



SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE  
REGIONE BASILICATA  
AZIENDA SANITARIA MATERA

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Cod. PDTA-02

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale  
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Elenco emissioni/approvazioni/revisioni

Rev.	Autorizzazioni		
	Redazione	Verifica	Approvazione
0.0	Dott.ssa M. Rizzi <i>Maria Rizzi</i> Dott.ssa M. F. Di Lorenzo <i>M. F. Di Lorenzo</i> Data 24/05/2018	Direttore Struttura Complessa Interaziendale Gastroenterologia/Endoscopia Digestiva Dr. A.R. Sigillito <i>A. R. Sigillito</i> Staff SGO Dott. V. Petrarà <i>V. Petrarà</i> Dott.ssa C. Gentile <i>C. Gentile</i> Resp. Gestione del Rischio Clinico e Medicina Legale Dr. A. Di Fazio <i>A. Di Fazio</i> Data 04/06/2018	Direttore Sanitario Aziendale Dr. D. Adduci <i>D. Adduci</i> Data 06/06/2018

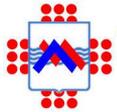
Ratifica	DATA: 06/06/2018	COMMISSARIO CON I POTERI DEL DIRETTORE GENERALE Dott. P. Quinto: <i>P. Quinto</i>
----------	------------------	---

Distribuzione:

copia originale  
 copia in distribuzione controllata  copia in distribuzione non controllata

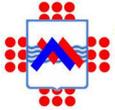
Note:

La responsabilità dell'eliminazione delle copie obsolete della Procedura è dei destinatari di questa documentazione. Le copie aggiornate sono presenti nella rete intranet aziendale

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	<b>COD: PDTA-02</b>	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 2/59

## INDICE

1. PREMESSA .....	3
2. SCOPO/OBIETTIVO .....	4
3. CAMPO DI APPLICAZIONE .....	6
4. CONTESTO DI RIFERIMENTO .....	14
5. STRATEGIA DI RICERCA DELLE LINEE GUIDA E VALUTAZIONE .....	14
6. RIFERIMENTI NORMATIVI E DOCUMENTALI .....	14
7. ABBREVIAZIONI,DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA .....	14
8. SPECIALISTI E PROFESSIONI SANITARIE CUI IL PDTA E' PREPOSTO .....	16
9. PROCESSO/MODALITA' OPERATIVE.....	17
9.1 ACCESSO.....	17
9.2 CURA E TRATTAMENTO .....	21
9.3 DIMISSIONE E FOLLOW-UP .....	53
10. GESTIONE DEI CASI PARTICOLARI: .....	54
11. DIAGRAMMA DI FLUSSO .....	56
12. ALLEGATI .....	59

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 3/59

## 1. PREMESSA

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), prevalentemente Malattia di Crohn (MC) e Rettocolite Ulcerosa (RCU), ma anche Colite Non Classificata (CNC), Colite Collagenosica (CC), Colite Linfocitica (CL), Colite Eosinofila (CE), sono patologie croniche ad eziopatogenesi sconosciuta, che nella propria espressione clinica vedono coinvolti processi, spesso pluridistrettuali, a substrato autoimmunitario.

La distribuzione delle MICI per età ha un andamento bimodale, con un picco nella seconda-terza decade ed uno nella quinta-sesta decade di vita e, trattandosi di patologie croniche la cui storia naturale presenta fasi di riaccensione alternate a fasi di remissione, necessitano di essere seguite in modo appropriato per tutta la vita del paziente.

La corretta gestione delle MICI, aderente alle linee guida internazionali e secondo criteri EBM (Evidence Based Medicine), consente di limitare i ritardi nella diagnosi delle patologie e delle loro complicanze, contiene gli sprechi, ottimizza l'uniformità del trattamento, assicura continuità e coordinamento nell'assistenza, riduce i rischi di insorgenza delle complicanze proprie di queste patologie, tendendo al miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti stessi.

Le caratteristiche cliniche di queste patologie ne impongono una gestione multidisciplinare ed un percorso continuo di diagnosi e cura, che preveda una presa in carico complessiva del paziente affetto da MICI sin dal suo ingresso in ospedale e consenta di gestire correttamente ogni fase della patologia, dalla diagnosi alla remissione, attraverso le riacutizzazioni ed alle eventuali complicazioni che dovessero presentarsi.

Vista la generale prevalente espressione clinica delle MICI sul canale alimentare, il gastroenterologo rappresenta la figura medica di riferimento e coordinamento di tutti gli altri specialisti, che pure hanno un ruolo determinante per la corretta gestione dell'intera "vita sanitaria" di questi pazienti, seppure ognuno in momenti e modalità differenti.

### Le MICI

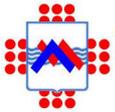
Le Malattie Infiammatorie Croniche dell'intestino hanno un'incidenza stimata intorno ai 10-15 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti, con una prevalenza calcolata di circa lo 0,2 - 0,4%.

Notevoli differenze da Regione a Regione sono evidenti relativamente alla tempestività della diagnosi, all'accesso alle terapie farmacologiche, con particolare riguardo a quelle innovative, ad un'appropriata ed efficace presa in carico dei pazienti.

In una corretta gestione sanitaria globale, si dovrebbe tendere a colmare le differenze favorendo l'aderenza a programmi realizzati in realtà virtuose, omologando linguaggi e modalità operative di gestione.

I percorsi diagnostico terapeutici assistenziali sono validi strumenti per l'attuazione di una corretta *Governance* sanitaria e sono particolarmente efficaci per la gestione di patologie complesse come le MICI.

Malgrado tutto ciò, sono ancora poche le Regioni che hanno inserito nella propria programmazione sanitaria riferimenti specifici per le malattie infiammatorie croniche intestinali e sono ancor meno quelle che hanno previsto un percorso diagnostico terapeutico assistenziale specifico per le MICI. Questa mancata presa in carico del problema genera fenomeni di emigrazione sanitaria di non piccola entità.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 4/59

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

E’ evidente quindi la necessità crescente di utilizzare tutti gli “strumenti di *Governance*” che consentano di rispondere alle urgenze ed alle criticità espresse dai pazienti e di garantire qualità ed uniformità di cure su tutto il territorio nazionale.

Uno degli strumenti che maggiormente risponde a queste necessità, in particolare quando si parla di patologie croniche, è rappresentato dal Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA).

Il PDTA, infatti, disegna un piano interdisciplinare di cura creato per rispondere a bisogni complessi di salute del cittadino, promuovendo la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione fra gli operatori, riducendo la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sulle prove scientifiche evidenti (EBM), utilizzando in modo congruo le risorse.

In particolare, i PDTA rispondono efficacemente alla frammentazione organizzativa dei servizi sanitari, specie nell’interfaccia ospedale-territorio, riducendo le problematiche talora connesse al passaggio del paziente dall’Ospedale ai servizi territoriali ed alla medicina di base. Allo stesso modo offrono garanzie di semplificazione al paziente, che ha un iter diagnostico-terapeutico già organizzato e non si trova costretto a rivolgersi ai molteplici e diversi Servizi di cui ha bisogno per affrontare i vari aspetti della propria malattia, con inutili duplicazioni e spese per il SSN.

## 2. SCOPO/OBIETTIVO

La realizzazione di un Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) nasce dalla necessità di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, terapia ed assistenza dei pazienti affetti da MICI.

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

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

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

- di condividere le informazioni e di comprendere le peculiarità e le differenze dei ruoli delle figure coinvolte;

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 5/59

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

Condividere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale non vuol dire perdere autonomia e flessibilità, bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e che sia d'aiuto in caso di contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti.

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

Lo scopo del presente PDTA è la gestione dei pazienti affetti da MICI, al fine di limitare i ritardi nella diagnosi delle patologie e delle loro complicanze, contenere gli sprechi, ottimizzare l'uniformità del trattamento, assicurare continuità e coordinamento dell'assistenza, ridurre i rischi di complicanze proprie di queste patologie, tendendo al miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti stessi.

I pazienti affetti da MICI, inoltre, hanno una spiccata tendenza all'emigrazione sanitaria verso Strutture dotate di opportuni percorsi in grado di prendere in carico i malati nella loro interezza, considerando all'interno dei bisogni di salute anche il benessere psichico, la garanzia della continuità e della qualità della propria vita lavorativa, sociale, sessuale e riproduttiva.

La strutturazione di un appropriato PDTA in grado di sostenere questo genere di pazienti ha quindi anche lo scopo di ridurre l'emigrazione sanitaria e di proporsi invece come modello attrattivo oltre che per il contesto in cui insiste, anche per realtà territoriali diverse.

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

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

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 6/59

### 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il campo di applicazione è rappresentato dall’Azienda ASM, Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, l’Unità Operativa di riferimento è la Gastroenterologia Interventistica; essa si avvale della collaborazione di diverse altre figure professionali, come di seguito elencato.

#### Pazienti eleggibili

I pazienti a cui è rivolto il presente PDTA sono tutti coloro che presentano una sintomatologia plausibile per MICI e che ne ricevono diagnosi.

Il numero di esenti per patologia con codice 009.555 (Malattia di Crohn) e 009.556 (Colite Ulcerosa), fonte Assessorati Regionali alla Sanità, è distribuito come evidenziato dalla tab. 1



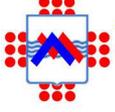
Fonte: AMICI Onlus

tab.1

Il dato è sicuramente sottostimato, perché si può essere malati di MICI, ma risultare esenti per altre patologie, per età, per invalidità o per reddito.

Ciò, probabilmente, dunque, non corrisponde tanto all’effettiva distribuzione della malattia nel territorio, quanto ad una diversa capacità del sistema sanitario locale di intercettare, e conseguentemente tutelare, il malato e il suo bisogno di assistenza.

I malati di MICI, su una popolazione di circa 60 milioni di italiani, risultano poco più di 152.000, con una prevalenza media di 252 malati ogni centomila abitanti, vale a dire che la Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa colpiscono circa 200.000 cittadini italiani.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 7/59

## La Malattia di Crohn

La Malattia di Crohn è caratterizzata da un'inflammatione cronica dell'intestino, che può colpire tutto il tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano. In circa il 90% dei casi, la malattia colpisce principalmente l'ultima parte dell'intestino tenue (ileo) ed il colon destro. Le ulcere derivate dall'inflammatione, se non trattate, possono produrre delle stenosi o delle fistole con gli organi circostanti, con il peritoneo, con la cute. Tali complicanze richiedono spesso un trattamento chirurgico, anche se la malattia usualmente recidiva nel punto in cui viene eseguita la resezione chirurgica. Nonostante tutto ciò, la maggior parte dei pazienti, con le cure e i controlli necessari, possono ben controllare la patologia e condurre una vita regolare.

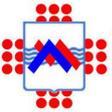
Le cause della malattia non sono note. Sembra che una combinazione di fattori, quali predisposizione genetica, fattori ambientali, fumo di sigaretta, alterazioni della flora batterica intestinale e della risposta immunitaria, possano scatenare l'inflammatione intestinale. Nelle MICI, infatti esiste una disregolazione del sistema immunitario che si rivolge alle cellule autologhe e contribuisce a perpetuare l'inflammatione. Anche se alcuni geni sembrano essere coinvolti, queste non sono malattie ereditarie, né genetiche, ma è nota una certa prevalenza all'interno di alcuni gruppi familiari.

La Malattia di Crohn può manifestarsi in maniera diversa a seconda delle localizzazioni intestinali. Nella maggior parte dei casi è presente diarrea cronica (>di 4 settimane), spesso notturna, associata a dolori e crampi addominali, talvolta con perdite di sangue misto alle feci, e con febbre spesso serotina, oppure con dolori articolari, o con altre manifestazioni non intestinali. Può associarsi un calo ponderale significativo. Possono essere presenti manifestazioni anali con fistole o ascessi.

In una buona percentuale dei casi, la malattia è asintomatica, e la diagnosi viene posta in modo occasionale.

Le metodiche per diagnosticare la malattia di Crohn sono:

- L'ileocolonscopia con biopsie multiple distinte per segmenti: valuta lo stato della mucosa intestinale e valuta se, a livello microscopico, ci sono aspetti tipici dell'inflammatione cronica. È essenziale per la diagnosi.
- L'ecografia delle anse intestinali: permette di valutare la parete intestinale in maniera non invasiva, per escludere o diagnosticare complicanze di malattia e per individuare l'estensione dei tratti interessati. Inoltre è in grado di valutare e distinguere nei vari strati di parete intestinale la componente flogistica attiva, su cui le terapie mediche sono potenzialmente efficaci, da quella fibrotica, perciò cicatriziale, dunque poco rispondente alle terapie mediche.
- La risonanza magnetica addominale con mezzo di contrasto: permette di localizzare l'inflammatione, di valutare eventuali complicanze e di valutare l'estensione e l'attività infiammatoria.
- L'Entero-TC con mezzo di contrasto: ha lo stesso valore diagnostico della risonanza, ma dev'essere utilizzata con cautela per il rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti.
- L'esofagogastroduodenoscopia: serve a valutare se esiste una localizzazione di malattia a livello della parte alta dell'intestino, soprattutto in occasione della prima diagnosi è importante per discriminare le diverse forme di MICI.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 8/59

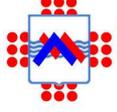
- L'enteroscopia con videocapsula è una metodica endoscopica non invasiva per diagnosticare lesioni del piccolo intestino che non sono accessibili con la colonscopia. È limitata dalla impossibilità di fare biopsie e dal rischio di ritenzione, in caso di stenosi intestinali.
- L'esplorazione chirurgica sotto anestesia è una metodica chirurgica che va impiegata in casi selezionati di morbo di Crohn perianale. È insieme diagnostica e curativa.

La terapia per la malattia di Crohn tende a spegnere l'infiammazione intestinale, attraverso l'azione sui meccanismi cellulari e molecolari dell'intestino e del sistema immunitario. I trattamenti comprendono:

- La mesalazina (5-ASA) che agisce direttamente come anti-infiammatorio sulla mucosa intestinale durante il transito intestinale.
- Gli antibiotici intestinali (fluorochinolonici, metronidazolo, rifaximina) che aiutano a equilibrare la flora batterica, possibile corresponsabile dell'infiammazione, oppure a ridurre o eliminare le complicanze di natura infettiva, quali gli ascessi.
- L'azatioprina o la 6-mercaptopurina (immunosoppressori) che inducono una rimodulazione dell'attività del sistema immunitario.
- Gli steroidi che hanno una potente azione anti-infiammatoria a livello di tutto l'organismo, sopprimendo e modulando la risposta immunitaria.
- Il metotrexate che agisce anch'esso, con meccanismi diversi, come immunosoppressore.
- I farmaci biologici, anticorpi biotecnologici che bloccano selettivamente una delle molecole principali responsabili dell'infiammazione.
- La chirurgia, attualmente utilizzata solo per la terapia delle complicanze irreversibili della malattia di Crohn, quando i farmaci non hanno spazio terapeutico.
- I farmaci sperimentali che possono avere vari meccanismi d'azione e che solo Centri d'eccellenza selezionati possono somministrare nell'ambito di studi clinici.

Allo stato attuale non si può prevenire l'insorgenza della malattia di Crohn, ma si possono prevenirne le complicanze e l'evoluzione.

- Diagnosi precoce di malattia: consiste nel richiedere, in caso di diarrea e/o dolori addominali continui per più di 4 settimane, perdita di peso, sintomi notturni, specie in soggetti con familiarità per malattie autoimmuni esami del sangue, delle feci e un esame non invasivo dell'addome (ecografia o TC o RMN), oltre all'ileocolonscopia con biopsie ed all'EGDS con biopsie.
- Prevenzione delle complicanze, eseguendo esami del sangue e delle feci ogni 6-12 mesi, e un esame non invasivo dell'addome (ecografia TC o RMN) almeno ogni anno, integrato, se necessario da esami endoscopici.
- Prevenzione delle neoplasie intestinali eseguendo una colonscopia con biopsie seriate ogni 12 mesi in caso di malattia di Crohn estesa a localizzazione colica, a partire dai 10 anni dalla diagnosi.
- Prevenzione delle infezioni opportunistiche, nei pazienti che si sottopongono a terapie immunosoppressive croniche per la malattia di Crohn, eseguendo vaccinazione anti-influenzale ogni 12 mesi, vaccinazione anti-pneumococco ogni 5 anni, e vaccinazione per

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 9/59

l'epatite B al momento della diagnosi, se non già effettuata precedentemente. Nelle donne, è consigliata, in questi casi, anche la vaccinazione per l'HPV.

### La Rettocolite Ulcerosa

La Rettocolite Ulcerosa è una malattia caratterizzata da un'inflammatione cronica dell'intestino, che colpisce sempre il retto e può estendersi senza soluzione di continuità a parte o a tutto il colon. L'inflammatione provoca delle lesioni ulcerose responsabili dei sintomi intestinali. L'andamento della malattia è caratterizzato dall'alternarsi di episodi acuti seguiti da periodi di remissione clinica. La frequenza delle riacutizzazioni può variare da 1-2/anno fino ad uno stato cronicamente attivo.

Le cause della malattia non sono ancora note. L'ipotesi più probabile è che fattori ambientali, quali microorganismi batterici intestinali, in presenza di un assetto genetico predisponente possano scatenare, da parte del sistema immunitario, l'attacco in cui rimane coinvolto anche l'intestino.

La rettocolite ulcerosa si manifesta con diarrea ematica, anche notturna, associata a dolori e crampi addominali, che spesso si risolvono con l'evacuazione. Spesso è presente urgenza evacuatoria con difficoltà a trattenere lo stimolo defecatorio, seguita da un'evacuazione di piccolo volume di feci mucoematichette o anche solo di muco e sangue.

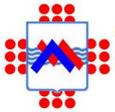
Nelle localizzazioni di malattia esclusivamente al retto (proctiti) può essere presente, in luogo della diarrea, una stitichezza anche severa.

Gli episodi più severi (15%) sono caratterizzati dalla comparsa di febbre e di disidratazione e necessitano di un ricovero urgente in Ospedale per poter praticare la terapia adeguata a base di cortisonici, immunosoppressori, antibiotici e, talora, supporto nutrizionale in vena. Solo in casi rari refrattari alla terapia si rende necessario un intervento di colectomia totale. Fino al 35% dei casi sono presenti delle manifestazioni extra-intestinali: artralgie e artriti localizzate sia alla articolazioni periferiche che alla colonna vertebrale; manifestazioni dermatologiche quali noduli sottocutanei, arrossati e dolenti o lesioni purulente che tendono ad ingrossarsi localizzate spesso agli arti inferiori; episcleriti e uveiti; malattie epatobiliari (Colangite Sclerosante Primitiva, CSP).

Infine l'inflammatione cronica può indurre la comparsa, nell'arco di anni, di lesioni precancerose con un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma intestinale rispetto alla popolazione generale.

