine 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), sui costi diretti sanitari e sui costi indiretti per la società.

I professionisti sanitari coinvolti nella redazione del PDTA ed i referenti dell'associazione “AMICI” si impegnano a collaborare per la creazione di un registro di patologia per le MICI nel paziente adulto (essendo già stata realizzata quella dell'età pediatrica).

SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La realizzazione di un Percorso Assistenziale (PA) per i pazienti affetti da MICI nasce dalla necessità di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, per la terapia e per l'assistenza, di uniformare i comportamenti dei professionisti che trattano il paziente, avvicinandoli alle raccomandazioni Nazionali ed internazionali (IG-IBD [*The Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Diseases*]; ECCO [*European Crohn's and Colitis Organization*], ecc.), qualificare i livelli di assistenza e trattamento, secondo criteri di appropriatezza ed efficacia; creare integrazione tra strutture/professionisti, mediante l'utilizzo di strumenti e linguaggi comuni e condivisi.

I contenuti del documento sono stati elaborati dal Gruppo di Lavoro “MICI” della regione FVG.

Dal punto di vista metodologico la progettazione e successiva elaborazione del documento ha richiesto l'avvio di specifiche attività, di seguito indicate.

- Analisi della letteratura di riferimento: Linee Guida (LG) nazionali e internazionali recenti e basate sulle evidenze, applicabili alla realtà italiana e regionale e specifici documenti (protocolli, PDTA sulle MICI: malattia di Crohn e colite ulcerosa).
- Elaborazione di un documento con caratteristiche di dinamicità e progressività che sia facilmente consultabile per tutti gli operatori.
- Confronto con le prassi operative in essere per identificare lo scostamento e gli eventuali ostacoli all'applicazione delle raccomandazioni.
- Adattamento del documento finale in riferimento alle realtà locali.
- Formale adozione del PDTA da parte della Direzione centrale salute, con diffusione del documento ai professionisti interessati e coinvolti ai vari livelli dell'organizzazione sanitaria regionale.

I contenuti del documento rappresentano le fasi del percorso assistenziale del paziente affetto da MICI, che vanno dalla comparsa dei sintomi (acuta o progressiva) alla diagnosi ed impostazione del trattamento, alla presa in carico nelle recidive o nelle manifestazioni extra-intestinali.

Tutto al fine di definire in modo chiaro e condiviso un percorso 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 una maggiore sostenibilità del Sistema Sanitario Regionale.

DESTINATARI

I contenuti del documento sono destinati a tutti i professionisti coinvolti nel percorso di diagnosi, trattamento e assistenza del paziente con malattia infiammatoria cronica intestinale operanti nei diversi setting assistenziali del Servizio Sanitario Regionale. Destinatari del documento inoltre, sono i cittadini e le Associazioni dei pazienti che rivestono un ruolo importante rispetto alla attività di informazione, facilitazione e orientamento delle persone affette da determinate patologie e dei loro familiari.

1. LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: CENNI CLINICI

1.1 Malattia di Crohn (CD)

I sintomi più comuni della malattia di Crohn (CD) all'esordio sono dolore addominale, diarrea cronica (di durata superiore le 4 settimane), perdita di peso, accompagnati talora da malessere generale, anemia, anoressia, febbricola. **In età pediatrica si può avere ritardo di crescita staturo ponderale (fino al 30%), 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 CD e sono presenti all'esordio nel 10% dei pazienti.

L'anamnesi, oltre all'analisi dettagliata dei sintomi, deve comprendere la valutazione di:

- insorgenza dei sintomi caratteristici delle MICI 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 o tumori del colon-retto, gastroenterite recente.

L'esame fisico deve comprendere:

- ricerca di manifestazioni extraintestinali di malattia a carico di cute, bocca, occhi, articolazioni;
- valutazione di pressione arteriosa, polso, temperatura, peso ed indice di massa corporea (BMI);
- esame obiettivo dell'addome: distensione o tensione, dolorabilità, presenza di masse;
- ispezione perianale, esplorazione rettale;
- **per i pazienti pediatrici: valutazione dei percentili di peso e altezza, BMI, valutazione stadio puberale e velocità di crescita.**

1.1.1 Test di laboratorio di 1° livello per CD

- emocromo completo (per la frequente anemia e trombocitosi);
- velocità di eritrosedimentazione (VES);
- proteina C reattiva (PCR);
- azotemia;
- creatininemia;
- transaminasi;
- sideremia;
- ferritinemia;
- calprotectina fecale.

È inoltre raccomandata anche l'effettuazione dei seguenti test:

- coproculture di base e/o allargate;
- esame parassitologico delle feci;
- ricerca della Yersinia enterocolitica;
- ricerca delle tossine A e B del Clostridium difficile nelle feci (per escludere una sovrapposizione di una diarrea infettiva);
- eventuali altri test fecali specifici (in caso di viaggio all'estero).

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

1.2 Colite Ulcerosa (UC)

La UC esordisce solitamente nella tarda adolescenza e nell'adulto giovane e le manifestazioni cliniche sono in rapporto alla estensione ed alla gravità della malattia.

Sintomi tipici della UC 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 UC sono:

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

Fattori protettivi per lo sviluppo di UC sono:

- il fumo di sigaretta attivo nell'adulto;
- appendicectomia (per appendicite acuta) in giovane età.

L'anamnesi oltre all'analisi dettagliata dei sintomi deve comprendere la raccolta di informazioni relativamente a:

- recenti viaggi a rischio;
- contatto con soggetti con infezioni intestinali;
- uso di farmaci (in particolare antibiotici e FANS);
- abitudine al fumo;
- storia familiare di MICI e tumori del retto-colon;
- pregressa appendicectomia.

L'esame obiettivo deve comprendere:

- la rilevazione di: pressione arteriosa, polso, temperatura corporea, peso e BMI;
- l'esame dell'addome, l'ispezione perianale, l'esplorazione rettale;
- l'ispezione orale e la ricerca di patologie a carico di occhi, cute, articolazioni;
- [per i pazienti pediatrici: valutazione dei percentili di peso e altezza, BMI, valutazione stadio puberale e velocità di crescita.](#)

1.2.1 Test di laboratorio di 1° livello per UC

- emocromo completo;
- velocità di eritrosedimentazione (VES);
- proteina C reattiva (PCR);
- azotemia;
- creatininemia;
- elettroliti;
- transaminasi;
- sideremia;
- ferritinemia;
- calprotectina fecale.

Per escludere una diarrea infettiva è raccomandata anche l'effettuazione dei seguenti test:

- coproculture di base e/o allargate;
- esame parassitologico delle feci;
- ricerca della Yersinia enterocolitica;
- ricerca delle tossine A e B del Clostridium difficile nelle feci;
- eventuali altri test fecali specifici in caso di viaggio all'estero.

La **malattia di Crohn** e la **rettocolite ulcerosa** sono malattie croniche e rientrano nel quadro delle patologie per cui è prevista l'esenzione dal pagamento del ticket (con codice di esenzione: **009.555; 009.556**) 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 Malattia Di Crohn** e **009.556 per la Colite Ulcerosa**.

Il riconoscimento a livello nazionale è stabilito dal Decreto del Ministero della Salute del 1° febbraio 1991 (art. 3), e l'aggiornamento dal successivo Decreto Ministeriale del 28 maggio 1999 n. 329. Non tutte le regioni adottano gli stessi criteri riguardo alla durata dell'esenzione, e al tipo di prestazioni esenti.

Con decreto pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 18/03/2017, i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza prevedono nuovi esami di laboratorio e strumentali esentati per patologia (v. [allegato 1](#))

1.3 La diagnosi delle MICI

La diagnosi di Colite Ulcerosa o di malattia di Crohn si basa sulla combinazione di dati clinici, laboratoristici, endoscopici, istologici e radiologici.

Spesso può verificarsi un ritardo nella diagnosi, in particolare nella malattia di Crohn, perché può esordire con una sintomatologia subdola (simile a quella della sindrome dell'intestino irritabile) comportando l'inesorabile 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 aspetto fondamentale della gestione di tali malattie.

Questo è ancora più vero per le MICI ad esordio in età pediatrica dove il ritardo di crescita può essere il solo sintomo di presentazione e, in caso di diagnosi ritardata non recuperabile totalmente, con statura finale inferiore al bersaglio genetico.

E' indispensabile che i professionisti sanitari utilizzino un linguaggio comune nella stadiazione della parte [clinica](#), [endoscopica](#), [istopatologica](#) e [radiologica](#) delle MICI nel paziente adulto e nel [paziente pediatrico](#), per ottenere la diagnosi con la massima oggettività possibile, al fine di condividere agevolmente tali dati tra i centri regionali ed eventualmente extra-regionali, sia all'esordio che durante il follow-up della malattia, uniformando nel contempo i comportamenti dei vari professionisti.

2. CENTRI MICI (o IBD-UNIT)

Per **IBD unit** si intende un'unità "virtuale" (formata da un insieme di strutture operative e singoli professionisti) ad azione "trasversale" che effettua prestazioni diagnostico-terapeutiche, garantisce un raccordo tra le strutture ospedaliere ed il territorio, assicura personale sanitario competente ed adeguata tecnologia, provvede al coordinamento delle consulenze specialistiche e del supporto ospedaliero mediante ricoveri (urgenti, ordinari programmati, in regime diurno) o mediante percorsi ambulatoriali. Una delle peculiarità delle *IBD unit* è la composizione dell'equipe di cura che deve rispondere a requisiti di multiprofessionalità e multidisciplinarietà, di seguito alcuni aspetti, professionali e organizzativi caratterizzanti.

Competenze da valorizzare all'interno dell'equipe

- Patologi dedicati alle IBD – professionisti con competenze ed expertise e creazione di "contatti e relazioni professionali" stabili, utili per la segnalazione e gestione dei pazienti (il coinvolgimento di vari professionisti in fasi e momenti diversi diviene fondamentale per la gestione del paziente: l'IBDologo segnalerà i casi "difficili" o complessi al Patologo "dedicato").
- Infermieri – professionisti con competenze specifiche non solo cliniche ma anche relazionali in grado di informare e orientare la persona ed i familiari e garantire un accompagnamento al percorso di diagnosi cura e monitoraggio
- Medici Radiologi – professionisti dedicati (valutazione curriculum formativo e professionale ed expertise specifica nelle IBD).

Azioni organizzative-operative

Devono essere avviate le azioni organizzative necessarie a favorire la comunicazione e l'integrazione tra professionisti, anche afferenti a strutture ospedaliere diverse, indispensabili per la gestione in "rete" ed assicurare la continuità clinico-assistenziale ai pazienti.

- Valutazione collegiale dei pazienti con quadri complessi di IBD e/o con displasia in IBD (messa a disposizione e utilizzo di tecnologie e modalità operative che favoriscano la relazione e la comunicazione tra i Patologi esperti dei vari centri es. telemedicina, consulenza per visione/lettura vetrini, ...).
- Refertazione omogenea delle lesioni istologiche elementari, definizione e applicazione, tra Patologi di una modalità comune di refertazione con obbligo di documentazione sistematica (sempre) nei referti, dell'ipotesi diagnostica o della diagnosi certa sul tipo di IBD.
- Attivazione di incontri di confronto tra tutti i Patologi non-dedicati da organizzare a livello regionale sulle IBD per la valutazione di varie problematiche (anche i "pitfalls in IBD").
- Rivalutazione delle immagini radiologiche (salvate nei PACS) tra centri diversi nei casi più difficili di IBD, anche tramite rete informatica.
- Definizione di protocolli comuni di indagine.
- Definizione di un numero di prenotazioni "fisse" per entero-RM o entero-TC o colon-TC o RM pelvica per i pazienti ricoverati o ambulatoriali affetti da MICI (1/settimana nelle AAS più piccole, 2 o 3/settimana nelle ASUI o nelle AAS più grandi, sostituibili con priorità interne o esterne nell'ambito non-MICI).
- Attivazione della possibilità di "migrazione dei pazienti" presso altre realtà sanitarie regionali in periodi di "criticità organizzativa" per per entero-RM o entero-TC o colon-TC o RM pelvica con priorità B e D presso una determinata struttura (operazione che verrà effettuata sempre da radiologi "dedicati" nell'ambito dell'applicazione del PTDA).
- Attivazione dell'obbligatorietà dell'effettuazione dell'orientamento dei campioni biotici (su film di acetato di cellulosa) per gli IBD-ologi e gli endoscopisti regionali (indispensabile per la prima serie di campioni biotici, alla prima diagnosi endoscopica, e quella successiva di controllo, la seconda, oltre che per la sorveglianza o nelle conferme dei casi di displasia).
- Refertazione endoscopica con gli score indicati nei PDTA, da raccomandare come dato obbligatorio, anche nei centri di endoscopia gestita dai colleghi chirurgi, al fine di una migliore definizione dell'aspetto macroscopico della patologia e del successivo dialogo mediante un "linguaggio comune" fra i vari centri regionali.
- Formalizzazione e facilitazione, in campo chirurgico, dell'integrazione "operativa" tra le équipes dei poli regionali che si occupano di IBD al fine di aumentare casistica ed esperienza.
- Individuazione di centri radiologici regionali idonei ad effettuare le indagini del caso (valutazione tipologia e caratteristiche delle attrezzature e tecnologie radiologiche utilizzate). Da definire percorsi tra centri e considerare la necessità di "spostare" i pazienti presso altre sedi in caso di eccessiva richiesta di prestazioni in loco o di urgenza "relativa" all'esecuzione non possibile in tempi brevi nella propria azienda sanitaria.

Formazione

Per favorire l'acquisizione ed il mantenimento di conoscenze e competenze specifiche per le diverse figure professionali coinvolte nel processo devono essere attivati percorsi di formazione ad hoc e percorsi di formazione continua rivolta a:

- Medici IBDologi e medici endoscopisti anche di estrazione chirurgica, con minor esperienza ma coinvolti nell'effettuazione degli esami - il gastroenterologo esperto in IBD si impegna a "*fare scuola*" in tale ambito;
- Infermieri che operano nei centri MICI, anche pediatrici, facenti parte della IBD Unit – attivazione di percorsi formativi ad hoc articolati in sessioni di didattica (lezioni frontali) e sessioni di addestramento sul campo (stage).

2.1 L'organizzazione Regionale

Da una rapida ricognizione sulle casistiche operatorie regionali, è stata rilevata una bassa numerosità di interventi chirurgici effettuati annualmente nei singoli centri della regione. Questo dato è in linea con l'incidenza e la prevalenza di pazienti IBD presenti in Regione. Avendo rilevato che negli Ospedali Hub viene effettuato un numero maggiore di interventi, dal punto di vista strategico, risulta opportuno mantenere l'expertise in questi ultimi piuttosto che puntare alla concentrazione della casistica per ogni singola struttura. Le strutture operative di riferimento regionali sono: Clinica Chirurgica per l'ASUI di Udine, Chirurgia generale per l'ASUI di Trieste e Chirurgia dell'Ospedale di Pordenone per l'AAS5; questo per garantire un miglior servizio all'utenza, presentando il singolo centro IBD nella sua completezza, e per poter trattare tempestivamente e in modo appropriato i pazienti in condizioni cliniche urgenti (più frequenti nei casi complessi di IBD, ma anche all'esordio).

Al fine di soddisfare il prerequisito di una adeguata numerosità della casistica chirurgica per singolo centro IBD, è stata condivisa e accettata l'ipotesi di creare équipes trasversali tra i 3 centri principali regionali al fine di omogeneizzare il tipo di trattamento, aumentare l'esperienza e la casistica personale dei 3 professionisti attualmente coinvolti, che diventerebbe a quel punto cumulativa, e sufficiente ad ottenere una casistica adeguata da pubblicizzare nei Centri MICI e sui media (anche al fine di ridurre al massimo la migrazione fuori regione per indicazioni chirurgiche).

Dal punto di vista organizzativo una ipotesi per la realizzazione di questo progetto potrebbe avvenire favorendo la copresenza di altri chirurghi presso il Centro "hub" (con istituto della "missione" o, solo occasionalmente quando questo non fosse possibile, con l'utilizzo di piattaforme digitali). Inoltre si renderà necessaria l'istituzione di un database comune con la registrazione dei tipi di intervento effettuato in relazione alle diverse patologie distrettuali, riportando l'outcome clinico, incluse le complicanze, del periodo post-operatorio (30 giorni) e quello a più lungo termine (questo probabilmente potrebbe essere inserito in un database più esteso previsto per il PDTA o nel registro regionale di patologia).

Infine a cura dei tre Chirurghi sarà l'organizzazione di incontri con gli altri loro colleghi del FVG al fine di standardizzare le modalità di intervento da effettuare solo in caso di urgenza indifferibile per complicanze severe (megacolon tossico, perforazione acuta, emorragia severa inarrestabile, ...), allo scopo di non inficiare i futuri trattamenti medico-chirurgici che in seguito verranno eseguiti nelle sedi hub.

Di seguito, a titolo orientativo, sono indicate le strutture che in Regione rispondono in linea di massima ai criteri forniti dal documento nazionale e che fanno riferimento prevalentemente agli standard di qualità che devono possedere i Centri che trattano queste patologie. Sono stati così identificati i **CENTRI MICI (o IBD UNIT) di primo e secondo livello** (che fanno parte della rete di strutture articolate in centri periferici e regionali) e quelli **nazionali**. Tutti i Centri devono interagire dinamicamente per la presa in carico del paziente nelle varie fasi della malattia.

2.1.1 IBD UNIT per la cura delle MICI nell'età adulta

CENTRI MICI PERIFERICI

- ✦ CENTRO MICI Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 3 "Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli"
 - Ospedale di San Daniele del Friuli
 - Ospedale di Tolmezzo
- ✦ CENTRO MICI Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 "Bassa Friulana-Isontina"
 - Ospedale di Gorizia
 - Ospedale di Palmanova

CENTRI MICI REGIONALI

- ✦ CENTRO MICI Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
 - [Presidio Ospedaliero Universitario S. Maria della Misericordia di Udine](#)
- ✦ CENTRO MICI Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
 - [Ospedale di Cattinara di Trieste](#)
- ✦ CENTRO MICI Azienda per Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale"
 - [Ospedale S. Maria degli Angeli di Pordenone](#)

2.1.2 IBD UNIT per la cura delle MICI nell'età pediatrica

CENTRI MICI PEDIATRICI NAZIONALI

- ✦ CENTRO MICI [IRCCS Burlo Garofolo di Trieste](#)

CENTRI MICI PEDIATRICI REGIONALI

- ✦ CENTRO MICI Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
 - [Clinica Pediatrica Ospedale S. Maria della Misericordia di Udine](#)
- ✦ CENTRO MICI Azienda per Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale"
 - [Pediatria Ospedale S. Maria degli Angeli di Pordenone](#)

Nei **centri periferici** l'organizzazione è tale da garantire il percorso di base fondamentale per la gestione delle patologie, garantendo professionalità ed expertise per l'effettuazione delle seguenti prestazioni:

- visita specialistica
- test di laboratorio di 1° livello
- procedure endoscopiche
- prestazioni radiologiche di riferimento per le entero-RMN, entero-TC ed ecografiche delle anse intestinali.
- prestazioni anatomo-patologiche
- visite specialistiche: es. reumatologiche, dermatologiche, oculistiche, etc...
- accesso diretto ai DEA, ai reparti di Medicina e/o di Chirurgia nelle presentazioni cliniche acute di malattia
- in alcuni centri: l'infermiere "dedicato" che fa *counselling* ai pazienti e coordina l'attività
- in alcuni centri: il dietologo.

Nei **centri regionali** oltre a quanto garantito dai centri periferici ci sono laboratori che effettuano test di laboratorio di 2° livello (ad esempio in regione è stato individuato il Centro Servizi e laboratori dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Udine per il dosaggio degli anticorpi anti farmaci biologici e la concentrazione sierica dei farmaci biologici), sono presenti inoltre équipes chirurgiche che lavorano in sinergia tra le diverse sedi, si effettua attività di ricerca e di sperimentazione farmacologica.

Presso il Presidio Ospedaliero Universitario "Santa Maria della Misericordia" dell'ASUI di Udine c'è anche una dotazione di posti letto di degenza di Gastroenterologia per i pazienti adulti (affiancati al Day-Hospital). Recentemente è stata deliberata anche la creazione di posti letto di gastroenterologia anche presso l'Ospedale "Santa Maria degli Angeli" di Pordenone.

L'unico **centro pediatrico nazionale** (IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste), oltre alle attività garantite dai precedenti, effettua anche attività di ricerca con pubblicazioni scientifiche. Inoltre, i casi dai Centri periferici afferiscono al Centro Nazionale sia per la condivisione dei casi più complessi sia per l'inserimento di tutti i casi nel registro nazionale delle MICI della SIGENP (Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica).

3. IL PERCORSO CLINICO-ASSISTENZIALE NELLE MICI

Sulla base delle Linee guida nazionali ed internazionali e della letteratura di riferimento, con la collaborazione di "Cittadinanza attiva" e dell'Associazione Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali – AMICI, è stato pubblicato un documento Cittadinanza attiva e l'associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, hanno pubblicato un documento di riferimento nazionale che riporta la pianificazione e la sequenza logica e cronologica di tutti gli interventi diagnostici e terapeutici necessari per garantire la presa in carico assistenziale del paziente con sospetto e/o diagnosi di MICI.

L'obiettivo è stato 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.

3.1 Gestione del sospetto clinico di MICI nelle cure primarie (MMG e PLS)

Il percorso assistenziale di riferimento in caso di paziente con sospetto clinico di MICI nelle cure primarie (medici di medicina generale e [pediatri di libera scelta](#)) è schematizzato graficamente nelle *flow-charts* di seguito rappresentate, una per il paziente adulto e una per il paziente pediatrico.

Le *flow-charts* comprendono:

- ✓ Inquadramento del problema clinico
- ✓ Impostazione delle indagini di 1° livello
- ✓ Invio al centro specialistico di riferimento
- ✓ Coordinamento con lo specialista gastroenterologo per la gestione della transizione, di terapia, di follow-up e delle complicanze della malattia (inclusa la sorveglianza della displasia epiteliale colica)
- ✓ Monitoraggio della compliance alla terapia specifica
- ✓ Gestione delle comorbidità
- ✓ Coordinamento e monitoraggio delle terapie concomitanti
- ✓ Sensibilizzazione alla patologia con riferimento alla familiarità
- ✓ Collaborazione per studi epidemiologici e registro MICI.

3.2 Le MICI pediatriche ad esordio precoce e molto precoce (EARLY-ONSET and VERY EARLY-ONSET IBD)

Vengono definite *Early-onset* IBD (EO-IBD) le malattie infiammatorie croniche intestinali ad esordio inferiore ai 6 anni d'età. Comprese in questa categoria ritroviamo anche le *Very Early-onset* IBD (VEO-IBD) con esordio prima dei 2 anni di vita.

Interessano circa il 5-10% degli esordi di MICI in età pediatrica, e la loro incidenza pare essere in aumento raggiungendo in alcune casistiche una stima nell'ultima decade di 4,3 casi/100.000 bambini.

Sono malattie gravi e estese, più spesso a localizzazione esclusivamente colica e di conseguenza spesso classificate come IBD-U (MICI non altrimenti classificabili) con caratteristiche che le rendono non sicuramente differenziabili in malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa.

Sono di difficile trattamento, spesso resistenti alla terapia, con frequente necessità di precoce intervento di colectomia o posizionamento di stomia e con mortalità elevata (fino al 10%).

Nelle VEO-IBD (esordio sotto i 2 anni) la malattia intestinale può rappresentare l'espressione di una malattia genetica, a volte monogenica, spesso dovute a un difetto immunologico, riscontrabile fino al 30% dei casi.

In alcuni casi queste malattie sono curabili con un trapianto di midollo e la tempestività diagnostica gioca un ruolo fondamentale nella prognosi.

