



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**LA GESTIONE INFERMIERISTICA
DELL'AMBULATORIO
INFUSIONALE NEI PAZIENTI
AFFETTI DA IBD: L'ESPERIENZA
DELL'OSPEDALE MURRI DI
FERMO**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Giampiero Macarri

Tesi di Laurea di:
Giada Corsalini

A.A. 2018/2019

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1	
ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE.....	3
ISTOLOGIA DELL' APPARATO GASTROINTESTINALE	5
MOTILITÀ	8
CAVITÀ ORALE	10
GHIANDOLE SALIVARI	10
ISTMO DELLE FAUCI	11
FARINGE	11
DEGLUTIZIONE	12
ESOFAGO	13
STOMACO	14
SECREZIONE GASTRICA	16
INTESTINO TENUE	17
INTESTINO CRASSO	19
FEGATO	22
CISTIFELLEA	24
PANCREAS	24
CAPITOLO 2	
MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI	27
EPIDEMIOLOGIA	27
PATOGENESI	28
MALATTIA DI CROHN	31
CROHN DISEASE ACTIVITY INDEX – CDAI	33
COLITE ULCEROSA E COLITE INDETERMINATA	35
PARTIAL MAYO SCORE	38
MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI	38
COMPLICANZE INTESTINALI	41
COMPLICANZE EXTRAINTESTINALI	45
DIAGNOSI	47
GESTIONE DEL REGIME TERAPEUTICO	54
TERAPIA NUTRIZIONALE	54
TERAPIA FARMACOLOGICA	58
TERAPIA ENDOSCOPICA	66
TERAPIA CHIRURGICA	68
REMISSIONE	70
ASSISTENZA INFERMIERISTICA	71

CAPITOLO 3

GESTIONE INFERMIERISTICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA MICI NELL'AMBULATORIO INFUSIONALE DEI FARMACI BIOLOGICI	73
IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELL'IBD UNIT	73
VANTAGGI DELL'INFERMIERE NELL'IBD UNIT	83
DAY SERVICE AMBULATORIALE	83
AMBULATORIO DEDICATO ALL'INFUSIONE DI FARMACI BIOLOGICI	86
L'AMBULATORIO INFUSIONALE DELL'OSPEDALE MURRI DI FERMO	89
ALCUNI DATI	90
LA GESTIONE DELL'AMBULATORIO DI FERMO	94
LA SORVEGLIANZA E GLI EFFETTI INDESIDERATI	98
INFLIXIMAB	103
VEDOLIZUMAB	105
USTEKINUMAB	107

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	109
DISCUSSIONE	109
CONCLUSIONI	112
BIBLIOGRAFIA	114
RINGRAZIAMENTI	118

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD in inglese) sono patologie multifattoriali complesse che possono insorgere a ogni età e possono colpire indifferentemente maschi e femmine. Le MICI comprendono la malattia di Crohn (MC), la colite ulcerosa (CU) e la colite indeterminata (CI); ciò che caratterizza queste patologie è l'infiammazione cronica della mucosa del tratto gastrointestinale. L'andamento di queste patologie è cronico e recidivante e, ad oggi, le terapie hanno come obiettivo la remissione a lungo termine; inoltre, l'incidenza delle MICI è in aumento.

La motivazione principale che mi ha spinto ad approfondire questo argomento riguarda il fatto che nonostante siano malattie talvolta "invisibili" ed inizialmente silenti, a causa delle manifestazioni, delle complicazioni e degli effetti collaterali, hanno un impatto non trascurabile sulla vita dei pazienti sotto molteplici aspetti, come la qualità della vita, il benessere fisico e la vita sociale e lavorativa.

L'obiettivo di questa tesi riguarda l'assistenza infermieristica ai pazienti con MICI che si sottopongono alla terapia con farmaci biologici; è stata posta particolare attenzione per quanto riguarda la gestione ambulatoriale di questo regime terapeutico, che permette di trattare un numero maggiore di persone, considerando l'aumento dell'incidenza di queste patologie, e contemporaneamente ridurre i costi legati all'ospedalizzazione.