Le metodiche per diagnosticare la rettocolite ulcerosa sono:

- La colonscopia con ileoscopia retrograda e con biopsie intestinali distinte per segmento: serve a valutare lo stato della mucosa intestinale e l'estensione di malattia. Le biopsie tramite l'esame istologico servono a valutare se, a livello microscopico, ci sono aspetti tipici dell'inflammatione cronica. È essenziale per la diagnosi e per la diagnosi differenziale con la Malattia di Crohn.
- Cromoendoscopia o *narrow band imaging* (NBI): sono tecniche aggiuntive in corso di colonscopia che permettono di visualizzare con maggior dettaglio le aree sospette per displasia del colon.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 10/59

- Calprotectina fecale: indicata come esame di primo livello in pazienti con diarrea e dolori addominali. La sua presenza ad alta concentrazione nelle feci aumenta il sospetto che si tratti di una rettocolite ulcerosa. Indicata anche per monitorare la malattia e la risposta alle terapie in modo non invasivo.
- Rx addominale: nei casi severi dà una indicazione sulla sede e l'estensione di malattia e sull'eventuale sviluppo di complicanze.
- L'ecografia delle anse intestinali: permette di valutare la parete intestinale in maniera non invasiva. Indicata come esame di primo livello in pazienti con dolori addominali e diarrea, consente principalmente di porre la rettocolite ulcerosa in diagnosi differenziale con la Malattia di Crohn.

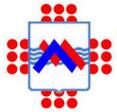
La terapia per la rettocolite ulcerosa è mirata a ridurre e spegnere l'infiammazione intestinale, attraverso l'inibizione di processi coinvolti nell'attivazione della cascata infiammatoria e del sistema immunitario.

I trattamenti comprendono:

- La mesalazina (5-ASA) è un farmaco ad azione locale che agisce direttamente come anti-infiammatorio sulla mucosa intestinale. Può essere somministrata per via sistemica e/o per via topica.
- Gli steroidi, a potente azione anti-infiammatoria a livello di tutto l'organismo, modulano la risposta immunitaria.
- L'azatioprina o la 6-mercaptopurina sono immunosoppressori in grado di modulare l'attività del sistema immunitario.
- La Ciclosporina, un immunosoppressore che agisce inibendo la funzione dei linfociti, responsabili dell'attivazione del sistema immunitario, e si usa nei casi di colite severa resistente al cortisone.
- I farmaci biologici, anticorpi monoclonali biotecnologici, bloccano selettivamente le molecole principali responsabili dell'infiammazione.
- Intervento chirurgico di proctocolectomia totale quando i farmaci non hanno spazio terapeutico.
- Farmaci sperimentali che possono avere vari meccanismi d'azione e che solo Centri d'eccellenza selezionati possono somministrare nell'ambito di studi clinici.

Attualmente non è possibile prevenire l'insorgenza della rettocolite ulcerosa, ma si possono prevenirne le complicanze e controllarne l'evoluzione.

- Diagnosi precoce di malattia: consiste nel richiedere esami ematici e delle feci in caso di diarrea e/o dolori addominali specie in soggetti con familiarità per malattie autoimmuni. In caso di sanguinamento rettale cronico, la colonscopia è indicata per una diagnosi precoce.
- Prevenzione delle neoplasie intestinali, eseguendo una colonscopia con biopsie seriate o con nuove metodiche (cromoendoscopia) ogni 1-2 anni in caso di rettocolite ulcerosa estesa oltre il retto, a partire da 8 anni dalla diagnosi.
- Prevenzione delle infezioni opportunistiche, nei pazienti che si sottopongono a terapie immunosoppressive, eseguendo vaccinazione anti-influenzale ogni 12 mesi, vaccinazione

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 11/59

anti-pneumococco ogni 5 anni, e vaccinazione per l'epatite B al momento della diagnosi, se non già effettuata precedentemente.

### La Colite Non Classificata

Si tratta di una malattia a classificazione nosologica relativamente recente, nella quale la flogosi è limitata al colon, con caratteristiche istologiche, cliniche, radiologiche ed endoscopiche tali da non permettere una classificazione, poiché non riconducibili né al MC né alla RCU; nel 13-20 % dei casi si tratta di forme iniziali di una delle due. Al pari di MC ed RCU, la malattia può insorgere a qualsiasi età, con una predilezione per i primi decenni di vita ed, ancora, con un secondo picco di incidenza, dai 55 ai 65 anni.

Nell'ambito delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali è di fondamentale importanza poter distinguere e differenziare la Colite Ulcerosa dal Morbo di Crohn. La diagnosi differenziale delle varie forme solitamente è basata su un insieme di evidenze cliniche, laboratoristiche, radiologiche, endoscopiche ed istologiche. Tuttavia, questa differenziazione non è sempre possibile, a causa della presenza di caratteristiche istologiche di sovrapposizione; ciò accade in circa il 10-15% dei pazienti; tale percentuale, negli ultimi 30 anni, è rimasta invariata nonostante i progressi compiuti dalla medicina e dalle tecniche diagnostiche.

Questi casi sono solitamente definiti come "Colite Indeterminata". Tale definizione, inizialmente solo istologica, è stata utilizzata da patologi, chirurghi e gastroenterologi per definire un'entità clinica a se stante, ingenerando confusione e controversie. Attualmente si preferisce parlare di Colite Non Classificata, riservando la denominazione di Colite Indeterminata alla diagnosi su pezzo operatorio di colectomia.

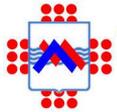
La CNC rappresenta una realtà emergente, in questi anni, nell'ambito delle MICI; essa fu descritta per la prima volta da Price (St. Mark's Hospital, Londra, UK) nel 1978, il quale affermò che l'esame istologico, in una percentuale variabile tra il 10% ed il 20% dei pezzi operatori di colon affetti da IBD, non consentiva una sicura diagnosi distintiva tra Colite Ulcerosa e M. di Crohn.

Nel 2005, il gruppo di lavoro del Congresso Mondiale di Gastroenterologia di Montreal ha raccomandato di utilizzare il termine **IBD-U** (*inflammatory bowel disease, type unclassified*), ovvero IBD di tipo non classificata, per quei casi in cui, dopo biopsia perendoscopica, l'esame istologico non è suggestivo né per MC né per RCU, e di riservare il termine **Colite Indeterminata** solo quando, a seguito di colectomia, non si ottiene una diagnosi definitiva.

La maggior parte dei casi di CNC alla fine evolve prevalentemente verso una RCU, in piccola parte verso una MC, anche se per una restante percentuale di pazienti permane una diagnosi di CNC per molti anni, senza alcun segno di viraggio verso le caratteristiche tipiche di una delle due malattie.

Questo riscontro suggerisce che la CNC potrebbe rappresentare un sottogruppo distinto, a se stante, di MICI. Va però precisato che, ad oggi, non esistono criteri istologici o riscontri diagnostici specifici per la diagnosi di CNC, che, quindi, allo stato dell'arte, resta una diagnosi di esclusione.

La CNC è generalmente caratterizzata dal risparmio del retto e dalla presenza di lesioni segmentarie; altri elementi macroscopici comprendono ulcere estese, il possibile coinvolgimento del colon destro, anche se la compromissione del colon distale, quando presente, è più severa, la presenza di una infiammazione estesa a più del 50% della superficie mucosa, con eventuale dilatazione del colon associata con megacolon tossico.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 12/59

Dal punto di vista istologico si ritrovano ulcere profonde ed estese, infiammazione transmurale priva di aggregati linfoidi (tipici del MC) e di granulomi epitelioidi transmurali, mentre si può osservare la perdita di cellule muscolari lisce (miocitolisi) e la presenza di congestione vascolare, oltre che di microgranulomi nelle aree di flogosi, di distorsione delle cripte e di monociti nella muscolaris propria.

La sintomatologia, nella grande maggioranza dei casi (95%), è contraddistinta da alvo diarroico all'esordio, nel 72% dei casi vi è presenza di diarrea ematica e nel 74% dolore addominale; una minima percentuale di pazienti presenta perdita di peso (44%) e febbre (26%).

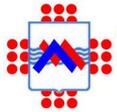
Circa un terzo dei pazienti affetti da CNC può presentare manifestazioni extraintestinali, con interessamento di numerosi organi ed apparati, tra cui fegato e vie biliari (colangite sclerosante primitiva), cute (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), apparato oculare (uveite, episclerite), articolazioni (artropatia periferica, spondilite anchilosante, sacro-ileite).

Il trattamento medico della CNC è simile a quello comunemente usato per RCU e MC. Per quanto concerne la risposta terapeutica, quella della CNC risulta, per classi terapeutiche, più bassa rispetto alla RCU e, per contro, risulta migliore rispetto al MC.

Circa il 33% dei pazienti con Colite Ulcerosa e circa il 75% dei pazienti con Malattia di Crohn richiedono, nell'arco della vita, un trattamento chirurgico per il controllo della malattia. Secondo alcuni studi la prognosi della CNC risulta peggiore rispetto a quella delle altre MICI, in particolare alla RCU, constatandosi nella CNC un maggior numero di recidive ed anche un maggior rischio operatorio e di complicanze postoperatorie.

Il trattamento chirurgico di Proctocolectomia totale ed anastomosi ileo-pouch anale (IPAA) è diventato il trattamento chirurgico di scelta per un gran numero di pazienti con RCU. Offre completo sollievo dei sintomi in pazienti che non rispondono al trattamento medico o che ne manifestano i possibili gravi effetti collaterali, inoltre elimina il pericolo di carcinogenesi, preservando la normale funzione dello sfintere e la defecazione. Questo trattamento richiede un'attenta selezione dei pazienti; non è generalmente raccomandato nel MC a causa di alti tassi di insuccesso (30-50%), che porta alla necessità di rimozione della pouch, con significativa perdita di tratti del piccolo intestino, inoltre comporta gravi complicanze postoperatorie come infezioni pelviche e formazione di fistole.

Per quanto riguarda il ruolo di IPAA in pazienti con CNC i dati sono piuttosto controversi. Alcuni studi hanno evidenziato un maggior tasso di insuccessi nei pazienti con CNC in confronto ai pazienti affetti da RCU, mentre studi più recenti mostrano risultati più favorevoli, con percentuali sovrapponibili. L'aumento dell'incidenza di complicanze post-operatorie, dopo IPAA, nei pazienti con CNC, segnalate in diversi altri studi, supporta l'opinione che tali pazienti siano a maggior rischio di complicanze, come la sepsi pelvica e formazione di fistole. Il tasso di pouchite, ad esempio, è molto più alto nei soggetti con CNC (19%) che in quelli con RCU (5-8%). Occorre quindi garantire ad ogni paziente con CNC, candidato alla IPAA, una doverosa ed ampia informazione circa l'elevato rischio di complicanze; inoltre prima di giungere all'intervento dev'essere esperito ogni sforzo nella diagnosi differenziale, al fine, soprattutto, di escludere la possibilità di una mancata diagnosi di MC.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 13/59

### Colite eosinofila

La colite eosinofila (CE) è una rara patologia infiammatoria appartenente alla famiglia dei disordini gastrointestinali primitivi correlati agli eosinofili (EGID), caratterizzata dalla presenza di un infiltrato eosinofilo a carico della parete del tratto gastrointestinale, nello specifico della parete colica, in assenza di una causa nota di eosinofilia. Tali disordini denominati EGID comprendono l'esofagite, la gastrite e la gastroenterite eosinofila, l'enterite e infine la colite eosinofila. I pazienti affetti da EGID presentano un quadro clinico variabile in relazione alla sede, all'estensione, alla profondità dell'infiltrato e al prevalente interessamento della mucosa, della parete muscolare o della sierosa. L'eziopatogenesi non è nota, tuttavia nel 10% dei soggetti affetti da tali patologie vi è familiarità a verosimile trasmissione autosomica dominante, mentre un'elevata percentuale di pazienti, compresa fra il 30 e il 70%, presenta una precedente associazione con allergie alimentari o farmacologiche, riniti allergiche, asma bronchiale, dermatiti atopiche ed elevati livelli di IgE, suggerendo così una predisposizione atopica come causa eziologica.

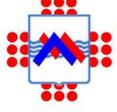
La diagnosi ottimale si ottiene mediante biopsie endoscopiche multiple; poiché l'infiltrato eosinofilo può avere una distribuzione a macchia, tuttavia, non sempre è possibile giungere a un riscontro istologico. Molti autori, pertanto, ritengono che la presenza di sintomi gastroenterici e di segni radiologico-ecografici "compatibili", unitamente all'esclusione di cause note di eosinofilia rientrano tra i criteri diagnostici fondamentali da utilizzare.

I fondamentali della terapia sono costituiti in prima istanza da una dieta ristretta, atta a identificare potenziali allergeni alimentari, dalla terapia steroidea, dai farmaci stabilizzatori dei mastociti, dagli antagonisti dei recettori dei leucotrieni, dagli antistaminici e più recentemente da anticorpi monoclonali quali l'anti-IL5.

### Le coliti microscopiche:

#### Colite Collagenosa e Colite Linfocitica

La storia delle coliti microscopiche risale al 1976, anno in cui è stata segnalata da Lindström una colite su base collagenosa. Quattro anni dopo è comparso il termine "colite microscopica" a designare una diarrea cronica con colonscopia nella norma e istologia con infiammazione aspecifica. Solo dal 1989 il termine "colite microscopica" ha abbracciato entrambe le entità patologiche della colite linfocitica e della collagenosa o collagenosica. Entrambe infatti, pur avendo pattern istologici distinti, hanno simile infiltrato infiammatorio e la stessa gestione clinico-terapeutica. Inoltre molteplici sono i report riguardanti sia la sovrapposizione che la transizione dalla linfocitica alla collagenosa. Il sintomo cardine di tali entità patologiche è una diarrea cronica acquosa, il cui contenuto elettrolitico è tipico delle diarree secretive, ma la remissione al digiuno suggerisce una componente osmotica. Possono essere presenti anche calo ponderale, dolore addominale, urgenza evacuativa, evacuazioni notturne, osteopenia e aumento della VES e della PCR. L'andamento dei sintomi può andare incontro a remissioni spontanee soprattutto nel caso della colite linfocitica. L'incidenza di entrambe le coliti è in aumento (Svezia, Regno Unito, Spagna, Francia, Islanda) e gli ultimi risultati epidemiologici dagli USA attestano un'incidenza di 5.4 e 5.5/100.000 persone per la colite linfocitica e di 3.1 e 4.6/100.000 persone per quella collagenosa, con una maggiore diffusione di entrambe nelle fasce d'età avanzate e della colite collagenosa in pazienti di sesso femminile.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	<b>COD: PDTA-02</b>	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 14/59

#### 4. CONTESTO DI RIFERIMENTO

Il contesto in cui il PDTA trova applicazione è rappresentato dalla realtà ospedaliera dell'Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, ma trova un'importante radice nel coinvolgimento della medicina di comunità e del territorio, contesto da cui prevalentemente provengono i pazienti ed a cui i medesimi pazienti fanno riferimento negli spazi e nei tempi presenti tra le varie fasi del PDTA.

#### 5. STRATEGIA DI RICERCA DELLE LINEE GUIDA E VALUTAZIONE

Le linee guida a cui si fa riferimento sono le linee guida internazionali europee:  
 -ECCO 2017-2018

#### 6. RIFERIMENTI NORMATIVI E DOCUMENTALI

- Manuale di Accreditamento della Regione Basilicata
- Manuale di Accreditamento dell'Azienda ASM
- Manuale Joint Commission
- Il Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) nelle malattie infiammatorie croniche intestinale, malattia di Crohn e Colite ulcerosa-Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici
- PDTA Malattie gastroenterologiche Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Dolore Addominale e delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
- Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino: diagnosi e terapia. Papi et al. Giorn Ital End Dig 2005; 28:195-202
- Coliti Microscopiche. Consalvo et al, Giorn Ital End Dig 2011; 34:293-296
- Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults", The British Society of Gastroenterology, Gut 2004
- Advanced therapy of inflammatory bowel disease" - di Theodore M. Bayless, Stephen B. Hanaue – Gabriele Moser
- Linee Guida SINPE
- Linee Guida NICE
- Relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) per Entyvio, Humira, Remsima, Inflectra, Remicade: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports).
- Schede tecniche per i seguenti farmaci: Entyvio, Humira, Remsima, Inflectra, Remicade: <http://www.ema.europa.eu>

#### 7. ABBREVIAZIONI,DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA

MICI: malattie infiammatorie croniche intestinali

IBD: inflammatory bowel disease

MC: malattia di Crohn

RCU: rettocolite ulcerosa

CNC: colite non classificata

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	<b>COD: PDTA-02</b>	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 15/59

CI: colite indeterminata  
 CL: colite linfocitica  
 CC: colite collagenosica  
 CE: colite eosinofila  
 EGDS: esofagogastroduodenoscopia  
 LG: linee guida  
 SOF: sangue occulto fecale  
 EBM: evidence based medicine  
 PDTA: percorso diagnostico terapeutico assistenziale  
 CSP: colangite sclerosante primitiva  
 NBI: narrow band imaging  
 IBD-U: unclassified inflammatory bowel disease  
 EGID: disordini gastrointestinali primitive correlate agli eosinofili  
 USA: united states of America  
 U.O.: unità operativa  
 CUP: centro unico di prenotazione  
 ASM: azienda sanitaria Basilicata- Matera  
 TNF: tumor necrosis factor  
 EVC: videocapsula endoscopica  
 TC: tomografia computerizzata  
 RMN: risonanza magnetica nucleare  
 BT: breath test  
 IPAA: ileo-anal-pouch anastomosis  
 CCR: cancro del colon retto  
 MAdCAM-1: mucosal addressin cell adhesion molecule-1  
 VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1  
 PML: Leucoencefalopatia multiforme  
 AA: autori  
 TCA: antidepressivi triciclici  
 SSRI: inibitori del reuptake della serotonina  
 LG: linee guida  
 BMI: body mass index  
 PP: perdita di peso  
 PBS: peso basale  
 PA: peso abituale  
 MMPI-2: Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2  
 PCR: proteina C reattiva  
 VES: velocità di eritrosedimentazione  
 K: potassio  
 Na: sodio  
 Cl: cloro  
 AST: aspartato amino transferasi  
 ALT: alanina amino transferasi

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	<b>COD: PDTA-02</b>	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 16/59

Ig: immunoglobuline

Ft3: triiodotironina libera

Ft4: tiroxina

TSH: tireotropina

SIBO: sindrome da overgrowth batterica del tenue

MMx: Multi Matrix System

sc: sottocute

PRECISE-1: Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy 1

SINPE: Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

ASCA: anticorpi anti-Saccharomyces cerevisia

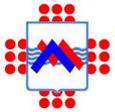
ANCA: anticorpi anti citoplasma dei neutrofili

## 8. SPECIALISTI E PROFESSIONI SANITARIE CUI IL PDTA E' PREPOSTO

Vista la generale prevalente espressione clinica delle MICI sul canale alimentare, il **Gastroenterologo** rappresenta la figura medica di riferimento e coordinamento di tutti gli altri specialisti, che pure hanno un ruolo determinante per la corretta gestione dell'intera "vita sanitaria" di questi pazienti, seppure ognuno in momenti e modalità differenti.