Un'immunodeficienza andrà sospettata e ricercata in presenza di:

- storia familiare di immunodeficienza
- presenza di consanguineità o di un altro caso ad esordio *very early-onset* di IBD
- prevalenza di maschi affetti nella stessa famiglia.
- MICI severa, refrattaria alla terapia convenzionale, soprattutto se con localizzazione perianale (ascessi/fistole)

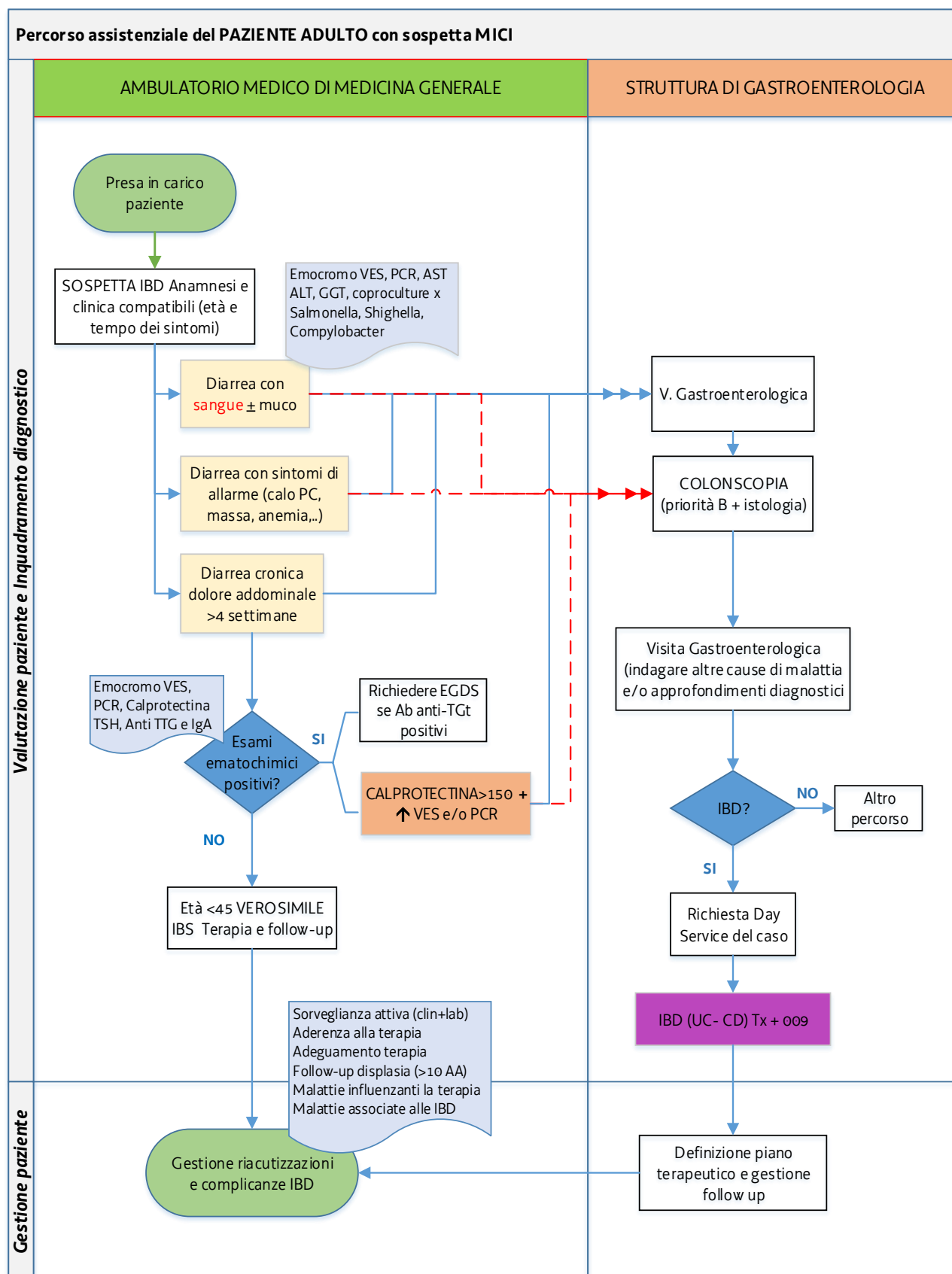
- presenza di storia di infezioni (soprattutto polmonari o cutanee) in assenza di trattamento immunosoppressivo
- neutropenia, linfopenia, trombocitopenia o difetto di IgG sieriche in assenza di terapia immunosoppressiva
- presenza di distrofia della cute, degli annessi cutanei o alterazioni dei capelli
- quadro di sindrome emofagocitica EBV o CMV-indotta o senza causa definibile
- associazione con malattie autoimmuni extraintestinali
- comparsa precoce di tumori (linfomi non *Hodgkin*, tumori cutanei, amartomi, tumori della tiroide, ...)
- atipicità dei reperti endoscopici o istologici: apoptosi epiteliale molto spiccata, assenza di centri germinativi.

Per questi motivi i rari casi di esordio precoce di MICI andranno sempre indirizzate verso Centri con esperienza multidisciplinare (pediatra, gastroenterologo, immunologico, genetista, emat oncologo, centro trapianti di midollo) dove sia possibile in tempi brevi eseguire accertamenti in grado di indagare una immunodeficienza o una malattia monogenica.

In regione FVG il centro di riferimento per tali patologie è stato identificato nel Centro MICI Nazionale dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste.

Il 25 % delle IBD ha un esordio in età pediatrica con picco in età adolescenziale; negli ultimi anni si è assistito ad un aumento di incidenza delle IBD in tale fascia di età, soprattutto per quanto riguarda il Morbo di Crohn (CD). L'aumento della coorte di pazienti con IBD in adolescenza rende necessario l'attuazione di un programma di [transizione condiviso tra pediatri e gastroenterologi dell'adulto](#).

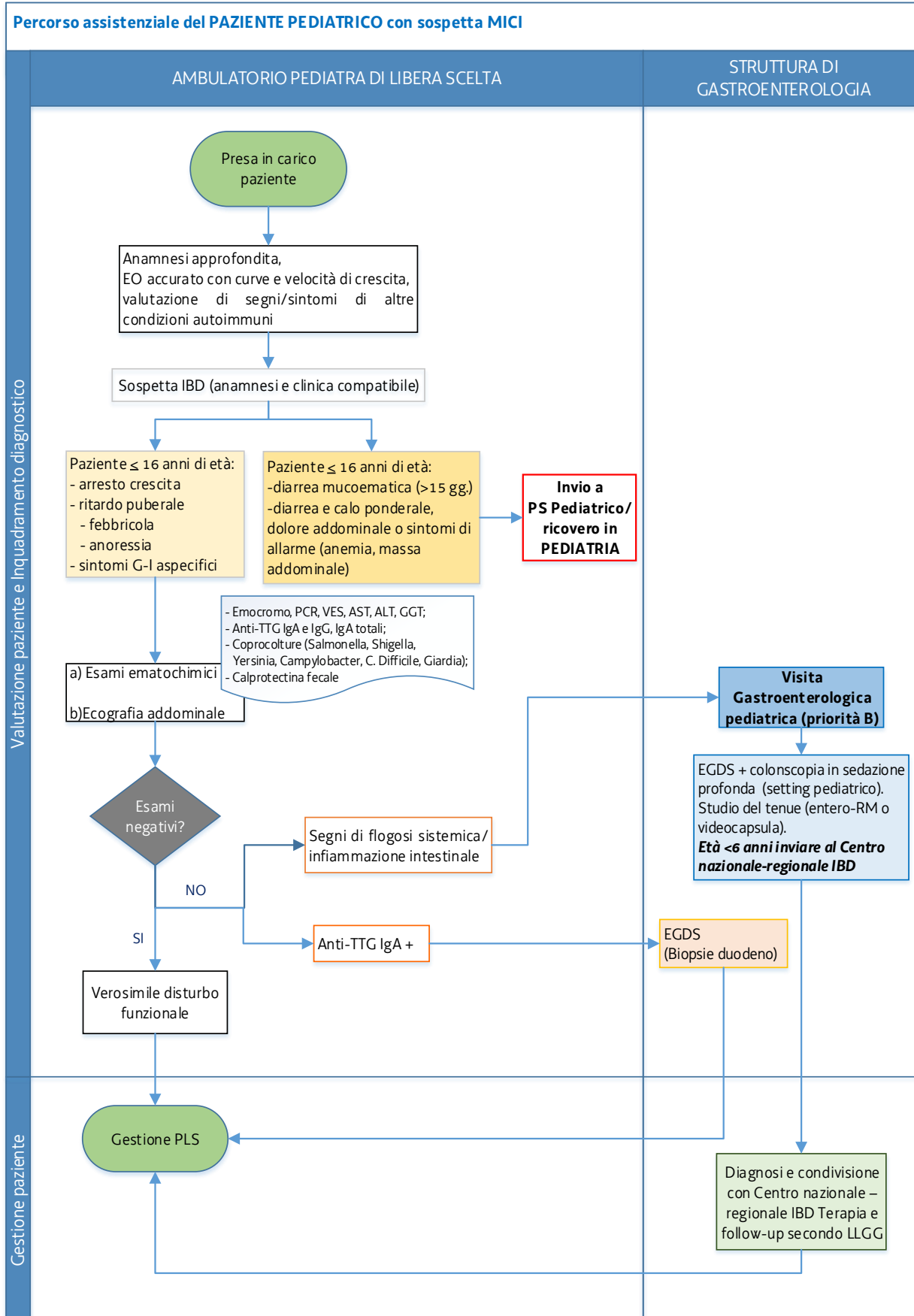
3.3 Flow-chart (1)



Legenda: —→ le due frecce indicano i due diversi percorsi che il MMG, dopo valutazione del paziente e in base alla complessità del quadro clinico, può attivare: consulenza specialistica oppure esame endoscopico del caso.

---→

3.4 Flow-chart (2)



3.5 Inquadramento diagnostico del paziente con MICI o in caso di sospetto quadro clinico urgente (matrice attività e responsabilità)

ATTIVITÀ	RESPONSABILITÀ	STRUMENTI	TEMPI
- Presenza in carico del paziente, valutazione clinica del paziente e inquadramento in sospetta diagnosi di IBD con indagini di primo livello, diagnosi differenziale tra CD e UC. - Inviare il paziente a visita gastroenterologica, (se pazienti giovani con sintomi suggestivi di CD o UC moderati o lievi). - Inviare i pazienti affetti da IBD già nota, con recidiva di sintomi moderati o lievi, a visita gastroenterologica o internistica di controllo nella successiva riacutizzazione moderata). . - Richiedere il ricovero immediato per pazienti con esordio grave di malattia (più di 6 evacuazioni/die con sangue) e almeno un sintomo/segno di interessamento sistemico (FC > 90 bpm, temperatura > 37,8 °C, Hb < 10.5 gr%, VES > 30, PCR > 30, sec. i criteri di Truelove e Witts). - Invio diretto (o accesso diretto del paziente) ai dipartimenti di urgenza in caso di presentazioni cliniche acute di malattia all'esordio o complicanze insorgenti durante il decorso della malattia (sub-occlusione, occlusione, perforazione, addome acuto, emorragia severa, ecc.).	MMG/PLS	Anamnesi e Esame fisico Impegnative per esami di laboratorio di 1° livello per UC o di 1° livello per CD (v. nomenclatore) Pazienti pediatrici: centili di peso e altezza, velocità di crescita Impegnativa per prima visita gastroenterologica o internistica (alla prima diagnosi di MICI di grado moderato o lieve) Consulenze con priorità B (per riacutizzazione moderata di IBD nota) OPPURE priorità D (per riacutizzazione lieve di IBD nota, non responsiva a iniziale terapia domiciliare). Impegnativa per accesso al Pronto Soccorso o DEA o accesso diretto da parte del paziente + eventuale contatto telefonico con la struttura ospedaliera di riferimento oppure Impegnativa per ricovero urgente	All'accoglimento in ambulatorio Priorità B: "breve" entro 10 giorni oppure D: "differita" entro 30 giorni Immediati, urgenza
- Accogliere il paziente in reparto ospedaliero (casi urgenti) e procedere all'assessment clinico-assistenziale e alla pianificazione degli interventi/prestazioni diagnostiche necessarie per: tempestiva diagnosi; - Immediata ed appropriata impostazione piano terapeutico (terapie farmacologiche e non);	Specialista (centro periferico o regionale) e Team assistenziale (medico, infermiere, psicologo, dietista, ...)	Documentazione clinica integrata e sistemi informatici in uso (G2- ADT,...). Consulenze interne	All'accoglimento e durante tutta la degenza

• Valutare la presenza di condizioni particolari che possono influire sul trattamento terapeutico che dovrà essere impostato: - prevenzione delle infezioni (allegato 4); - vaccinazioni raccomandate (allegato 5) e valutazione rischio TBC (allegato 6). • Pianificare le prestazioni clinico-diagnostiche-assistenziali ritenute necessarie, ad esempio: - indagini endoscopiche (allegato 2) - esami pre-screening per utilizzo farmaci immunosoppressori e biologici (allegato 3); - dosaggio sierico farmaci biologici e loro anticorpi (allegato 9) • Coinvolgimento di altri professionisti per competenza specifica sul caso clinico (chirurgo, radiologo, anatomo-patologo, reumatologo, oculista, dermatologo, ostetrico-ginecologo, altri), per valutazione congiunta del paziente e inquadramento diagnostico. • Valutare (allegato 7) ed impostare la tipologia di trattamento terapeutico più adeguato: farmacologico (allegato 11) e/o chirurgico (allegato 12 e allegato 13) e dietetico. • Monitorare e documentare i dati clinici del paziente. • Programmare la dimissione del paziente alla stabilizzazione del quadro clinico (qualora ricoverato). • Attivare il percorso “dimissioni protette” se bisogni assistenziali ancora “aperti” alla dimissione e inviare specifica documentazione al Distretto di riferimento territoriale del paziente. • Dimettere il paziente e inviarlo al MMG/PLS con indicazioni delle modalità e dei tempi di monitoraggio e follow-up. • Fornire al MMG uno schema di trattamento iniziale per le recidive MICI lievi/moderate (allegato 8)	Specialista (Centro periferico o regionale) Team assistenziale (medico, infermiere, psicologo, dietista, ...) Specialista (Centro periferico o regionale)	Compilazione richiesta dosaggio farmaci biologici e anticorpi (allegato 10) Attivazione e compilazione richiesta di consulenza Lettera di dimissione Documentazione prevista per continuità assistenziale	Al momento della dimissione 24 ore dallo accoglimento e 72 ore prima della data della dimissione)
• Presa in carico del paziente alla dimissione e gestione in integrazione e collaborazione, se necessaria con gli specialisti di riferimento • Coordinamento con lo specialista gastroenterologo per la gestione della transizione, di terapia, follow-up e complicanze della malattia (anche la sorveglianza della displasia epiteliale colica) (all. 14). • Monitoraggio della compliance alla terapia specifica • Gestione delle comorbidità • Coordinamento e monitoraggio delle terapie concomitanti • Sensibilizzazione alla patologia con riferimento alla familiarità • Collaborazione per studi epidemiologici e registro MICI.	MMG/PLS		Dopo la dimissione alla prima diagnosi o dopo le recidive

3.6 Presa in carico e gestione ambulatoriale dei pazienti con MICI riacutizzata o con sospetto quadro clinico NON urgente (matrice attività e responsabilità)

Quando il paziente viene preso in carico dallo specialista: per la valutazione clinica o nelle riacutizzazioni della MICI o per l'esecuzione dell'endoscopia di monitoraggio o di sorveglianza, sarà lo specialista gastroenterologo o l'internista che, nel caso di diagnosi di MICI, prenderà in cura il paziente sia per quanto riguarda la terapia che le visite di controllo.

ATTIVITÀ	RESPONSABILITÀ	STRUMENTI	TEMPI
• Presa in carico del paziente (inviato dal MMG/PLS) e valutazione • Pianificare le prestazioni clinico-diagnostiche-assistenziali ritenute necessarie, incluse le indagini endoscopiche (allegato 2). • Illustrare al paziente e discutere con lui, il percorso/accertamento necessario alla gestione della sua malattia e le opzioni terapeutiche, inclusi i rischi ed i benefici. • Richiedere indagini/prestazioni necessarie per inquadramento diagnostico: - esami pre-screening per utilizzo farmaci immunosoppressori e biologici (allegato 3); - dosaggio sierico farmaci biologici e loro anticorpi (allegato 9) • Valutare la presenza di condizioni particolari che possono influire sul trattamento terapeutico che dovrà essere impostato: - prevenzione delle infezioni (allegato 4); - vaccinazioni raccomandate (allegato 5) e valutazione rischio TBC (allegato 6). • Coinvolgimento di altri professionisti per competenza specifica sul caso clinico (chirurgo, radiologo, anatomo-patologo, reumatologo, oculista, dermatologo, ostetrico-ginecologo, altri), per valutazione congiunta del paziente e inquadramento diagnostico. • Valutare (allegato 7) ed impostare la tipologia di trattamento terapeutico più adeguato: farmacologico (allegato 11) e/o chirurgico (allegato 12 e allegato 13) e dietetico • Monitorare e documentare i dati clinici • Effettuare/prescrivere visite di controllo ed endoscopie di controllo. • Prescrivere eventuali altri esami/visite necessarie per la cura della malattia. • Somministrare la terapia infusionale (farmaci biologici).	Specialista Infermiere	Prescrizione ricetta per esami specifici fino ad inquadramento diagnostico Pazienti pediatrici: valutazione crescita (percentili) e pubertà Monitoraggio laboratoristico Attività di counselling Impegnativa per prestazioni diagnostiche del caso Compilazione richiesta dosaggio farmaci biologici e anticorpi (allegato 10) Attivazione consulenza Collaborazione con altri specialisti coinvolti nella gestione della patologia	A partire dal momento della presa in carico presso l'ambulatorio MICI

BIBLIOGRAFIA GENERALE

- ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD)
link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>
- ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Ulcerative Colitis (UC)
link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>
- Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012 (6) 10; 965-990
- Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012 (6) 10; 991-1030
- Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situation. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012 (7) 1; 1-33
- Update 2014: Advances to Optimize 6-mercaptopurine and Azathioprine to Reduce Toxicity and Improve Efficacy in the Management of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2015 (21) 445-452
- Perioperative Corticosteroid Management for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 (21) 221-228
- Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* 2014 (63) 1607-1616
- Minimally invasive approaches for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (46) 6756-6763
- Systematic review: monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut* 2014 (63) 12; 1843-1853
- Development of Drugs to Target Interactions Between Leukocytes and Endothelial Cells and Treatment Algorithms for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2014 (147) 981-989
- Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013 (7) 556-585
- N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013 (7) 744-764
- European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013 (7) 827-851
- Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 43S (2011) S293-S303
- European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013 (7) 982-1018
- The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015 (81) 5; 1001-1121
- Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2012 (55) 3; 340-361
- Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 (8) 1-4
- Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 (8) 1179-1207
- Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 (8) 443-468

- MDR Tuberculosis - Critical Steps for Prevention and Control. *N Engl J Med* 2010 (363) 1050-1058
- Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2015 (372) 2127-2135
- A Practical Guide to Vaccinating the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Am J Gastroenterol* 2010 (105) 1231–1238
- European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015 (1) 4–25
- European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015; 945–965
- The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015 (1); 107–124
- Magnetic resonance enterography in pregnant women with Crohn's disease: case series and literature review. *BMC Gastroenterology* 2014, 14:146-154
- Maternal and foetal adverse events with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 (40) 1035–1043
- Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 (40) 991–1008
- European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015; 211–222
- Association Between Tumor Necrosis Factor- α Antagonists and Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2014 (311) 23; 2406-2424
- The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 239–254
- IBD and arthropathies: a practical approach to its diagnosis and management. *Gut* 2011 (60) 1426-1435
- 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016: 1–23
- 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 1–15
- Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology* 2016; 16:47
- Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterology* 2016 (16)126-132
- Patients with longstanding ulcerative colitis in remission do not have more irritable bowel syndrome-like symptoms than controls. *BMC Gastroenterology* (2016) 16:139
- ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110; 646–659
- Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013 (19) 42; 7327-734
- Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. *Gut and Liver* 2015 (9) 1; 18-27
- A Systematic Review of the Measurement of Endoscopic Healing in Ulcerative Colitis Clinical Trials: Recommendations and Implications for Future Research. *Inflamm Bowel Dis* 2014 (20) 1465–1471
- Linking Immunity, Epigenetics, and Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014 (20) 1638–1654
- Drug Therapies for Ulcerative Proctitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014 (20) 2157–2178
- Surgical Management of Ulcerative Colitis in the Era of Biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2015 (21) 208–220

- Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 1-11
- Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *WJG* 2014; 20 (5) 1147-1154
- Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut* 2002 (51)152-154
- Histologic Features Predicting Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Inflamm Bowel Dis* 2015 (21) 468-475
- Therapy of Metronidazole With Azathioprine to Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 2008 (135) 1123-1129
- Controlled Trial of Metronidazole Treatment for Prevention of Crohn's Recurrence After Ileal Resection. *Gastroenterology* 1995 (108) 1617-1621
- Efficacy of early immunomodulator therapy on the outcomes of Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2014 (14) 85-90
- Response to Biologic Therapy in Crohn's Disease Is Improved with Early Treatment: An Analysis of Health Claims Data. *Inflamm Bowel Dis* 2012 (18) 2225-2231
- Future directions in inflammatory bowel disease management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 (8) 726-734
- The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive and Liver Disease* 2011 (43) 1-20
- Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: A gastroenterology expert group consensus. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012 (6) 248-258
- The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011 (106) 214-223
- Predictors of response to infliximab in paediatric perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 (40) 917-929
- Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterology* 2015 (15) 178-184
- Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2013 (369) 754-762
- Cost-effectiveness of biological agents used in ulcerative colitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2013 (27) 949-960
- Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 (38) 1002-1024
- Spondyloarthropathies. *Best Practice Research Clinical Rheumatology* 2012 (26) 135-145
- Advanced Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Guide for the Primary Care Physician. *J Am Board Fam Med* 2014 (27) 411-420
- American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology* 2017; 152:271-275
- Cytomegalovirus in Ulcerative Colitis: Bystander or Leading Actor. *Clin Res Infect Dis* 2017 (4)1: 1046-152
- Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disord. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017, 649-670
- Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017, 1-24
- ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646-659
- European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015 (9) 1: 4-25-

- ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018 (12)1: 1–16
- The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016, 239–254
- European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015 (9) 11: 945–965
- Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis* 2017 (49) 4; 338–358
- Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017 (49) 604–617

- Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135(4)1106-1113
- Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135(4)1114-1122
- Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(7)581-589
- Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(6)953-961
- Disease Phenotype at diagnosis in Pediatric Crohn's disease: 5 years analyses of the EUKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2) 378-385
- ESPGHAN Revised Porto Criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6)795-806
- Consensus guidelines of ECCO-ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's and Colitis* 2014 (8) 1179-1207
- Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(3) 340-361
- Consensus for Managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD working group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011 (106) 574-588
- Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis-lesson from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J Crohn's and Colitis* 2014 (8) 1-4
- Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD; ESPGHAN IBD Porto group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(6)830-837
- Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the Porto pediatric IBD group. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(2) 291-299
- The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147(5):990-107
- Nonclassic inflammatory bowel disease in young infants: immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome and other disorders. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(1) 139-160

ALLEGATO 1

I L.E.A. NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

I Livelli Essenziali di Assistenza sanitaria (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a garantire a tutti i cittadini, gratuitamente o in compartecipazione, grazie alle risorse raccolte attraverso il sistema fiscale.

La loro introduzione è stata stabilita dal decreto legislativo 229/99 ("riforma Bindi" o "riforma ter"), ma sono entrati in vigore il 23 febbraio 2002 dopo la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale (supplemento ordinario n. 14 del 23 gennaio 2002) dello specifico accordo Stato-Regioni del 22 novembre 2001.

Le prestazioni garantite secondo i livelli essenziali di assistenza fanno capo a tre grandi Aree:

- l'assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro, che comprende tutte le attività di prevenzione rivolte alle collettività ed ai singoli (tutela dagli effetti dell'inquinamento, dai rischi infortunistici negli ambienti di lavoro, sanità veterinaria, tutela degli alimenti, profilassi delle malattie infettive, vaccinazioni e programmi di diagnosi precoce, medicina legale);
- l'assistenza distrettuale, vale a dire le attività e i servizi sanitari e sociosanitari diffusi capillarmente sul territorio, dalla medicina di base all'assistenza farmaceutica, dalla specialistica e diagnostica ambulatoriale alla fornitura di protesi ai disabili, dai servizi domiciliari agli anziani e ai malati gravi ai servizi territoriali consultoriali (consultori familiari, SERT, servizi per la salute mentale, servizi di riabilitazione per i disabili, ecc.), alle strutture semiresidenziali e residenziali (residenze per gli anziani e i disabili, centri diurni, case famiglia e comunità terapeutiche);
- l'assistenza ospedaliera, in pronto soccorso, in ricovero ordinario, in *day hospital* e *day surgery*, in strutture per la lungodegenza e la riabilitazione, e così via.

A partire dal 2004 opera presso il Ministero della Salute la Commissione nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza, istituita con Decreto del 25 febbraio 2004, ed è composta da 14 esperti, di cui 7 designati dalle Regioni ed 1 dal Ministro dell'economia e delle finanze. Il nuovo Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2006-2008 ribadiva, tra l'altro, che "la prima linea di azione riguarda la prosecuzione del processo di attuazione dei Livelli Essenziali di Assistenza, anche attraverso un perfezionamento della relativa disciplina, volto a precisare il rapporto dialettico tra la uniforme garanzia dei servizi e delle prestazioni assicurate a tutti i cittadini e la variabilità applicativa regionale".

In questo quadro - aggiunge il PSN - alcune criticità in materia di Livelli Essenziali di Assistenza impongono, nel triennio, alcuni interventi tra i quali quelli di:

- "definire e specificare, per quanto possibile, le prestazioni erogabili, in particolare nelle aree dell'assistenza territoriale domiciliare, ambulatoriale, residenziale e semiresidenziale; un contributo fondamentale per il perseguimento di questo obiettivo potrebbe venire dalla contestuale definizione dei livelli essenziali di assistenza sociale";
- "aggiornare le liste delle prestazioni già definite, inserendovi le prestazioni innovative sviluppate nel corso degli ultimi anni, delle quali sia stata dimostrata l'efficacia clinica e/o l'economicità";
- "definire le condizioni di erogabilità delle prestazioni che, più frequentemente, sono oggetto di eccessiva variabilità e inappropriata prescrizione".