La tesi è organizzata in quattro capitoli. Nel primo capitolo viene descritto l'apparato gastrointestinale dal punto di vista istologico, anatomico e fisiologico al fine di comprendere meglio queste patologie. Nel secondo capitolo vengono descritte le MICI analizzando diversi aspetti: l'epidemiologia, la patogenesi, le manifestazioni della malattia e le peculiarità, la sintomatologia, le complicanze e infine l'iter diagnostico e terapeutico. Nella prima parte del terzo capitolo si parla dell'assistenza infermieristica dedicata ai pazienti con MICI e nella seconda parte viene evidenziata l'assistenza infermieristica ai pazienti in trattamento con farmaci biologici, in particolare nell'Ospedale Murri di Fermo. Il quarto capitolo è dedicato alla discussione dei dati e alle conclusioni.

CAPITOLO 1

ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE

L'apparato gastrointestinale è costituito da diversi organi cavi che continuano tra di loro formando il tubo digerente o canale alimentare. Il tratto gastrointestinale ha inizio con la cavità orale e continua con l'istmo delle fauci, la faringe, l'esofago, lo stomaco, l'intestino tenue, l'intestino crasso e termina con l'orifizio anale; complessivamente questo tragitto è lungo all'incirca 9 metri. Gli organi digerenti accessori sono i denti, la lingua e le varie ghiandole.

Le ghiandole si classificano sulla base della loro posizione, all'interno o all'esterno della parete degli organi, e secondo la complessità strutturale. Si individuano tre tipologie di ghiandole: intraepiteliali, situate nell'epitelio di rivestimento; intramurali, situate nella parete dell'organo principalmente nella mucosa e nella sottomucosa; extramurali, situate all'esterno dell'organo con il quale comunicano tramite il dotto escretore. Queste ultime sono le ghiandole salivari maggiori, ovvero pancreas e fegato. Il cibo attraversa completamente il canale digerente e durante il suo passaggio i secreti delle ghiandole lo trasformano per poter essere assorbito dall'epitelio del tratto gastrointestinale.

L'apparato digerente è organizzato in modo tale che tutte le sue parti cooperino per svolgere le seguenti funzioni:

- Ingestione: assunzione di alimenti e acqua nella cavità orale.

- **Elaborazione meccanica:** l'insieme dei processi che si susseguono per il passaggio degli alimenti nel tubo alimentare. Sono rappresentati dalla masticazione, che riduce il cibo in poltiglia, aiutata anche dai movimenti della lingua e dalla triturazione dei denti; dal rimescolamento vorticoso che avviene nello stomaco; dalla propulsione nell'intestino.
- **Digestione:** processi meccanici, enzimatici e microbiologici che trasformano i principi nutritivi degli alimenti, ovvero zuccheri, lipidi e proteine, in piccole molecole assimilabili.
- **Secrezione:** produzione di sostanze come acidi ed enzimi successivamente riversate nel lume del canale digerente.
- **Assorbimento:** passaggio dei prodotti della digestione, di acqua, sali minerali e vitamine dal lume viscerale al torrente sanguigno e linfatico.
- **Escrezione:** confluenza delle sostanze di rifiuto provenienti dalle ghiandole nel lume del tubo digerente.
- **Compattazione:** progressiva disidratazione del materiale non digeribile con conseguente formazione di feci consistenti prima dell'evacuazione.
- **Difesa:** il canale digerente ha una struttura tale che funge da barriera contro i patogeni ingeriti tramite il cibo o già presenti, lo stress meccanico e l'acidità corrosiva degli enzimi.

ISTOLOGIA DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE

La parete del tubo digerente è costituita da quattro strati, le tonache, che si dispongono in modo concentrico attorno al lume. Alcuni organi dell'apparato digerente, come la cavità orale, la faringe, la prima porzione dell'esofago e la porzione finale dell'ano, subiscono delle variazioni per quanto riguarda la distribuzione delle tonache in relazione alla loro funzione.

Dall'interno verso l'esterno le tonache sono: mucosa, sottomucosa, muscolare e avventizia (o sierosa) ¹.