In particolare:

- Anatomo Patologo
- Radiologo
- Medico di Medicina di Laboratorio
- Reumatologo
- Dermatologo
- Oculista
- Psicologo clinico
- Nutrizionista
- Ostetrico Ginecologo
- Chirurgo e Proctologo
- Genetista
- Infettivologo
- Pneumologo
- Epatologo
- Internista
- Oncologo
- Pediatra
- Medico di Comunità e Territorio
- Infermiere dedicato
- OSS dedicato
- Tecnico di Radiologia
- Personale Amministrativo Casse CUP
- Personale Amministrativo Segreteria Radiologia
- Personale Amministrativo Segreteria Laboratorio Analisi

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 17/59

## 9. PROCESSO/MODALITA' OPERATIVE

### 9.1 ACCESSO

#### Accesso Amministrativo:

La "presa in carico" avviene attraverso alcune precise modalità che individuano il percorso tramite cui il paziente viene inviato a prima visita gastroenterologica:

- 1) invio attraverso il medico curante
- 2) invio da altri specialisti intraospedalieri:
  - 2 a) reparti di degenza
  - 2 b) ambulatori
  - 2c) pronto soccorso
- 3) invio da altri specialisti gastroenterologi sul territorio regionale ed extraregionale.

I pazienti che richiedono una visita gastroenterologica attraverso la modalità 1) si rivolgono al proprio curante che prescrive la visita gastroenterologica su ricetta dematerializzata/rossa con opportuna classe di priorità.

Le classi di priorità per accesso a prestazioni ambulatoriali per la Gastroenterologia Interventistica sono gestite come segue:

#### **A) Visita gastroenterologica**

**Classe di priorità U urgente: entro 72 h tramite Accesso diretto al PS o DEA**

**Classe di Priorità B: attesa breve, massimo 10 gg**

- Anemia sideropenica ingravescente di sospetta natura gastrointestinale
- Diarrea acuta con feci ematiche
- Ascite ingravescente refrattaria a terapia
- Encefalopatia porto sistemica
- Sintomi o segni sospetti per patologia neoplastica dell'apparato digerente

**Classe di Priorità D: differita massimo 30 giorni**

- Diarrea cronica
- MICI
- Encefalopatia cronica
- Pancreatite cronica

**Classe di priorità P: programmata**

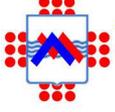
- Controllo in patologie già note

#### **B) EGDS**

#### **C) Colonscopia**

**Classe di Priorità U urgente: entro 72 h tramite Accesso diretto al PS o DEA**

- Emorragia in atto: ematemesi, melena, enterorragia massiva
- Corpi estranei vulneranti per caratteristiche o sede

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 18/59

- Ingestione di caustici
- Malfunzionamenti di PEG, ostruzione di protesi

**Classe di priorità B : attesa breve, massimo 10 gg**

- Sanguinamento non urgente
- Anemia sideropenica
- Sintomi di allarme (anoressia grave, calo ponderale rapido e significativo, disfagia, vomito, odinofagia, massa addominale, singhiozzo incoercibile)
- Necessità di escludere lesioni per terapie cardiologiche urgenti
- Sospetta patologia neoplastica evidenziata tramite diagnostica per immagini

**Classe di priorità D: differita (attesa massima 60 gg)**

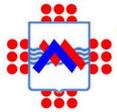
- Anemia sideropenica cronica
- Perdite ematiche “minori”
- Sindrome dispeptico-dolorosa in paziente >45 anni, senza sintomi di allarme
- Positività del SOF
- Diarrea cronica, stipsi recente o eventi sub occlusivi
- Riscontro radiologico di polipi
- Controllo programmato per patologie che richiedono valutazione entro 60 gg

**Classe di priorità P: programmata (attesa non oltre 180 gg oppure programmabile come da LG)**

- Sintomatologia tipo colon irritabile
- Sindrome dispeptico dolorosa in <45 anni, in caso di mancata risposta alla terapia
- Ricerca di varici esofagee
- Biopsie per celiachia/malassorbimento
- Controllo di eradicazione di varici esofagee o polipectomie
- Follow-up di patologie neoplastiche, MICI, Barrett.

La codifica del campo della classe di priorità all'interno dell'impegnativa da parte del medico prescrittore è obbligatoria, e riguarda tutte le prescrizioni contenenti prestazioni di primo accesso. Si definisce **primo accesso** il momento in cui il problema attuale del paziente viene affrontato per la prima volta e per il quale viene formulato un preciso quesito diagnostico, accompagnato dalla esplicita dizione di “primo accesso”. Possono anche essere considerati primi accessi quelli effettuati da pazienti noti, affetti da patologie croniche, che presentano una fase di riacutizzazione o l'insorgenza di un nuovo problema, non necessariamente correlato con la patologia cronica, tale da rendere necessaria una rivalutazione complessiva e/o una revisione sostanziale della terapia.

**Visita o esami di controllo (follow-up)**, visite successive ad un inquadramento diagnostico già concluso che ha definito il caso ed eventualmente già impostato una prima terapia. In esse il problema viene rivalutato dal punto di vista clinico e la documentazione sanitaria esistente viene aggiornata: si tratta di prestazioni finalizzate ad esempio, a seguire nel tempo l'evoluzione di patologie croniche, valutare a distanza l'eventuale insorgenza di complicanze, verificare la

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 19/59

stabilizzazione della patologia o il mantenimento del buon esito dell'intervento, indipendentemente dal tempo trascorso rispetto al primo accesso.

Le prestazioni successive al primo accesso e programmate dallo specialista che ha già preso in carico il paziente (comprese le prestazioni di 2° e 3° livello) sono rese a pazienti ai quali è già stato fatto un inquadramento diagnostico e necessitano di un approfondimento.

Gestione liste d'attesa:

- Liste per appuntamento: classi di priorità (CUP)
- Utilizzo *over booking* su *drop out* (1%)
- Revisione agende (recupero prestazioni con monitoraggio telefonico)
- Attività aggiuntive extra agende per maggiore richiesta allo specialista

Con la ricetta dematerializzata/rossa è possibile rivolgersi al CUP e prenotare la visita.

Anche per quanto attiene alle richieste provenienti tramite la modalità 2) e 3), i tempi in cui verrà erogata la visita gastroenterologica dipendono dalla classe di priorità indicata sulla prescrizione, come sopra espresso.

La priorità U richiede una visita in urgenza o comunque entro 72h, pertanto la richiesta, redatta da un medico specialista ospedaliero su cartaceo o su SIREP viene indirizzata non al CUP, ma direttamente all'Accettazione dell'U.O. di Endoscopia Interventistica e la visita viene eseguita nei tempi stabiliti a letto del paziente in caso di paziente ricoverato o non mobilizzabile, in ambulatorio di gastroenterologia se è possibile trasportare il paziente.

Nei casi meno urgenti, il collega ospedaliero richiede una visita gastroenterologica su ricetta dematerializzata/rossa indicando l'opportuna priorità come sopra indicato, ed il paziente può prenotare la visita rivolgendosi al CUP.

Nel giorno dell'appuntamento per la prima visita gastroenterologica, il paziente si rivolge alle casse per la regolarizzazione dell'aspetto amministrativo della richiesta. Ottenuta dalle Casse la ricevuta relativa alla prestazione, il paziente si rivolge all'accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica dove viene accolto e, a mezzo del personale dedicato, i dati anagrafici del paziente stesso vengono inseriti nel sistema informatico di refertazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica. Al paziente viene attribuito un numero progressivo che tiene conto dell'orario dell'appuntamento e dell'orario in cui il paziente si è presentato presso l'accettazione, numero con il quale viene chiamato per eseguire la visita gastroenterologica.

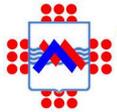
Il paziente a questo punto si reca in Sala d'Attesa ed attende di essere chiamato con il numero progressivo attribuitogli per eseguire la visita.

### **Accesso sanitario:**

A seguito dell'invio del paziente attraverso uno dei canali sopraelencati, il paziente accede all'U.O. di Gastroenterologia dell'Ospedale Madonna delle Grazie.

Il gastroenterologo accoglie il paziente in ambulatorio ed esegue una visita gastroenterologica.

In tale sede il gastroenterologo informa il paziente circa l'esistenza del PDTA MICI, e l'eventuale possibilità che il paziente stesso entri a favi parte. Il Gastroenterologo fornisce al paziente

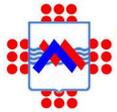
 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 20/59

un'informativa dettagliata circa il PDTA stesso (allegato 12) ed acquisisce dal paziente un consenso informato "allargato" per il trattamento dei dati personali (allegato 11).

### **Visita gastroenterologica:**

#### **-anamnesi**

- La visita gastroenterologia di primo livello del paziente con dolore addominale e diarrea cronica deve innanzitutto comprendere un'approfondita anamnesi, che permetta di evidenziare:
  - Familiarità per patologie del tratto gastroenterico (soprattutto MICI, celiachia, neoplasie) e altre malattie autoimmuni
  - Età al menarca/menopausa, regolarità dei cicli mestruali
  - Gravidanze, aborti
  - Abitudine a fumo e alcol
  - Intolleranze alimentari
  - Comorbidità rilevanti (attuali e pregresse)
  - Precedenti interventi chirurgici (appendicectomia, ecc.)
  - Terapie in corso (con particolare attenzione a antibiotici e FANS)
  - Recenti viaggi all'estero
  - Pregressa/attuale promiscuità sessuale
  - Momento di esordio della sintomatologia
  - Presenza di febbre
  - Calo ponderale (>10% senza variazioni della dieta)
  - **Caratteristiche del dolore:**
    - Sede
    - Intensità
    - Durata
    - Risoluzione (spontanea, con farmaci)
    - Andamento (colico, continuo)
    - Correlazione con i pasti
    - Correlazione con l'evacuazione
    - Comparsa di dolore notturno
    - Associazione con febbre/nausea/vomito
  - **. Caratteristiche della diarrea:**
    - Numero di scariche
    - Presenza di scariche notturne
    - Consistenza delle feci
    - Colore delle feci
    - Presenza di sangue e precisazione della sede di rilevamento del sangue (misto alle feci, alla fine dell'evacuazione, evacuazioni di solo sangue)
    - Presenza di tenesmo
    - Evacuazione dolorosa
  - **Altri sintomi che il paziente ritenga rilevanti**

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 21/59

**esame obiettivo** dovrebbe comprendere:

- valutazione delle condizioni generali del paziente, che possono essere suggestive di
- malassorbimento (magrezza, pallore, bassa statura)
- pressione arteriosa e frequenza cardiaca

peso corporeo e calcolo del BMI

- esame completo dell'addome, con particolare attenzione alle aree dolenti o dolorabili, a
- eventuali masse, distensione, meteorismo
- ispezione perineale e esplorazione rettale per evidenziare patologie correlabili a localizzazione di malattia in tale sede
- valutazione di eventuali manifestazioni extraintestinali di malattia, in base ai sintomi riferiti dal paziente (oculari, articolari, dermatologici, biliari)

▪ **esame della documentazione clinica portata in visione dal paziente**

Parte integrante della visita gastroenterologica è il momento in cui il gastroenterologo prende visione di ogni documentazione clinica relativa alla pregressa storia clinica del paziente ed agli esami strumentali e di laboratorio eseguiti dal paziente fino a quel momento.

In occasione della prima visita gastroenterologica, il gastroenterologo si occupa di redigere una cartella clinica contenente tutta la documentazione sanitaria del paziente.

A seguito della prima visita gastroenterologica eseguita con le modalità sovraesposte, i pazienti possono essere distinti in coloro che presentano una diagnosi nota di MICI, pazienti con sintomatologia plausibile per MICI e pazienti con sintomatologia non plausibile per MICI.

Entrambi i pazienti con diagnosi nota e sintomatologia plausibile debbono essere inseriti nella prima fase del percorso PDTA.

I pazienti con sintomatologia non plausibile per MICI non entreranno nel PDTA.

Coloro che riceveranno una diagnosi di MICI al termine della prima fase del PDTA continueranno ad essere gestiti attraverso questo strumento. Coloro ai quali invece, dopo la fase iniziale del percorso, la diagnosi non sarà confermata, usciranno dal PDTA in modalità Dimissione Protetta; per questi ultimi sarà comunque prevista una visita gastroenterologica di *follow-up* a 12 mesi al fine di escludere falsi negativi diagnostici occorsi al termine della fase iniziale del PDTA.

## 9.2 CURA E TRATTAMENTO

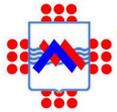
### Fase iniziale:

Tutti i pazienti che al termine della prima visita gastroenterologica presentano una diagnosi nota di MICI o sintomatologia plausibile per MICI, a seguito di prima visita gastroenterologica devono ricevere:

#### A) Diagnostica strumentale:

- EGDS con biopsie ed esame istologico
- Ileocolonscopia con biopsie ed esame istologico
- Eco anse/ Entero RMN

#### B) Diagnostica di laboratorio

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 22/59

- Esami di laboratorio sul sangue e sulle feci

### C) Visita Gastroenterologica conclusiva della fase iniziale del PDTA

Gli **esami endoscopici** devono, dal medico gastroenterologo che ha eseguito la prima visita, essere richiesti con prescrizione su ricetta dematerializzata/rossa, con classe di priorità D (entro 60 giorni, salvo urgenze, che invece vengono indirizzate a priorità B o U) ed inseriti direttamente dal medico stesso su agenda CUP. La comunicazione della data e dell'ora dell'appuntamento viene fornita dal gastroenterologo al paziente al termine della prima visita gastroenterologica, così come le eventuali preparazioni/indicazioni preliminari agli esami previsti.

Nel giorno previsto per l'appuntamento il paziente si presenta presso l'accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica dove viene accolto e, a mezzo del personale dedicato, i dati anagrafici del paziente stesso vengono inseriti nel sistema informatico di refertazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica. Al paziente viene attribuito un numero progressivo che tiene conto dell'orario dell'appuntamento e dell'orario in cui il paziente si è presentato presso l'accettazione, numero con il quale viene chiamato per eseguire l'esame endoscopico in prenotazione. Contestualmente viene consegnato al paziente il Consenso Informato relativo alla procedura endoscopica da svolgere, in modo che abbia modo e tempo di prenderne esaustiva visione.

Il paziente a questo punto attende di essere chiamato con il numero progressivo attribuitogli per eseguire l'esame endoscopico.

Prima dell'esame endoscopico il paziente viene sottoposto, ad opera del gastroenterologo, ad una breve anamnesi relativa alle terapie farmacologiche assunte, all'anamnesi chirurgica, all'eventuale diatesi allergica a farmaci o alimenti, allo stato di digiuno, agli eventuali effetti collaterali/apparente buon esito relativamente alla preparazione intestinale assunta.

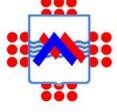
Il paziente viene edotto dal gastroenterologo circa le modalità di svolgimento della procedura, i vantaggi, le possibilità, gli eventuali eventi avversi ed effetti collaterali, ha modo di discutere di ogni punto con il gastroenterologo stesso, eventualmente firma il consenso informato o la negazione del consenso informato in presenza del medico.

In caso di negazione del consenso informato il paziente non svolge l'esame endoscopico, ma il medico gastroenterologo illustra le possibili alternative ad esso, quando presenti.

In caso firmi il consenso informato, il paziente viene invitato ad indossare, al posto dei propri, indumenti adatti all'esame endoscopico, forniti in spogliatoio attiguo alla sala endoscopica; viene quindi posizionato un ago cannula di almeno 22 *gauges* su accesso venoso periferico; in caso di richiesta da parte del paziente, il medico valuta la opportunità ed i dosaggi di somministrazione di farmaci che inducano una sedazione cosciente.

Al termine della procedura endoscopica il paziente resta in osservazione fino a completa ripresa del normale stato di vigilanza, quindi viene rimosso l'accesso venoso periferico.

Dopo l'esecuzione della procedura endoscopica il paziente si reca alle Casse del CUP, presso cui si svolge l'iter amministrativo di regolarizzazione della procedura endoscopica stessa. Il paziente

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 23/59

consegna la relativa ricevuta presso l'Accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica e riceve contestualmente il referto dell'esame endoscopico eseguito.

Il referto relativo all'esame eseguito viene stampato in quadruplica copia e gestito come segue: una copia viene consegnata al paziente, una copia viene conservata nell'archivio dell'U.O. di Endoscopia Digestiva, una copia viene inviata presso l'Anatomia Patologica in corredo della richiesta dell'esame istologico, una copia viene conservata nella cartella clinica del PDTA MICI del paziente.

I prelievi biotici prelevati in corso di endoscopia vengono immediatamente inseriti in flacone contenente formalina ed inviati a mezzo di personale dedicato interno ASM al Servizio di Anatomia Patologica corredati di richiesta e copia del referto dell'esame endoscopico.

Non appena pronti, dopo circa 30-35 giorni dalla consegna, i relativi referti dell'esame istologico vengono, da personale ASM dedicato, consegnati in triplice copia presso l'Accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica e posti all'attenzione del medico gastroenterologo che ha eseguito il relativo esame endoscopico.

Ciascuna copia del referto istologico viene dunque gestita come segue 1) inserita in cartella clinica PDTA MICI del paziente, 2) inserita in archivio dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica, 3) consegnata al paziente.

**Gli esami radiologici** devono, dal medico gastroenterologo che esegue la prima visita, essere richiesti con prescrizione su ricetta dematerializzata/rossa, con classe di priorità D (entro 60 giorni, salvo urgenze) ed inseriti direttamente dal medico stesso su agenda CUP dedicata. La comunicazione della data e dell'orario dell'appuntamento viene fornita dal gastroenterologo al paziente al termine della prima visita gastroenterologica, così come le eventuali preparazioni/indicazioni preliminari agli esami previsti.

Nel giorno previsto per l'appuntamento il paziente si reca presso le Casse del CUP (Piano Terra Ospedale Madonna delle Grazie), dove esegue regolarizzazione dell'accettazione e porta la relativa ricevuta presso la Segreteria della Radiologia (piano -1 Blocco A). In tale sede, presso la apposita sala d'attesa dedicata, attende di essere chiamato per lo svolgimento dell'esame previsto.

Il referto viene ritirato dal paziente secondo le modalità ed i tempi indicati dal personale dedicato della Segreteria della Radiologia. Una copia del referto viene inviata dalla Segreteria della Radiologia all'Accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica, viene messa all'attenzione del medico gastroenterologo ed inserita nella cartella clinica del PDTA MICI del paziente.

**Gli esami di laboratorio** devono, dal medico gastroenterologo che esegue la prima visita, essere programmati con prescrizione su ricetta dematerializzata/rossa. Il paziente può recarsi presso l'Accettazione del Laboratorio Analisi (Piano -1 Ospedale di Matera) in occasione del primo giorno feriale possibile successivo per eseguire accettazione amministrativa e prelievo ematico e/o deposito di campioni di urine e feci.

Il referto viene ritirato dal paziente secondo tempi e modalità indicate dal personale dedicato dell'Accettazione del Laboratorio Analisi. Il paziente porta una copia di tale referto in visione al gastroenterologo durante la prevista visita di controllo conclusiva della fase iniziale del PDTA. Il gastroenterologo ne prende visione e ne inserisce copia nella cartella PDTA MICI del paziente.