Tutto questo va deciso con un accordo tra Stato e Regioni, come impone la sentenza della Corte Costituzionale n.134/2006.

Il "Nuovo Patto sulla Salute per gli anni 2014-2016" è stato sancito il 10 luglio 2014 dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano concernente il tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano (riunione del 6 settembre 2016).

• CODIFICHE E PRESTAZIONI SPECIFICHE PER IBD IN BASE AI NUOVI LEA – NOMENCLATORE

Di seguito sono riportate le codifiche e le prestazioni previste per Colite Ulcerosa e Malattia di Crohn così come previste all'allegato 8 (Elenco malattie e condizioni croniche e invalidanti - Pacchetti prestazionali nuovo Nomenclatore) del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015) (GU Serie Generale n.65 del 18-03-2017 - Suppl. Ordinario n. 15).

Codice esenzione: 009.555; .556:

- 009.555 MALATTIA DI CROHN
- 009.556 COLITE ULCEROSA

Nella tabella seguente sono riportate le codifiche e le prestazioni riferite alle IBD così come riportate nel documento ministeriale, sono **evidenziate in rosso** le **prestazioni ritenute essenziali** dai gastroenterologi

CODICE	PRESTAZIONE	NOTE
897	VISITA DI CONTROLLO	Necessaria al monitoraggio della malattia, delle complicanze più frequenti ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti (NOTA: il prescrittore identifica la tipologia di visita richiesta ed il relativo codice tra quelli presenti nel nomenclatore della specialistica)
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)	
90.06.1	ALFA 1 GLICOPROTEINA ACIDA	
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)	
90.10.5	BILIRUBINA REFLEX	cut-off >1 mg/dL salvo definizione di cut-off più restrittivi a livello regionale. Incluso Bilirubina Diretta ed Indiretta
90.13.5	COBALAMINA (VIT. B12)	
90.22.3	FERRITINA [P/(Sg) Er]	
90.22.5	FERRO [S]	
90.23.2	FOLATO	
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA	
90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)	
90.30.2	LIPASI [S]	
90.37.4	POTASSIO	
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S]	Incluso Dosaggio Proteine totali (90.38.5)
90.40.4	SODIO	
90.42.5	TRANSFERRINA	
90.62.2	EMOCROMO: ESAME CITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV.	Compreso eventuale controllo microscopico
90.72.3	PROTEINA C REATTIVA (Quantitativa)	
90.82.5	VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMASIE (VES)	
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	
87.65.2	CLISMA DEL COLON CON DOPPIO MDC	
87.65.3	CLISMA DEL TENUE CON DOPPIO MDC	
88.76.1	ECOGRAFIA DELL'ADDOME COMPLETO	Incluso eventuale integrazione colordoppler. Non associabile a 88.74.1, 88.75.1
88.79.K	ECOGRAFIA DELLE ANSE INTESTINALI	Non associabile a 88.74.1, 88.75.1 e 88.76.1
88.99.6	DENSITOMETRIA OSSEA - DXA LOMBARE	Non inferiore a 12 -18 mesi

88.99.7	DENSITOMETRIA OSSEA - DXA FEMORALE	Non inferiore a 12 -18 mesi
88.99.8	DENSITOMETRIA OSSEA - DXA ULTRADISTALE	Non inferiore a 12 -18 mesi
45.13	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA [EGDS]	Non associabile a Esofagogastrroduodenoscopia con biopsia in sede unica (45.16.1) Esofagogastrroduodenoscopia con biopsia in sede multipla (45.16.2)
45.14.1	BIOPSIA DEL DUODENO IN CORSO DI EGDS Brushing o washing per prelievo di campione	Non associabile a Esofagogastrroduodenoscopia [EGDS] con biopsia (45.16.1;45.16.2)
45.14.2	BIOPSIA DELL' INTESTINUO TENUE IN CORSO DI ENTEROSCOPIA Brushing e/o washing per prelievo di campione	Non associabile a Esofagogastrroduodenoscopia [EGDS] con biopsia (45.16.1, 45.16.2)
45.23	COLONSCOPIA TOTALE CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE	Escluso: RETTO-SIGMOIDOSCOPIA CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE (45.24), Proctosigmoidoscopia con endoscopio rigido (48.23)
45.24	RETTO-SIGMOIDOSCOPIA CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE- Endoscopia del colon discendente	Escluso: Proctosigmoidoscopia con endoscopio rigido (48.23)
45.25	BIOPSIA IN SEDE UNICA DELL' INTESTINO CRASSO IN CORSO DI COLONSCOPIA TOTALE CON TUBO FLESSIBILE- Brushing o washing per prelievo di campione	Escluso: BIOPSIA IN CORSO DI PROCTORETTOSIGMOIDOSCOPIA CON ENDOSCOPIO RIGIDO (48.24)
48.23	PROCTORETTOSIGMOIDOSCOPIA CON ENDOSCOPIO RIGIDO	Escluso: rettosigmoidoscopia con endoscopio flessibile (45.24)
48.24	BIOPSIA IN CORSO DI PROCTORETTOSIGMOIDOSCOPIA CON ENDOSCOPIO RIGIDO	
91.41.8	ES. ISTOPATOLOGICO APP. DIGERENTE da Biopsia endoscopica	Includere eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immunoistochimiche necessarie al completamento della diagnosi. Per ciascun campione

Fonte: Allegato 8 del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. pagg. 266, 284-285

• ELENCO DELLE PRESTAZIONI RITENUTE ESSENZIALI DA PARTE DEI GASTROENTEROLOGI*

- Calprotectina fecale.
- Esami di screening prebiologici: Quantiferon TB gold, Rx torace, epatite A anticorpi (IgG), EBV, Ab HBs, Ag Hbe, Ab anti HBs, Ab anti HBc, HCV sierologia, anti-virus varicella zoster (VZV), PAP test.
- Concentrazione farmaci "biologici" e loro eventuali anticorpi
- Attività TPMT e metaboliti delle purine
- Entero-RM ed entero-TC
- RM della pelvi per la malattia perianale
- PTH, calcemia, vit D 25-OH.
- Eventuale CTX per monitoraggio terapia (nell'osteoporosi)
- Videocapsula endoscopica per studio del piccolo intestino
- Visita chirurgica (previsto solo controllo)
- Visita reumatologica (previsto solo controllo)
- Visita dermatologica (previsto solo controllo)

* (prestazioni non presenti nel DPCM 12/01/2017)

- **PRESTAZIONI RICHIESTE MENO FREQUENTEMENTE**

- Visita dietologica
- Visita psicologica
- Visita oculistica (previsto solo controllo)

- **PRESTAZIONI SPECIFICHE PER L'INQUADRAMENTO CLINICO-DIAGNOSTICO DEL PAZIENTE**

Al fine di garantire la presa in carico clinico-assistenziale dei pazienti con IBD, a livello nazionale e regionale sono state emanate specifiche norme "organizzative". La regione FVG con la DGR 600 del 31 marzo 2017 "LR 17/2014, art. 35, comma 4, lett. h – attivazione e regolamentazione del **day service**" ha definito il trasferimento di prestazioni dal *day hospital* all'assistenza specialistica ambulatoriale ed ha individuato nel *day service* un modello organizzativo innovativo in grado di gestire in maniera coordinata più prestazioni specialistiche anche appartenenti a branche diverse. Pur avendo caratteristiche di multidisciplinarietà e multiprofessionalità, le prestazioni di *day service* rientrano nell'assistenza specialistica ambulatoriale e integrano il Nomenclatore tariffario per la specialistica ambulatoriale. I *day service* sono richiesti direttamente dallo specialista su un'unica ricetta.

La DGR di cui sopra e la successiva (1570/2017) sullo stesso tema sono accessibili direttamente dal sito della regione al seguente link: <http://www.regione.fvg.it/asp/delibere/layout1.asp>

Per il paziente pediatrico è già attivo e richiedibile, direttamente dallo specialista in un'unica ricetta, uno specifico *day service* (DMD 0.21); le prestazioni ricomprese sono riportate nella figura sottostante.

Figura 3: accertamenti diagnostici per sospetto di malattia infiammatoria cronica idiopatica (MICI) in età pediatrica.

N. Day Service	Denominazione	Codifica prestazioni	Prestazioni
DMD.021	ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI PER SOSPETTO DI MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA IDIOPATICA (MICI) IN ETÀ PEDIATRICA	89.7A.9	Prima visita gastroenterologica
		91.49.2	Prelievo di sangue venoso
		90.62.2	Emocromo con formula leucocitaria
		90.22.3	Ferritina
		90.82.5	Velocità di sedimentazione delle emazie (VES)
		90.72.3	Proteina C Reattiva (Quantitativa)
		90.38.4	Proteine (Elettroforesi delle) [S/LCR]
		90.55.6	Proteina S-100
		88.76.1	Ecografia addome completo

I professionisti che hanno elaborato i contenuti del PDTA relativi al paziente adulto hanno definito specifiche prestazioni necessarie all'inquadramento diagnostico dei pazienti e/o in caso di riacutizzazioni del quadro clinico (v. Figure 4 e 5). Le prestazioni indicate potranno, nel futuro, essere strutturate in specifici *day service* al fine di facilitare il percorso assistenziale del paziente. Allo stato attuale, le prestazioni di cui alla Figura 4 possono essere richieste dal MMG o dello Specialista con un'unica ricetta (totale 8 prestazioni tutte afferenti alla Medicina di Laboratorio).

Figura 4: Test diagnostici da richiedere nelle riacutizzazioni RCU anche con immunosoppressori o con biologici

Prestazioni	Codifica prestazioni
Calprotectina (3 esami)	90.55.6 (X3)
Clostridium difficile tossina nelle feci ricerca diretta (e.i.a.)	90.91.1
VIRUS CITOMEGALOVIRUS Ricerca antigeni su granulociti purificati (antigenemia) (I.F.) su materiale biologico	91.15.6
VIRUS CITOMEGALOVIRUS Analisi quantitativa del DNA (Reazione polimerasica a catena) su sangue	91.1435
Altri farmaci (Farmaci biologici sangue)	90.20.6
ALTRI AUTOANTICORPI (Anticorpi anti farmaci biologici sangue) 2 determinazioni	90.5825

Figura 5: Test diagnostici da prescrivere nelle varie fasi iniziali di malattia o nelle riacutizzazioni.

Denominazione	Codifica prestazioni	Prestazioni
TEST DIAGNOSTICI INIZIALI O NELLE RIACUTIZZAZIONI CON IMMUNOSOPPRESSORE O BIOLOGICO IN CROHN ILEO-COLICO	90.55.6 (X 3)	Calprotectina (3 esami);
	88.01.6 oppure 88.95.5	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DELL' ADDOME COMPLETO, SENZA E CON CONTRASTO oppure RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ADDOME INFERIORE E SCAVO PELVICO, SENZA E CON CONTRASTO
	90.20.6	Altri farmaci (Farmaci biologici sangue)
	90.5825	ALTRI AUTOANTICORPI (Anticorpi anti farmaci biologici sangue) 2 determinazioni
	89.01.9	VISITA GASTROENTEROLOGICA DI CONTROLLO
TEST DIAGNOSTICI INIZIALI O NELLE RIACUTIZZAZIONI CON IMMUNOSOPPRESSORE O BIOLOGICO IN CROHN ILEO-COLICO E PERIANALE	90.55.6 (X 3)	Calprotectina (3 esami);
	88.01.6 oppure 88.95.5	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DELL' ADDOME COMPLETO, SENZA E CON CONTRASTO oppure RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ADDOME INFERIORE E SCAVO PELVICO, SENZA E CON CONTRASTO
	88.79.8	ECOGRAFIA TRANSRETTALE
	90.20.6	Altri farmaci (Farmaci biologici sangue)
	90.5825	ALTRI AUTOANTICORPI (Anticorpi anti farmaci biologici sangue) 2 determinazioni
	89.01.9	VISITA GASTROENTEROLOGICA DI CONTROLLO
TEST DIAGNOSTICI INIZIALI O NELLE RIACUTIZZAZIONI CON IMMUNOSOPPRESSORE O BIOLOGICO IN CROHN DIGIUNO-ILEALE	90.55.6 (X 3)	Calprotectina (3 esami);
	45.19	ENTEROSCOPIA CON VIDEO-CAPSULA
	90.20.6	Altri farmaci (Farmaci biologici sangue)
	90.5825	ALTRI AUTOANTICORPI (Anticorpi anti farmaci biologici sangue) 2 determinazioni
	89.01.9	VISITA GASTROENTEROLOGICA DI CONTROLLO
TEST PRE BIOLOGICO (anti α -TNF, anti integrina), o PRE IMMUNOSOPPRESSORE (azatioprina, metotrexate), o PRE COMBO (biologico + immunosoppressore)	91.17.1	VIRUS EPATITE A [HAV] ANTICORPI
	91.17.5	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBcAg
	91.18.3	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBsAg
	91.18.5	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg
	91.1952	VIRUS EPATITE C [HCV] ANTICORPI Ig G
	91.21.1	VIRUS EPSTEIN BARR [EBV] ANTICORPI (EA o EBNA o VCA) (E.I.A.)
	91.2712	VIRUS VARICELLA ZOSTER ANTICORPI Ig G (E.I.A.)
	91.2461	VIRUS PAPILLOMAVIRUS (HPV): Analisi qualitativa DNA
	91.38.5	ES. CITOLOGICO CERVICO VAGINALE [PAP test] Incluso: Test Rapido per la Fibronectina
	91.22.4	VIRUS IMMUNODEF. ACQUISITA [HIV 1-2] ANTICORPI
	90.77.3	TEST DI STIMOLAZIONE LINFOCITARIA (Per mitogeno)
	90.77.4	TEST DI STIMOLAZIONE LINFOCITARIA CON ANTIGENI SPECIFICI
	87.44.1	RADIOGRAFIA DEL TORACE DI ROUTINE, NAS Radiografia standard del torace [Teleradiografia, Telecuore] (2 proiezioni)
	89.7A.7	PRIMA VISITA DERMATOLOGICA/ALLERGOLOGICA
	89.01.9	VISITA GASTROENTEROLOGICA DI CONTROLLO

N.B.: fino alla formalizzazione dei day service le prestazioni di cui sopra vanno richieste e gestite con le modalità in atto.

ALLEGATO 2

IDENTIFICAZIONE DI CLASSIFICAZIONE UNICA REGIONALE ENDOSCOPICA E CLINICA

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sono una condizione cronica recidivante che interessa il tratto gastrointestinale. Possono colpire persone di ogni età, i pazienti devono seguire un trattamento per tutta la vita, spesso hanno la necessità di essere sottoposti ad intervento chirurgico. La mancanza di un test unico efficace e sensibile per le IBD pone i clinici di fronte ad una grande sfida nel valutare la gravità della malattia, l'efficacia del trattamento e nel prevedere risultati per queste condizioni complesse. Negli anni sono stati sviluppati diversi sistemi di punteggio e di classificazione al fine di caratterizzare i pazienti IBD, con l'obiettivo di aiutare a definire meglio lo stato di malattia e l'efficacia della terapia e fornire un valido ausilio di confronto. Recentemente inoltre l'*Italian Group Inflammatory Bowel Diseases* (IG-IBD – <http://www.ig-ibd.com/>) ha messo a punto una App grazie alla quale viene facilitato il calcolo dello score clinico ed endoscopico per il Morbo di Crohn e per la Rettocolite Ulcerosa. Gli score clinici ed endoscopici permettono di quantificare la severità delle malattie infiammatorie croniche intestinali, ma soprattutto di unificare il linguaggio di confronto fra specialisti che si occupano di queste forme morbose.

Link: IG-IBD – <http://www.ig-ibd.com/IT/index.xhtml><http://igibdscores.com/app/>

Score clinici:

- HBI per la malattia di Crohn
- MAYO (partial) per la colite ulcerosa
- PCDAI per la malattia di Crohn in età pediatrica
- PUCAI per la colite ulcerosa in età pediatrica

Score endoscopici:

- CDEIS e SES-CD per la malattia di Crohn
- MAYO endoscopico per la colite ulcerosa
- RUTGEERTS per la malattia di Crohn post-chirurgica

Tenendo in considerazione che la App (scaricabile su iPhone, smartPhone e tablet) fornisce rapidamente il calcolo dello score, che per gli score endoscopici c'è la possibilità di passare dal calcolo di uno score all'altro con soli pochi passaggi aggiuntivi, che c'è anche la possibilità di generare un referto standard (per l'endoscopia) che può essere corretto e personalizzato in ogni sua parte; è importante avere un'unica classificazione regionale che pone la scelta su cosa utilizzare. Così operando il paziente che si sposta da un centro all'altro per sua scelta o per necessità clinica, è rapidamente inquadrato.

MORBO DI CROHN – SCORE CLINICO NEI PAZIENTI ADULTI

Viene proposto l'**HBI score** (Harvey-Bradshaw Index) che tiene conto del quadro clinico e della valutazione obiettiva. Molto semplice da applicare e da calcolare. L'indice è la somma di 3 dati anamnestici e di 2 dati obiettivi. Per calcolare il punteggio è necessario compilare tutti i campi. I campi relativi all'anamnesi (benessere del paziente, dolore addominale) sono a selezione singola; per il campo numero di evacuazioni, liquide o molli, ci si deve riferire al giorno precedente la visita, questo campo è vuoto con la possibilità di inserire un numero che va da 1 a 25. Il campo dell'esame obiettivo massa addominale è a selezione singola, invece il campo presenza di complicanze è l'unico con la possibilità di selezione multipla, il calcolatore conteggia ogni tipo di complicanza selezionata.

<http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/hb-index>

<http://igibdscores.com/it/score-hbi.html>

Schema di calcolo del HBI score (si trova nella App)

Benessere del paziente (giorno precedente)	
☐	Buono
☐	Leggermente inferiore alla norma
☐	Scarso
☐	Molto scarso
☐	Pessimo
Dolore addominale (giorno precedente)	
☐	Assente
☐	Lieve
☐	Moderato
☐	Severo
Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)	
Massa addominale	
☐	Assente
☐	Dubbia
☐	Definita
☐	Definita e sensibile alla palpazione
Presenza di complicanze	
☐	NO
☐	SI

Tabella di decodifica score HBI

Score	Decodifica
< 5	Remissione
5 - 7	attività lieve
8 - 16	attività moderata
> 16	attività grave

Come score endoscopico era stato proposto (solo come opzionale) lo SES-CD (Simple Endoscopic Score per la malattia di Crohn) che valuta la dimensione delle ulcere mucose, la superficie ulcerata, l'estensione endoscopica di malattia e la presenza di stenosi.

Vista la complessità di applicazione dello score SES-CD soprattutto per la definizione della % di localizzazione delle lesioni sulla superficie del viscere, in mancanza di applicazione dello score è stato definito che i referti **devono almeno descrivere le lesioni elementari e sedi di localizzazione della malattia di Crohn.**

Schema di calcolo del SES-CD (si trova nella App)

	Ileo	Colon destro	Colon trasverso	Colon sinistro e sigma	Retto	Totale
Ulcere? 0: no 1: aftoidi (0.1-0.5 cm) 2: grandi (0.5-2 cm) 3: vaste (>2 cm)	___+	___+	___+	___+	___=	___+
Superficie coinvolta da malattia 0: 0% 1: <50% 2: 50-75% 3: >75%	___+	___+	___+	___+	___=	___+
Superficie ulcerata 0: 0% 1: <10% 2: 10-30% 3: >30%	___+	___+	___+	___+	___=	___+
Restringimento del lume? 0: No 1: Singolo, superabile 2: Multipli, superabili 3: Non valicabile	___+	___+	___+	___+	___=	___+
	Totale complessivo = Score SES-CD					

Tabella di decodifica score SES-CD

Score	Decodifica
0 - 2	remissione
3 - 6	attività endoscopica lieve
7 - 15	attività endoscopica moderata
> 15	attività endoscopica grave

Per lo score SES-CD, è stato recentemente proposto come prognosticamente rilevante un calo del 50% del punteggio.

Lo score di **RUTGEERTS** viene abitualmente utilizzato come valutazione standard della recidiva post-chirurgica a livello dell'anastomosi ileo-colica. Dopo una resezione curativa per malattia di Crohn, il tasso cumulativo di recidiva sintomatica

a 3 anni è di circa il 50%. L'esame endoscopico ha dimostrato di poter rivelare segni di recidiva endoscopica in fino al 60-70% dei pazienti a 6-12 mesi. Inoltre è stato dimostrato che la severità della recidiva endoscopica è predittiva dell'esito clinico successivo: se non vi è alcuna recidiva o solo recidiva endoscopica lieve (meno di cinque ulcere aftoidi) entro il primo anno dopo la resezione, il tasso di recidiva sintomatica a 7 anni è del 9%, mentre tutti i pazienti con grave recidiva endoscopica hanno avuto una recidiva sintomatica entro 4 anni. Il Rutgeerts Score correla con il rischio di recidive sintomatiche: il rischio di accusare sintomi di malattia nei 5 anni dopo un'endoscopia di controllo post-chirurgico passa dal 6% dei pazienti classificati come **i0** e **i1**, al 27% dei pazienti **i2**, al 63% per i pazienti **i3** e al 100% per i soggetti **i4**.

Schema di calcolo del Rutgeerts score (si trova nella App)

Grado Rutgeerts	Decodifica
i0	remissione endoscopica post chirurgica
i1	remissione endoscopica post chirurgica
i2	recidiva post-chirurgica sostanziale
i3	recidiva post-chirurgica avanzata
i4	recidiva post-chirurgica avanzata

Di seguito vengono schematizzati, per ogni grado dello score, i rilievi endoscopici corrispondenti e il relativo rischio di recidiva sintomatica a 5 anni. La probabilità di assenza di sintomi è pari a 100 meno la % di rischio.

Grado Rutgeerts	Rilievo endoscopico	Rischio di recidiva sintomatica a 5 anni	Probabilità di assenza di sintomi a 5 anni
i0	Assenza di lesioni nell'ileo neotermiale	6%	94%
i1	Non più di 5 lesioni aftoidi anastomotiche o nell'ileo neotermiale	6%	94%
i2	Oltre 5 lesioni aftoidi nell'ambito di mucosa altrimenti regolare, o aree focali con altre lesioni, o ulcere sino a 1 cm confinate solo alla rima anastomotica	27%	73%
i3	Ileite aftoide estesa, con mucosa diffusamente infiammata tra le molteplici afte	63%	37%
i4	Infiammazione diffusa, con lesioni maggiori: ulcere ampie e/o noduli/acciottolato e/o restringimenti/stenosi	100%	0%

Non esiste attualmente una validazione formale dello score, nonostante sia stato ampiamente utilizzato in pressoché tutti i trial clinici sulla recidiva post-chirurgica e rappresenti un esempio di come le lesioni endoscopiche, anche in assenza di sintomi, possano predire l'evoluzione di malattia.

RETTOCOLITE ULCEROSA – SCORE CLINICO

Viene proposto **Mayo Score clinico o parziale** che utilizza i tre componenti non-invasivi del Mayo Score completo (frequenza di evacuazione, sanguinamento rettale e giudizio complessivo). Viene quindi escluso il punteggio relativo ai rilievi endoscopici, e il punteggio massimo si riduce da 12 a 9 punti. Questo indice semplificato mantiene una buona correlazione con il Mayo Score endoscopico completo nell'identificare la risposta clinica percepita dai pazienti.

L'indice considera tre parametri clinici, a ciascuno dei quali viene assegnato un punteggio da 0 a 3 in base alla valutazione clinica.

Schema di calcolo Mayo clinic score (si trova nella App).

Parametro	Valutazione clinica (scelta singola)	Punteggio
1.Frequenza di evacuazione (al giorno)	▪ evacuazioni nella norma ▪ 1-2 oltre la norma ▪ 3-4 oltre la norma ▪ ≥ 5 oltre la norma	0 1 2 3
2.Sanguinamento rettale (indicare l'episodio più grave della giornata)	▪ assente ▪ feci striate di sangue in meno della metà dei casi ▪ sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi ▪ sanguinamento in assenza di feci	0 1 2 3
3.Giudizio complessivo del Medico	▪ normale ▪ patologia lieve ▪ patologia moderata ▪ patologia grave	0 1 2 3

Formula di calcolo: somma dei punteggi dei tre parametri.

La risposta clinica viene definita come una diminuzione di almeno 2 punti del Mayo Score clinico

Tabella di decodifica score Mayo clinic

Score	Decodifica
< 2	remissione
2 - 4	attività lieve
5 - 7	attività moderata
> 7	attività grave

Il **Mayo Score endoscopico** (Mayo endoscopic subscore) valuta lo stadio di Colite Ulcerosa sulla base della sola esplorazione endoscopica (subscore "Valutazione endoscopica" del Full Mayo Score) e può essere utilizzato a sé stante.

La tabella seguente indica la decodifica per la valutazione endoscopica (della App) del **Mayo Endoscopic score**.

Valutazioni endoscopiche	▪ Mayo 0: mucosa normale o esiti di guarigione ▪ Mayo 1: attività lieve (eritema, reticolo vascolare diradato/distorto, lieve friabilità da contatto) ▪ Mayo 2: attività moderata (eritema marcato, reticolo vascolare non riconoscibile, rilevante friabilità da contatto, erosioni) ▪ Mayo 3: patologia grave (sanguinamento spontaneo, ampie ulcerazioni)
---------------------------------	--

In caso di valutazione clinica ed endoscopica nello stesso momento la App prevede anche il Mayo full.

SCORE CLINICI PER LA VALUTAZIONE PAZIENTI PEDIATRICI

Per la valutazione dei **pazienti pediatrici** esistono degli score clinici specifici stabiliti dalle Società Scientifiche (ESPGHAN E NASPGHAN, Società Europea e Nordamericana di Gastroenterologia Pediatrica) alle quali si farà riferimento nel PDTA.

Le linee guida per la diagnosi di MICI in età pediatrica (criteri di Porto rivisitati nel 2014 da ESPGHAN E NASPGHAN) danno delle precise indicazioni sulla diagnostica endoscopia nel sospetto clinico, che differiscono dalle linee guida dell'adulto. In particolare:

- Esecuzione di esofagogastroduodenoscopia, ileo- colonscopia e studio dell'intestino tenue con entero-RNM o videocapsula.
- Lo studio del tenue può essere evitato SOLO nei casi di rettocolite ulcerosa tipica per aspetto endoscopico e quadro istologico.
- L'endoscopia **DEVE** essere eseguita da un gastroenterologo esperto in ambito pediatrico in anestesia generale o sedazione profonda, in un setting pediatrico con assistenza di personale infermieristico esperto.

Lo score clinico pediatrico per la **malattia di Crohn** è il **PCDAI** (Pediatric Crohn Disease Activity Index) che tiene conto della clinica, di parametri di laboratorio e della valutazione della crescita staturo-ponderale (v. pagina seguente).

Di seguito si riporta lo strumento *PCDAI Pediatric Crohn Disease Activity Index*

PCDAI

PCDAI: STORIA (relativa all'ultima settimana)					TOTALE	
Dolori addominali						
Nessuno					0	
Lievi, di poca durata; non interferiscono con le normali attività quotidiane					5	
Moderati-severi; quotidiani; interferiscono con le attività; notturni					10	
Feci (al giorno)						
0-1 liquide, non sangue					0	
Fino a 2, sfatte con poco sangue o da 2 a 5 liquide					5	
Abbondante sanguinamento, o 6 o più scariche o diarrea notturna					10	
Condizioni generali						
Nessuna limitazione alle attività, sta bene					0	
Occasionale difficoltà ad eseguire le attività appropriate all'età					5	
Frequente limitazione delle attività, condizioni scadenti					10	
ESAME OBIETTIVO					TOTALE	
Peso (ultimi 6 mesi)						
Acquistato, perso volontariamente o stabile					0	
Non riesce ad ingrassare o perdita dall'1% al 9%					5	
Perdita di peso >10%					10	
Altezza (ultimo 6 mesi)						
Diagnosi	Diminuita meno di un "channel" (>10)				0	
	Diminuita tra 1 e 2 "channel" (3-10)				5	
	Diminuita più di 2 "channel" (<3)				10	
Follow-up	Velocità di crescita >1 DS				0	
	Velocità di crescita <1 DS >2 DS				5	
	Velocità di crescita <2 DS				10	
Addome						
	Non dolorabilità, non masse				0	
	Dolorabilità o masse senza dolorabilità				5	
	Dolorabilità, difesa involontaria, massa				10	
Malattia perirettale						
	Nessuna				0	
	1-2 fistole dolenti, drenaggio scarso, no sofficità				5	
	Fistola attiva, drenaggio, sofficità o ascesso				10	
Manifestazioni extra-intestinali						
	Nessuna				0	
	Una				5	
	Due				10	
(Febbre >38.5°C per 3 giorni durante la settimana passata, artrite, uveite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)						
LABORATORIO						
HCT (%)	<10 aa	11-19 aa F	11-14 aa M	15-19 aa M		
	>33	>34	>35	>37	0	
	28-32	29-33	30-34	32-36	2.5	
	<28	<29	<30	<32	5	
VES (mm/h)						
	<20				0	
	20-50				2.5	
	>50				5	
Albumina (gr/dl)						
	>3.5				0	

Definizione di attività di malattia, remissione e risposta alla terapia in base al **PCDAI**:

- Remissione: score totale < 10 punti;
- Attività di malattia lieve: score totale tra 10 e 27.5 punti;
- Malattia moderata: score totale tra 30 e 37.5 punti;
- Malattia severa: score totale > 40 punti.

Lo score clinico pediatrico per la **rettocolite ulcerosa** è il **PUCAI** (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) che tiene conto della clinica e che si è dimostrato correlare bene anche con l'attività endoscopica.

PUCAI: ITEM	PUNTI	TOTALE
1. Dolore addominale		
Non episodi di dolore addominale	0	
Dolore addominale lieve, che può essere ignorato	5	
Dolore addominale che non può essere ignorato	10	
2. Sanguinamento rettale		
Nessuno	0	
In piccola quantità, meno del 50% delle evacuazioni	10	
In piccola quantità nella maggior parte delle evacuazioni	20	
In quantità abbondante (> 50% del contenuto delle feci), nella maggior parte delle evacuazioni	30	
3. Consistenza delle feci nella maggior parte delle evacuazioni		
Formate	0	
Parzialmente formate	5	
Completamente non formate	10	
4. Numero delle evacuazioni nelle 24 ore		
0 – 2	0	
3 – 5	5	
6 – 8	10	
> 8	15	
5. Evacuazioni notturne (episodi che causano il risveglio)		
No	0	
Si	10	
6. Livello di attività		
Nessuna limitazione delle attività quotidiane	0	
Occasionale limitazione delle attività	5	
Severa restrizione delle attività	10	
Somma del PUCAI (0 – 85)		

Le domande poste nel questionario sono riferite ai 2 giorni precedenti alla valutazione medica. Se le condizioni cliniche del paziente sono in rapida evoluzione devono essere considerate le ultime 24 ore.

Per limitazione occasionale delle attività quotidiane s'intende la frequentazione scolastica ma con attività ridotta (es. non giocare durante la ricreazione); per limitazione severa dell'attività s'intende invece l'assenza da scuola o attività equivalente.

Definizione di attività di malattia, remissione e risposta alla terapia in base al PUCAI:

- Remissione: score totale < 10 punti;
- Attività di malattia moderata: score totale tra 10 e 34 punti;
- Attività moderata: score totale tra 35 e 64 punti;
- Attività di malattia severa: score totale maggiore o uguale a 65 punti;
- Risposta terapeutica (minimo cambiamento clinico significativo del punteggio nel tempo): almeno 20 punti.

BIBLIOGRAFIA

- Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70 (3) 439–444
- Crohn's disease: monitoring disease activity. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 11-17

- Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60 (4): 505-512
- Defining and validating cut-offs for the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2007; 132: S1097
- Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99 (4) 956-963
- Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317 (26) 1625-1629
- Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353 (23) 2462-2476
- Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (12) 1660-1666
- A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (10) 1081-1088
- Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007 (133): 423-432
- Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis* 2009 (15) 1218-1223
- ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Journal Paediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 58 (6) 795-806
- Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(4)439-447
- Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(4)416-421

ALLEGATO 3

ESAMI PRE-SCREENING PER UTILIZZO DI FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI E BIOLOGICI

Gli esami di screening in previsione di terapia con farmaci anti-TNF α ed immunosoppressori, sono utili ad accertare la presenza di infezioni, anche latenti, o di altre malattie che controindicano la terapia o richiedono la concomitante profilassi con l'obiettivo di ridurre al minimo i rischi di salute e gli effetti collaterali. In questi ultimi anni l'esperienza acquisita nell'uso di questi farmaci ha portato le società scientifiche a delineare quali sono gli accertamenti indispensabili da effettuare prima di iniziare questo tipo di trattamento

I pazienti non immuni dovrebbero essere testati prima del trattamento immunosoppressivo (Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, ...) per:

- ✓ epatite A anticorpi (IgG) - vaccinare se non immune da epatite A
- ✓ Anti-HBsAb - vaccinare se insufficiente risposta anticorpale
- ✓ Anti-HBcAb e HBsAg – la positività indica infezione in corso o precedente; vaccinare se insufficiente risposta anticorpale
- ✓ Anti-virus Hepstein Barr (EBV)
- ✓ Anti-virus varicella zoster (VZV), in caso di anamnesi negativa o non dirimente - vaccinare se insufficiente risposta anticorpale almeno 3 settimane prima dell'inizio della terapia con immunosoppressori
- ✓ HPV vaccinazione nelle adolescenti e donne giovani non già vaccinate
- ✓ PAP test (*Valutazione del CIN in caso di terapia con immunosoppressori*)
- ✓ Visite dermatologiche annuali per mappaggio nevi

Test da effettuare, in aggiunta a quelli sopra elencati, prima di trattamento con farmaci biologici (anti-TNF α e anti-integrina):

- ✓ Rx torace
- ✓ Quantiferon gold per Mycobacterium tuberculosis
- ✓ Controllo annuale del Quantiferon nelle terapie continuative

In caso di accertamenti già eseguiti, questi non devono avere una data antecedente i 12 mesi

Altri comportamenti da adottare in corso di trattamento con immunomodulatori:

- Per le vaccinazioni vedere l'allegato n° 5
- vaccinazione annuale con un vaccino anti-influenzale inattivato tetravalente (o altri più aggiornati)
- visita dermatologica (mappaggio nei cutanei, esclusione melanomi o altre lesioni a rischio)
- anti-HCV - indica contatto con il virus (infezione in corso o precedente) se positività dosare HCV-RNA [La terapia con immunomodulatori non è necessariamente controindicata nei pazienti con epatite cronica attiva HCV. La decisione dipende dalla gravità della IBD e lo stadio della malattia epatica. L'infezione acuta da HCV deve essere trattata secondo la pratica standard senza sospendere la terapia con immunomodulatori]

Se il paziente ha infezione da epatite B?

- I pazienti devono iniziare il trattamento con antivirali ed essere trattati per almeno 6 mesi oltre la durata prevista di anti-TNF α e anti-integrina. Lamivudina o Telbivudina possono essere utilizzati se la durata prevista del trattamento è $\leq$ 12 mesi e al basale l'HBV DNA non è rilevabile; altrimenti utilizzare Entecavir.

Se il paziente ha tubercolosi latente o infezione attiva?

- Trattare **tubercolosi latente per almeno 4 settimane con isoniazide** (o altri antitubercolari) prima di iniziare terapia con anti-TNF α e anti-integrina, e continuare Isoniazide per un totale **di almeno 6 mesi (meglio 9 mesi)**.
- Gli anti-TNF α e anti-integrina devono essere iniziati, nei pazienti con tubercolosi conclamata, solo quando la malattia ha risposto **a farmaci verso i quali è noto che il bacillo di Koch è sensibile**, e pertanto quando la malattia non è più bacillifera.

BIBLIOGRAFIA

- ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD)
link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>
- ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Ulcerative Colitis (UC)
link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>
- [The tuberculin skin test still matters for the screening of latent Tuberculosis infections among Inflammatory Bowel Disease patients.](#) Dig Liver Dis 2016; 48 (12) 1438-1443
- [Tuberculin Skin Test and Quantiferon in BCG Vaccinated, Immunosuppressed Patients with Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease.](#) J Gastrointest Liver Dis 2015; 24 (4) 467-472
- [Immunogenicity and mechanisms impairing the response to vaccines in inflammatory bowel disease.](#) World J Gastroenterol 2015;21 (40) 11273-11281
- [The impact of immunosuppressive therapy on QuantiFERON and tuberculin skin test for screening of latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease scheduled for anti-TNF therapy.](#) Scand J Gastroenterol 2015;50(12)1451-1455
- [Optimizing screening for tuberculosis and hepatitis B prior to starting tumor necrosis factor- \$\alpha\$ inhibitors in Crohn's disease.](#) Dig Dis Sci 2014;59(3)554-563
- [Effective tuberculosis and hepatitis screening prior to anti-TNF- \$\alpha\$ therapy: are we there yet?](#) Dig Dis Sci 2014;59 (3) 507-509
- [Hepatitis B and inflammatory bowel disease: role of antiviral prophylaxis.](#) World J Gastroenterol 2013;19(9)1342-1348
- [The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease.](#) Dig Dis Sci 2013;58 (4) 1149-1156

ALLEGATO 4**MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO CHECK-LIST PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI IN PAZIENTI IN TERAPIA CON IMMUNOMODULATORI**

ANAMNESI	NO	SI	DATA	DESCRIZIONE
MALATTIE INFETTIVE				
Batteriche				
Fungine				
Virali				
HSV (labiale, genitale)				
VZV (varicella, herpes zoster)				
Altre malattie virali				
Parassitarie				
Terapia per TBC latente o attiva				
VACCINAZIONI PREGRESSE				
BCG (vaccino vivo)				
RISCHI AMBIENTALI				
TBC				
Contatti con pazienti malati				
Paese di origine a rischio				
Permanenza in area endemica				
Previsione di viaggi in aree endemiche				
Altre infezioni				
Permanenza in area endemica				
Previsione di viaggi in aree endemiche				
SCREENING TBC	NO	SI	DATA	
Rx Torace				
Quantiferon				
o Test cutaneo > 5 mm				
o ripetuto test cutaneo se > 5 mm				
TEST DI LABORATORIO	POS	NEG	DATA	
SIERO				
EBV				
HAV (a discrezione del medico)				
HBV				
HBsAg				
HBeAg				
Anti HBsAg				
Anti HBcAg				
HCV				
HIV (se appropriato)				
Morbillo (a discrezione medico)				
VZV (se anamnesi negativa)				
Strongyloides (viaggi in aree di alta endemia)				
URINE				
in pazienti con storia di infezioni del tratto urinario o sintomi urinari				
ESAME PARASSITOLOGICO DELLE FECI				
In pazienti che ritornano da viaggi in aree endemiche				

VACCINAZIONI	NO	SI	DATA	
OBBLIGATORIE				
Difterite				
Tetano				
Poliomielite				
Pertosse				
Morbillo				
HPV				
CONSIGLIATE NEI PZ CON IBD				
HBV (nei pz sieronegativi)				
VAR o HZ (nei pazienti sieronegativi o con anamnesi negativa per varicella – vaccino vivo)				
PRIMA DELLA TERAPIA CON IMMUNOMODULATORI				
Vaccino anti-influenzale (annuale)				
Anti-Pneumococco (PCV13)				
Anti-Pneumococco (PPSV23)				
Anti-Meningococco (solo nei soggetti a rischio)				
Haemophilus Influenzae B (da valutare caso per caso)				
HAV				
RICHIAMI				
PPSV23 (dopo 5 anni)				
Tetano (ogni 10 anni)				

ESAME OBIETTIVO

Cercare segni di infezione attiva e chiedere per la presenza di sintomi imputabili ad infezione in atto

ISTRUZIONI PER I PAZIENTI

1. Igiene alimentare (non mangiare uova crude, carne cruda, latte non pastorizzato e formaggi fatti con latte non pastorizzato, molluschi, crostacei e pesce crudo...)
2. PAP test per lo screening del cancro della cervice uterina (ginecologo, consultorio, screening regionale)
3. In caso di viaggi frequenti in Paesi in via di sviluppo o in tutto il mondo, indirizzare il paziente ad un specialista di malattie infettive o in centri specializzati in grado di dare informazioni sulle misure sanitarie da adottare, vaccinazioni specifiche da effettuare ed eventuali trattamenti profilattici
4. Vaccini vivi attenuati (come anti rosolia o contro la febbre gialla) devono essere **evitati** nei pazienti in terapia con farmaci immunomodulatori

BIBLIOGRAFIA

- ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD) link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>
- ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Ulcerative Colitis (UC) link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>

ALLEGATO 5

LE VACCINAZIONI RACCOMANDATE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) sono patologie ad eziologia multifattoriale caratterizzate da una disregolazione immunitaria. Spesso il trattamento di tali patologie richiede l'avvio di terapie immunosoppressive (azatioprina, methotrexate, ciclosporina, tacrolimus, farmaci biologici, ...) che predispongono il paziente ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni causate da tale trattamento; però essendo imprevedibile il decorso della malattia, le vaccinazioni andrebbero già effettuate, quando possibile, all'esordio della malattia (prima dell'utilizzo di farmaco immunosoppressori o biologici).

Anche gli steroidi possono dare una immunosoppressione in base al dosaggio ed alla durata della terapia, questo problema è aggravato dalla malnutrizione del paziente.

Malgrado l'evidenza di una compromissione dell'immunità innata mucosale, i pazienti con MICI non dovrebbero essere considerati immunocompromessi di per sé (ECCO Statement OI 2A), in quanto non esiste evidenza di una compromissione immunitaria sistemica in assenza di una concomitante terapia immunosoppressiva. In generale, i pazienti affetti da MICI immunocompetenti possono essere vaccinati secondo le raccomandazioni valide per la popolazione generale. Questo concetto non vale in caso di immunocompromissione farmacologica. Se possibile, le vaccinazioni dovrebbero essere sempre fatte prima dell'inizio di un trattamento immunosoppressivo (anche quando si presume che in quel determinato paziente la gravità del quadro clinico potrebbe rendere necessario questo tipo di terapia nell'immediato futuro). In base alle conoscenze attualmente disponibili, i pazienti affetti da MICI, inclusi quelli in terapia immunosoppressiva, presentano una risposta anticorpale post-vaccinale adeguata.

Inoltre, anche nei casi in cui la risposta anticorpale è subottimale, essa può comunque essere sufficiente a fornire l'immunità. Nei casi in cui sia disponibile un test sierologico per la ricerca del titolo anticorpale post-vaccinale, bisognerebbe sempre eseguirlo per determinare la risposta immunitaria e quindi la protezione verso la specifica malattia infettiva, come guida alla rivaccinazione e alla gestione della post-esposizione. In caso di mancanza di dati certi: eseguire la sierologia per varicella, epatite A, epatite B per confermare una pregressa infezione o vaccinazione.

Esistono due tipi di vaccini:

- **i vaccini inattivati** contengono proteine e carboidrati virali/batterici denaturati (utilizzando calore o metodi chimici) i quali possono essere somministrati anche a persone immunodepresse, se indicato, perché l'antigene contenuto nel vaccino non può replicare e non vi è alcun aumento del rischio di eventi avversi infettivi associati alla vaccinazione. Tuttavia, l'ampiezza e la durata dell'immunità indotta dal vaccino sono spesso ridotti. La somministrazione dei **vaccini inattivati è sicura prima, durante e dopo la terapia immunosoppressiva**, però idealmente, al fine di ottenere una **risposta vaccinale ottimale** andrebbero **somministrati prima dell'inizio della suddetta terapia**.
- **i vaccini vivi** costituiti da microrganismi attenuati. In generale, le **persone immunodepresse non dovrebbero ricevere** tali vaccini a causa del rischio di malattia infettiva causata dai ceppi presenti nel vaccino. Questo è particolarmente vero per il vaccino contro il morbillo-parotite-rosolia (MMR), il vaccino anti varicella (VZV) e il vaccino antitubercolare (BCG). Tuttavia, il rischio di malattia varia in relazione al vaccino e al grado di immunosoppressione. Nelle persone meno gravemente immunodepresse, i benefici della vaccinazione con vaccini vivi raccomandati di routine possono superare i rischi.

VACCINI INATTIVATI

Influenza

L'influenza si verifica ogni anno come infezione epidemica; essa è una patologia altamente infettiva che può risultare in alcuni casi fatale sia come infezione primaria che a causa di sovrainfezioni batteriche. Morbilità e mortalità sono aumentate nei pazienti immunocompromessi. A causa dei frequenti cambiamenti antigenici è necessario produrre un nuovo vaccino ogni anno. Il vaccino utilizzato è quello inattivato **trivalente** (TIV) con formulazione intramuscolare o intradermica costituita da antigeni preparati da **2 ceppi A** (H1N1, H3N2) ed **uno B**. Recentemente è stato commercializzato un vaccino **quadrivalente** costituito da antigeni preparati da **2 ceppi A** (H1N1, H3N2) e **2 ceppi di tipo B**. La vaccinazione antinfluenzale con vaccino inattivato è **raccomandata negli adulti e bambini affetti da MICI**,

indipendentemente dalla terapia immunosoppressiva (linee guida ECCO 2014). Il vaccino quadrivalente è particolarmente indicato nelle categorie a rischio e nei loro famigliari.

Pneumococco

I **fattori di rischio** per la malattia pneumococcica invasiva includono: età maggiore di 65 anni, HIV+, patologie croniche (cardiovascolari, polmonari, renali, epatiche, diabete mellito, ...), alcolismo, tabagismo, immunosoppressione iatrogena, candidati al trapianto di organi solidi o a trapianto di cellule staminali, asplenia funzionale/anatomica, portatori di impianti cocleari, perdita di liquido cerebrospinale, residenza in case di riposo. ... I pazienti in terapia con corticosteroidi, tiopurine e biologici presentano un aumentato rischio di contrarre polmonite pneumococcica e conseguente infezioni invasive da pneumococco.

In questi soggetti è raccomandata la vaccinazione anti-pneumococcica con schedula sequenziale utilizzando una dose di vaccino **coniugato** 13-valente (**PCV13**) seguito da una dose di vaccino anti-pneumococcico **polisaccaridico** 23-valente (**PPSV23**) **a distanza di almeno 8 settimane** (nei soggetti non precedentemente vaccinati con il coniugato), con una rivaccinazione a 5 anni.

I pazienti in terapia con anti-TNF alfa presentano una ridotta risposta immunitaria al PPSV23, inoltre la terapia di combinazione tra un immunomodulatore ed un biologico può ridurre significativamente la risposta al vaccino. A tal proposito, pur essendo un vaccino sicuro per i pazienti in terapia immunosoppressiva, dovrebbe **preferibilmente** essere somministrato **almeno 2 settimane prima dell'avvio dell'immunosoppressione**.

È comunque indicato effettuare tale vaccinazione nei pazienti in terapia immunosoppressiva poiché il vaccino offre comunque al paziente un beneficio clinico. Inoltre sarebbe auspicabile che la vaccinazione anti-pneumococcica venga associata all'anti-influenzale.

Epatite A (HAV)

I soggetti **a rischio aumentato** sono: omosessuali maschi (MSM), tossicodipendenti, individui affetti da malattie croniche epatiche, viaggiatori (zone endemiche), soggetti esposti professionalmente al virus HAV, candidati al trapianto con malattie croniche del fegato, pazienti riceventi concentrati di fattori della coagulazione. Il vaccino contro l'epatite A è sicuro e ben tollerato.

I pazienti affetti da MICI a rischio di infezione da HAV (se non già immunizzati) andrebbero vaccinati.

Epatite B (HBV)

In passato alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da MICI hanno un aumentato rischio di sviluppare l'infezione da HBV (attribuito a endoscopie, interventi chirurgici, precedenti trasfusioni, ...), tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che l'infezione da HBV nel paziente affetto da MICI ha la stessa prevalenza della popolazione generale. I **fattori di rischio** includono: viaggi in aree in cui l'infezione è endemica, uso di droghe intravenose, rapporti sessuali non protetti, rapporti omosessuali maschili, personale sanitario esposto a materiale biologico, diabete mellito, l'infezione da HIV, malattie croniche epatiche.

Lo **stato sierologico** verso tale virus è di particolare importanza nei pazienti affetti da MICI (**possibile riattivazione dell'infezione in corso di terapia con anti-TNF α**). Il vaccino è **raccomandato in tutti i pazienti affetti da MICI non vaccinati** e nei pazienti a rischio.

Il ciclo vaccinale prevede **3 somministrazioni** (a **tempo 0, ad un mese ed a 6 mesi** dalla prima dose). Se necessario, è possibile utilizzare un **ciclo accelerato** per un'immunizzazione più rapida. Nel **paziente immunocompromesso** è raccomandato **testare ogni** anno il titolo Ab anti-HBs, con ri-vaccinazione se il valore è inferiore a 10 UI/L o 10mUI/ml.

Papilloma Virus (HPV)

HPV è un fattore di rischio per lo sviluppo di displasia della cervice uterina (oltre che di verruche e tumori anogenitali). Le donne in terapia immunosoppressiva presentano un aumentato rischio di sviluppare la displasia cervicale.

Ad oggi la vaccinazione per HPV è raccomandata per **tutti gli uomini e le donne a partire dai 9 anni di età**.

Sono disponibili tre vaccini: tetravalente (genotipi 6,11,16,18), bivalente (genotipi 16,18) e novevalente (genotipi 6,11,16,18,31,33,45,52,58).

La posologia dipende dalla fascia di età e dal tipo di vaccino utilizzato.

Anche i pazienti **immunocompromessi** ed i soggetti con **IBD immunocompetenti (maschi e femmine)** dovrebbero **essere vaccinati dai 12 ai 26 anni di età**.

Meningococco

Non ci sono evidenze che suggeriscano un aumentato rischio di contrarre meningite meningococcica nei pazienti affetti da **MICI**: pertanto tali pazienti dovrebbero **vaccinarsi solo in caso di aumentato rischio**. Viene raccomandato il vaccino tetravalente coniugato (ceppi ACWY) solitamente in un'unica dose (ma nei soggetti ad alto rischio, come quelli asplenic, sono indicate 2 dosi a distanza di 8 settimane con rivaccinazione ogni 5 anni).