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 24/59

### Visita Gastroenterologica conclusiva della fase iniziale del PDTA

In occasione della prima visita gastroenterologica, dopo aver programmato le date degli approfondimenti strumentali e di laboratorio richiesti, il gastroenterologo programma altresì la visita gastroenterologica conclusiva della fase iniziale del PDTA, comunicandone contestualmente data ed ora al paziente. Essa dovrà essere programmata a circa 100 giorni di distanza dalla visita in corso, salvo urgenze. Tale latenza consente di eseguire gli esami strumentali richiesti (priorità D, 60 giorni) e di ottenere i risultati degli esami istologici sulle biopsie prelevate (30-35 giorni), ed i risultati degli esami di laboratorio (5-10 giorni).

In caso di urgenze, quando gli esami strumentali vengano richiesti con priorità B (10 giorni, vedi indicazioni precedentemente esposte), la visita gastroenterologica conclusiva della fase iniziale del PDTA deve essere programmata a 45 giorni di distanza dalla visita in corso.

### Diagnostica strumentale

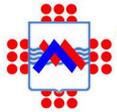
#### ▪ Endoscopia tradizionale

Le procedure endoscopiche giocano un ruolo chiave nella diagnosi e nella gestione delle MICI.

**La colonscopia** è più sensibile delle metodiche radiografiche nel rilevare le alterazioni tipiche delle MICI in fase precoce ed è fondamentale per ottenere campioni per l'esame istologico. Infatti, nelle prime fasi di malattia, quando la mucosa appare ancora macroscopicamente normale, possono già essere presenti modificazioni istologiche suggestive di MICI ed è quindi sempre importante eseguire prelievi biotipici anche nelle zone apparentemente sane.

L'aspetto endoscopico delle MICI non è sempre sufficientemente specifico per differenziare la MC dalla RCU, ma alcuni aspetti possono essere suggestivi dell'una o dell'altra.

Nella MC l'infiammazione spesso non si estende circonferenzialmente, e nelle localizzazioni coliche coinvolge più spesso il versante antimesenterico della mucosa. Tipicamente, la MC è segmentaria ed è più severa nel cieco e nel colon destro che nel restante colon. Nella malattia lieve si rilevano spesso ulcere aftoidi, risultato dell'espansione dei follicoli linfoidi sottomucosali, ulcere che successivamente confluiscono a formare erosioni più estese dall'aspetto stellato. Nella MC più severa, più frequentemente che nella RCU, compare poi il cosiddetto aspetto "ad acciottolato" della mucosa, prodotto da estese ulcerazioni lineari che separano isole di mucosa infiammata e sollevata dall'edema sottostante. Nella diagnosi di MC dell'ileo terminale, la colonscopia è risultata superiore alle metodiche radiologiche (Rx clisma del tenue e Rx transito del tenue). La RCU esordisce invece tipicamente nel retto, estendendosi poi in senso prossimale in modo continuo e circonferenziale, senza aree di mucosa indenne. La severità di malattia è solitamente maggiore distalmente, tranne nei pazienti che fanno uso di farmaci somministrati per via rettale. In tal caso, il "risparmio" del retto è soltanto apparente e non deve essere interpretato come indicativo di MC. La lesione più precoce nella RCU è la perdita del normale reticolo vascolare, con iperemia ed edema della mucosa, che assume un aspetto granulare "a carta vetrata" e risulta fragile e facilmente sanguinante al contatto con l'endoscopio (mucosa che "geme sangue"). Nella malattia moderata compaiono le ulcere vere e proprie, che però, diversamente da quanto si osserva nella MC, sono circondate da mucosa infiammata. La caratterizzazione macroscopica endoscopica della malattia, nel referto endoscopico, deve seguire appropriati *score*. Gli pseudopolipi infiammatori possono comparire sia nella RCU sia nella MC. La visualizzazione endoscopica dell'ileo terminale dovrebbe essere tentata in tutti i pazienti con sospetto di IBD,

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 25/59

anche se non sempre è eseguibile. Il coinvolgimento dell'ileo è suggestivo di MC, anche se alcuni pazienti con pancolite ulcerosa possono presentare una ileite cosiddetta "da reflusso" (*back-wash ileitis*) coinvolgente gli ultimi centimetri dell'ileo. In caso di malattia in fase di attività grave, l'esecuzione di una pancoloscopia con ileoscopia retrograda è gravata da un elevato rischio di perforazione, per cui è preferibile eseguire inizialmente una **rettosigmoidoscopia con endoscopia flessibile**, rimandando un'indagine completa ad una fase meno attiva di malattia.

Nel sospetto clinico-laboratoristico di MICI, la procedura diagnostica di prima linea deve essere una pancoloscopia con ileoscopia retrograda. Devono essere eseguite biopsie dell'ileo terminale e di ogni segmento colico esaminato [ECCO 1b, A].

#### ▪ Endoscopia con VideoCapsula (EVC)

Introdotta in tempi relativamente recenti, tale metodica consiste nell'ingestione da parte del paziente di una capsula in grado di trasmettere all'esterno le immagini che registra durante il suo transito nel canale gastroenterico. Essa permette di visualizzare direttamente il piccolo intestino in pazienti con forte sospetto clinico-laboratoristico di MC, nei quali siano risultate negative le tradizionali indagini endoscopiche e radiologiche. Gli studi disponibili suggeriscono che questa tecnica possa avere buona sensibilità per porre diagnosi di MC e valutarne l'estensione; ovviamente, però, non possono essere ottenuti campioni biotici. Sono controindicazioni all'esecuzione della procedura l'ostruzione intestinale, la presenza di stenosi o fistole, la presenza di pacemaker. La EVC può essere considerata come procedura diagnostica nei pazienti con forte sospetto clinico-laboratoristico di MC ileale, nei quali le tradizionali indagini endoscopiche e radiologiche siano risultate negative e nei quali siano state escluse stenosi e fistole [ECCO, 2, B].

#### ▪ Diagnostica istopatologica

L'intero "quadro morfologico" visto dall'endoscopista deve essere "visto" e sottoposto al giudizio del patologo. Nel corso dell'endoscopia devono quindi essere effettuati numerosi prelievi biotici. La diagnosi istopatologica delle MICI su campioni ottenuti mediante esame endoscopico ha lo scopo di: confermare la diagnosi clinica, determinarne l'attività infiammatoria ed identificare fasi iniziali di evoluzione neoplastica.

Non è possibile indicare un numero preciso, univoco, di prelievi necessari, ma il patologo può suggerire e indirizzare il clinico che modula il campionamento, di volta in volta a seconda delle indicazioni, pur rispettando i requisiti minimi previsti dalle Linee Guida. I prelievi utili dipendono dalla entità del problema (gravità e tipo di sospetto diagnostico), dal numero di lesioni osservate, dal sospetto clinico e dalla fase di malattia.

Sulla base di quanto raccomandato dalle Linee Guida e delle raccomandazioni di esperti, il percorso di riferimento per l'indagine istopatologica può essere riassunto nelle seguenti **raccomandazioni**:

- Nel caso di pazienti alla "prima diagnosi" deve essere fornita una documentazione completa del quadro endoscopico di tutti i settori esplorabili: dall'ultima ansa ileale al retto [1c, A].
- La richiesta di esame istologico deve essere accompagnata dai dati anagrafici e clinici, dalla durata della malattia e dai trattamenti intrapresi [1b, B].

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 26/59

- Devono essere sottoposte a prelievo bioptico sia le lesioni rilevabili macroscopicamente, sia i tratti di mucosa che apparentemente paiono indenni dal punto di vista macroscopico-endoscopico poiché lesioni che caratterizzano, ad esempio, le coliti microscopiche, sono caratteristicamente non rilevabili dall'esame macroscopico-endoscopico [1c A].
- I campioni devono essere prelevati da multiple sedi [1c A].
- I campioni devono essere fissati immediatamente dopo il prelievo in formalina tamponata.
- Si raccomanda di eseguire multiple sezioni istologiche di ciascun campione, il numero di sezioni istologiche varia da due a sei [D].

### Prima Diagnosi

Sospetto diagnostico di colite microscopica: campionamento (3-4 prese bioptiche per sede).

Condizione indispensabile è che non siano state osservate lesioni endoscopicamente gravi.

Sospetto diagnostico di MICI: campionamento (3-4 prese bioptiche per sede) di ultima ansa ileale, cieco, ascendente, trasverso, discendente, sigma e retto. La presenza di alcune lesioni tipo ulcera consiglia di sottoporre a biopsia il margine e non il "cuore" dell'ulcera, inoltre gli eventuali segmenti indenni devono essere sottoposti a campionamento, ma bastano 2-3 prese biotiche per sede. Nel sospetto di MICI deve sempre essere campionato il retto e l'ultima ansa ileale. La displasia necessita di una decina circa di prese bioptiche per sede.

### Follow-up

I campionamenti del successivo *follow-up* sono in genere molto più limitati e devono essere indirizzati alla problematica richiesta: attività di malattia, documentazione delle zone di attiva infiammazione, ricerca di sovrainfezioni virali, displasia, etc...

### Conferma diagnostica

Nel caso in cui si richieda una conferma diagnostica o in caso di diagnosi iniziale dubbia, un accurato campionamento deve essere ripetuto e talora persino ampliato.

### Diagnostica per immagini

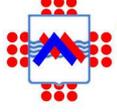
L'ecografia delle anse intestinali ha una buona sensibilità e specificità nel rilevare lesioni suggestive per la Malattia di Crohn e, pertanto, viene utilizzata come esame di screening delle malattie infiammatorie del piccolo intestino e consente, inoltre, un'accurata visualizzazione delle complicanze della Malattia di Crohn (stenosi, ascessi e fistole).

Questa metodica presenta il vantaggio di non essere invasiva, di essere a basso costo e facilmente ripetibile, ma è operatore-dipendente.

L'ecografia con idrocolon (clistere di acqua) presenta una elevata sensibilità nella identificazione delle coliti attive, ma il metodo richiede un lungo tempo di esecuzione e non è entrato nella pratica clinica.

L'ecografia trans-addominale e con idrocolon ha un valore secondario nella definizione dell'estensione della malattia [ECCO 3, C].

Nel sospetto di RCU in fase acuta può essere eseguito un radiogramma diretto dell'addome [ECCO 5,D], che non è un test diagnostico della RCU, ma rappresenta una prima valutazione nel sospetto di malattia severa, in quanto permette di dimostrare l'eventuale dilatazione del colon ( $\geq 6$  cm) e di valutare l'estensione della malattia (sulla base della disposizione dei residui fecali) e gli aspetti predittivi della risposta al trattamento (la presenza di più di due anse del piccolo intestino distese da gas e associata a una scarsa risposta alla terapia).

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 27/59

L'Eco Doppler delle arterie mesenteriche superiore ed inferiore è stata utilizzata per valutare l'attività della malattia ed il rischio di riattivazione, ma anche questa metodica non può essere considerata una procedura standard, ma invece una tecnica complementare per definire l'attività della malattia in mani esperte [ECCO, 2b, D].

La colonscopia virtuale è una metodica in evoluzione; i dati finora disponibili non dimostrano un valore diagnostico nella definizione dell'estensione della malattia nei pazienti con RCU sospetta o accertata [ECCO, 4 C]

L'Entero TC o l'Entero RM hanno un ruolo nella diagnosi delle MICI per la evidenziazione di malattia localizzata all'intestino tenue o nella diagnosi delle complicanze (ascessi, fistole, stenosi) Si preferisce, quando possibile, la Entero RM perché rispetto alla TC non espone il paziente a radiazioni ionizzanti; la TC andrebbe riservata, in particolare, ai pazienti che presentano un quadro di urgenza-emergenza.

#### Esami ematochimici

Si deve eseguire prelievo per *emocromo, VES, PCR, sideremia, ferritina, transferrinemia, proteine totali, albumina, elettroforesi proteica, IgE totali, K, Na, Cl, AST, ALT, amilasi, gamma Gt, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e frazionata, colesterolo, trigliceridi, calcio, vit. B12, folati, creatinina, azotemia, ASCA, ANCA;*

- **Marcatori di celiachia**

Sono descritte in letteratura evidenze di una maggiore incidenza di malattia celiaca nei pazienti con MICI rispetto alla popolazione sana. Le linee guida evidenziano un possibile vantaggio in termini di costo/beneficio e un possibile miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita nei pazienti testati per la celiachia rispetto al gruppo di pazienti non testati. Occorre *dosare IgA totali ed Anticorpi antitransglutaminasi.*

- **Test di Funzione tiroidea**

E' dimostrata l'utilità della documentazione della funzione tiroidea sia per la diagnosi differenziale di sintomatologia attribuibile ad un distiroidismo o ad una riacutizzazione di MICI. Occorrerà dosare *Ft3, Ft4, TSH.*

- **Esami sulle feci**

*Calprotectina:* se elevata, esprime maggior rischio di recidiva.

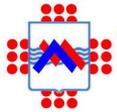
*Coprocoltura ed esame parassitologico delle feci; Ricerca della Yersinia Enterocolitica e delle tossine A e B del Clostridium Difficile* per escludere una diarrea infettiva.

- **Hydrogen Breath test per intolleranza al lattosio**

Le Linee Guida suggeriscono di ricercare con attenzione una relazione tra l'ingestione di lattosio ed i sintomi da MICI. Qualora persistesse il dubbio di un rapporto di questo tipo si può considerare l'esecuzione di *lattosio BT*, eseguibile presso gli ambulatori di Medicina Interna dell'Ospedale Madonna delle Grazie previa prenotazione presso il CUP con ricetta dematerializzata/rossa la cui prescrizione viene eseguita dal gastroenterologo.

- **Breath test per diagnosi di SIBO**

I dati presenti in letteratura non sono conclusivi sul possibile ruolo della SIBO (sindrome da overgrowth batterico nel tenue) nella genesi di parte dei sintomi in pazienti affetti da MICI; Qualora i dati raccolti a mezzo degli esami sovradescritti non permettano di spiegare completamente la sintomatologia del paziente, può essere corretto richiedere un *BT per SIBO* a

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 28/59

mezzo richiesta de materializzata/rossa; il BT per diagnosi di SIBO può essere svolto presso l'ambulatorio di Gastroenterologia – Fisiopatologia Digestiva – Medicina Interna ASM.

**Al termine della fase iniziale del PDTA** il paziente viene nuovamente sottoposto a visita gastroenterologica, prenotata direttamente presso l'Accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica dal medico gastroenterologo con le modalità sopra indicate.

In occasione della **visita conclusiva della fase iniziale del PDTA** il gastroenterologo conduce un'anamnesi relativa alle condizioni cliniche/variazioni dei segni e dei sintomi occorsi dalla visita precedente, esamina la documentazione clinica presente in cartella clinica del PTDA MICI, che in questa fase risulterà essere:

-Referto della prima visita gastroenterologica

-Consensi Informati

- referti esami endoscopici
- referti esami istologici
- referti esami radiologici
- referti degli esami di laboratorio
- ev. BT per intolleranza al lattosio/BT per SIBO

Al termine della visita conclusiva della fase iniziale del PDTA è possibile suddividere i pazienti in:

- 1) **Pazienti per i quali sia stata esclusa una diagnosi di MICI**
- 2) **Pazienti per i quali sia stata posta diagnosi certa di MICI**

I pazienti per i quali, dopo la fase iniziale del PDTA, **è stato possibile escludere una MICI escono dal PDTA con modalità Dimissione Protetta.**

Per questi pazienti è prevista una **visita gastroenterologica di controllo a 12 mesi**, il cui appuntamento viene stabilito direttamente dal gastroenterologo attraverso prenotazione ed accesso diretto alle agende CUP al momento della dimissione protetta stessa.

La visita **gastroenterologica di controllo a 12 mesi**, attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo e la valutazione dei seguenti esami ematici: emocromo, PCR e dei seguenti esami sulle feci: Calprotectina fecale, consente di ridurre la possibilità di falsi negativi diagnostici.

Se al termine di questa ultima visita di controllo a 12 mesi è ancora possibile escludere una MICI, i **pazienti escono definitivamente dal PDTA.**

Se al termine della visita gastroenterologica finale di controllo dovesse riaprirsi lo scenario di una possibile diagnosi di MICI, i pazienti saranno nuovamente introdotti nel PDTA, a livello della fase iniziale di esso.

Sulla base dell'esame della documentazione suddetta, al termine della **iniziale del PDTA** ad una parte dei pazienti sarà possibile porre una diagnosi "certa" di una delle seguenti patologie:

- Malattia di Crohn
- Rettocolite ulcerosa

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 29/59

- Colite non classificata
- Colite eosinofila
- Colite collagena
- Colite Linfocitica.

Tutti i pazienti a cui sia stata posta una delle sovraelencate diagnosi saranno valutati, durante la visita conclusiva della fase iniziale del PDTA, per intraprendere una terapia farmacologica.

### La Malattia di Crohn

#### La terapia farmacologica

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

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

Nella **malattia localizzata ileo-ciecale** con attività di grado lieve la **mesalazina** ha un ruolo, anche se limitato, a dosaggio non inferiore a 4 gr al giorno; i casi non responsivi vanno trattati con la **budesonide**.

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

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

**Nella localizzazione colica** la **salazopirina** può essere utilizzata nelle forme lievi o in presenza di manifestazioni extraintestinali articolari periferiche.

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

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

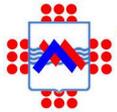
Le forme severe, **la malattia estesa digiuno-ileale e la localizzazione esofagea – gastroduodenale** si trattano con **steroidi sistemici** per ottenere la remissione clinica della fase acuta e con **immunosoppressori (tiopurine e methotrexate)** nella terapia di mantenimento per ridurre il rischio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

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

#### La terapia biologica con anti-TNF

Il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) è uno degli elementi chiave nel meccanismo di risposta infiammatoria in pazienti con MICI. Pertanto gli, inibitori del TNF  $\alpha$  (o anti-TNF) svolgono un ruolo importante nel trattamento di tali patologie.

Gli anti-TNF sono indicati per la malattia che rimane attiva nonostante un trattamento con steroidi sistemici adeguato per dose e durata (steroido-resistenza) o che si riaccende alla sospensione o alla riduzione del dosaggio degli steroidi (steroido-dipendenza) o in corso di terapia immunosoppressiva.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 30/59

L'uso precoce di anti-TNF può essere indicato in taluni casi con caratteristiche cliniche di malattia ad andamento aggressivo. Tale tipo di strategia terapeutica sembra garantire per alcuni pazienti un buon risultato nel breve e medio termine, anche se i benefici a lungo termine non sono stati, ad oggi, dimostrati.

La durata del trattamento con anti-TNF non è stata definita; tuttavia dati di utilizzo *long term* sono stati recentemente pubblicati, confermando il mantenimento dell'efficacia, associato ad un profilo di sicurezza stabile.

La combinazione di tiopurine ed anti-TNF per uso prolungato dovrebbe essere evitata nei giovani maschi per il rischio di linfoma T epato-splenico.

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

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

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

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

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

**Terapia in relazione al decorso e comportamento della malattia**

Per recidiva postchirurgica precoce: azatioprina/6-mercaptopurina. Per steroido-dipendenza: terapia con anti-TNF alfa o con immunosoppressori (tiopurine o metotrexate).

Per steroido-refrattarietà: terapia con anti-TNF alfa.

Profilassi della recidiva post-chirurgica: mesalazina, tiopurine in relazione al rischio di recidiva. Anti TNF alfa in caso di pazienti con multipli interventi chirurgici pregressi o con sindrome dell'intestino corto, o con malattia molto aggressiva. Antibiotici imidazolici, ma solo per i primi tre mesi dopo l'intervento.