Secondo le raccomandazioni ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices, i soggetti a rischio sono: individui che vivono in collegi, militari, viaggi in aree endemiche, pazienti affetti da deficit del complemento, asplenia (funzionale o anatomica), soggetti esposti al microorganismo (microbiologi...), HIV+ (ma questi non rappresenta una stretta indicazione al vaccino). Essendo un vaccino inattivato può essere somministrato ai pazienti ad alto rischio indipendentemente dallo stato di immunosoppressione.

Tetano, Difterite, Pertosse

Il tetano è una patologia infettiva non contagiosa provocata da una neurotossina prodotta dal *Clostridium tetani* (trasmissione mediante contatto di ferite con terreno contaminato da spore provenienti da feci di animali) caratterizzata da paralisi spastica (contrazioni muscolari dolorose che di solito iniziano dal capo e progrediscono poi verso il tronco e gli arti).

La Bordetella pertussis causa un'infezione altamente contagiosa delle alte vie respiratorie (caratterizzata da tosse urlante). Rare ma importanti complicanze includono polmonite, encefalopatia ed epilessia. I bambini che hanno meno di due/tre mesi (troppo piccoli per essere sottoposti a vaccino) sono vulnerabili a severe, spesso fatali, complicanze. La difterite è una malattia infettiva acuta del tratto respiratorio provocata dal *Corynebacterium diphtheriae*. Il triplice vaccino contro tetano - difterite - pertosse (DTaP) fa parte delle vaccinazioni routinarie dell'infanzia e dell'adolescenza.

In età adulta è raccomandato **un richiamo ogni 10 anni, per tetano e difterite**, dalla precedente vaccinazione (Td/DTaP) indipendentemente dallo stato di immunosoppressione ed almeno una volta il vaccino per tutti e tre i batteri con inclusione dell'anti-pertosse.

I pazienti con **MICI dovrebbero ricevere il DTaP** idealmente **prima dell'avvio della terapia immunomodulante** (altrimenti si rischia una ridotta risposta al vaccino).

VACCINI VIVI

Morbillo, Parotite, Pertosse

I pazienti non immuni dovrebbero essere vaccinati con due dosi (a distanza di 4 settimane) di morbillo-rosolia-parotite (MMR) purché **non siano in terapia immunosoppressiva** e purché questa **non venga iniziata prima di 4-6 settimane** dalla somministrazione **dell'ultima dose di vaccino**.

Oltre al soggetto immunosoppresso dovrebbero ricevere la vaccinazione con i virus vivi attenuati anche tutti i contatti (familiari, personale domestico e personale socio sanitario)

Nel caso in cui il paziente sia **già in terapia immunosoppressiva** è necessario **sospendere quest'ultima 3 mesi** prima della somministrazione del vaccino. È necessario valutare caso per caso se è necessario vaccinare il paziente.

I familiari di pazienti in terapia immunosoppressiva possono essere vaccinati.

Varicella Zoster

Il rischio di sviluppare infezioni da virus della varicella aumenta in corso di terapia immunosoppressiva. L'incidenza di infezioni disseminate da VZV in pazienti immunocompromessi è del 30% circa. Se l'anamnesi è negativa per infezione da virus della varicella (o in caso di storia clinica poco chiara) dosare gli anticorpi sierici.

I pazienti **non immuni** dovrebbero essere vaccinati con **due dosi** (adulti: a **tempo 0 e a 4-8 settimane**). **Il ciclo vaccinale va completato 4-6 settimane prima** di avviare la terapia **immunosoppressiva**.

I pazienti in terapia immunosoppressiva dovrebbero **sospenderla almeno 3 mesi prima** della somministrazione del vaccino (alcune linee guida parlano di sospensione del farmaco per almeno 6 mesi).

Herpes Zoster

L'Herpes zoster, noto come «fuoco di S. Antonio», si presenta tipicamente negli adulti di età > 60 anni ed è dovuto alla riattivazione del virus Varicella zoster (complicanze: congiuntiviti, uveiti, cheratiti, neuralgia post-herpetica, herpes zoster oftalmico, meningoencefaliti, cerebelliti, S. di Ramsay Hunt, ...).

I pazienti affetti da **MICI presentano un aumentato rischio** di sviluppare l'Herpes zoster (tipicamente in età più precoce rispetto alla popolazione generale), specialmente in corso di terapia immunosoppressiva. Il vaccino prevede la somministrazione di **un'unica dose a partire dai 50 anni di età; in età inferiori ai 50 anni la sua somministrazione è possibile come off-label**. Secondo il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) l'assunzione di **basse dosi di immunosoppressori ($\leq 0,4$ mg/Kg/settimana di metotrexate, ≤ 3 mg/Kg/die di azatioprina, $\leq 1,5$ mg/Kg/die di 6-mercaptopurina)** non è considerata una **controindicazione al vaccino per Herpes zoster** (v. Table 1).

Table 1. Levels of Immunosuppression Based Upon Strength of Immunosuppressive Medication

High-Level Immunosuppression
Treatment with glucocorticoids (prednisone >20 mg/day for ≥ 2 weeks and within 3 months of stopping therapy)
Treatment with effective doses of 6-mercaptopurine, azathioprine, or methotrexate compared with those with low-level immunosuppression (described below) or discontinuation within 3 months
Treatment with adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, natalizumab, or vedolizumab, or recent discontinuation within 3 months
Low-Level Immunosuppression
Treatment with lower total daily doses of corticosteroids compared with those with high-level immunosuppression for more than 14 days
Patients receiving methotrexate (<0.4 mg/kg/week), azathioprine (<3.0 mg/kg/day), or mercaptopurine (<1.5 mg/kg/day)

Fonte: Vaccinating Patients with Inflammatory Bowel Disease, Jason Reich et al, Gastroenterology & Hepatology, September 2016

Studi sugli anti-TNF sono ancora in corso.

I familiari di pazienti immunosoppressi possono essere vaccinati con VZV ed Herpes Zoster; in caso di comparsa di rash dopo la vaccinazione il familiare dovrà evitare il contatto con il paziente immunosoppresso coprendosi le parti colpite dal rash cutaneo (fino a completa risoluzione delle lesioni stesse).

VACCINAZIONI RACCOMANDATE (ROUTINARIE PREVISTE PER LEGGE)

Nei pazienti con MICI sono raccomandate, oltre alle vaccinazioni routinarie, quelle per:

- Influenza (annualmente)
- Pneumococco (se possibile associato all'antinfluenzale)
- Epatite B – HBV (nel paziente con HBcAb isolato fare dose “booster” o ciclo vaccinale completo; da valutare caso per caso)
- Papillomavirus (HPV)
- Varicella (VAR) o Zoster (HZ) a seconda dell'età e/o della pregressa infezione
- Meningococco (solo nei soggetti a rischio – anche nei giovani adulti)
- Haemophilus Influentiae B (da valutare caso per caso)

In Friuli-Venezia-Giulia le vaccinazioni per pazienti immunodepressi o in attesa di una immunodepressione farmacologica sono completamente gratuite.

L'accesso agli ambulatori dei servizi vaccinali e l'esecuzione delle vaccinazioni fortemente indicate per i pazienti trattati con immunosoppressori/immunomodulatori/biologici non prevede il pagamento di ticket.

Per ulteriori informazioni i pazienti possono consultare i Servizi Vaccinali delle Aziende Sanitarie.

In linea generale ai servizi vaccinali è indicato presentarsi muniti di:

- ✓ Documentazione cartacea su vaccinazioni pregresse (se disponibile)
- ✓ Documentazione clinica (lettera di dimissione, lettera della visita specialistica)
- ✓ Esito della sierologia per tetano, epatite A (HAV) e B (HBV), morbillo, varicella, tipizzazione linfocitaria solo in caso di anticorpi sierici negativi per varicella (esclusivamente nei pazienti già in terapia immunosoppressiva in quanto occorre avere il dato del numero dei linfociti CD4 ematici).

INFEZIONI NEI VIAGGIATORI AFFETTI DA IBD

I pazienti con IBD sono più soggetti a recidiva di malattia durante i viaggi. Questo non deve limitare la possibilità di viaggiare ma è corretto adottare le opportune precauzioni.

I rischi maggiori sono collegati alla recidiva di malattia o alle complicanze legate alla malattia dovute ad infezioni gastrointestinali contratte durante il viaggio, al cambio delle abitudini alimentari e alla ridotta aderenza alla terapia (es. dimenticanza, difficoltà a reperire il farmaco durante il viaggio). L'altro importante fattore di rischio è l'esposizione ad agenti infettivi, soprattutto per chi assume terapie immunosoppressive e per chi viaggia in paesi in via di sviluppo. Il rischio di riacutizzazione dipende inoltre dal numero di precedenti riacutizzazioni o ospedalizzazioni legate alla malattia e allo stato di remissione nei tre mesi precedenti al viaggio. Pertanto è importante prima di partire pianificare una visita con il proprio medico di riferimento che valuterà lo stato di remissione di malattia e che raccomanderà la prosecuzione della terapia anche in vacanza, fornendo istruzioni sulle modalità di conservazione/trasporto dei farmaci e suggerimenti su cosa fare in caso di riacutizzazione di malattia durante il viaggio. Sarà opportuno verificare se vi sono infezioni endemiche nella meta prescelta per il viaggio e nel caso effettuare le vaccinazioni preventive indicate dalla *World Health Organization* (WHO).

Prima di viaggiare è raccomandato che i pazienti si sottopongano ad un *counselling* dei Centri per le vaccinazioni o infettivologico.

Per i soggetti in terapia immunosoppressiva o con farmaco biologico sono controindicati i viaggi in aree endemiche per la febbre gialla (soprattutto l'Africa Sub-Sahariana e il Sud America, causata da un flavivirus trasmesso tramite la zanzara *Aedes*, con conseguenza di encefaliti, MOF, ...) in quanto il vaccino rientra tra le categorie di vaccini "vivi" controindicati nell'immunosoppressione. Il vaccino può tuttavia essere considerata caso per caso se i pazienti possono sospendere la terapia immunosoppressiva almeno 4 mesi prima della vaccinazione.

I viaggiatori **immunocompromessi non** dovrebbero ricevere il **vaccino orale** antitifico. Possono **utilizzare** invece il **vaccino tifoideo polisaccaridico inattivato parenterale**.

Dopo adeguato *counselling* dei Centri per le vaccinazioni o degli infettivologi, possono essere raccomandati, in relazione alla destinazione e allo stato immunitario del viaggiatore, i vaccini inattivati contro l'epatite B, l'epatite A, la poliomielite, l'encefalite giapponese e la rabbia.

Per le aree a rischio di malaria le precauzioni da adottare sono le stesse della popolazione generale (prevenzione della puntura d'insetto e profilassi farmacologica nelle aree a rischio). I soggetti che viaggiano in aree ad alto rischio di tubercolosi dovranno effettuare uno screening per la tubercolosi latente prima di partire e anche alcune settimane dopo il ritorno dal viaggio. Una delle più comuni manifestazioni legate ai viaggi è la diarrea del viaggiatore. La diarrea del viaggiatore solitamente dura da 1 a 5 giorni ma nel 5-10% dei casi può durare fino a 2 settimane o oltre. Probabilmente i soggetti affetti da IBD non sono più a rischio di contrarla ma è bene prevenire la comparsa di diarrea in viaggio stando attenti all'assunzione di cibo e di acqua per evitare il rischio di infezione da *Salmonella* o altre specie batteriche (es. bere acqua confezionata e durante il nuoto non bere acqua delle piscine). Il rischio della diarrea del viaggiatore è quello di essere scambiata dal paziente come una riacutizzazione di malattia ed essere trattata impropriamente come tale. Cosa fare in caso di comparsa di diarrea di ritorno da un viaggio? Per prima cosa bisognerà rivolgersi al medico che prescriverà degli accertamenti inclusi gli esami delle feci per la ricerca di batteri e parassiti ed esami del sangue. È possibile che dopo un episodio di diarrea acuta legata al viaggio, ancora per alcune settimane il paziente manifesti i sintomi che non saranno più legati all'infezione ma a una possibile transitoria intolleranza al lattosio post-infettiva o ad una sindrome dell'intestino irritabile.

TABELLA VACCINAZIONI

Influenza (inattivato trivalente o quadrivalente)	1 dose annualmente
Tetano, difterite, pertosse (Td/Tdap)	Se non precedentemente vaccinato: 2 dosi dT (a distanza di almeno 4 settimane) + dTpa a 6-12 mesi dall'ultima. Poi una dose di Td ogni 10 anni (una delle quali deve essere sostituita con dTpa)
Varicella	Controindicato nel paziente immunocompromesso
Human papillomavirus (HPV) Vaccino bivalente, tetravalente, 9-valente	Una dose a 0, 1 e 6 mesi per il bivalente Una dose a 0, 2 e 6 mesi per il tetravalente.
Morbillo, parotite, pertosse (MMR)	Controindicato nel paziente immunocompromesso
Zoster	Controindicato nel paziente immunocompromesso
Vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) e Vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23)	1 dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 dopo 8 settimane nel paziente immunocompromesso. Nel paziente immunocompetente senza condizioni ad alto rischio è usato solo il PCV13. Somministrare una dose di PPV23 dopo 5 anni dall'ultima dose e dopo i 65 anni senza superare le 3 vaccinazioni nell'arco della vita.

Epatite A	2 dosi a distanza di 6-12 mesi
Epatite B	3 dosi (0, 1 e 6 mesi)
Vaccino antimeningococcico 4-valente coniugato (MCV4)	1 dose
Antimeningococco B (MenB)	2 dosi a distanza di 1 mese
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	Negli adulti a rischio non vaccinati va eseguita almeno una dose
Influenza intranasale vivo attenuato (non disponibile in Italia)	Controindicato nel paziente immunocompromesso
Vaccino anti-polio orale (non più previsto né commercializzato in Italia)	Controindicato nel paziente immunocompromesso
Tubercolosi BCG	Controindicato nel paziente immunocompromesso
Febbre tifoide orale vivo	Controindicato nel paziente immunocompromesso
Febbre gialla	Controindicato nel paziente immunocompromesso

In conclusione è opportuno valutare già durante la prima visita in ambulatorio MICI o al primo accesso/ricovero nella IBD Unit (reparto di Gastroenterologia, Pediatria, Reumatologia, Chirurgia, Medicina, ..) una attenta anamnesi vaccinale (farsi portare il certificato o libretto vaccinale o consultare i dati elettronici ove disponibili), utilizzando una *check-list* preordinata ([vedi allegato 4](#)). In caso di mancanza di dati certi, effettuare subito la sierologia per varicella, epatite A ed

epatite B per confermare una pregressa infezione o vaccinazione (es. per l'HBV è necessaria per prevedere eventuali dosi "booster" del vaccino). Iniziale *counselling* per le vaccinazioni alla prima visita, specie nei casi con fattori di rischio per MICI "severa" o "complicata", per programmare da subito il timing vaccinale, contribuendo anche a "sfatare" i minimi rischi delle complicanze vaccinali con adeguate informazioni ai malati ed ai loro familiari. Opportuno, ove possibile, creare un agevole percorso vaccinale nelle IBD (adattato alle esigenze dei singoli).

BIBLIOGRAFIA

- A Practical Guide to Vaccinating the Inflammatory Bowel Disease Patient. Am J Gastroenterol 2010 (105) 1231–1238
- Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis 2014 (8) 443–468
- Levels of Immunosuppression Based Upon Strength of Immunosuppressive Medication, Infectious Diseases Society of America
- Vaccinating Patients With Inflammatory Bowel Disease, Jason Reich et al, Gastroenterology & Hepatology, September 2016
- ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol 2017; 112: 241-58.

ALLEGATO 6

TBC LATENTE E IBD

Le linee guida internazionali raccomandano per i pazienti con MICI una valutazione del rischio di essere affetti da tubercolosi, in particolare prima di instaurare una terapia con farmaci biologici (anti-TNF alfa, ecc.), in quanto il rischio di riattivazione di una tubercolosi latente nei pazienti trattati con questi regimi terapeutici è aumentato ed è più grave rispetto alla popolazione generale, potendo indurre conseguenze anche letali.

La tubercolosi latente va diagnosticata considerando la storia clinica del paziente (inclusi i rischi espositivi, anche in aree geografiche al di fuori dell'Italia), la radiografia del torace, il test cutaneo alla tubercolina (Mantoux) o specifici test ematici (Quantiferon-TB Gold e T-SPOT).

Lo screening tubercolare dovrebbe essere eseguito al momento della diagnosi e comunque sempre prima di instaurare una terapia con farmaci biologici.

Una volta diagnosticati, i pazienti con **TBC latente** candidati a terapia biologica dovrebbero essere preventivamente trattati con un regime terapeutico specifico. In casi particolari, dovrebbe essere richiesta una valutazione infettivologica specifica.

La terapia della tubercolosi latente può essere variabile a seconda delle situazioni cliniche. Nel caso di tubercolosi latente e malattia infiammatoria cronica intestinale attiva la terapia con farmaco biologico deve essere **posticipata di almeno 4 settimane rispetto all'inizio** della terapia anti-tubercolare (**solitamente isoniazide**), salvo i casi di maggiore urgenza clinica e dopo specifica consulenza infettivologica.

Qualora venga diagnosticata una tubercolosi attiva durante terapia con farmaci biologici, va iniziata la terapia anti-tubercolare **sospendendo** la terapia biologica, che potrà essere successivamente ripresa dopo circa 2 mesi, se necessario.

BIBLIOGRAFIA

- [Tuberculosis Screening and Reactivation Among a National Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists.](#) Inflamm Bowel Dis 2016 Dec 16. doi: 10.1097/MIB.0000000000001003
- [Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease.](#) Arch Med Sci 2015;11 (6) 1179-1188
- [Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients: Disease activity as an influencing factor.](#) Scand J Gastroenterol 2016;51(3)381 letter
- [Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy.](#) Intest Res 2014; 12 (1):12-19
- [Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials.](#) Ann Med 2014; 46(7)547-554
- Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- α inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2012 (36) 858-865

ALLEGATO 7

STRATEGIA STEP UP VS TOP DOWN NEL MORBO DI CROHN DELL'ADULTO E DEL BAMBINO

La terapia delle Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sta rapidamente evolvendo con l'avvento di nuovi farmaci, ma anche di nuovi principi e concetti. Anche gli *outcome* degli studi clinici sono stati riformulati con obiettivi più stringenti che sono passati dal semplice controllo dei sintomi (remissione clinica), alla remissione priva di steroidi, alla guarigione mucosa fino alla *deep remission*. Mentre nella colite ulcerosa (RCU) questi obiettivi prevedono comunque una escalation della terapia secondo il modello *step-up* più o meno accelerato, nel morbo di Crohn (MC) sembra oramai assodato che l'intervento precoce con farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia (DMARDs) sia la strategia più efficace sul modello delle patologie reumatologiche. RCU e MC sono malattie croniche ad andamento variabile, ma il più delle volte evolutivo con l'instaurarsi di un danno d'organo che, una volta consolidato, diviene non più reversibile con terapia medica. Questo è particolarmente evidente nel MC. Studi storici dicono che il 40 % dei pazienti con MC subisce un intervento chirurgico a 5 anni dall'esordio della malattia e il 40 % recidiva entro un anno dopo intervento chirurgico. Recentemente una *consensus* internazionale (STRIDE) ha tracciato le linee di indirizzo per la progettazione dei nuovi studi clinici indicando come obiettivo primario non solo la remissione clinica, ma anche il *patient reported outcome* (PRO), la guarigione mucosa - Mayo 0 (zero) o 1 (uno) per la RCU; assenza di ulcere all'endoscopia o alla diagnostica di immagine per il MC e il controllo molto serrato del paziente in corso di trattamento (*Tight Control*). L'intervento terapeutico per essere efficace deve dunque avvalersi di farmaci in grado di modificare favorevolmente la storia naturale della malattia e deve essere sufficientemente precoce per evitare, ove possibile, il danno d'organo irreversibile che porta spesso all'intervento chirurgico. Per la maggior parte dei **pazienti con RCU** è da considerare un approccio *step-up* grazie alla disponibilità di farmaci semplici di basso costo e con ottimo profilo di efficacia e sicurezza. Naturalmente uno stretto controllo clinico e bioumorale metterà il medico in grado di fronteggiare peggioramenti della malattia con un uso anche accelerato di farmaci di seconda e terza linea. Fanno eccezione i pazienti con colite ulcerosa severa all'esordio *non responder* a corticosteroidi EV dove di necessità si applicano strategie *rescue*. Nei **pazienti con MC** quando la diagnosi sia possibile in una fase precoce, il controllo clinico, endoscopico, bioumorale e radiologico deve essere accurato. L'evoluzione della malattia è spesso imprevedibile e la finestra di opportunità per l'impiego di farmaci DMARD è generalmente identificata nei primi 2 anni a partire dalla diagnosi. Per la natura stessa della malattia solo una parte dei pazienti può essere diagnosticata in fase *early* e cioè con le caratteristiche descritte recentemente da un gruppo di esperti, ma proprio questi sono i soggetti che possono beneficiare di un intervento terapeutico farmaci immunomodulatori/biologici, gli unici che possono raggiungere gli obiettivi attualmente considerati di primaria importanza. Gli analoghi delle purine (azatioprina e 6-mercaptopurina) hanno dato discreti risultati soprattutto nella popolazione pediatrica, ma perdono il confronto con i farmaci biologici come evidenziato da studi recenti nell'adulto, anche se usati precocemente. Un lavoro multicentrico del gruppo francese GETAID non ha evidenziato una superiorità dell'azatioprina vs trattamento convenzionale con steroidi mentre in uno studio spagnolo del gruppo AZTEC che ha confrontato azatioprina somministrata precocemente vs placebo non vi è stata superiorità del farmaco almeno per quanto riguarda la remissione clinica espressa dal CDAI (*Crohn Disease Activity Index*) e l'indice di qualità di vita espresso dall'IBDQ score. Anche un *expert opinion* del 2012 indica l'intervento precoce con biologici, più o meno associati a immunomodulatori, il solo in grado di raggiungere obiettivi come la remissione clinica sostenuta, la guarigione mucosa, la riduzione del numero di recidive, la prevenzione del danno d'organo, una riduzione del ricorso ad ospedalizzazioni e chirurgia e un miglioramento della qualità di vita.

Ciò detto, non vi sono trial clinici prospettici randomizzati controllati in cieco o doppio cieco che abbiano confrontato strategia *step-up* vs *top-down*. Il primo studio, *open-label*, del 2008 di confronto fra strategia *step-up* e *top-down* in pazienti naïf a immunosoppressori e biologici ha dimostrato una superiorità dell'approccio *top-down* in termini di remissione clinica e guarigione mucosa (quest'ultima in un sottogruppo) alla 52° settimana. Altri lavori hanno successivamente confermato questi dati. Lo studio REACT ha evidenziato un seppur modesto vantaggio di un *tight control* associato a rapido *upgrade* della terapia in termini di ricorso alla chirurgia, riduzione delle complicanze o *outcome* combinati, ma pur avendo il vantaggio di uno studio *real life* su oltre 1000 pazienti non confronta in realtà una strategia *top-down* vs *step-up ab initio*, ma una strategia di management convenzionale vs un *tight control* con adeguamento progressivo della terapia. Due sottoanalisi dello studio registrativo CHARM su adalimumab hanno dimostrato che l'intervento con biologico è particolarmente efficace nei pazienti con durata di malattia inferiore a 2 anni e non già affetti da complicanze. Una sottoanalisi dello studio SONIC su infliximab e/o azatioprina ha evidenziato migliori risultati nei pazienti con malattia di durata inferiore a 18 mesi. Anche lo studio CALM recentemente pubblicato dà ragione ad un intervento precoce con farmaci biologici eventualmente associati ad immunomodulatori *sull'end point* della guarigione mucosa alla 48° settimana. Un lavoro per ora pubblicato in forma di *abstract* che ha valutato prospetticamente con il

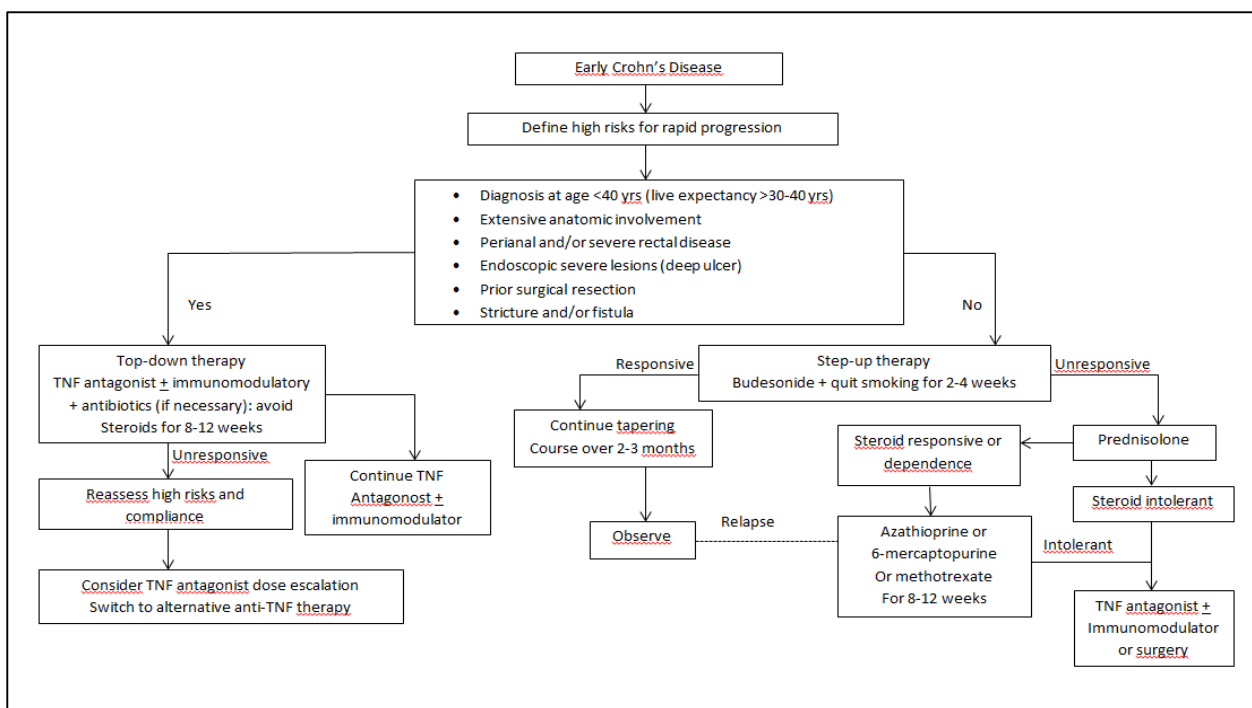
Lemann score l'efficacia dell'infliximab sulla prevenzione del danno d'organo ha concluso che l'impiego del biologico entro il secondo anno di malattia porta a risultati statisticamente superiori rispetto all'introduzione del farmaco dopo i 2 anni dall'esordio. La superiorità del biologico anti-TNF rispetto ad un trattamento standard è chiara anche nella prevenzione della recidiva post- chirurgica come evidenziato nello studio POCER.

In questo contesto non si può ignorare il problema dei costi. È noto che nei pazienti trattati con terapia *top-down* il fattore che grava maggiormente sulla spesa è il farmaco biologico, ma il calcolo del costo beneficio e del costo efficacia nel lungo termine è soggetto a molti fattori confondenti e variabili difficili da analizzare. Il paziente con malattia attiva presenta percentuali allarmanti di perdita temporanea o definitiva del lavoro che gravano per il 74 % sui costi indiretti a cui si aggiungono le spese vive non coperte dal servizio sanitario nazionale e l'impatto sull'attività lavorativa dei *caregivers*. Due studi in ambito reumatologico, il DREAM e la coorte di Nimega, entrambi su pazienti con artrite reumatoide sottoposti a trattamento precoce con modalità *treat to target* hanno riportato un bilancio economico negativo nei primi due anni di terapia, ma un'inversione nel terzo anno. Anche un'analisi condotta da Baert e coll. ha evidenziato come nei pazienti con MICI la guarigione mucosa sia la fonte di spesa maggiore nei primi due anni; il costo risulta sensibilmente ridotto nei due anni successivi se è stata ottenuta la guarigione mucosa. Uno studio italiano con finestra temporale di osservazione di 5 anni ha dimostrato un bilancio economico favorevole alla strategia *top-down*. Tuttavia una recente metanalisi, pur suggerendo che l'uso precoce dei biologici sia *cost- effective* in determinati scenari clinici, afferma la necessità di ulteriori studi in questo campo.

Possiamo concludere che il raggiungimento degli *end point* considerati attualmente essenziali dallo STRIDE per un'efficacia terapeutica nelle MICI è possibile con la strategia *step-up* e *tight control* nella RCU, mentre nel CD la terapia *top-down* con introduzione precoce dei farmaci biologici associati a meno agli immunosoppressori garantisce una miglior resa terapeutica globale e probabilmente un bilancio costo beneficio favorevole. È necessario comunque ricordare che tale strategia non può essere generalizzata sia per motivi normativi che clinici pena il rischio di sovra-trattare una parte dei pazienti. È necessario uno sforzo iniziale di stratificazione del rischio di un decorso più sfavorevole e di personalizzazione della terapia che per ora sono basati su elementi clinici, endoscopici e radiologici, ma non su veri marcatori biologici.

La scelta del regime terapeutico è quindi ampiamente soggetta ad essere individualizzata e a risentire nel tempo del continuo e rapido sviluppo di nuovi farmaci. Dovendo indicare uno schema generale di comportamento può essere adottata la flow chart riportata nella figura sottostante.

Figura 6: Approccio terapeutico top-down nel paziente adulto



Fonte: Select a suitable treatment strategy for Crohn's disease: step-up or top-down. EXCLI J 2014 (13) 111-122

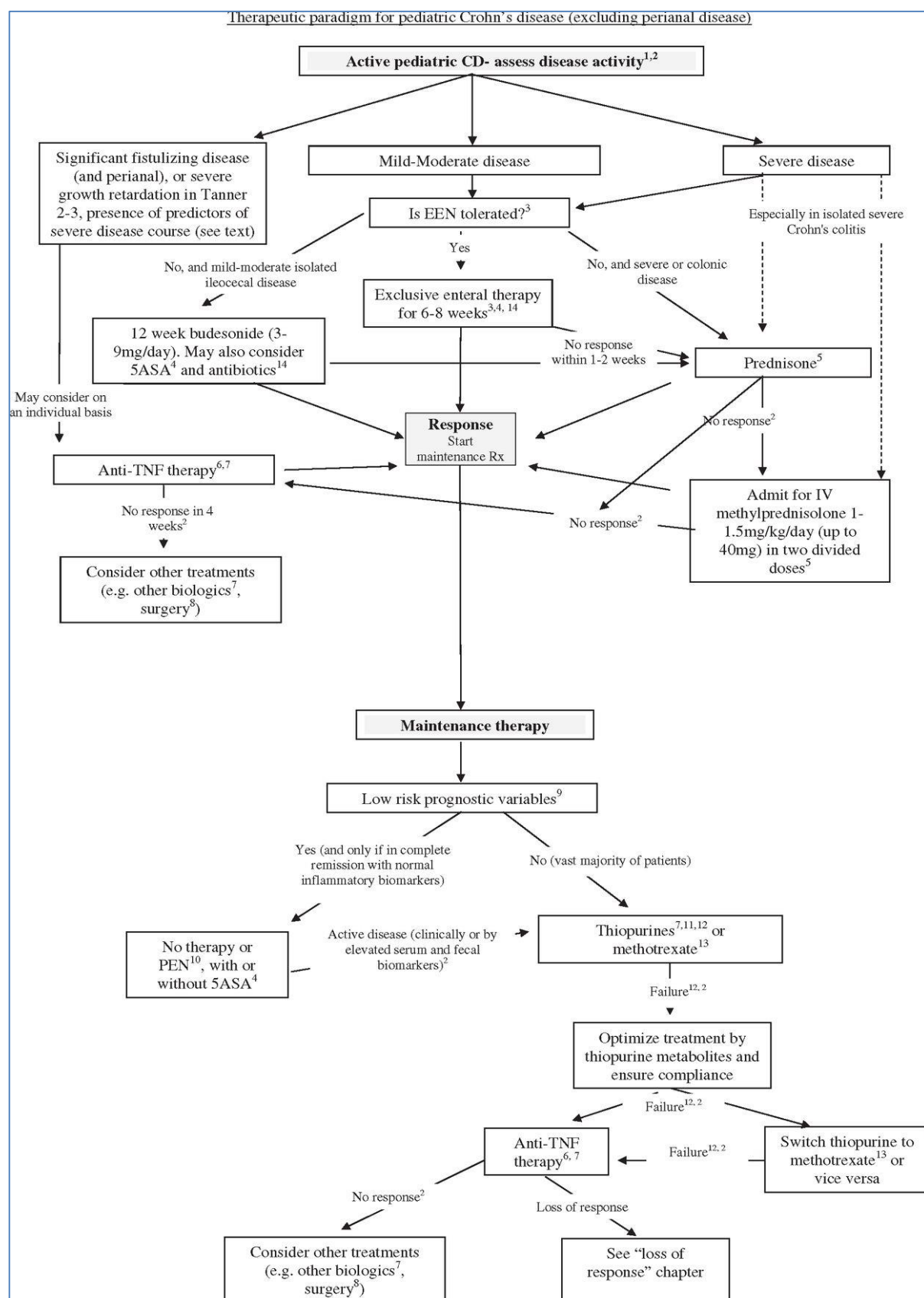
STRATEGIA STEP UP VS TOP DOWN NEL M. DI CROHN PEDIATRICO

In età pediatrica le linee guida ESPGHAN-ECCO sul trattamento del morbo di Crohn hanno dato delle indicazioni per iniziare una strategia top-down, sulla base di fattori clinici prognostici di cattivo *outcome*. Questi sono:

- malattia attiva perianale fistolizzante, dopo terapia antibiotica e chirurgica
- presenza di ulcere profonde all'endoscopia
- malattia persistentemente severa dopo adeguata terapia di induzione
- malattia estesa (pan enterica)
- grave ritardo di crescita, intesa come velocità di crescita inferiore alle 2 DS
- severa osteoporosi
- malattia penetrante e stenotomica all'esordio.

Da rilevare come nella flow-chart ci sia indicazione alla terapia nutrizionale enterale nella malattia lieve-moderata. La nutrizione polimerica esclusiva per 6-8 settimane (enterale o per os) si è dimostrata altrettanto efficace nell'induzione della remissione dello steroide ed è la strategia di scelta nel trattamento della malattia di Crohn lieve moderata in età pediatrica.

Figura 7: strategia step up vs top down nel m. di Crohn pediatrico.



Fonte: Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 (8) 1179–1207

BIBLIOGRAFIA

- Pariente B, et al. Inflamm Bowel Dis 2011; 17:1415-1422
- Cosnes J, et al. Inflamm Bowel Dis 2002; 8:244-250
- Mekhjian HS, et al. Gastroenterology 1979;77:907-913
- McLeod RS, et al. Gastroenterology 1997;113:1823-1827
- Peyrin – Biroulet L, et al. Am J Gastroenterol 2015; 110:1324–1338
- Colombel GF, et al. Gastroenterology 2017; 152:351-361
- Peyrin-Biroulet et al. Am J Gastroenterol 2012; 107:1770-1776
- Cosnes J et al. Gastroenterology 2013; 145:758-765
- Panés J et al. Gastroenterology 2013;145: 766-774
- Feagan BG et al. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:152-160
- D'Haens GR, et al. Lancet 2008. 371: 660-7
- Khanna R et al. Lancet 2015; 386: 1825-1934
- Colombel GF et al. Clinical Gastroenterol Hepatol 2014; 12:414-422
- Schreiber S et al. Journal Crohn's Colitis 2013; 7:213-221
- Colombel JF et al. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:734-746
- Colombel JF et al. Lancet 2017 published on line
- Farre et al. UEGW 2017
- De Cruz P et al. Aliment Pharmacol Ther 2015;42: 867 - 879
- Vermeer M. et al. BMC Musculoskelet Disord 2013; 14:350
- Baert F ECCO 2010: Abstract OP 13
- Marchetti M et al Eur J Health Econ 2013; 14:853-861
- Tang DH et. Inflamm Bowel Dis 2013; 19:2673–2694

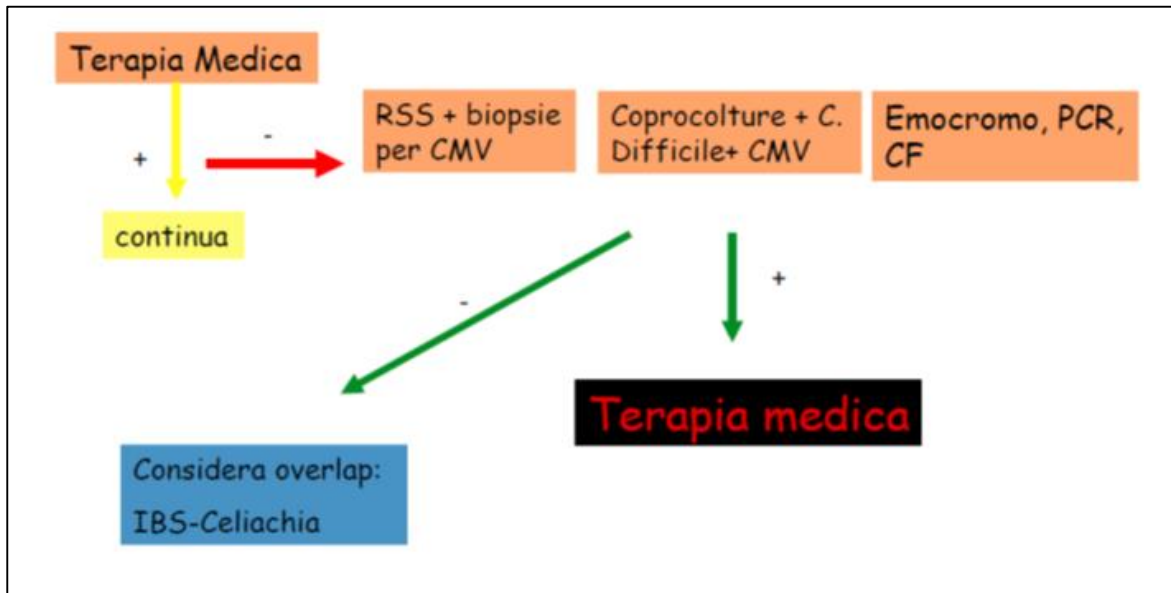
ALLEGATO 8

STRATEGIA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA RECIDIVA DI IBD ED INFEZIONE IN CORSO DI TERAPIA CON FARMACI IMMUNOMODULATORI

Nelle figure seguenti sono riportate le prestazioni diagnostiche da seguire in presenza di quadri clinici caratteristici di:

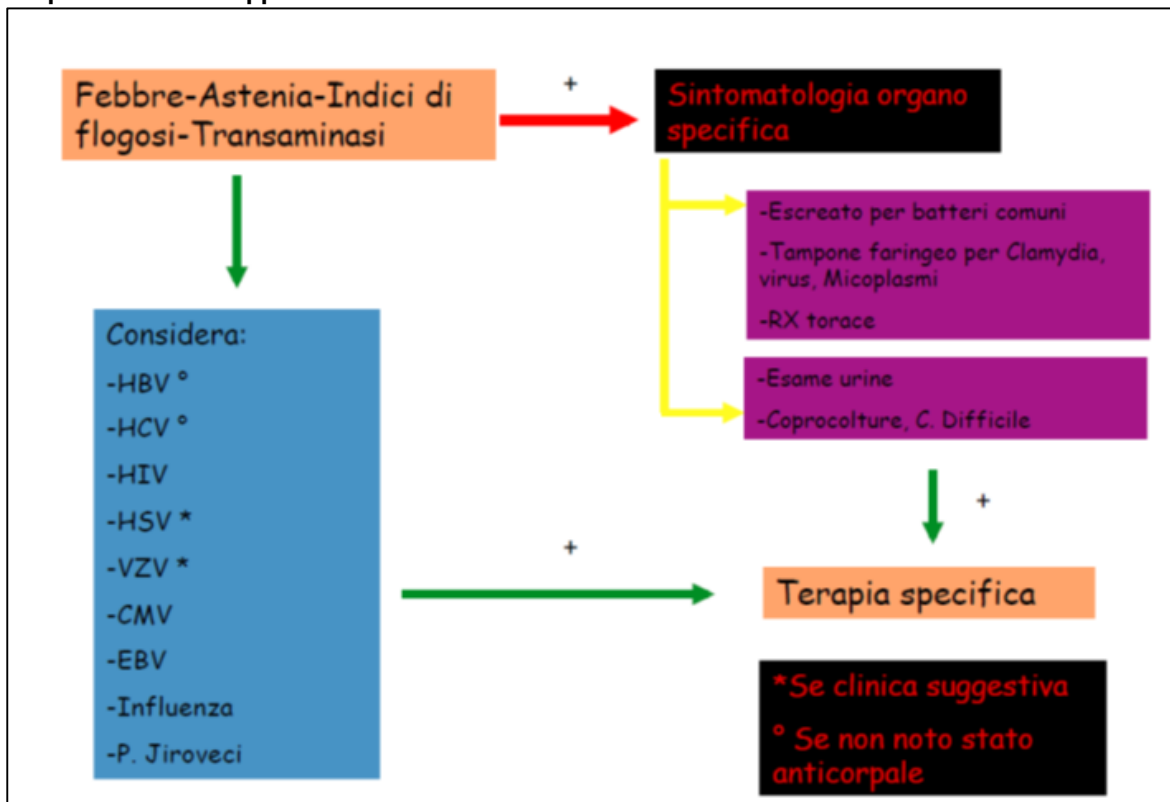
1. riattivazione RCU
2. sospetta infezione opportunistica
3. riattivazione Crohn/sospetto quadro subocclusivo/complicanza perianale

Riattivazione RCU



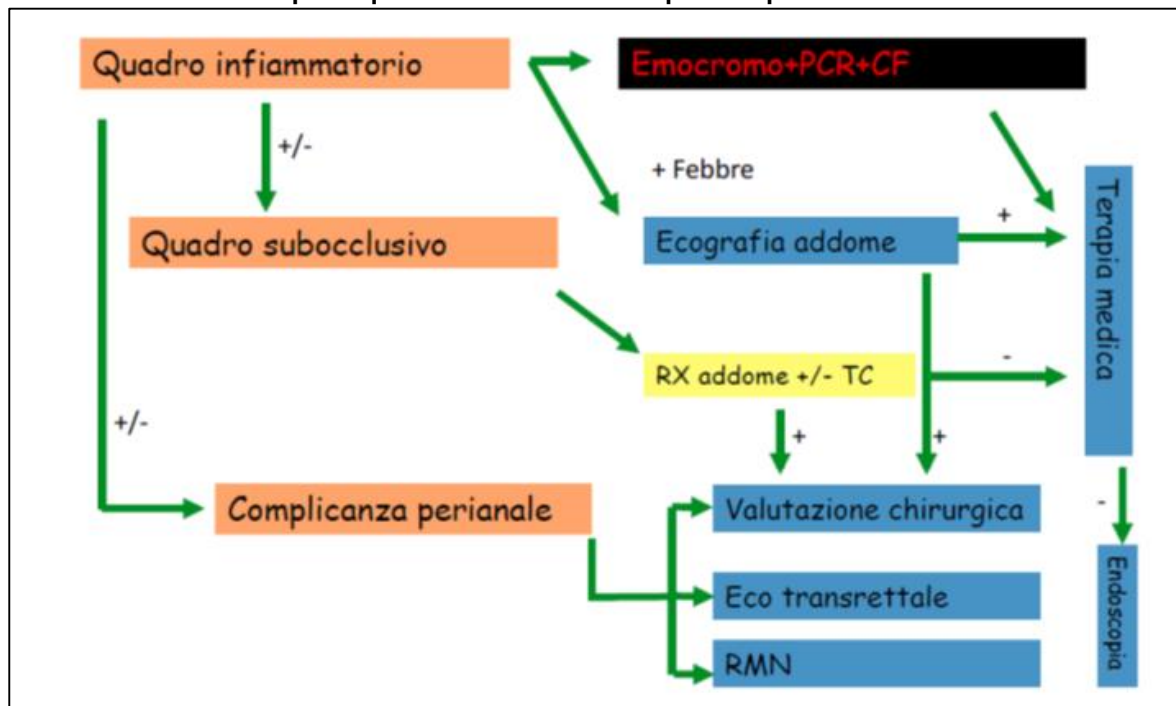
CF: Calprotectina Fecale

Sospetta infezione opportunistica



*Se clinica suggestiva
° Se non noto stato anticorpale

Riattivazione Crohn/sospetto quadro subocclusivo/complicanza perianale



BIBLIOGRAFIA

- Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111(12)1692-1701
- The Role of Laboratory Tests in Crohn's Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016 (9) 51-62
- Cytomegalovirus disease in inflammatory bowel disease: epidemiology and disease characteristics in a large single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28 (11) 1329-1334
- The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(5)495-504
- The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity is Useful to Predict Medium- to Long-Term Prognosis in Ulcerative Colitis Patients with Clinical Remission. *J Crohns Colitis* 2016;10(11)1303-1309
- Fecal Calprotectin Levels Are Closely Correlated with the Absence of Relevant Mucosal Lesions in Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(12) 2879-2885

ALLEGATO 9

DOSAGGIO SIERICO FARMACI BIOLOGICI E LORO ANTICORPI

Dosaggio di farmaci biologici – (infliximab, adalimumab, golimumab, e biosimilari; altri su richiesta) comprendente livelli ematici di valle (*"trough levels"*) del farmaco e ricerca di anticorpi anti-farmaco.

PROCEDURA OPERATIVA

Modalità di prelievo: il prelievo ematico deve essere eseguito al paziente subito prima della successiva somministrazione di farmaci (tolleranza 2 giorni prima). Il campione di sangue periferico deve essere raccolto in provetta da siero da 3-4 ml ed inviato al laboratorio di riferimento.

In caso di invio del paziente all'Azienda Sanitaria di Udine (ASUIUD) per l'effettuazione del prelievo ematico è necessario compilare lo specifico modulo (allegato 10); qualora invece il prelievo ematico sia eseguito in altro Ospedale è utile raccordarsi con il proprio Laboratorio che provvederà a sierare il campione e ad inviarlo subito all'ASUIUD a temperatura controllata +4°C (contenitore con ghiaccio-siberini), oppure a stoccarlo a +4°C se l'invio è previsto entro 2 giorni, o a -20°C se l'invio avverrà oltre i 2 giorni.

Il campione deve essere sempre accompagnato dal modulo specifico (allegato 10) compilato con le informazioni relative al paziente e al motivo del dosaggio.

Modalità di esecuzione del dosaggio: il dosaggio verrà eseguito con metodica ELISA presso il Laboratorio di Immunopatologia dell'ASUIUD (Referente dott.ssa Martina Fabris) e refertato entro 15 giorni effettivi dalla ricezione.

Impegnative: fino a quando l'esame non sarà incluso nel tariffario regionale l'esame verrà accettato presso l'ASUIUD sotto la voce *"Altri Autoanticorpi"* (n. tariffario 90.5825; sigla AUTO) riservato per tutte quelle analisi che non ricadono ancora a tariffario nel settore immunopatologia. In questo modo il paziente paga il costo di una prestazione semplice.

ALLEGATO 10

MODULO PER RICHIESTA DOSAGGI FARMACI "BIOLOGICI" E RICERCA ANTICORPI ANTI-FARMACO

AZIENDA/ENTESANITARIO:

Ospedale di: _____ lì, ____ / ____ / ____

Alla c.a.

dott.ssa Martina Fabris

SOS Immunopatologia e Allergologia

Dpt Medicina di Laboratorio

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Padiglione CSL - Via Chiusaforte, Ingresso F3

33100 Udine

tel. +390432552337

email: martina.fabris@asuiud.sanita.fvg.it

N.B.: il campione di siero, se raccolto in Ospedale diverso da ASUIUD, deve essere inviato in giornata al Laboratorio di Immunopatologia dell'ASUIUD a temperatura controllata (+4°C) **oppure** congelato e inviato in seguito utilizzando un contenitore idoneo a mantenerlo a temperatura controllata (polistirolo con siberini) fino all'arrivo al Laboratorio di Immunopatologia.

Paziente (Nome e cognome)

Sesso

☐ M ☐ F

Data di nascita

____ / ____ / ____

Data prelievo

____ / ____ / ____

Patologia principale per cui è indicato il farmaco:

Medico prescrittore (nome e cognome):

Motivo del dosaggio

(perdita risposta, non risposta, follow-up, altro...):

Farmaco da dosare

- ☐ INFLIXIMAB
- ☐ ADALIMUMAB
- ☐ VEDOLIZUMAB (indicare la week di terapia)
- ☐ GOLIMUMAB
- ☐ Altro, indicare _____

Data ultima somministrazione

____ / ____ / ____

Dosaggio

Pregresse altre terapie biologiche:

Eventuali immunosoppressori in combinazione:

Medico richiedente

(nome e cognome in stampatello e firma)

Il Responsabile/Direttore, dr/prof. _____

ALLEGATO 11

INDICAZIONI ALLA LEUCAFERESI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Le linee-guida internazionali **solo menzionano la possibilità** di utilizzo della leucaferesi nelle IBD (soprattutto nell'RCU) a causa della mancanza di studi prospettici randomizzati-controllati positivi. Comunque nel corso di 2 recenti consensus del Triveneto (l'ultima del 2016) sono individuate alcune indicazioni di massima utilizzabili in pazienti molto selezionati.