**Terapia di mantenimento**

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

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 31/59

## La terapia chirurgica

La necessità di un intervento chirurgico nella Malattia di Crohn è molto frequente, con una probabilità che aumenta con il tempo, passando dal 20% nel corso del primo anno fino al 70-80% nei 20 anni successivi. L'avvento dei farmaci biologici sembra ritardare, ma non ridurre il ricorso all'intervento. Peraltro la chirurgia non "cura" la Malattia di Crohn, ed in assenza di successiva terapia è gravata da una incidenza non trascurabile di recidive a distanza di tempo; in media già dopo un anno può registrarsi una recidiva endoscopica e clinica nel 70% e 20% circa dei casi, rispettivamente. Per tali ragioni negli anni passati l'opzione chirurgica è stata posta al termine dell'algoritmo terapeutico (strategia "step-up"), riservandola al trattamento delle complicanze occlusive o settiche, o come ultima *chance* dopo l'insuccesso della terapia medica, in presenza di displasia severa e cancro, o per il ritardo di crescita in età pediatrica. D'altra parte, la chirurgia offre comunque il periodo di remissione clinica più lungo al momento rispetto alla terapia medica e pertanto l'opzione chirurgica va sempre anche precocemente tenuta presente con una attenta valutazione multidisciplinare.

In poco meno di un quarto dei casi, però, l'indicazione chirurgica è una urgenza non differibile, che non consente una scelta. Quando invece l'intervento è programmato in elezione, il suo successo o le eventuali complicazioni correlate dipendono oltre che da un gesto tecnico corretto, anche dallo stato di nutrizione del paziente e dalla concomitante terapia. Gli steroidi ad esempio, specie se a dosaggio superiore a 20 mg/die, sono un riconosciuto fattore di rischio per complicanze infettive e tenuta delle suture. Anche l'uso concomitante di farmaci biologici può aumentare di circa il 50% le complicanze infettive, anche se i dati in questo caso sono discordanti.

In generale, l'atteggiamento chirurgico deve essere improntato ad un risparmio dell'intestino (*bowel sparing*): quindi resezioni limitate al tratto stenotico e/o stricturoplastiche in caso di stenosi multiple.

### Principali indicazioni chirurgiche

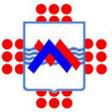
#### a. Malattia di Crohn a localizzazione ileale/ileocolica

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

#### b. Malattia di Crohn a localizzazione ileale/ileocolica estesa e complicata

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

Le fistole rappresentano circa il 75% delle complicanze locali della malattia di Crohn. Il trattamento chirurgico in questi casi è rappresentato da ***resezione e anastomosi con o senza stomia di protezione***. Le perforazioni libere sono una complicanza più rara, ma richiedono un intervento

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 32/59

resettivo d'urgenza, senza anastomosi diretta nei casi di grave contaminazione del campo operatorio.

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

#### c. Malattia di Crohn a localizzazione colica

Il problema della terapia chirurgica della colite di Crohn è condizionato dalla eventuale presenza di localizzazioni in sede perianale e di eventuale risparmio del retto. In tale condizione, l'intervento di scelta è la colectomia totale con ileo-rettoanastomosi. In caso di colite con malattia rettale e perianale, l'intervento è la proctocolectomia totale con ileostomia definitiva. Più recentemente, un approccio possibile è rappresentato dalla colectomia con ileostomia e risparmio del retto; successivamente, dopo terapia biologica e bonifica della malattia perianale, si può eseguire una ileo-rettoanastomosi. I risultati sono incoraggianti ma non vi è ancora una evidenza assoluta.

#### 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 dell'anoderma, raramente vanno sottoposte ad escissione chirurgica per l'elevatissimo rischio di mancata guarigione della ferita e/o di successiva stenosi anale.

Le **ragadi anali** possono essere trattate con le terapie standard (trinitrina, calcioantagonisti, tossina botulinica) e **non vanno mai trattate chirurgicamente**. Le **stenosi**, se non associate a fistola attiva, vanno trattate in maniera conservativa con **dilatazione** sotto anestesia e poi con autodilatazioni con dilatatori di Hegar. Il vero problema è rappresentato dalle fistole: possono avere orifizi multipli, la loro origine nel retto può essere ben al di sopra della linea dentata, tendono a complicarsi facilmente con fenomeni settici che impongono il trattamento chirurgico. **Gli ascessi devono essere drenati chirurgicamente. Le fistulotomie sono praticabili quando il coinvolgimento dell'apparato muscolo-sfinteriale è minimo**, cioè fistole extra o intersfinteriche semplici.

Più frequentemente le fistole perianali sono invece complesse a tragitti multipli. Fistole più estese e complesse possono essere chiuse con **un lembo mucoso di avanzamento endorettale e l'escissione a cono della fistola e drenaggio con setone**. Un ruolo di “salvataggio” hanno tecniche che usano *scaffold* biologici (come *l'anal fistula plug*) o l'uso di colle e *bioglue*. In presenza di proctite il trattamento più sicuro rimane quello del **drenaggio della fistola con setone**; talora è necessaria una *loop ileostomy*, per tentare con la terapia 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**.

### La Colite Ulcerosa

#### La terapia farmacologica

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

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 33/59

La RCU viene dunque classificata in relazione all'estensione ed al grado di attività lieve, moderata o grave per definire la terapia farmacologica più opportuna.

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

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

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

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

#### Terapia in relazione al decorso e comportamento della malattia

**Recidiva precoce:** terapia con immunosoppressori dopo avere indotto la remissione con gli steroidi;

**“Steroido dipendenza”:** tiopurine, se fallimento o intolleranza: anti-TNF alfa;

**“Steroido refrattarietà”:** anti-TNF alfa.

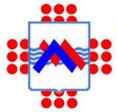
#### Terapia di mantenimento

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

#### La terapia chirurgica

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

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 34/59

**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 o 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**.

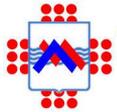
La semplice colectomia totale con ileorettoanastomosi non dovrebbe essere considerata tra le scelte terapeutiche in quanto non è una tecnica curativa, espone i pazienti alla persistenza della sintomatologia legata alla flogosi attiva e al rischio di degenerazione neoplastica del moncone rettale residuo.

#### La sorveglianza del cancro coloretale nelle MICI

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

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

- a) Colonscopia annuale di *screening* con biopsie (anche per valutare l'estensione) dopo 8 anni dall'inizio dei sintomi;
- b) Sorveglianza come nel resto della popolazione per pazienti con proctite ulcerosa o interessamento di un solo segmento di colon con Malattia di Crohn;
- c) Colonscopia ogni anno per pazienti ad alto rischio (colangite sclerosante, familiare di primo grado con CCR < 50 aa, pazienti con stenosi o displasia identificata nei 5 anni precedenti);

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 35/59

d) Colonscopia ogni 2-3 anni per pazienti con rischio intermedio (colite estesa con infiammazione cronica attiva, presenza di polipo post-infiammatori, familiare di primo grado con CCR a  $\geq 50$  aa.);

e) Colonscopia ogni 5 anni per gli altri pazienti;

f) Colonscopia di qualità, cioè con adeguata toilette intestinale, utilizzo di endoscopi ad alta risoluzione, esecuzione di cromo-endoscopia (con blu di metilene o indaco carminio) e biopsie “mirate” su ogni lesione piatta o rilevata sospetta. In caso di indisponibilità di endoscopi ad alta risoluzione e cromoendoscopia, può essere eseguita endoscopia con “filtri” digitali e/o biopsie random (4 ogni 10 cm), ma i risultati sono inferiori;

g) Il riscontro di displasia deve essere confermato da un altro patologo con esperienza specifica nelle MICI.

Il riscontro confermato di displasia modifica drasticamente la gestione clinica. Una displasia di grado severo insorta su lesione piatta comporta la proctocolectomia. Una displasia lieve su mucosa piatta, richiede invece una sorveglianza più ravvicinata. La presenza di displasia su un polipo adenomatoso deve essere trattata come un adenoma sporadico (polipectomia); se la polipectomia non è radicale e ci sono aree di displasia nella mucosa circostante c'è indicazione alla proctocolectomia.

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

Tutti i pazienti seguiti nel PDTA che presentino una **malattia refrattaria alle terapie standard di I e II livello** vanno valutati per una delle seguenti possibilità (fase finale del PDTA per complicanze):

- Opzione chirurgica
- Opzione terapia biologica

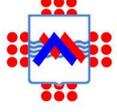
Per la valutazione dell'indirizzo corretto:

In caso di

- Malattia di Crohn
- Colite Indeterminata
- Colite eosinofila

I pazienti vengono indirizzati a:

- v. gastroenterologica
- Ileocolonscopia con biopsie
- Entero RMN
- Ev. RMN pavimento pelvico
- Esami ematici
- Quantiferon o Intradermoreazione sec. Mantoux

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 36/59

- Rx torace 2p
- se donne: test di gravidanza e pap test +HPV
- v. dermatologica
- v. chirurgica e/o proctologica

Le modalità di prenotazione/esecuzione e gestione refertazione degli approfondimenti e degli esami di controllo sovradescritti seguono il medesimo iter degli esami richiesti nella fase iniziale ed intermedia del PDTA.

I tempi di esecuzione degli esami programmati saranno stabiliti dal gastroenterologo sulla base del grado di attività clinica della malattia ed in ossequio delle Linee Guida vigenti. Nel caso specifico, trattandosi di pazienti con malattia attiva *non responders* alle terapie standard di I e II livello, le prescrizioni devono riportare la priorità B.

In Caso di:

- Rettocolite Ulcerosa
- Colite Collagena

I pazienti si indirizzano a:

- v. gastroenterologica
- colonscopia con biopsie
- esami ematici
- Quantiferon o Intradermoreazione sec. Mantoux
- Rx torace 2p
- se donne: test di gravidanza e pap test +HPV
- v. dermatologica
- v. chirurgica

Le modalità di prenotazione/esecuzione e gestione refertazione degli approfondimenti e degli esami di controllo sovradescritti seguono il medesimo iter degli esami richiesti nella fase iniziale ed intermedia del PDTA.

I tempi di esecuzione degli esami programmati saranno stabiliti dal gastroenterologo sulla base del grado di attività clinica della malattia ed in ossequio delle Linee Guida vigenti. Nel caso specifico, trattandosi di pazienti con malattia attiva *non responders* alle terapie standard di I e II livello, le prescrizioni devono riportare la priorità B.

In caso di decisione chirurgica il paziente verrà indirizzato presso U.O. di Chirurgia attraverso presa in carico diretta presso l'Ambulatorio di Chirurgia nei giorni e negli orari di attività ambulatoriale con impegnativa per visita chirurgica urgente (priorità B) redatta dal gastroenterologo.

In caso di decisione di intraprendere terapia biologica, al termine dello screening pre-biologico (allegato 1), il paziente sarà indirizzato al biologico più opportuno ed intraprenderà la terapia

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 37/59

## La terapia biologica

Il trattamento con farmaci biologici ha profondamente modificato il paradigma terapeutico della malattia di Crohn e della colite ulcerosa. In particolare, esso ha consentito di affrontare e risolvere condizioni cliniche più complesse e di portare alla identificazione di nuovi traguardi terapeutici volti ambiziosamente al possibile cambiamento della storia naturale di queste patologie.

### Infliximab

#### (Remicade™, Inflectra™, Remsima™)

L'Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico, immunoglobulina G, il cui bersaglio è il tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). È composto dalla regione costante IgG1 di origine umana, che rappresenta il 75% dell'anticorpo, e dalla parte legante l'antigene, di origine murina, che ne costituisce il restante 25%.

Il TNF è una citochina proinfiammatoria con un'ampia gamma di effetti, che includono l'*up-regulation* di molecole di adesione, responsabili del reclutamento locale dei linfociti circolanti, l'induzione di metalloproteinasi di matrice presenti nella lamina propria, l'attivazione di altre linee pro-infiammatorie, la formazione di granulomi. Diversi studi hanno dimostrato che l'Infliximab è in grado di neutralizzare gli effetti del TNF- $\alpha$  *in vivo* e *in vitro*, legando sia il TNF- $\alpha$  solubile che quello transmembrana. La sua somministrazione avviene per via endovenosa al dosaggio standard di 5 mg/kg. Le somministrazioni di induzione si svolgono al tempo 0-2-6 settimane, le induzioni di mantenimento si svolgono ogni 8 settimane. Attualmente mancano dati in letteratura circa le indicazioni al *timing* della sospensione, le raccomandazioni più forti prevedono di continuare le infusioni fino a perdita di risposta, insorgenza di effetti collaterali oppure scelta del paziente.

### Adalimumab

#### (Humira™)

L'Adalimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 ricombinante completamente umano. A differenza dell'Infliximab, che richiede una somministrazione endovenosa, l'Adalimumab viene iniettato sottocute a dosaggio standard indipendente dal peso quando esso sia superiore ai 40 kg. Si lega selettivamente al TNF- $\alpha$  e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori di membrana. L'Adalimumab modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF- $\alpha$ , inclusi i cambiamenti delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti. L'efficacia clinica e la sicurezza dell'Adalimumab sono state valutate in più di 1400 pazienti affetti da MC attiva moderata-severa, in studi clinici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. L'Adalimumab è risultato ugualmente efficace nell'indurre e nel mantenere la remissione clinica.

La terapia di induzione prevede la somministrazione di 160-80-40 mg sc rispettivamente al tempo 0-2-4 settimane, oppure 80-40 mg sc al tempo 0-2 settimane, le somministrazioni di mantenimento prevedono l'infusione di 40 mg sc ogni 2 settimane.

Attualmente mancano dati in letteratura circa le indicazioni al *timing* della sospensione, le raccomandazioni più forti prevedono di continuare le infusioni fino a perdita di risposta, insorgenza di effetti collaterali oppure scelta del paziente.

### Golimumab

#### (Simponi™)

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1k prodotto da linee cellulari di ibridomi murini con tecnologia ricombinante, è un inibitore del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa);

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 38/59

si tratta di un anticorpo monoclonale che legandosi al TNF alfa umano solubile e a quello transmembrana attivo ne impedisce il legame ai recettori specifici e ne blocca gli effetti proinfiammatori.

Golimumab è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado moderato-grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a tali terapie.

Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea ed ha una biodisponibilità media del 51% circa indipendentemente dalla sede di iniezione (braccia-coscia- addome).

La somministrazione di Golimumab prevede:

- fase di induzione: somministrazione di Golimumab 200 mg s.c. a tempo 0 e somministrazione di Golimumab 100 mg s.c. dopo due settimane
- fase di mantenimento: somministrazione di Golimumab 100 mg s.c. ogni quattro settimane per pazienti di peso > a 80 Kg, Golimumab 50 mg s.c. per pazienti di peso < a 80 Kg.

Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere gradualmente ridotti in conformità con le linee guida di pratica clinica.

### **Vedolizumab**

#### **(Entyvio™)**

Il vedolizumab è un immunosoppressore biologico con selettività per l'intestino. È un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega in modo specifico all'integrina  $\alpha 4\beta 7$ , che è espressa in modo preferenziale sui linfociti intestinali (*gut-homing*) T *helper*. Legandosi ad  $\alpha 4\beta 7$  su alcuni linfociti, vedolizumab inibisce l'adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare addressina mucosale (MAdCAM-1, *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1*), ma non alla molecola di adesione cellulare vascolare (VCAM-1, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*). MAdCAM-1 è espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell'intestino e riveste un ruolo fondamentale nel meccanismo di *homing* dei linfociti T nei tessuti del tratto gastrointestinale.

L'integrina  $\alpha 4\beta 7$  è espressa su un discreto sottogruppo di linfociti T *helper* della memoria, che di preferenza migrano nel tratto gastrointestinale provocando l'infiammazione caratteristica della colite ulcerosa e della malattia di Crohn. Inibendo l'interazione di  $\alpha 4\beta 7$  con MAdCAM-1 mediante vedolizumab si previene la trasmigrazione dei linfociti intestinali T *helper* della memoria attraverso l'endotelio vascolare fino nel tessuto parenchimale nei primati non umani e si induce un aumento di 3 volte reversibile di queste cellule nel sangue periferico.

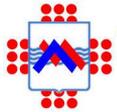
Il farmaco si somministra per via endovenosa al dosaggio di 300 mg in 30' al tempo 0-2-6 settimane e successivamente ogni 8 settimane.

### **Certolizumab**

#### **(Cimzia™)**

Il Certolizumab pegol è un frammento FAB di un anticorpo monoclonale anti-TNF- $\alpha$  legato a due molecole di polietilenglicole, che può essere somministrato per via sottocutanea. Lo studio PRECISE 1 (*Pegylated antibody fragment Evaluation in Crohn's disease*) ha valutato l'efficacia del Certolizumab nell'induzione della terapia in pazienti con MC attiva moderata-severa.

I risultati hanno evidenziato che il 64% dei soggetti ha risposto al regime di induzione non controllato a 6 mesi, il 48% degli individui trattati con Certolizumab e il 29% di quelli trattati con placebo era in remissione. Rimane ancora da definire il suo ruolo rispetto ad altri obiettivi

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 39/59

terapeutici, quali la guarigione delle fistole delle lesioni endoscopiche e l'efficacia nei pazienti refrattari all'Infliximab.

### Altri agenti

Dati insufficienti sono stati ottenuti su numerosi farmaci biologici, il loro utilizzo nella pratica clinica delle MICI è quindi ancora non raccomandato: anticorpo monoclonale anti-interleuchina 12, anticorpo monoclonale anti interferon  $\gamma$  (Fontolizumab), anticorpo monoclonale anti-recettore dell'interleuchina 6 (Tocilizumab), anticorpi anti CD3 (Visulizumab), anticorpi anti recettore dell'interleuchina 2 (Basiliximab, Daclizumab), molecole antisenso delle molecole di adesione 1 (Alicaforsen), CTLA-4Ig proteina di fusione umanizzata ricombinante costimolatore o bloccante l'attivazione dei linfociti (Abatacept) e fattore stimolante granulociti e macrofagi (Sargramostim).

### Effetti collaterali

L'entusiasmo determinato dall'efficacia delle terapie anti-TNF- $\alpha$  e dalla loro potenziale capacità di modificare la storia naturale delle MICI, tale da suggerire un possibile utilizzo nelle fasi precoci della malattia, è stato in parte mitigato dalla crescente evidenza di possibili effetti collaterali, a volte fatali, associati a tali farmaci. Visto il simile meccanismo d'azione, tutti i farmaci anti-TNF- $\alpha$  hanno in comune simili effetti collaterali. Questi comprendono un aumentato rischio di infezioni, soprattutto tubercolosi e altre infezioni opportunistiche, reazioni allergiche e di tipo auto-immunitario, insufficienza cardiaca, esacerbazione di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. Relativamente al rischio di malattie linfoproliferative e neoplasie, i dati ad oggi disponibili non hanno evidenziato un significativo incremento del rischio nei pazienti trattati con Infliximab, sebbene questo non possa essere completamente escluso. Infatti sono stati registrati sei casi di linfoma epatosplenico a cellule T, neoplasia rara e aggressiva, in giovani pazienti (12-31 anni) trattati con Infliximab. Tuttavia, questi soggetti erano tutti in concomitante terapia con immunosoppressivi, pertanto non è possibile concludere se siano stati favoriti dall'associazione dei due farmaci.