PRIMO APPROCCIO TERAPEUTICO

- **malattia lieve-moderata**
 - **steroido-dipendente:**
 - incapacità a ridurre la dose di steroide al di sotto dell'equivalente di 10 mg/giorno di prednisolone entro 3 mesi dall'inizio dell'assunzione, senza riacutizzazione della malattia
oppure
 - riacutizzazione entro 3 mesi dalla sospensione dello steroide
 - **steroido-resistente:** mancanza di significativa risposta clinica ad alte dosi orali di steroide (40-60 mg/die per 30 giorni).
 - intollerante allo steroide
- **resistenti o non eleggibili ad immunosoppressori o biologici**
- **come bridge-therapy verso immunosoppressori o chirurgia**
- **in anziani con patologie concomitanti non importanti**
- **in gravidanza**

RITRATTAMENTI

- Se recidiva, nei pazienti *responders* al primo ciclo di leucoafèresi, come trattamento precoce, stabilendo un attento monitoraggio del paziente (per esempio mediante misurazione della calprotectina fecale).

BIBLIOGRAFIA

- Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2012 (6) 10; 991-1030
- Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016 (7); 1; 5-20
- Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2010 (25) 83-177

ALLEGATO 12

INDICAZIONI CHIRURGICHE NELLA DISPLASIA DI BASSO GRADO (LOW GRADE DISPLASIA – LGD) NELLA RETTOCOLITE ULCEROSA

Secondo le linee guida ECCO una colonscopia di “screening” andrebbe eseguita in tutti i pazienti a 8 - (10) anni dall'inizio dei sintomi di malattia; in base a questa colonscopia è possibile accertare la categoria di rischio del paziente.

Per i pazienti con colite sinistra o pancolite, i successivi esami di sorveglianza andrebbero ripetuti con un intervallo che tiene conto dei seguenti fattori di rischio:

- pancolite
- persistenza di infiammazione macroscopica/istologica
- presenza di polipi post-infiammatori (“ex-pseudopolipi”)
- familiarità di cancro colo-rettale
- associazione a colangite sclerosante primitive

I pazienti andranno sottoporsi a colonscopia ad intervalli in base alle categorie di rischio (vedi allegato NICE/ECCO).

Una considerazione a parte va fatta per i pazienti in cui vi è diagnosi di colangite sclerosante primitiva (PSC) associata all'RCU, dove la colonscopia deve essere annuale dalla diagnosi di PSC.

La colonscopia di sorveglianza dovrebbe rispettare i seguenti criteri:

- Esecuzione durante una fase di remissione (non durante una riacutizzazione)
- Con preparazione colica ottimale (Score di Boston > 6 e segmentari > 2)
- Utilizzo di endoscopio ad alta definizione
- Studio meticoloso con tempo congruo
- Utilizzo di cromoendoscopia (non dati probanti per raccomandare le “colorazioni elettroniche”) per biopsie mirate; se non possibile, biopsie random (almeno 4 biopsie per quadrante ogni 10 cm)

Macroscopicamente la displasia può trovarsi in area di intestino coinvolta da malattia o in area di intestino “apparentemente sano” e può presentarsi in forma piatta o associata ad una lesione macroscopicamente visibile.

Diverse sono quindi le situazioni con presenza di **displasia di basso grado**:

1. Adenoma sporadico

Nelle aree di intestino che non sono mai state coinvolte da malattia (né sul piano macroscopico né sul piano istologico) dove è presente una lesione adenomatosa, tale lesione può essere trattata endoscopicamente (polipectomia) come un qualsiasi adenoma sporadico.

2. Lesione rilevata in area affetta da malattia

Se la lesione macroscopicamente visibile che risulta istologicamente con displasia di basso grado e si trova in area affetta da malattia (attualmente o in anamnesi):

- **Se si tratta di un'area di displasia visibile (ex-“adenoma like”/resecabile)**: la resezione endoscopica dovrà essere accompagnata da un “ampio” campionamento biptico della mucosa circostante la lesione. In tal caso la resezione endoscopica è ritenuta sufficiente ed il paziente non va a colectomia se:
 - a) i margini di resezione non risultano coinvolti da displasia
 - b) le biopsie sia della regione peri-polipectomia (oltre a quelle random effettuate nel restante colon) sono negative per displasia
- **lesione rilevata che non ha l'aspetto di adenoma (ex-“non adenoma like”)/non resecabile**: è di per sé indicazione a colectomia per l'alto rischio di carcinoma sincro o metacrono.

3. Lesione displastica invisibile (“piatta” o non associata a lesione endoscopicamente evidente)

- Se di basso grado (LGD) i dati in letteratura sono contrastanti e pertanto le linee guida non sono conclusive: la scelta va operata comunque dopo discussione multidisciplinare e colloquio col paziente, tenendo presente di tutti i fattori relativi al paziente (fattori di rischio per CRC tipo PSC o familiarità di CRC, malattia in controllo più o

meno adeguato, durata della malattia, displasia di basso grado multifocale, etc...). Se il paziente non va a colectomia, deve essere comunque sottoposto a sorveglianza almeno annuale.

- mentre se di alto grado (HGD) è indicata la colectomia

In sintesi le indicazioni chirurgiche per il riscontro di displasia nella UC sono:

- lesione rilevata non *adenoma like*/non resecabile endoscopicamente
- lesione resecabile endoscopicamente con margini "presi" o presenza di displasia di basso grado alle biopsie perilesionali o in qualunque altra sede del colon
- displasia di alto grado in biopsia random (senza lesione visibile)

Sul piano pratico organizzativo vengono sollevate alcune questioni:

- ✓ la colonscopia di sorveglianza per le sue modalità dovrebbe vedersi attribuire un tempo di esecuzione ad hoc (maggiore di un esame standard analogo)
- ✓ appare molto importante l'esperienza dell'endoscopista, che deve avere un'esperienza nel campo delle IBD e nella cromoendoscopia
- ✓ è importante l'impiego di endoscopi ad alta definizione (da diffondere obbligatoriamente a tutti i centri endoscopici regionali)
- ✓ è molto importante la qualità della preparazione colica (varrebbe la pena, come per i pazienti dello screening, avere una stessa linea di indicazione alla preparazione e valutarne i risultati nel tempo)
- ✓ importantissimo sarebbe la creazione di un **"registro regionale di malattia per le IBD" (con follow-up di malattia a lungo termine, anche per la parte neoplastica)**
- ✓ la valutazione della displasia di basso grado è un argomento "delicato", come già scritto vi è una bassa concordanza tra patologi; pertanto le linee guida raccomandano sempre una **seconda opinione di un anatomopatologo esperto**

CLASSIFICAZIONE ENDOSCOPICA DELLA DISPLASIA NELLE IBD

TABLE 1 TERMINOLOGY FOR REPORTING FINDINGS ON COLONOSCOPIC SURVEILLANCE OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (MODIFIED FROM PARIS CLASSIFICATION)	
TERM	DEFINITION
<u>VISIBLE DYSPLASIA</u>	Dysplasia identified on targeted biopsies from a lesion visualized at colonoscopy
POLYPOID	Lesion protruding from the mucosa into the lumen ≥ 2.5 mm
Pedunculated	Lesion attached to the mucosa by a stalk
Sessile	Lesion not attached to the mucosa by a stalk: entire base is contiguous with the mucosa
NON-POLYPOID	Lesion with little (< 2.5 mm) or no protrusion above the mucosa
Superficial elevated	Lesion with protrusion but < 2.5 mm above the lumen (less than the height of the closed cup of a biopsy forceps)
Flat	Lesion without protrusion above the mucosa
Depressed	Lesion with at least a portion depressed below the level of the mucosa
GENERAL DESCRIPTORS	
Ulcerated	Ulceration (fibrinous-appearing base with depth) within the lesion
BORDER	
Distinct border	Lesion's border is discrete and can be distinguished from surrounding mucosa
Indistinct border	Lesion's border is not discrete and cannot be distinguished from surrounding mucosa
<u>INVISIBLE DYSPLASIA</u>	Dysplasia identified on random (non-targeted) biopsies of colon mucosa without a visible lesion

Fonte : Consensus statement ASGE Gastrointest Endosc 2015 (81) 3; 489-501

BIBLIOGRAFIA

- SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015 (81) 3; 489-501
- European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015 (1) 4-25
- European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015; 945-965
- The fate of indefinite and low-grade dysplasia in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis colitis before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 (38) 977-987
- Dysplastic Lesions in Ulcerative Colitis: Changing Paradigms. *Inflamm Bowel Dis* 2010 (16) 1978-1983
- Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2007 (65) 432-439
- Surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease: comparison of random biopsy vs. targeted biopsy protocols. *Int J Colorectal Dis* 2011 (26) 667-672
- Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) *Gut* 2010 (59) 666-690

ALLEGATO 13

INDICAZIONI CHIRURGICHE MALATTIA DI CROHN E RETTOCOLITE ULCEROSA

a. MALATTIA DI CROHN A LOCALIZZAZIONE ILEALE/ILEOCOLICA

PRIMO INTERVENTO. 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 cosmetico.

Studi a lungo termine (oltre quindici anni di follow-up) hanno dimostrato che questi pazienti, una volta resecati, hanno il 50% delle probabilità di non richiedere mai più un'ulteriore operazione e soprattutto di avere un'ottima qualità di vita.

b. MALATTIA DI CROHN A LOCALIZZAZIONE ILEALE/ILEOCOLICA COMPLICATA

Per malattia di tipo stenosante si deve intendere, in base alla classificazione di Montreal 2005, quella caratterizzata da costante presenza di un restringimento luminale, rilevato radiologicamente, endoscopicamente o nel corso di una procedura chirurgica, associato ad una dilatazione prestenotica, con i segni clinici di ostruzione in assenza di fissurazioni. Si può presentare come singolo restringimento o come restringimenti multipli e manifestarsi con una sintomatologia occlusiva acuta o cronica; a livello del piccolo intestino, in particolar modo, la sintomatologia acuta insorge in conseguenza della ingestione di alimenti ad alto residuo come frutta o vegetali.

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, sec. Poggioli*). Da proscrivere, invece, gli interventi di by-pass, che escludendo dal transito intestinale segmenti più o meno lunghi di viscere espongono al rischio di contaminazione batterica, insufficiente superficie di assorbimento e maggiore difficoltà del follow-up strumentale.

Per malattia di tipo penetrante si deve intendere quella forma complicata da fistole entero-enteriche, entero-cutanee, intraddominali con formazione di pseudo-masse infiammatorie e/o raccolte ascessuali.

Le fistole rappresentano circa il 75% delle complicanze locali della malattia di Crohn.

Il trattamento chirurgico in questi casi è rappresentato da **resezione intestinale ed anastomosi con stomia di protezione (o senza stomia solo se il paziente non è denutrito e/o settico)**. Le perforazioni libere sono 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 eco- o TC-guidato**, rimandando ad un tempo successivo (risolta la sepsi) la resezione intestinale.

c. MALATTIA DI CROHN A LOCALIZZAZIONE COLICA

La colite di Crohn è un evento assolutamente particolare nella storia di malattia. Anche se può essere associata ad una ileite, spesso è una colite a sé stante. La sintomatologia è spesso indistinguibile da quella di una colite ulcerosa; a volte può per lungo tempo essere indistinguibile da questa, persino all'esame istologico del pezzo operatorio.

Il problema della terapia chirurgica della colite di Crohn è condizionato dalla eventuale presenza di localizzazioni in sede perianale. In assenza di malattia perianale e di interessamento dell'ileo, ed in caso di coinvolgimento del retto, l'intervento di scelta sarebbe: **1)** la proctocolectomia totale con ileo-ano-anastomosi con pouch ileale. Bisogna però tenere in conto che il rischio di fallimento della pouch nella malattia di Crohn in più del 50% dei casi (rispetto a meno del 10% per la rettocolite ulcerosa). In caso di risparmio del retto (se il retto è sano), l'intervento di scelta è la colectomia totale con ileo-retto-anastomosi. In caso di colite di Crohn con malattia rettale e perianale, l'intervento è **2)** la ano-proctocolectomia totale con ileostomia definitiva. Più recentemente, un approccio possibile è rappresentato dalla colectomia con ileostomia e risparmio del retto; successivamente con terapia biologica e bonifica della malattia perianale si può eseguire una ileo-retto-anastomosi successiva. I risultati sono incoraggianti, ma non vi è ancora una evidenza assoluta.

Ancora dibattuta è l'indicazione ad una resezione segmentaria da effettuarsi solo in caso di malattia colica segmentaria ed in pazienti selezionati (giovani, in buone condizioni generali, con buona funzionalità degli sfinteri anali, con malattia ad estensione limitata).

d. MALATTIA DI CROHN 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 del derma anale. 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 inter-sfinteriche 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 biomateriali: “scaffold” biologici (come l'anal fistula plug) o l'uso di colle e bioglu.

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 biologica 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**.

e. RETTOCOLITE ULCEROSA

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

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 (intervento di Hartmann, con 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 ileo-ano-anastomosi, 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. 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%.

L'**anastomosi pouch-anale** 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.

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**.

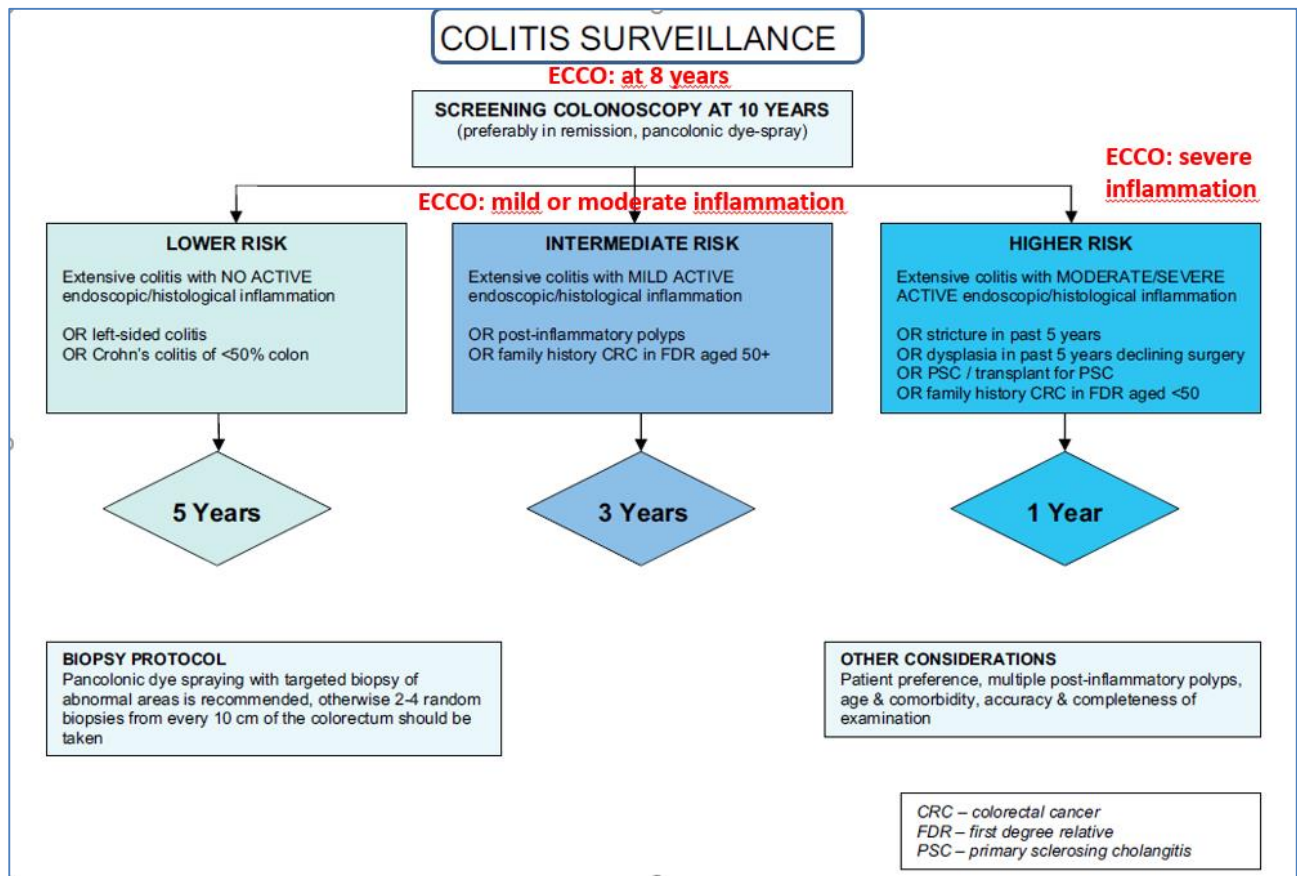
La semplice colectomia totale con ileo-retto anastomosi non dovrebbe essere considerata tra le scelte terapeutiche in quanto non è una tecnica curativa, espone i pazienti alla persistenza della sintomatologia legata alla flogosi attiva e al rischio di degenerazione neoplastica del moncone rettale residuo.

BIBLIOGRAFIA

- Laparoscopy in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014 (1) 183-19
- Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012 (10) 991-1030
- Considerations and complications in patients undergoing ileal pouch anal anastomosis. *Surg Clin North Am* 2013; 93 (1) 107-43
- Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2012 (16) 1861-70

ALLEGATO 14

SORVEGLIANZA DEL CARCINOMA COLO-RETTALE NELLE MICI



Cairns SR et al BSG Consensus Gut 2010; 59: 666-690

Annese V. et al ECCO Consensus, Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982-1018

ECCO Consensus Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982-1018

SORVEGLIANZA DELLA POUCH

- POSSONO INSORGERE **CARCINOMI SU MUCOSA PIATTA O POLIPOIDE** IN < 5% DI PAZIENTI OPERATI DI IPAA (Ileal-Pouch Anal-Anastomosis)
- LA **DISPLASIA** PUO' INSORGERE NELLA **POUCH** O ANCHE NEL **CUFF RETTALE**, specie se lasciata «lunga» (pochi centimetri di mucosa ano-rettale residuo sopra l'ano e sotto l'anastomosi o «zona di transizione anale»)

Annese V. et al. ECCO Consensus Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982-1018

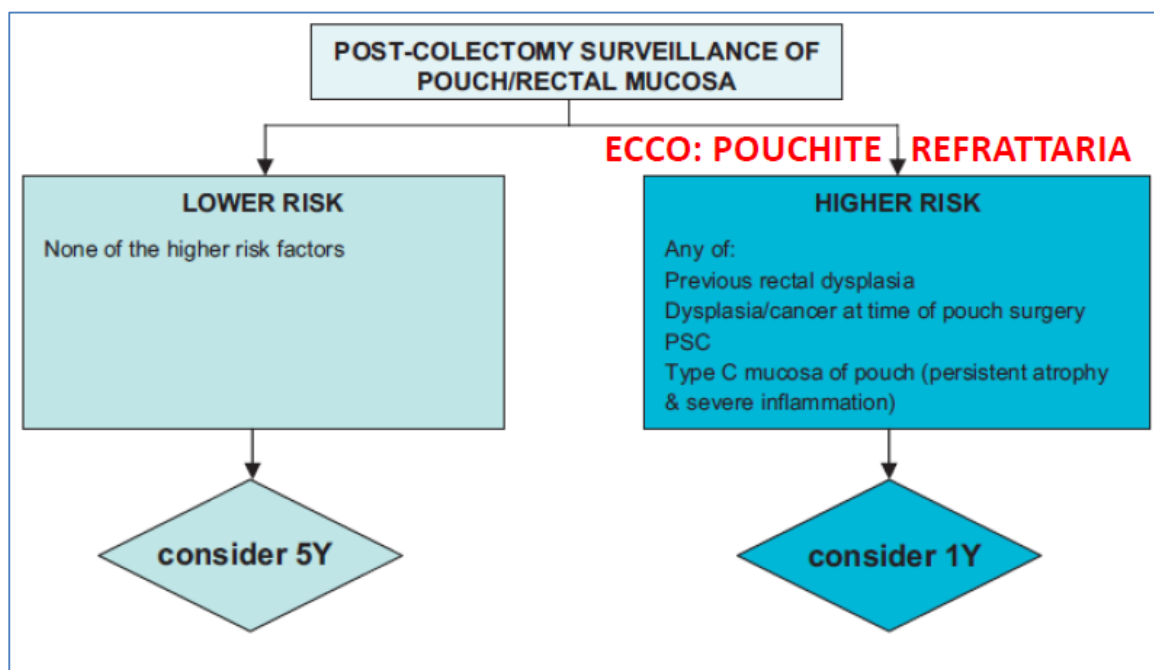
SORVEGLIANZA DELLA POUCH

LA SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA (POUCHSCOPIA con almeno 4 biopsie prossimali e 4 distali) VA FATTA **ANNUALMENTE** NELLE FORME AD «ALTO RISCHIO» DI EVOLUZIONE NEOPLASTICA:

- SE ASSOCIATA **PSC** (*Primary Sclerosing Cholangitis*)
- **ATROFIA DELLA MUCOSA DELLA POUCH**
- **POUCHITE «REFRATTARIA»** AI TRATTAMENTI (antibiotici, probiotici, ecc...)
- **NELLE ANASTOMOSI ILEO-POCH RETTALI**
- **PREGRESSO RISCONTRO DI DISPLASIA NEL PEZZO OPERATORIO DELLA PROCTO-COLECTOMIA**

IN TUTTE LE ALTRE CONDIZIONI: POUCHSCOPIA OGNI 5 ANNI

Annese V. et al. ECCO Consensus Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982–1018



Cairns SR et al. BSG Consensus Gut 2010; 59: 666-690

Annese V. et al ECCO Consensus Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982–1018

BIBLIOGRAFIA

- Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) Gut 2010 (59) 666-690

ALLEGATO 15

CHECK LIST ANATOMO PATOLOGICA PER LE IBD

Il primo passo per realizzare un linguaggio comune tra Patologi e per raggiungere l'obiettivo di una diagnostica sufficientemente omogenea a livello regionale, che consentirebbe di colloquiare efficacemente con il Gastroenterologo, è la identificazione di una check list condivisa, di un elenco ragionato cioè dei parametri istopatologici che consentono un orientamento diagnostico.

Questo è indispensabile perché il peso della diagnosi istopatologica in questo settore di patologia è molto elevato, in vista delle opportune scelte terapeutiche. Il Gastroenterologo ha la necessità di diagnosi istologiche ben definite e il più possibile convincenti e precise. Per parte sua peraltro ha il compito di fornire indicazioni sulla storia clinica, le terapie praticate, il periodo di durata della malattia e soprattutto del quadro endoscopico esaurienti per il Patologo.

Da tutto ciò nasce l'esigenza di creare un gruppo di lavoro regionale che si incontri periodicamente per discussione casi, ma prima ancora per validare e confermare la proposta di check list presentate in questo testo, largamente attinte dalla pubblicazione di Cornaggia M. et al. Chronic idiopathic inflammatory bowel disease; Digestive and liver disease 43S (2011). L'obiettivo intermedio è quello di costruire in ogni Centro regionale almeno un Patologo dedicato, da considerarsi formato ed esperto in questo tipo di patologia. Tale obiettivo si può realizzare con un lavoro di gruppo e scambio di casi utilizzando vari strumenti e momenti.

E' essenziale nelle prima e nella seconda serie di biopsie l'orientamento dei campioni su film di cellulosa (filtri millipore). A partire da un minimo comune denominatore di analisi istopatologica dei vari parametri, di seguito elencati.

a) Biopsie endoscopiche

Idoneità campione:

- * numero frammenti per sede indicata
- * numero sedi campionate
- * orientamento frammenti sezionati (si auspica l'uso di carta millimetrata specifica per orientamento dei frammenti all'atto del prelievo, associato all'uso, in Anatomia patologica, dei pozzetti di agar punch gels da 3 mm)

Alterazioni architettura mucosa:

- *atrofia
- *perdita/accorciamento cripte (possibile RCU)
- *distorsione cripte (possibile RCU)
- *irregolarità della superficie mucosa
- *dislocazione cripte

Perdita rivestimento epiteliale:

- *erosione
- *ulcera
- *ulcera aftoide (possibile CD)
- *pseudomembrane

Alterazioni epiteliali:

- *mucoseplezione (possibile RCU)
- *metaplasia a cellule di Paneth (oltre il colon destro; possibile RCU)
- *metaplasia pseudopilorica
- *displasia di basso o alto grado (masse displasia associate, > rischio di neoplasia sincrona o metacrona; masse tipo adenoma, rischio pari ad adenoma sporadico)

Flogosi (distribuzione spaziale, composizione):

- *Granulociti neutrofili: a) in lamina propria b) in epitelio superficiale c) criptite d) microascesso criptico (definizione di attività di malattia)
- *infiltrazione linfoplasmocitaria diffusa
- *plasmocitosi basale (possibile RCU)
- *flogosi simil tessuto di granulazione
- *iperplasia follicolare linfoide (+ di 2/mm di mucosa)

*granulomi: a) epitelioidi (CD) b) a cellule giganti c) lesioni criptolitiche con granuloma pericriptico.

b) Tissue sampling da campione operatorio (auspicabile foto macroscopica)

*prelievi sui margini di sezione prossimale e distale

*sampling linfonodale

*1 campione di parete a tutto spessore ogni 5-10 cm nelle aree infiammate, stenotiche o sospette per displasia

*1 campione di parete a tutto spessore ogni 10 cm nelle aree macroscopicamente non sospette

Su questi campioni, oltre alle già ricordate lesioni, si possono apprezzare i seguenti parametri:

*estensione oltre la muscularis mucosae, con iperplasia follicolare linfoide associata, dell'infiltrato flogistico (possibile CD)

*ulcere penetranti a lama di coltello (estensione sottomucosa, muscolare propria o sottosierosa, fistola) (possibile CD)

*fibrosi sottomucosa e sottosierosa, a campi muscolare (possibile CD)

*iperplasia tronchi nervosi e vasculite (possibile CD).