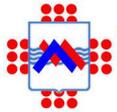
### Conclusioni

L'introduzione nella pratica clinica della terapia con farmaci biologici ha certamente modificato il *management* dei pazienti affetti da MICI consentendo di migliorarne la prognosi, se questi non sono responsivi alle terapie convenzionali. Tuttavia sono necessari ulteriori studi volti a definire il reale impatto della terapia nella storia naturale della malattia e delle sue complicanze. Si impone un'attenta sorveglianza di eventi avversi nel lungo termine. Pertanto, ad oggi, la terapia biologica non è raccomandata come trattamento di prima scelta nella pratica clinica, sebbene le evidenze preliminari suggeriscano che il loro utilizzo precoce potrebbe modificare il decorso della malattia.

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 40/59

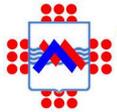
**Tabella n. 1a:** Sinossi delle Raccomandazioni Terapeutiche per il trattamento della Colite Ulcerosa in base alla fase della malattia (induzione della remissione o esordio), alla sua attività e localizzazione.

Terapia	Colite ulcerosa attiva da lieve a moderata			CU grave
	Proctite	Colite sinistra	Colite estesa (inclusa pancolite)	(qualsiasi estensione)
<b>Induzione alla remissione</b>				
5-ASA per via rettale	x	x		
5-ASA orale ± 5-ASA per via rettale	x	x	x	
Steroide per via rettale	x	x	x	
	in caso di intolleranza o risposta insufficiente a 5-ASA rettale			
Steroide orale	x	x	x	
	in caso di risposta insufficiente o intolleranza a 5-ASA o quando le condizioni cliniche suggeriscono la necessità di una pronta risposta			x
Steroide endovena				x
Ciclosporina				x*
<b>Mantenimento della remissione</b>				
5-ASA rettale	x	x	x	
5-ASA orale	x	x	x	
Azatioprina/6MP	x	x	x	
	in caso sia stato necessario uno steroide per indurre la remissione			
Su sfondo bianco i farmaci usati più frequentemente, su sfondo grigio le alternative terapeutiche * seguire la procedura <i>off-label</i>				

 azienda sanitaria locale materà	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 41/59

**Tabella n. 1b:** Indicazioni registrate per i farmaci biologici in ambito gastroenterologico (riportate in modo testuale da RCP [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)-ultimo accesso 20/09/2017) rimborsabilità e regime di fornitura a novembre 2017.

<b>Adalimumab</b>	<p><b>Malattia di Crohn</b> Trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore, o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni mediche ad esse.</p> <p><b>Malattia di Crohn in pazienti pediatrici</b> Trattamento della malattia di Crohn attiva grave nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria, a una terapia a base di un corticosteroide e ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.</p> <p><b>Colite Ulcerosa</b> Trattamento della <u>colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti</u> che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie.</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>
<b>Infliximab e suoi biosimilari</b>	<p><b>Malattia di Crohn negli adulti:</b> -trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie. -trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).</p> <p><b>Malattia di Crohn nei bambini</b> Trattamento della malattia di Crohn in fase attiva grave, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Infliximab è stato studiato solo in associazione con la terapia immunosoppressiva convenzionale.</p> <p><b>Colite ulcerosa</b> Trattamento della <u>colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti</u> che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p> <p><b>Colite ulcerosa pediatrica</b> Trattamento della <u>colite ulcerosa in fase attiva di grado grave, in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età</u>, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>

 azienda sanitaria locale materà	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 42/59

**Tabella n. 1b-continua:** Indicazioni registrate per i farmaci biologici in ambito gastroenterologico (riportate in modo testuale da RCP [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)-ultimo accesso 20/09/2017) rimborsabilità e regime di fornitura a novembre 2017.

<b>Golimumab</b>	<p><b>Colite Ulcerosa</b> Trattamento della colite <u>ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti</u> che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, internista, reumatologo, gastroenterologo)</p>
<b>Vedolizumab</b>	<p><b>Colite ulcerosa</b> Trattamento di <u>pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave</u>, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF<math>\alpha</math>).</p> <p><b>Malattia di Crohn</b> Trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF<math>\alpha</math>).</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, internista, gastroenterologo).</p>

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 43/59

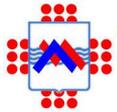
**tab. 2: attuali indicazioni al trattamento con Infliximab nelle MICI secondo le linee guida dell'American Gastroenterological Association (6)**

### Malattia di Crohn

- Induzione della risposta e della remissione clinica in pazienti (adulti o bambini) con malattia attiva moderata-severa refrattaria a terapia convenzionale (aminosalicilati, antibiotici, corticosteroidi o immunomodulatori)
- Mantenimento della remissione clinica e della guarigione delle lesioni
- Induzione della risposta in pazienti ospedalizzati per malattia severa
- Induzione della risposta in pazienti con malattia fistolizzante refrattaria a terapia convenzionale (aminosalicilati, antibiotici, corticosteroidi o immunomodulatori)
- Steroidodipendenza
- Manifestazioni extraintestinali:
  - spondiloartropatie
  - artriti-artralgie
  - pioderma gangrenoso ed eritema nodoso
  - uveiti e altre manifestazioni oculari (a esclusione di neurite ottica che può essere aggravata da farmaci anti-TNF  $\alpha$ ).

### Rettocolite ulcerosa

- Induzione della risposta e della remissione clinica in pazienti (adulti o bambini) con malattia attiva moderata-severa refrattaria a terapia convenzionale (aminosalicilati, antibiotici, corticosteroidi o immunomodulatori)
- Induzione della risposta in pazienti ospedalizzati per malattia severa
- Steroidodipendenza
- Manifestazioni extraintestinali:
  - spondiloartropatie
  - pioderma gangrenoso

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 44/59

### Fase terapeutica del PDTA- I biologici-

L'erogazione dei farmaci biologici avviene su programmazione del gastroenterologo, a seguito di una visita ambulatoriale gastroenterologica durante la quale si esamina la cartella clinica del paziente, gli esami diagnostici eseguiti, si compila *check list* per *screening* della terapia biologica (allegato 1).

In caso di conferma delle indicazioni alla terapia ed assenza di controindicazioni assolute, dopo ponderazione di eventuali controindicazioni relative, il gastroenterologo procede a schedulazione del programma delle infusioni o del programma di erogazione a seconda del farmaco prescelto (terapia infusione per Infliximab e Vedolizumab, erogazione del farmaco per Adalimumab).

Il piano terapeutico viene illustrato al paziente da parte del gastroenterologo.

Il gastroenterologo procede alla richiesta del farmaco prescelto su apposite schede tecniche indirizzate alla farmacia ospedaliera, compila il File F e comunica al paziente la data dell'infusione/erogazione del farmaco.

Il gastroenterologo consegna al paziente impegnativa per visita gastroenterologica.

Nel giorno previsto per l'infusione/erogazione del farmaco, il paziente si presenta presso le Casse del CUP, in tale sede viene svolta la procedura di accettazione amministrativa per la visita gastroenterologica, con la ricevuta ottenuta dalle Casse del CUP il paziente si presenta l'Accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica dove gli viene attribuito un numero progressivo che tiene conto dell'orario dell'appuntamento e dell'orario in cui il paziente si è presentato presso l'accettazione, numero con il quale verrà chiamato per eseguire la visita gastroenterologica e l'infusione/erogazione del farmaco.

Il paziente a questo punto attende di essere chiamato con il numero progressivo attribuitogli.

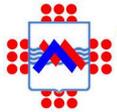
Il gastroenterologo accoglie il paziente in ambulatorio, lo sottopone ad anamnesi, con particolare riferimento a recenti episodi infettivi, alla presenza di febbre, al possibile contatto con persone affette da patologie contagiose, all'eventuale presenza di sintomatologia correlabile a disturbi neurologici o cardiologici. Sottopone inoltre il paziente ad esame obiettivo, prende visione degli ultimi esami eseguiti dal paziente, quando non già disponibili in cartella, e procede alla somministrazione di consenso informato per l'infusione/la erogazione del farmaco (allegato 10).

In caso di terapia con Infliximab, il paziente viene pesato su bilancia stadera onde somministrare il corretto dosaggio del farmaco pro chilo, viene fatto accomodare in poltrona, vengono rilevati i parametri vitali.

Viene dunque sottoposto ad infusione di premedicazione con Idrocortisone 100 mg ev, successivamente ad infusione di Infliximab come da schema infusione allegato (allegati 2a, 2b).

Durante l'infusione il paziente riceve l'assistenza del personale infermieristico e del medico.

Al termine dell'infusione il paziente viene nuovamente sottoposto a visita gastroenterologica per accertare l'eventuale presenza di complicanze immediate, viene edotto circa la possibilità di complicanze tardive all'infusione, viene consegnato al paziente un'informativa circa la terapia in corso (allegati 5, 6, 7), contenente gli *alert* relativi agli effetti collaterali a medio e lungo termine oltre ad ulteriori informazioni generali, viene fissato il successivo appuntamento, con il seguente

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 45/59

schema: infusioni di induzione al tempo 0-2-6 settimane, successivamente infusioni di mantenimento ogni 8 settimane.

In caso di terapia con Vedolizumab il paziente viene fatto accomodare in poltrona e vengono rilevati i parametri vitali. Si procede alla somministrazione di consenso informato per l'infusione del farmaco (allegato 14). Si procede dunque a ricostituzione ed infusione del farmaco come da schema infusionale allegato (allegato 4a, 4b).

Durante l'infusione il paziente riceve l'assistenza del personale infermieristico e del medico.

Al termine dell'infusione il paziente viene nuovamente sottoposto a visita gastroenterologica per accertare l'eventuale presenza di complicanze immediate, viene edotto circa la possibilità di complicanze tardive all'infusione, viene consegnato al paziente un'informativa (allegato 9) circa la terapia in corso, contenente gli *alert* relativi agli effetti collaterali a medio e lungo termine oltre ad ulteriori informazioni generali, viene fissato il successivo appuntamento, con il seguente schema: infusioni di induzione al tempo 0-2-6 settimane, successivamente infusioni di mantenimento ogni 8 settimane.

In caso di terapia con Adalimumab, il paziente riceve le somministrazioni del ciclo di induzione secondo schema di somministrazione (allegato 3) in ambulatorio di gastroenterologia, e resta in osservazione 1 ora successivamente a ciascuna somministrazione; prima di essere congedato viene consegnato al paziente un'informativa (allegato 8) circa la terapia in corso, contenente gli *alert* relativi agli effetti collaterali a medio e lungo termine oltre ad ulteriori informazioni generali. Raggiunto il mantenimento, al paziente viene erogato, durante visita gastroenterologica in ambulatorio, il quantitativo di farmaco sufficiente per le successive 4 infusioni. Lo schema di somministrazione è il seguente: Adalimumab 160 mg (4 iniezioni sc) alla settimana n.0, Adalimumab 80 mg (2 iniezioni sc) alla settimana n. 2, Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane per il mantenimento.

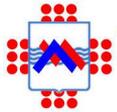
A 12 mesi dall'inizio di ogni terapia biologica tutti i pazienti devono essere sottoposti ad esami endoscopici con biopsie seriate.

L'appuntamento per tale controllo endoscopico è fissato dal gastroenterologo in occasione della visita durante la quale viene eseguita la prima infusione/somministrazione del farmaco; la prescrizione avviene su ricetta dematerializzata/rossa con priorità P ad opera del gastroenterologo, la prenotazione viene eseguita dallo stesso gastroenterologo su apposita agenda CUP dedicata. In tale sede il gastroenterologo comunica al paziente data ed ora dell'appuntamento e consegna le indicazioni e le preparazioni necessarie all'esame.

## **FASE INTERMEDIA DEL PDTA MICI**

### **I pazienti con diagnosi certa di**

- **Malattia di Crohn**
- **Colite Non Classificata**
- **Colite eosinofila**

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 46/59

▪ **Colite Linfocitica**  
**posta al termine della fase iniziale del PDTA**

Devono proseguire nella **fase intermedia del PDTA** che comprenderà:

- Visite gastroenterologiche programmate e/o urgenti
- Illecolonscopie con biopsie ed esame istologico programmate
- EGDS con biopsie ed esame istologico programmate
- Eco anse/Entero RM programmate
- ev. RMN del pavimento pelvico
- Esami ematici programmati ed urgenti

Le modalità di prenotazione/esecuzione e gestione refertazione degli approfondimenti e degli esami di controllo sovradescritti seguono il medesimo iter degli esami richiesti nella fase iniziale del PDTA.

I tempi di esecuzione degli esami programmati saranno stabiliti dal gastroenterologo sulla base del grado di attività clinica della malattia ed in ossequio delle Linee Guida vigenti.

Tutti i pazienti con diagnosi certa di

- Malattia di Crohn
- Colite Non Classificata
- Colite Eosinofila
- Colite Linfocitica

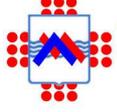
posta al termine della fase iniziale del PDTA

Devono inoltre essere sottoposti a :

- v. psicologica
- v. nutrizionale
- v. reumatologica
- v. oculistica
- v. dermatologica
- ogni altra visita specialistica ad opera degli specialisti ospedalieri sopra elencati secondo necessità ed attività di malattia.

Le prescrizioni per le relative visite vengono redatte dal gastroenterologo con priorità D, a meno di necessità urgenti che devono essere previste in priorità U o B, ed inserite dal medico stesso su agenda CUP dedicata (priorità B, D) o indirizzate dal gastroenterologo direttamente all'Unità/Ambulatorio di destinazione (priorità U). Il medico gastroenterologo, in occasione della visita conclusiva della fase iniziale del PDTA, consegna al paziente le relative prescrizioni e comunica le date degli appuntamenti.

Nelle date prefissate, il paziente si reca presso le Casse CUP (piano terra ospedale Madonna delle Grazie) munito di prescrizione, svolge la relativa procedura amministrativa e si reca presso

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 47/59

l'Ambulatorio dedicato alla visita da svolgere. In tale sede consegna la ricevuta al personale dedicato ed attende di essere chiamato per la visita.

Il referto della visita viene consegnato al paziente al termine della stessa. Una copia di esso viene consegnato presso l'Accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica, messo all'attenzione del gastroenterologo che lo archivia nella cartella clinica PDTA MICI del paziente.

### I pazienti con diagnosi certa di

- Rettocolite Ulcerosa
- Colite Collagena

### posta al termine della fase iniziale del PDTA

Devono proseguire nella **fase intermedia del PDTA** che comprenderà:

- visite gastroenterologiche programmate e/o urgenti
- colonscopie con biopsie ed esame istologico programmate
- rettosigmoidoscopie urgenti
- esami ematici programmati ed urgenti

Le modalità di prenotazione/esecuzione e gestione refertazione degli approfondimenti e degli esami di controllo sovradescritti seguono il medesimo iter degli esami richiesti nella fase iniziale del PDTA.

I tempi di esecuzione degli esami programmati saranno stabiliti dal gastroenterologo sulla base del grado di attività clinica della malattia ed in ossequio delle Linee Guida vigenti.

Tutti i pazienti con diagnosi certa di

- Rettocolite Ulcerosa
- Colite Collagena

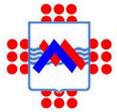
posta al termine della fase iniziale del PDTA

Devono inoltre essere sottoposti a:

- v. psicologica
- v. reumatologica
- v. oculistica
- v. dermatologica
- ogni altra visita specialistica ad opera degli specialisti ospedalieri sopra elencati secondo necessità ed attività di malattia

Le prescrizioni per le relative visite vengono redatte dal gastroenterologo con priorità D, a meno di necessità urgenti che devono essere previste in priorità U o B, ed inserite dal medico stesso su agenda CUP dedicata (priorità B, D) o indirizzate dal gastroenterologo direttamente all'Unità/Ambulatorio di destinazione (priorità U). Il medico gastroenterologo, in occasione della visita conclusiva della fase iniziale del PDTA, consegna al paziente le relative prescrizioni e comunica le date degli appuntamenti.

Nelle date prefissate, il paziente si reca presso le Casse CUP (piano terra ospedale Madonna delle Grazie) munito di prescrizione, svolge la relativa procedura amministrativa e si reca presso

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 48/59

l'Ambulatorio dedicato alla visita da svolgere. In tale sede consegna la ricevuta al personale dedicato ed attende di essere chiamato per la visita.

Il referto della visita viene consegnato al paziente al termine della stessa. Una copia di esso viene consegnato presso l'Accettazione dell'U.O. di Gastroenterologia Interventistica, messo all'attenzione del gastroenterologo che lo archivia nella cartella clinica PDTA MICI del paziente.

### Indicazioni alle consulenze specialistiche.

#### La consulenza Nutrizionale

E' stata identificata un'unica Linea guida gastroenterologica che tratti le indicazioni al trattamento nutrizionale: "Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults", The British Society of Gastroenterology, in Gut 2004 [GUT]; tutte le indicazioni vengono pertanto riferite ad essa.

Le patologie infiammatorie intestinali sono frequentemente associate alla malnutrizione: a seconda degli studi, il 25%-80% dei pazienti con MICI in fase attiva mostra una perdita di peso ed ipoalbuminemia.

L'eziologia della malnutrizione è correlata in parte all'anoressia indotta dall'associazione cibo-dolore ed in parte all'aumento delle perdite intestinali; solo in fase attiva della patologia si può riscontrare un aumento delle richieste energetiche.

Il ruolo atteso del supporto nutrizionale nelle MICI e quello di (LG SINPE):

- prevenire e/o correggere i deficit nutrizionali
- indurre la chiusura spontanea di fistole
- costituire una modalità terapeutica nel periodo peri-operatorio allo scopo di diminuire le complicanze post-chirurgiche
- mantenere lo stato di nutrizione nei pazienti con intestino corto post-chirurgico non compensato (nutrizione parenterale domiciliare)

#### Indicazioni all'intervento nutrizionale

E', pertanto, indicato uno *screening* e la monitorizzazione dello stato nutrizionale da parte del gastroenterologo in pazienti con MICI.

Lo *screening* dello stato di nutrizione è finalizzato a diagnosticare precocemente le alterazioni nutrizionali e, quindi, a prevenire il progredire della denutrizione verso livelli di maggiore gravità.

Si esegue mediante rilevazione del peso corporeo e dell'altezza: il paziente deve essere pesato ad ogni visita su una bilancia appropriata (bilancia a stadera) e in condizioni confrontabili (senza indumenti pesanti, scarpe).

#### Rilevazione dei parametri antropometrici ed anamnestici nutrizionali:

##### (a) Rilevazione del BMI

Le Linee guida GUT, consigliano di controllare lo stato nutrizionale, in particolare mediante rilevazione del BMI.

Per BMI (Body Mass Index) si intende il peso del paziente espresso in Kg/altezza in m<sup>2</sup> (Kg/m<sup>2</sup>)

Le indicazioni fornite dal BMI sono le seguenti:

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

	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 49/59

- BMI < 18,5 Kg/ m<sup>2</sup>: malnutrizione.