Sulla base di questi parametri è possibile un orientamento per la formulazione diagnostica istopatologica:

*il quadro può essere DIAGNOSTICO in caso di campionamento efficace, notizie esaurienti, profilo istologico tipico e congruente con i dati clinico-endoscopici

*il quadro può essere ALTAMENTE SUGGESTIVO in caso di aspetti istologici tipici, ma campionamento scarso e notizie insufficienti o incongruenti

*malattia infiammatoria cronica intestinale non altrimenti specificata in caso di istologia non dirimente e campionamento e notizie incomplete o assenti

*malattia risolta: quadro aspecifico; termine da utilizzare solo in presenza di una pregressa diagnosi di certezza di attività di malattia

*sempre auspicabile definire la presenza di attività di malattia.

Termini in genere non consigliati sono quelli di colite indeterminata e di colite cronica.

In presenza di displasia (basso o alto grado) la diagnosi va sempre confermata con una seconda opinione da Patologo esperto nel settore, in rapporto al peso delle decisioni terapeutiche che tale dato può generare. In assenza di una diagnosi definitiva di certezza di displasia, si può ricorrere al termine "indefinito per displasia", sapendo peraltro che ciò genera entro breve tempo un successivo controllo per arrivare ad una conclusione diagnostica utile.

Da tutto ciò scaturiscono indicazioni sulla redazione del referto.

1. Diagnosi di certezza, con descrizione (opzionale, ma auspicabile); tipo di malattia osservata (colite ulcerosa, malattia di Crohn o malattia infiammatoria cronica intestinale non altrimenti specificata); valutazione del grado di attività; valutazione del grado di displasia.
2. Diagnosi altamente suggestiva, con descrizione, valutazione soggettiva del grado di probabilità a favore della diagnosi di colite ulcerosa, Malattia di Crohn o IBD NOS; grado di attività e displasia; cause che rendono problematica una diagnosi di certezza.
3. Diagnosi solamente descrittiva per i casi con anomalie morfologiche che non rientrano tuttavia in alcuna specifica entità patologica; proposta di ulteriori indagini.

Si sottolinea l'importanza della valutazione di attività istologica di malattia in rapporto alla frequenza di ricadute in casi in remissione clinico-endoscopica, ma ancora attivi istologicamente.

Ancora, l'evidenza di displasia, confermata da seconda opinione, sia su mucosa piatta che su lesione polipoide, se multifocale o ancora presente al secondo controllo endoscopico a sei mesi, o di alto grado o se associata a massa (DALM), genera indicazione per intervento chirurgico di colectomia e pertanto va considerata con grande attenzione.

La conferma di displasia da parte di un Patologo esperto consente di riaprire il discorso sul Patologo "dedicato". L'opportunità di un diagnosta in grado di fare da riferimento in casi complessi e di seguire la Letteratura del settore, creando le condizioni per migliorare il livello diagnostico generale e per formare, ove necessario, almeno un Patologo dedicato per ciascun Centro rappresenta una necessità, a garanzia dell'efficacia del dialogo con il Gastroenterologo e della miglior gestione possibile del paziente.

Sono possibili diversi strumenti e istanze per lo scambio e la trasmissione di esperienze e su questo si auspica l'avvio della discussione, una volta istituito il Gruppo Regionale di Lavoro e definite le sue funzioni istituzionali.

BIBLIOGRAFIA

- Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: The histology report. Digestive and Liver Disease 43S (2011) S293–S303
- European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis 2013 (7) 827–851

ALLEGATO 16

INDICAZIONI ALLA RADIOLOGIA NELLE MICI

Nelle MICI la diagnostica per immagini (Entero-TC ed Entero-RM) è indicata come indagine per definizione della malattia in termini di estensione e complicanze, con predilezione della RM (specie nel bambino/giovane paziente) per la mancata esposizione a radiazioni ionizzanti.

Comunque sono presenti due situazioni in cui l'entero-RM non può essere eseguita:

- a) nei pazienti portatori di stomia (in quanto il riempimento intestinale è significativamente ridotto e la durata dell'esame si allunga di molto, rendendo incompatibile la valutazione del problema clinico intestinale);
- b) nei pazienti con comprovate controindicazioni all'utilizzo del butilbromuro di ioscina (la mancata somministrazione di questo farmaco antiperistaltico rende del tutto non diagnostica l'indagine RM); il butilbromuro di ioscina però è indispensabile nei pazienti diabetici con MICI, infatti alcuni centri utilizzano il glucagone se il paziente presenta controindicazioni al farmaco spasmolitico.

In entrambi queste situazioni l'unica indagine da eseguire, pertanto, è la entero-TC, che deve essere letta comunque da radiologi "dedicati" alle patologie infiammatorie intestinali. La stessa indagine TC deve comunque essere effettuata previa preparazione e distensione intestinale secondo precise modalità (ben codificate in letteratura).

Altre differenze sono che l'indagine TC viene eseguita in posizione supina mentre quella RM in posizione prona (che in considerazione dell'assunzione di circa 1,5-2 litri di soluzione acquosa di macrogol risulta significativamente meno confortevole per il paziente).

Infine il valore diagnostico tra entero-TC ed entero-RM risulta assolutamente sovrapponibile nella definizione della malattia in fase di elevata o moderata-lieve attività, con vantaggio della TC nella definizione di malattia extraviscerale e, al momento, dubbio valore aggiunto della RM nella definizione di fibrosi parietale o infiammazione attiva su fibrosi.

BIBLIOGRAFIA

- Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013 (7) 556–585

ALLEGATO 17

RUOLO DELL'INFERMIERE DEDICATO

In molti paesi l'infermiere specializzato gestisce autonomamente le decisioni terapeutiche, prescrizioni di approfondimenti, richieste di consulenze specialistiche: è una figura professionale altamente specializzata.

Secondo il RCN (Royal College of Nursing)

- Migliora l'assistenza al paziente affetto da IBD (miglioramento degli standard clinici)
- Riduce i tempi di attesa delle prestazioni
- Riduce i ricoveri non necessari
- **Può migliorare l'outcome stesso del paziente**
- **Può contribuire a ottimizzare le risorse economiche** (anche se non vi sono degli studi rigorosi in tale senso)

Il RCN definisce quali sono i compiti principali dell'infermiere dedicato:

EDUCATION AND COUNSELLING

Probabilmente uno degli aspetti cruciali del ruolo dell'infermiere è aiutare il paziente a rafforzare la propria conoscenza della patologia, fornendo informazioni e supporto, aiutando il paziente ad assumere un ruolo centrale nel proprio percorso terapeutico.

La natura stessa di questo ruolo implica il formarsi di un legame di fiducia, che si sviluppa nel corso degli anni di malattia, spesso coinvolgendo i familiari del paziente stesso.

Tale rapporto è spesso la chiave per aiutare il paziente ad avere la percezione della propria malattia e, di conseguenza, a comprendere e gestire le necessità più sentite (capacità di gestione dei sintomi nella vita quotidiana, dubbi sulla strategia terapeutica intrapresa...)

Altro aspetto cruciale dell'“*education and counselling*” è nel trattamento con farmaci biologici in particolare, prima dell'inizio del trattamento:

- rischi/benefici
- screening
- modalità della terapia
- situazione sociale/relazionale/affettiva/lavorativa

SCREENING PRE TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

- Anamnesi: viaggi, lavoro, famiglia, residenza, infanzia
- Malattie degenerative/neoplastiche/cardiache (anche famigliari)
- HBV, HCV
- HPV
- TBC

Inoltre prima di ogni somministrazione deve essere effettuata un'accurata anamnesi (viaggi, lavoro, famiglia)

SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA

Ogni infermiere coinvolto nella somministrazione del farmaco deve essere adeguatamente formato:

- Sulla modalità di somministrazione
- Sul protocollo infusivo (Infliximab i.v. in 2 ore o se non problemi alle prime somministrazioni infusione in 1 ora; Vedolizumab i.v. in 30 minuti).
- Sugli effetti collaterali
- Su come gestire le reazioni avverse (principalmente infusionali)

In ogni servizio dove vengono somministrate terapie biologiche, il personale infermieristico dovrebbe essere supportato da:

- Protocolli operativi
- Checklists operative

Ogni infermiere coinvolto nella somministrazione del farmaco deve inoltre:

- responsabilizzare/sollecitare il paziente a riferire tutti gli eventi intercorsi dall'ultima seduta infusiva
- spiegare che il trattamento con Infliximab ha un percorso cadenzato
- seguire durante il follow-up i pazienti che si somministrano Adalimumab

Le MICI hanno, sull'individuo malato, un impatto importante: fisicamente, psicologicamente e socialmente. Spesso determinano uno sconvolgimento della vita familiare, lavorativa e di relazione determinando depressione, isolamento e soprattutto all'esordio difficoltà nel far fronte alla quotidianità.

La chiave per una gestione efficace del paziente con MICI è l'educazione e sostegno emotivo. Responsabilizzare i pazienti a fare scelte, educandoli sulla loro malattia e gli effetti che potrà avere sul loro stile di vita, permette loro di assumersi la responsabilità per la loro condizione. Questo deve essere sostenuto da un'efficace costruzione di relazioni ed il ruolo dell'infermiere nel facilitare tutti questi elementi non può essere sottovalutato. Al fine di contribuire alla professionalità degli infermieri dei Centri MICI, anche pediatrici, verrà svolto (sotto l'egida dell'Università di Udine) un corso avanzato di specializzazione con attività riconosciuta ECM.

BIBLIOGRAFIA

- [Inflammatory bowel disease nurses in Canada: an examination of Canadian gastroenterology nurses and their role in inflammatory bowel disease care.](#) Can J Gastroenterol Hepatol 2014; 28(2) 89-93
- [N-ECCO survey results of nursing practice in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis in Europe.](#) J Crohns Colitis 2014; 8 (10)1300-1307
- [A nurse-led accelerated procedure for infliximab infusion is well tolerated and effective in patients with inflammatory bowel disease.](#) Dig Liver Dis 2015; 47 (5) 372-377

ALLEGATO 18

COUNSELLING INFERMIERE DEDICATO E PSICOLOGO

La funzione di *counselling* è attività strutturata nel mondo anglosassone (cfr "*Counselling for IBD*" su www.crohnsandcolitis.org.uk) dove viene definito come "*talking therapy*". In realtà il termine riassume diverse tipologie di professionalità e di tecniche terapeutiche (CBT - *Cognitive Behavioural Therapy*, *person-centred therapy*, *psychodynamic therapy* ecc.).

La metodica viene consigliata come relazione d'aiuto nella gestione dello stress in particolare nel caso di persone giovani che debbano affrontare una prima diagnosi di malattia o la proposta - o conseguenza - di un intervento chirurgico.

Il supporto psicologico dedicato ai pazienti affetti da MC e CU ha come obiettivi principali, tra i molti perseguiti, quello di migliorare la gestione della sintomatologia, stimolare l'accettazione e la "convivenza positiva" con la malattia, ridurre eventuali sintomatologie ansiose e depressive, potenziare le strategie di gestione dello stress, migliorando, in questo modo, la qualità della vita.

Oltre al supporto psicologico, vengono proposti, su necessità, brevi cicli di incontri dedicati al rilassamento progressivo e training autogeno (tecniche efficaci nella gestione del dolore, dello stress e capaci di produrre effetti benefici all'intero organismo, compreso l'apparato gastrointestinale).

Vi è inoltre una crescente evidenza che lo stress psicologico può peggiorare il decorso della malattia infiammatoria intestinale. In quest'ottica la psicoterapia, svolta da un consulente specializzato nella gestione di queste malattie, può essere un valido aiuto.

Nel "*N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis*" vengono identificati i profili professionali ed i campi d'azione del personale infermieristico dedicato alla cura delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Vengono distinti due livelli di competenza: assistenza di base ("*fundamental nursing*") e assistenza avanzata ("*advanced nursing*"). Nel documento si dettagliano i campi di attività nell'ottica di un approccio olistico al paziente affetto da IBD con lo scopo di migliorare la qualità di vita anche attraverso una funzione di educazione sanitaria e *counselling* (ad esempio nella dieta e nutrizione, sessualità, gestione dell'incontinenza e delle fistole, gravidanza, terapie biologiche ecc.).

Nelle nostre realtà lavorative l'infermiere "dedicato" all'ambulatorio IBD è ancora una figura poco diffusa così come ancora meno definita è l'assistenza infermieristica avanzata che invece in altri paesi europei si occupa di educazione sanitaria, *case management*, help-line telefoniche ecc. Tra queste funzioni potrebbe sicuramente rientrare una attività di *counselling* che potrebbe parimenti essere svolta da psicologi soprattutto se "dedicati" o comunque esperti nella gestione di pazienti affetti da IBD.

Al momento appare però difficile "strutturare" un percorso di questo tipo esistendo importanti differenze di risorse ed organizzative tra i centri che si occupano di IBD e non essendoci ancora sufficiente evidenza scientifica di un vantaggioso rapporto costo-beneficio nell'utilizzo di queste figure professionali.

BIBLIOGRAFIA

- N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. [J Crohns Colitis](#) 2013;7(9)744-764
- Does psychological counselling alter the natural history of inflammatory bowel disease? [Inflamm Bowel Dis](#) 2010;16(4)664-669
- Psychotherapy for inflammatory bowel disease: A review and update. [J Crohns Colitis](#) 2013; 7(12) 935-949

ALLEGATO 19

INTERRELAZIONI TRA DIETOLOGI E DIETISTI

Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino si possono associare alla malnutrizione soprattutto nelle fasi attive della malattia, con percentuali comprese a seconda degli studi fra il 25% fino all'80%.

La malnutrizione risulta correlata:

- all'anoressia generata dall'associazione cibo insorgenza di sintomi
- al malassorbimento nel caso della malattia di Crohn per coinvolgimento infiammatorio dell'intestino tenue
- per un aumentato dispendio energetico dell'organismo in corso di malattia attiva.

La figura di un medico nutrizionista è da riservare ai casi più complessi.

Importante invece il ruolo delle dietiste al fine di:

- prevenire e correggere i deficit nutrizionali;
- mantenere lo stato di nutrizione soprattutto nei pazienti con intestino corto post-chirurgico non compensato (indicazioni a nutrizione enterale con eventuale gestione anche domiciliare).

È quindi auspicabile, ed impegno dei vari Centri MICI, compatibilmente all'organizzazione ed alle proprie risorse, che si possa disporre del dietista "dedicato" o "di riferimento".

BIBLIOGRAFIA

- [Nutritional Strategies in the Management of Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: Dietary Considerations from Active Disease to Disease Remission.](#) Curr Gastroenterol Rep 2016;18(10):55
- [Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding the Role of Nutrition in IBD Among Patients and Providers.](#) Inflamm Bowel Dis 2016;22(10):2474-2481
- [Health Care Maintenance in Adolescents with Inflammatory Bowel Disease.](#) Adolesc Med State Art Rev 2016;27(1):177-192
- [Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies.](#) Nutrition 2016;32(5):505-514
- [Nutritional Support of Patient with Inflammatory Bowel Disease.](#) Surg Clin North Am 2015;95(6):1271-1279
- [A cross-sectional study on nutrient intake and -status in inflammatory bowel disease patients.](#) Nutr J 2016;15(1):6
- [Nutrition as long-term care as experienced by persons living with inflammatory bowel disease: a qualitative study.](#) Holist Nurs Pract 2015;29(1):22-32

LA TRANSIZIONE NELLE IBD**INTRODUZIONE**

Fino al 25 % delle IBD hanno un esordio in età pediatrica con picco in età adolescenziale; negli ultimi anni si è assistito ad un aumento di incidenza delle IBD in tale fascia di età, soprattutto per quanto riguarda il Morbo di Crohn (CD).

L'aumento della coorte di pazienti con IBD in adolescenza rende necessario per i gastroenterologi, sia pediatri che dell'adulto, conoscere meglio le problematiche della malattia in questa particolare e difficile età.

Si sottolinea il fatto che l'iniziale work-up diagnostico e relativo trattamento di pazienti in età pediatrica (< 16 anni) dovrebbe avvenire in un Reparto Pediatrico (facente parte di un network clinico pediatrico gastroenterologico) per le specifiche problematiche della IBD ad esordio pediatrico.

Esperienze di letteratura riportano una difficoltà nella gestione della malattia cronica in età adolescenziale, con ridotta "compliance" alla terapia e mancata adesione ai programmi di follow-up, con il risultato di un peggior controllo della malattia, di una riduzione complessiva della qualità di vita del paziente e delle loro famiglie e di un conseguente aumento dei costi globali di gestione delle IBD.

Nelle IBD, come in altre malattie croniche, il periodo di passaggio dall'età pediatrica all'età adulta è un periodo di estrema vulnerabilità del paziente, accentuata dal fatto che la malattia nell'età adolescenziale può costituire un grave ostacolo al fisiologico sviluppo staturo-ponderale, psico-relazionale e sessuale.

Va tenuto in considerazione che il passaggio da strutture pediatriche a quelle dell'adulto rappresenta anche un passaggio culturale, legato ai cambiamenti delle "abitudini assistenziali" del paziente: da una relazione centrata sulla famiglia con coinvolgimento diretto dei genitori nelle decisioni e su un approccio multidisciplinare (medico, infermiere, nutrizionista, psicologo) si passa ad approccio il più delle volte diretto (da parte del gastroenterologo dell'adulto) senza coinvolgimento di altri professionisti.

Il paziente andrà informato che anche nelle procedure diagnostiche l'approccio sarà diverso: gli esami endoscopici potranno non essere eseguiti sempre in sedazione profonda e ci sarà necessità di periodiche colonscopie di sorveglianza nelle forme più gravi ed estese di IBD a partire dai 10 anni di malattia, secondo le linee guida adottate al momento.

Un programma di transizione condiviso tra pediatri e gastroenterologi dell'adulto migliora, come già riportato in letteratura, la prognosi clinica e psico-sociale. Ciò è avvalorato da alcuni studi che dimostrano che, dopo la fine dell'età pediatrica, i pazienti preferiscono essere seguiti presso un Centro dell'adulto ed essere direttamente responsabili della propria malattia. Il nostro protocollo è già stato accettato in Regione FVG dalla Direzione Centrale della Salute Integrazione Socio-Sanitaria e politiche Sociali nel 2013 (prot. N. 0013044/P-/ del 18-07-2013).

PECULIARITÀ DEL PERCORSO NELLE IBD

Esistono alcuni aspetti distintivi delle IBD che si riflettono anche nel percorso di transizione; queste riguardano l'acquisizione di conoscenze e competenze specifiche sia per paziente che per gli operatori sanitari.

- Il processo di educazione alla transizione andrà iniziato precocemente e dovrà prevedere l'acquisizione delle seguenti competenze:
 - comprendere le caratteristiche della malattia e la sua evoluzione
 - conoscere le implicazioni a breve a lungo termine di una malattia cronica: complicanze, rischi infettivi, rischio neoplastico, effetto sulla fertilità e gravidanza della malattia e dei farmaci utilizzati
 - conoscere il nome dei farmaci, il motivo dell'assunzione, i dosaggi, chi contattare per le prescrizioni, gli effetti collaterali e il rischio della non adesione al trattamento
 - saper fissare gli appuntamenti in modo autonomo, chi contattare in caso di recidiva o per fare quesiti, conoscere le esenzioni e i diritti di legge per le malattie croniche/invalidanti
 - conoscere l'esistenza di strutture dedicate alle IBD (informazioni sulla struttura dell'adulto: medico/i, referente/i, numeri telefonici, orari, modalità accesso per visite ambulatoriali anche nelle fasi di riacutizzazione)
 - fare domande dirette al medico, anche offrendo la possibilità che la visita venga effettuata in parte senza la presenza dei genitori. Prima del trasferimento del paziente al Centro MICI dell'adulto la visita dovrà prevedere "obbligatoriamente" una prima parte con presenza del solo paziente e solo dopo l'eventuale co-presenza dei genitori.

- Nel processo di transizione verrà coinvolto se possibile uno psicologo dell'età evolutiva dedicato alle IBD.
- I piani terapeutici verranno concordati, previo consulto telefonico, informatico o incontro/i, tra Pediatra e Gastroenterologo dell'Adulto già all'inizio del periodo di transizione al fine di favorire l'uniformità e la continuità delle cure.
- Nella fase di trasferimento del paziente al Servizio dell'adulto sarà preferibile che la malattia sia in fase di remissione clinica.
- L'organizzazione della transizione dovrà tenere conto delle risorse locali disponibili, in riferimento particolare a:
 - esistenza di servizi dedicati alle IBD nelle strutture sanitarie
 - disponibilità di personale medico e infermieristico
 - domicilio del paziente e localizzazione geografica dei centri di Gastroenterologia.
- Il programma di transizione durerà sei-dodici mesi, durante i quali dovranno essere privilegiate le visite collegiali (almeno 1-2) dei 2 professionisti; altre modalità (visite alternate nelle due sedi di cura) verranno considerate tenendo conto delle risorse e dei bisogni.
- In tutto il percorso è auspicabile un intervento delle Associazioni Laiche di pazienti e genitori

Nella seguente elenco sono indicate le informazioni specifiche per le IBD che dovranno pervenire al medico dell'adulto e conosciute dal paziente.

INFORMAZIONI NECESSARIE NEL PROCESSO DI TRANSIZIONE

- Diagnosi specifica (Crohn, retto colite ulcerosa, colite indeterminata)
- Inizio dei sintomi correlabili all'IBD
- Anno di diagnosi della malattia
- Pattern dell'IBD
- Localizzazione ed estensione di malattia
- Descrizione nel tempo dello score di attività clinica della malattia
- Presenza o meno di manifestazioni extraintestinali
- Numero di ospedalizzazioni e problematiche cliniche correlate
- Numero, descrizione (ad es. centimetri di resezione di piccolo intestino) e date dei precedenti interventi chirurgici
- Eventuali complicanze della malattia o della terapia: es. fistole, ascessi, infezioni opportunistiche, pancreatite, epatite, citopenia, ecc. ...
- Terapia in atto con dosaggi farmacologici e vie di somministrazione
- Descrizione e tempi delle terapie effettuate, con motivi della sospensione o della nuova introduzione di farmaci
- Informazioni sulla tempistica dei controlli clinici, ematici e diagnostico/strumentali (radiologici ed endoscopici con relativi score di attività)
- Malattie extraintestinali associate all'IBD
- Malattie pregresse importanti non correlabili all'IBD
- Nome della struttura e del professionista responsabile

BIBLIOGRAFIA

- Transition of gastroenterological patients from paediatric to adult care: A position statement by the Italian Societies of Gastroenterology. *Digestive and Liver Disease* 2015 (47) 734–740
- Current Transition Practices in Pediatric IBD: Findings from a National Survey of Pediatric Providers *Inflammatory Bowel Diseases* 2016; 22 (2) 372-379
- Transition Readiness Skills Acquisition in Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease: Findings from Integrating Assessment into Clinical Practice *Inflammatory Bowel Diseases* 2015; 21 (5) 1125-1131

- Transition of the Patient with IBD from Pediatric to Adult Care—An Assessment of Current Evidence. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014; 20 (8) 1458-1464
- Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. *J Adolescent Health* 1993 (14) 570-576
- Transitioning children with chronic diseases to adult care: current knowledge, practices and directions. *J Pediatr* 2006 (148) 824-827
- Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *The Lancet* 2001 (357) 1093-1094
- Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patient: guidelines for adult e pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis* 2011 (17) 2169-2173
- Transition of the patient with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 (34) 245-248
- Adolescents with IBD: the importance of structured transition care. *J of Crohn's and Colitis* 2011 (5) 509-519
- Inflammatory Bowel Disease in Young People: The case for transitional Clinics. *Inflamm Bowel Dis* 2010 (16) 947–952
- The requirements and barriers to successful transition of adolescents with inflammatory bowel disease: differing perceptions from a survey of adult and paediatric gastroenterologists. *J of Crohn's and Colitis* 2012 (6) 830–844
- Transition of adolescents with Inflammatory Bowel Disease from pediatric to adult care: a survey of adult gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 (48) 1: 61-65
- Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. *Gastroent Clin Biol* 2008 (32) 451-459
- Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7(1): 26–32
- Transition of children with inflammatory bowel disease: big task, little evidence. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (30) 3744-3747
- Inflammatory bowel disease in transition: challenges and solutions in adolescent care. *Frontline Gastroenterology* 2011 (2) 237-241
- Transition from Pediatric to Adult Health Care in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 2009 (27) 382-386
- Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastr Clin N Am* 2003 (32) 967–995
- Adolescent inflammatory bowel disease: assessment, treatment and transition. *J R Coll Physicians Edinb* 2009 (39) 43–46