#### (b) Rilevazione della Perdita Ponderale (PP)

Si noti che, specialmente alla prima visita, non è sufficiente rilevare il solo BMI, perché occorre tenere conto dell'evoluzione ponderale del paziente nel periodo pregresso. Ad esempio, un BMI apparentemente "normale" potrebbe celare una situazione di recente dimagrimento di un paziente abitualmente in sovrappeso o obeso. Per rilevare questo tipo di situazioni, è consigliabile calcolare la riduzione percentuale del peso corporeo abituale o peso in buona salute (PBS) rispetto al peso attuale (PA), secondo la formula:

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

- PP ~ 5 %: denutrizione lieve

Una perdita ponderale attorno al 5%, rispetto al peso in buona salute, rappresenta un livello di allarme per prevenire aggravamenti della denutrizione. Si consiglia, quindi, di suggerire al paziente un incremento dell'alimentazione per via orale ed un'attenta e frequente monitoraggio dell'andamento ponderale.

In caso di esito insoddisfacente o di ulteriore perdita ponderale, è indicato attivare un intervento specialistico (Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica) per una valutazione nutrizionale più approfondita ed instaurare un intervento nutrizionale specifico.

- PP > 10 %: denutrizione media
- PP > 20 %: denutrizione grave

Se si rileva una perdita ponderale maggiore al 10%, si è in presenza di una malnutrizione media o grave ed è, pertanto, consigliabile fare riferimento ai Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica per l'esecuzione di anamnesi clinico-nutrizionale, anamnesi alimentare, esame clinico specifico, esami ematici specifici e per il conseguente intervento nutrizionale specialistico.

#### **Appropriatezza del supporto nutrizionale**

Si consiglia un supporto nutrizionale per qualsiasi paziente malnutrito [GUT,C] o per quelli che hanno difficoltà a mantenere uno stato nutrizionale normale [GUT, C], per quei pazienti con un'ostruzione parziale dell'intestino in attesa di intervento chirurgico [GUT,C], o con malattia perianale gravemente sintomatica [GUT,C] o con complicanze postintervento.

#### **Tipo di supporto nutrizionale**

Le Linee guida consigliano una nutrizione artificiale di tipo enterale quando le condizioni del paziente lo indichino [GUT,C].

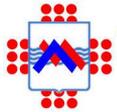
#### **Indicazioni alla consulenza Oculistica**

Il paziente affetto da MICI deve essere inviato a visita oculistica in caso di iperemia e/o dolore e/o calo (di recente insorgenza) dell'acuità visiva.

La vera incidenza delle complicanze oculari in corso di malattie infiammatorie croniche dell'intestino, principalmente morbo di Crohn e Rettocolite ulcerosa, è ancor oggi controversa: a seconda dei vari autori che si sono occupati di questo problema oscillerebbe tra il 3,5% e l'11,8%.

Le manifestazioni oculari più frequenti sono:

- l'episclerite
- la sclerite
- l'uveite

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 50/59

L'**episclerite** è l'infiammazione del tessuto che si trova tra la congiuntiva e la sclera.

Si manifesta come un arrossamento localizzato (nella congiuntivite è diffuso), ad insorgenza acuta, che interessa un occhio o più raramente entrambi (la congiuntivite è bilaterale o, se e inizialmente unilaterale, diviene rapidamente bilaterale). La pupilla è normale. Il paziente lamenta senso di irritazione, bruciore e dolore, quest'ultimo può essere accentuato dalla digitopressione. L'acuità visiva non è alterata e non vi è fotofobia.

La **sclerite** è più rara ma più grave potendo portare a severe complicanze. Il processo flogistico è più profondo e interessa la sclera. Anche se a prima vista l'aspetto clinico delle due patologie può essere simile, un elemento differenziale è costituito dalla sfumatura rosacea che la sclera assume nella sclerite (nell'episclerite resta bianca). La sintomatologia è simile a quella descritta per l'episclerite, ma più marcata. Quando è coinvolta la corioretina, può provocare riduzione (anche grave) dell'acuità visiva e, nella forma necrotizzante, sfiancamento e perforazione bulbare.

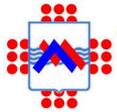
L'**uveite** nelle MICI è solitamente anteriore, interessa pertanto l'iride e il corpo ciliare (iridociclite). Il segmento posteriore è coinvolto assai più raramente sia da solo (coroidite/corioretinite) che congiuntamente a quello anteriore (panuveite).

Il paziente lamenta fotofobia, lacrimazione, dolore (che si accentua con la lettura, l'esposizione alla luce intensa e la palpazione) e calo dell'acuità visiva di entità variabile. Il dolore è riferito come "profondo", ben diverso quindi dalla sensazione di sabbia o di corpo estraneo che si ha nelle congiuntiviti.

L'arrossamento, con sfumatura rosa-violacea, è solitamente perilimbare (anulare) e tende a ridursi verso i fornici. La cornea può avere, nei casi più gravi, un aspetto torbido. In rari casi è apprezzabile, a causa del depositarsi di leucociti, una lunula biancastra nei settori inferiori della camera anteriore (ipopion). La pupilla è frequentemente miotica e iporeagente. Nelle MICI l'uveite può essere bilaterale in una percentuale elevata di casi (secondo alcuni autori fino al 50% dei casi)

#### Indicazioni alla consulenza Reumatologica

- **In presenza di una lombalgia infiammatoria:**
  - età < 40 anni
  - inizio insidioso
  - durata da almeno 3 mesi
  - rigidità mattutina
  - sensibilità ai FANS
  - miglioramento con il movimento
  - dolore notturno/mattutino
- **In presenza di sintomatologia correlata a sacroileite:**
  - dolore alla natica esteso posteriormente fino al cavo popliteo (sciatica)
  - tronca)
  - monolaterale, bilaterale o alternante
  - inizio spesso insidioso
  - dolore più evidente alla notte e al mattino
  - frequentemente accompagnato da lombalgia infiammatoria
- **In presenza di una sintomatologia articolare (articolazione degli arti) correlata ad un**

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 51/59

**processo infiammatorio:**

- dolore più evidente nelle ultime ore della notte e al risveglio
- rigidità articolare mattutina prolungata (>30')
- miglioramento con il movimento
- e/o segni obiettivabili di processo infiammatorio articolare (tumor, rubor, calor, functio lesa)
- In presenza di una sintomatologia correlabile ad entesite (processo infiammatorio dell'inserzione del tendine): in particolare tallonite e calcaneite
- In presenza di elementi radiologici correlabili a sacroilite e/o da spondilite

Vista la frequenza di manifestazioni extra-intestinali di interesse reumatologo, il reumatologo dovrà inviare un paziente alla visita gastroenterologica:

▪ **in presenza di quadro di spondiloentesoartrite il paziente presenti sintomi da MICI:**

- diarrea
- dolore addominale
- presenza di sangue nelle feci

**Indicazioni alla consulenza Dermatologica**

Le evenienze dermatologiche più caratteristiche del paziente affetto da MICI sono rappresentate dall'eritema nodoso e dal pioderma gangrenoso. La reale frequenza di tali manifestazioni in corso di MICI non è stimata in modo univoco dai diversi autori: vengono riferiti valori variabili dall'1% al 16%.

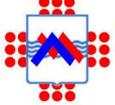
Si tratta spesso di manifestazioni che compaiono nelle fasi di riacutizzazione delle MICI, o per brusche interruzioni terapeutiche, anche se è tutt'altro che infrequente, specie nel caso del pioderma gangrenoso, l'insorgenza in corso di periodi di relativa remissione.

L'**eritema nodoso** si caratterizza per la comparsa improvvisa di uno o più noduli infiammatori dolorosi, di dimensioni variabili da un pisello a una noce, localizzati generalmente alla superficie anteriore delle gambe, spesso bilaterali ma non simmetrici, dolorabili e dolenti, caldi al tatto, ricoperti da cute eritematosa che subisce successivamente le variazioni cromatiche delle lesioni ecchimotiche (rosso, blu, verde, giallo).

L'evoluzione avviene in genere per gittate subentranti, spesso accompagnate da febbre e artralgie. La guarigione non comporta cicatrice.

Il **pioderma gangrenoso**, di più frequente riscontro agli arti inferiori, può interessare tuttavia qualunque area del tegumento, e segnatamente le aree peristomiche. Esordisce come una nodosità profonda infiammatoria, o come un elemento vescico-pustoloso circondato da alone di intenso eritema. In entrambi i casi l'evoluzione è rapidamente ulcerativa, con lesioni dolorose che si estendono in senso centrifugo e presentano fondo granulomatoso ricoperto da pseudomembrane giallastre, e bordi rilevati e brunastri assai caratteristici. L'ulcera, che presenta un aspetto serpiginoso, si circonda di un alone eritematoso che prelude all'area di avanzamento verso la cute sana. La guarigione avviene sempre con esiti cicatriziali assai antiestetici.

Altre manifestazioni dermatologiche, anche se meno caratteristiche delle precedenti, possono accompagnare le MICI quali epifenomeni cutanei a patogenesi immunologica. Si tratta di dermatosi bullose generalizzate, come l'**eritema polimorfo** o la **dermatite IgA lineare**, o localizzate nelle aree di sfregamento quali l'**epidermolisi bullosa acquisita**. Non sono infrequenti anche le

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 52/59

**vasculiti** cutanee, che si caratterizzano per la presenza di elementi multipli papulosi o papulo-necrotici, con evoluzione a *poussés* subentranti, nonché manifestazioni aftosiche al cavo orale, espressione di **afta** vere o di afta granulomatose, o anche stomatiti vegetanti.

Va anche ricordato che le **manifestazioni granulomatose specifiche** delle MICI possono interessare la cute: localizzate solitamente a livello perianale, perineale o inguinale come ragadi, ulcere, ascessi o escrescenze pseudo-tumorali, ne rappresentano l'estensione per continuità o contiguità, come pure possono manifestarsi a distanza (gambe nel 50% dei casi) sotto forma di placche o noduli a volte ulcerati.

### Indicazioni alla consulenza psicologica

Lo stress continuativo o cumulativo, più di quello acuto, può determinare un peggioramento clinico nei pz affetti da RCU.

Nel morbo di Crohn, una condizione in cui le interazioni mente-corpo sono più difficili da studiare a causa del decorso spesso continuo e doloroso della malattia, studi recenti hanno riferito che la depressione, ed in misura minore l'ansia ed eventi stressanti, possono condurre a peggioramenti precoci e più frequenti.

In "Advanced therapy of inflammatory bowel disease" - di Theodore M. Bayless, Stephen B. Hanaue – Gabriele Moser è stata messa in evidenza la necessità di supporto psicologico soprattutto in età adolescenziale o quando i sintomi siano di intensità tale da impedire di vivere una vita sociale, e/o sessuale, e/o lavorativa normale. In particolare l'autore sottolinea la frequenza dei casi di suicidio e l'opportunità di supportare psicologicamente i pazienti a scopo preventivo.

I fattori psicosociali sono parte integrante delle modalità con le quali le persone vivono l'esperienza di malattia e interpretano i sintomi; tali modalità influenzano sia il comportamento del paziente sia le risposte ai trattamenti.

Gli effetti sulle funzioni gastrointestinali causati da risposte emozionali e psicologiche sono ben documentate in letteratura.

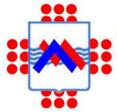
In particolare viene ovunque sottolineato come parte dell'effetto dello stress possa tradursi nell'acuirsi di sintomi simili a quelli delle MICI, o nella vigilanza eccessiva verso fenomeni somatici tipici dell'ansia e della depressione.

La valutazione è finalizzata alla diagnosi; essa prevede un primo colloquio, conoscitivo e anamnestico, la somministrazione del test di Rorschach, l'autosomministrazione della Scala MMPI-2, il colloquio di restituzione al paziente dei risultati dei test (Percorso psicodiagnostico maggiormente utilizzato nell'ambito delle Consulenze Tecniche in Medicina legale).

Conclusa la fase diagnostica lo Psicologo sarà in grado di indicare quali pazienti necessitano di trattamento, in quanto portatori di personalità a rischio (tendenze psicosomatiche, tratti di personalità isterico/istrionici, esiti post-traumatici, comportamenti iperadattati con tratti coartati – extratensivi, ecc).

Se si rendesse necessario il trattamento, le Linee Guida di Efficienza ed Efficacia indicano: non meno di 12 sedute di Psicoterapia, con cadenza settimanale per una durata di 3 mesi.

Le Linee Guida NICE indicano, infatti, la psicoterapia come trattamento idoneo a ridurre la sofferenza e i sintomi e a migliorare la qualità di vita dei pazienti.

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 53/59

Esistono diversi trattamenti psicoterapici in grado di offrire ai pazienti affetti da MICI l'opportunità di elaborare il proprio vissuto della malattia e dei sintomi, nonché di individuare strategie di adattamento che migliorino la qualità di vita nel suo complesso. La psicoterapia deve avere come obiettivo prioritario la riduzione dello stress.

Le linee guida NICE indicano i seguenti trattamenti:

- *Biofeedback* (gruppo di tecniche finalizzate al monitoraggio di processi fisiologici, con ausilio audiovisivo per mostrare ai pazienti aspetti inconsci del proprio funzionamento corporeo);
- Terapia cognitiva (psicoterapia relazionale finalizzata all'aumento di consapevolezza, da parte del paziente, di propri schemi di pensiero disadattivi e introduzione di nuovi schemi);
- Training autogeno, ipnositerapia e in generale tecniche che prevedano il rilassamento corporeo.

Effettuata la diagnosi ed eventualmente il trattamento, segue l'ipotesi di "Miglioramento" inteso come risposta positiva al trattamento.

### **Terapia psicologica/psichiatrica di II livello**

La terapia di II livello si intraprende nei soggetti refrattari ad almeno tre mesi di terapia di I livello. La comunità scientifica dispone di un'ampia ed eterogenea letteratura sui trattamenti antidepressivi (1458 studi). Nell'insieme restano valide le raccomandazioni delle LG di riferimento così riassumibili [NICE]:

- L'uso di antidepressivi deve essere preso in considerazione in pazienti refrattari alla terapia di I livello.
- I TCA (antidepressivi triciclici) devono essere utilizzati come farmaci di I scelta e il trattamento deve iniziare a basse dosi (5-10 mg equivalenti di amitriptilina); la dose può gradualmente aumentata ma non deve superare i 30 mg/die)
- Gli inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) possono essere utilizzati in pazienti refrattari al trattamento con TCA.
- I pazienti oggetto di terapia antidepressiva devono essere seguiti con adeguato *follow-up* a 4 settimane e successivamente a 6 e 12 mesi.

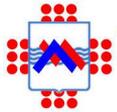
### **9.3 DIMISSIONE E FOLLOW-UP**

Escono dal PDTA in modalità Dimissione Protetta i pazienti che, completata la fase iniziale dello stesso non abbiano ricevuto diagnosi di MICI.

*Follow-up*: coloro che al termine della fase iniziale non abbiano ricevuto diagnosi di MICI devono ricevere ad 1 anno di distanza una visita gastroenterologica programmata volta alla rivalutazione a distanza del paziente, per minimizzare il rischio di falsi negativi diagnostici.

Tutti i pazienti per cui sia stata confermata diagnosi di MICI continuano ad essere seguiti attraverso il PDTA la cui fase intermedia si ripete ciclicamente.

In caso di complicità o di necessità di terapie biologiche o chirurgiche i pazienti convergono verso il braccio PDTA di riferimento (PDTA terapeutico- i biologici/PDTA terapeutico-la chirurgia).

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 54/59

## 10. GESTIONE DEI CASI PARTICOLARI:

### ▪ PAZIENTI NECESSITANTI DI RICOVERO

I pazienti che in una qualunque delle fasi del PDTA abbiano bisogno di ricovero ospedaliero per necessità di somministrazione di terapia per via endovenosa, per mancata risposta alle linee di terapie erogabili ambulatorialmente, per supporto nutrizionale endovenoso, dovranno dal gastroenterologo essere indirizzati presso il Pronto Soccorso (Dipartimento di Accettazione ed Urgenza) e, qualora gli esami eseguiti in urgenza in tale sede confermino la necessità del ricovero senza evidenziare alterazioni dei parametri vitali e/o plausibili ed imminenti potenzialità evolutive in peggioramento, dovranno essere ricoverati presso il Reparto di Medicina Interna dell'Ospedale Madonna delle Grazie. Durante la degenza, ai pazienti è garantita la consulenza specialistica gastroenterologica quando richiesta, gli esami strumentali endoscopici quando richiesti, la valutazione chirurgica quando richiesta. La gestione clinica di questi pazienti dovrebbe prevedere sempre un approccio combinato internista-gastroenterologo.

I pazienti che necessitino di terapia chirurgica in elezione, dopo valutazione in ambulatorio di chirurgia, entreranno in apposita lista d'attesa e verranno ricoverati in Reparto di Chirurgia per l'intervento chirurgico programmato.

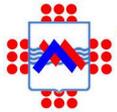
I pazienti con grave compromissione delle funzioni vitali o con grave rischio di potenzialità evolutiva in peggioramento delle condizioni cliniche dal punto di vista medico e/o chirurgico (es. RCU fulminante, megacolon tossico, gravi stati di denutrizione e/o disidratazione) andranno valutati direttamente in PS dallo specialista Rianimatore ed indirizzati presso il reparto di Terapia Intensiva o Medicina d'Urgenza. Durante la degenza a questo tipo di pazienti è garantita la consulenza specialistica gastroenterologica quotidiana e/o urgente, gli esami strumentali endoscopici in urgenza, la valutazione chirurgica quando necessaria. La gestione clinica di questi casi prevede sempre un approccio combinato: rianimatore/urgentista-gastroenterologo-chirurgo.

### ▪ PAZIENTI MICI IN GRAVIDANZA

Le pazienti che si trovino in stato di gravidanza in una qualunque delle fasi del PDTA, hanno accesso alla valutazione ostetrico-ginecologica dedicata, la prescrizione della quale è redatta dal gastroenterologo, che prenota direttamente la visita su agenda CUP dedicata e comunica alla paziente data ed ora dell'appuntamento. Il giorno della visita ginecologica la paziente si reca presso le casse del CUP- piano terra Ospedale Madonna delle Grazie, svolge la procedura amministrativa relativa alla visita, munita di ricevuta si reca presso l'ambulatorio di ostetricia e ginecologia. Il referto relativo a tale visita viene consegnato dal Ginecologo alla paziente, in copia viene indirizzato all'UO di Gastroenterologia Interventistica, qui viene conservato nella cartella PDTA MICI della paziente. La gestione clinico-terapeutica di questi casi prevede un approccio combinato gastroenterologico-ostetrico/ginecologico.

### ▪ PAZIENTI MICI CON CONCOMITANTE PATOLOGIA ONCOLOGICA

I pazienti che in una qualunque delle fasi del PDTA presentino una problematica oncologica hanno accesso alla valutazione oncologica, la prescrizione della quale è redatta dal gastroenterologo, che prenota direttamente la visita su agenda CUP dedicata e comunica alla paziente data ed ora

 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 55/59

dell'appuntamento. Il giorno della visita oncologica il paziente si reca presso le casse del CUP- piano terra Ospedale Madonna delle Grazie, svolge la procedura amministrativa relativa alla visita, munito di ricevuta si reca presso l'ambulatorio di oncologia.

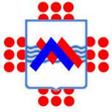
Il referto relativo a tale visita viene consegnato dall'oncologo al paziente, in copia viene indirizzato all'UO di Gastroenterologia Interventistica, qui viene conservato nella cartella PDTA MICI del paziente. La gestione terapeutica di questi casi prevede un approccio combinato gastroenterologico-oncologico, in particolar modo per quanto concerne le terapie biologiche e le terapie immunosoppressive.

#### ▪ PAZIENTI MICI CON CONCOMITANTE PATOLOGIA INFETTIVA

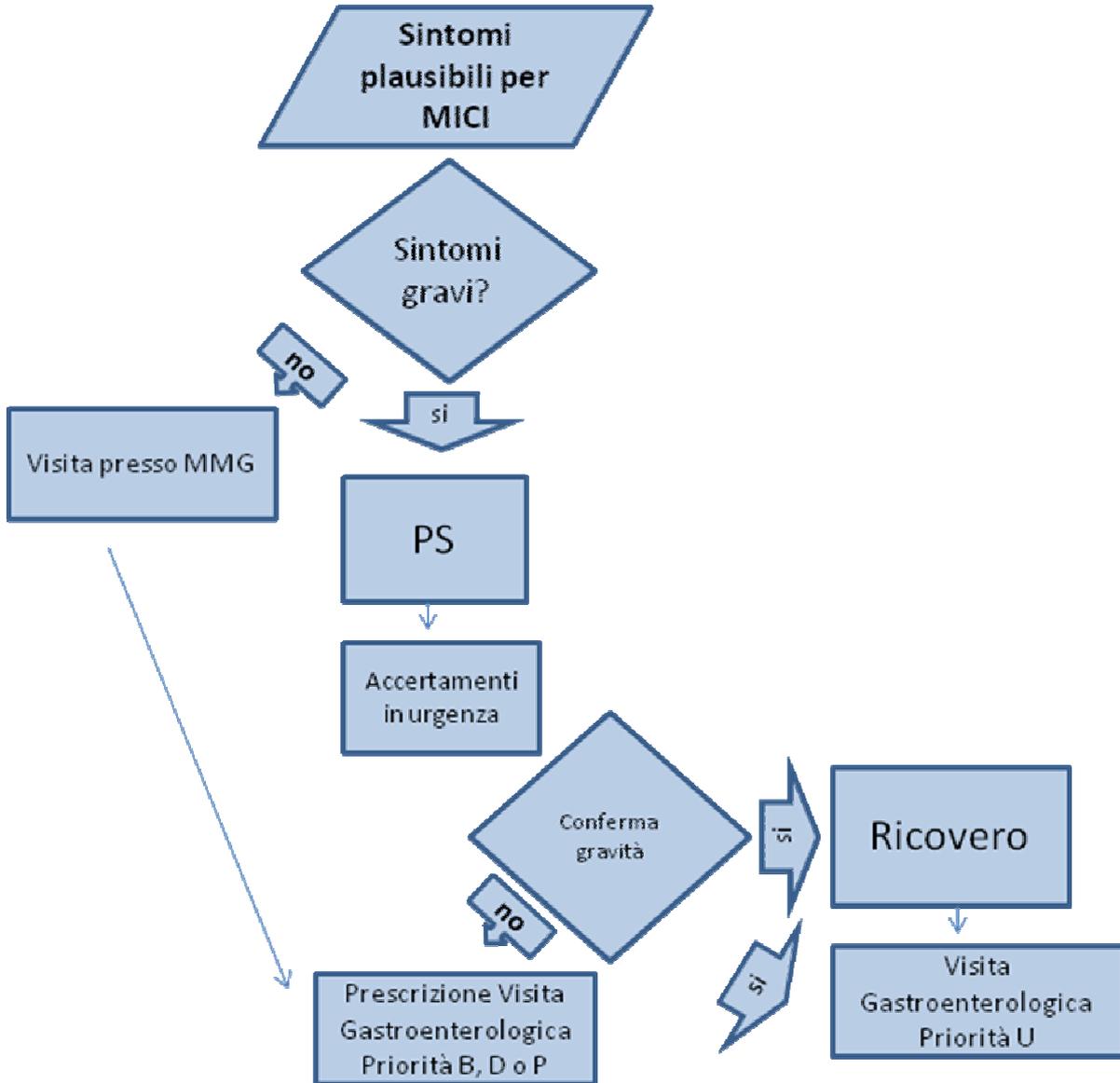
I pazienti che in una qualunque delle fasi del PDTA presentino una problematica infettivologica hanno accesso alla valutazione specialistica infettivologica, la prescrizione della quale è redatta dal gastroenterologo, che prenota direttamente la visita su agenda CUP dedicata e comunica alla paziente data ed ora dell'appuntamento. Il giorno della visita infettivologica il paziente si reca presso le casse del CUP- piano terra Ospedale Madonna delle Grazie, svolge la procedura amministrativa relativa alla visita, munito di ricevuta si reca presso l'ambulatorio di malattie infettive. Il referto relativo a tale visita viene consegnato dall'infettivologo al paziente, in copia viene indirizzato all'UO di Gastroenterologia Interventistica, qui viene conservato nella cartella PDTA MICI del paziente. La gestione terapeutica di questi casi prevede un approccio combinato gastroenterologico-infettivologo, in particolar modo per quanto concerne le infezioni precedenti o in corso di terapie biologiche e immunosoppressive e la gestione delle sovrainfezioni in corso di riacutizzazione di malattia, come ad esempio l'infezione da Citomegalovirus, da Clostridium Difficile, da Yersinia Enterocolitica.

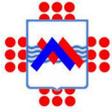
#### ▪ PAZIENTI PEDIATRICI

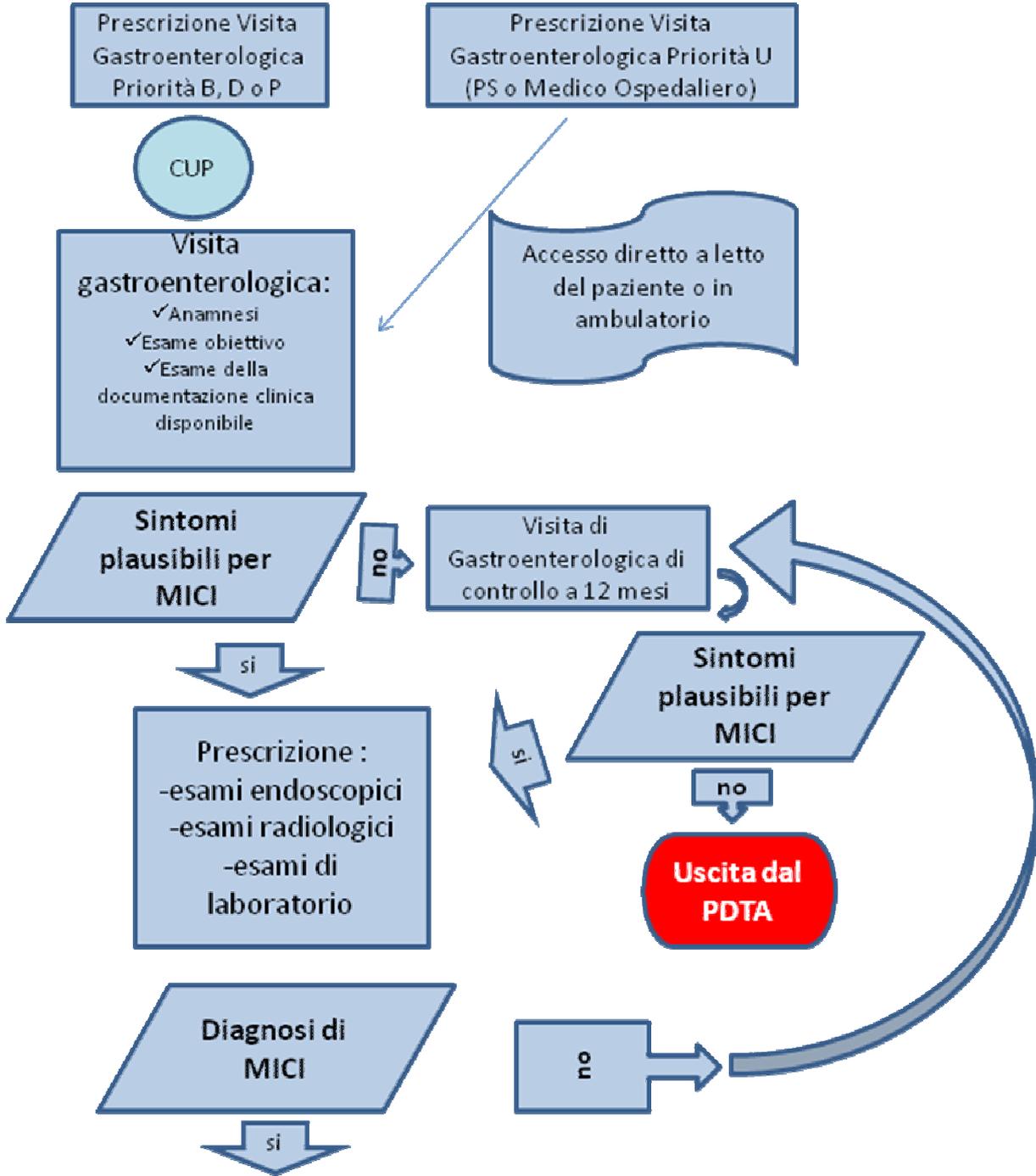
I pazienti di anni <16 che giungano alla nostra attenzione devono essere gestiti consensualmente al pediatra. A seguito della prima visita gastroenterologica eseguita su prenotazione CUP con impegnativa del curante, con apposita indicazione della classe di priorità, il paziente pediatrico con sintomatologia plausibile per MICI o con diagnosi nota verrà indirizzato in ambulatorio di pediatria previo contatto diretto tra il gastroenterologo ed il pediatra. La decisione e le modalità di esecuzione degli esami endoscopici e radiologici, così come la terapia farmacologica andranno valutati collegialmente e caso per caso in aderenza alle linee guida internazionali. Nel caso in cui il paziente abbia necessità di ricovero, si farà riferimento al reparto di Pediatria.

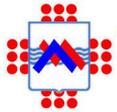
 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	<b>COD: PDTA-02</b>	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 56/59

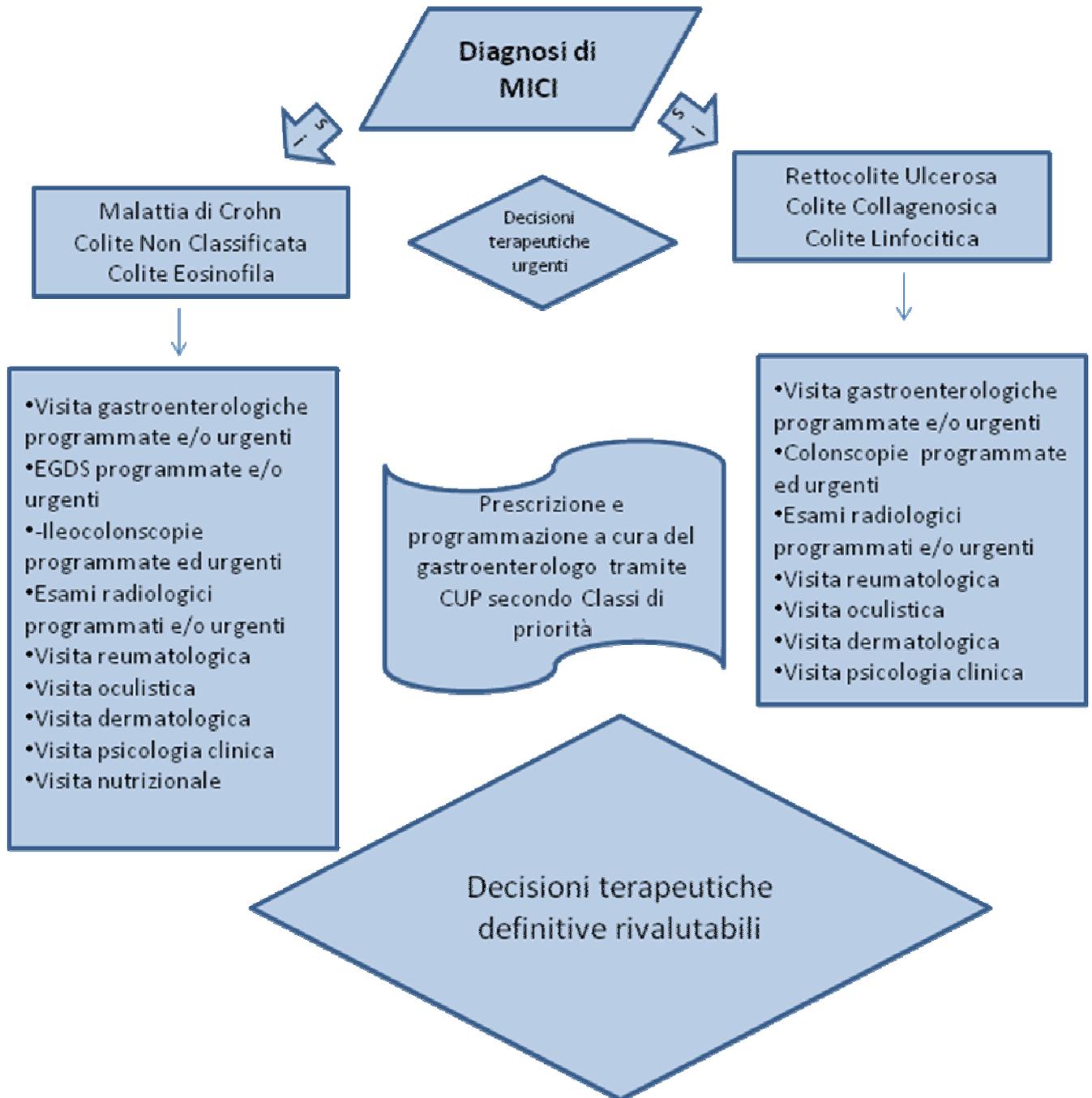
### 11. DIAGRAMMA DI FLUSSO



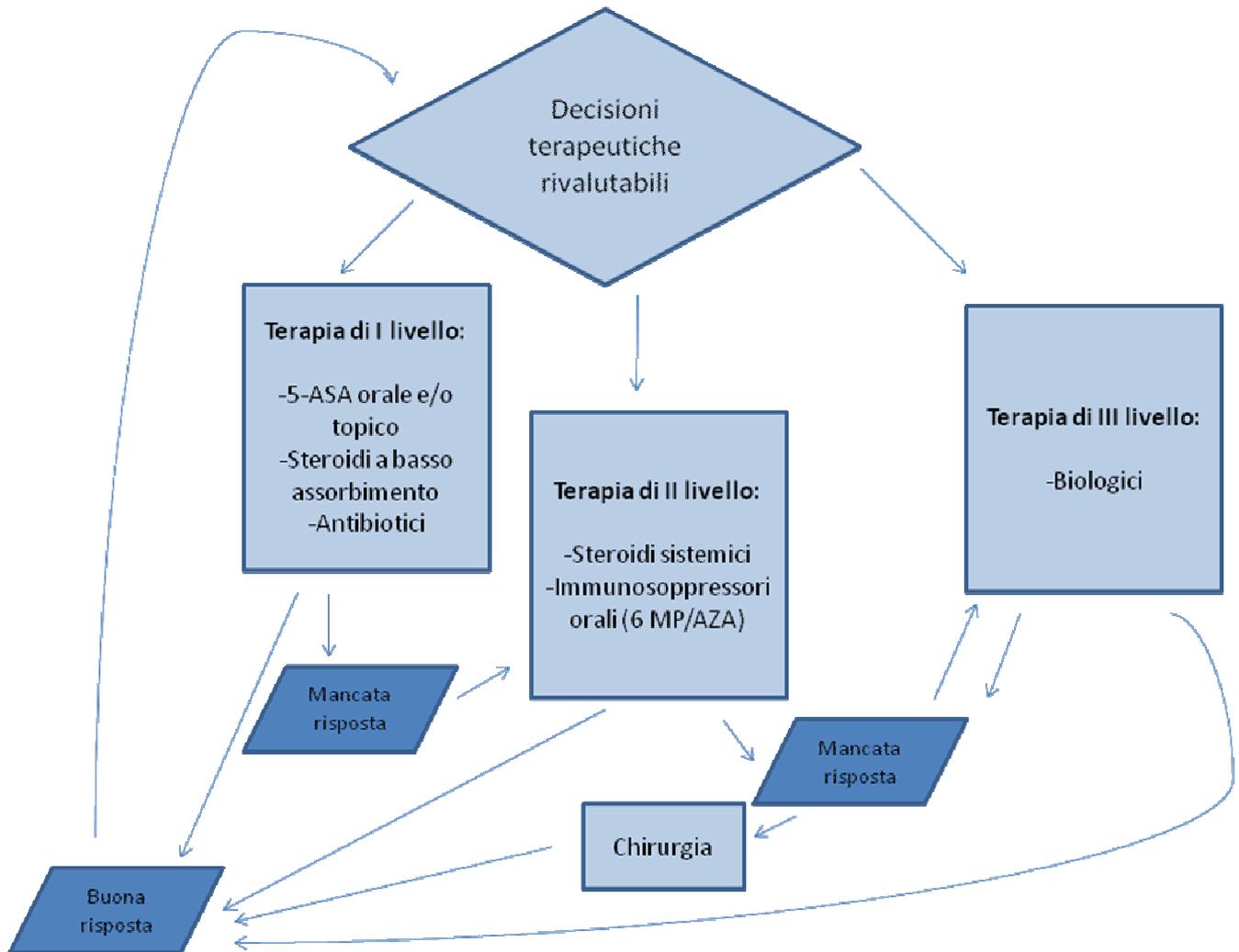
 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 57/59



 azienda sanitaria locale matera	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 58/59



	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale	COD: PDTA-02	
	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	REV. 0.0	Pagina 59/59



## 12. ALLEGATI

### Modulo 1 MPDTA-02-12

- Allegato 1: Check List Terapia Biologica;
- Allegato 2: Schema Infusionale per Infliximab-1 - Schema Infusionale per Infliximab-2;
- Allegato 3: Schema di somministrazione per Adalimumab;
- Allegato 4: Schema Infusionale per Vedolizumab-1 - Schema Infusionale per Vedolizumab-2;
- Allegato 5: Remsima – Scheda di allerta per il paziente;
- Allegato 6: Inflectra - Scheda di allerta per il paziente;
- Allegato 7: Remicade - Scheda di allerta per il paziente;
- Allegato 8: Scheda di allerta per Humira;
- Allegato 9: Scheda di allerta per Vedolizumab;
- Allegato 10: Consenso Informato per la terapia con farmaci inibitori del TNF-Alfa;

### Modulo 2 MPDTA-02-13

- Allegato 11: Consenso Informato all'uso dei dati personali;

### Modulo 3 MPDTA-02-14

- Allegato 12: Brochure Informativa MICI

### Modulo 4 MPDTA-02-16

- Allegato 13: Scheda Infusionale per Terapia di Farmaci Biologici

### MODULO 5 MPDTA-02-17

- Allegato 14: Consenso Informato per Terapia con Vedolizumab