- **Tonaca mucosa:** la mucosa riveste internamente il lume. È presente un tessuto epiteliale, l'epitelio di rivestimento, e un tessuto connettivo, la lamina propria; tra questi due tessuti è interposta la membrana basale. La lamina propria dà sostegno all'epitelio, ne fornisce vasi sanguigni e linfatici e frequentemente accoglie le ghiandole il cui dotto escretore si apre nell'epitelio di rivestimento ¹. Un criterio distintivo dell'apparato digerente è rappresentato dalla muscolaris mucosae, tessuto muscolare liscio, che si trova all'esterno della lamina propria; questo strato favorisce la motilità della mucosa quindi promuove la digestione, l'assorbimento e la progressione del cibo ingerito. Il canale digerente ha un'ulteriore caratteristica: a causa della continuità con l'ambiente esterno, la mucosa presenta il GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue), tessuto linfoide

associato all'intestino che assicura una difesa dagli agenti patogeni perché è ricco di elementi del sistema immunitario.

- **Tonaca sottomucosa:** la sottomucosa è composta da tessuto connettivo lasso ipervascolarizzato. Le sue funzioni sono formare un piano di clivaggio tra la tonaca mucosa e quella muscolare e fornire il nutrimento alla parete degli organi. Può contenere ghiandole, plessi nervosi e tessuto linfatico.
- **Tonaca muscolare:** la tonaca muscolare è costituita da due porzioni ben distinte grazie alle quali l'organo può variare di diametro e di lunghezza. All'interno è presente uno strato circolare di fibrocellule muscolari lisce mentre all'esterno c'è uno strato longitudinale di muscolatura liscia; i due strati sono separati dal plesso nervoso mioenterico. La contrazione della muscolatura è responsabile della peristalsi del tubo digerente che permette la progressione del cibo grazie alle onde di contrazione che si propagano in senso cranio-caudale. In alcuni distretti le fibrocellule aumentano di volume e di numero caratterizzando lo sfintere, la cui contrazione occlude il lume impedendo il passaggio delle sostanze contenute.
- **Tonaca avventizia:** la tonaca avventizia è separata dalla quella muscolare grazie alla tonaca sottosierosa, formata da tessuto connettivo lasso. All'esterno del tessuto connettivo è presente la lamina propria della sierosa

ed esternamente a questa è presente il mesotelio, un monostrato di cellule pavimentose.

Il peritoneo è una vasta e complessa sierosa che interessa la porzione sottodiaframmatica del canale digerente ². Viene distinto un foglietto parietale e uno viscerale. Il foglietto parietale riveste le pareti della cavità addominale e pelvica. Il foglietto viscerale è a contatto con la superficie esterna dell'organo e dà origine a diverse formazioni collegate alla fissità o alla mobilità degli organi, come il mesentere, il piccolo omento e il grande omento. Fra i due foglietti si trova la cavità peritoneale, quasi virtuale, che contiene una piccola quantità di liquido peritoneale ². I legamenti che si vengono a creare sono dovuti a tre tipi di strutture diverse: mesi, omento e legamenti peritoneali. I mesi legano un organo alla parete addominale e la loro funzione è stabilizzare il viscere al fine di evitare un aggrovigliamento; un esempio è il mesentere dell'intestino tenue. Gli omenti collegano organi vicini: il piccolo omento si trova tra stomaco, duodeno e fegato; il grande omento si trova tra la parete addominale e l'intestino tenue. I legamenti peritoneali sono delle pieghe a doppio foglietto; un esempio è il legamento falciforme che collega il fegato alla parete addominale e al diaframma.

In relazione al rapporto tra viscere e peritoneo, gli organi vengono definiti: organi intraperitoneali, rivestiti completamente dal peritoneo; organi retroperitoneali, ricoperti dal peritoneo solo anteriormente; organi retroperitoneali secondari, che

nascono intraperitoneali poi migrano durante lo sviluppo embrionale diventando retroperitoneali.

MOTILITÀ

L'attività meccanica dell'apparato gastrointestinale è guidata dall'attività elettrica

3. Le modalità di contrazione del canale digerente variano da distretto a distretto, ma in linea generale si distinguono in contrazioni fasciche e contrazioni toniche 3.

CONTRAZIONI FASICHE

Le contrazioni fasciche sono transitorie e possono essere ricondotte a uno spasmo; inoltre variano a seconda della fase digestiva o interdigestiva dell'individuo.

Le contrazioni fasciche della fase digestiva vengono distinte in peristalsi e segmentazione.

La peristalsi consiste nella propulsione organizzata di materiale lungo distanze variabili all'interno del lume intestinale 3. La peristalsi è un'onda di contrazione preceduta da un'onda di rilassamento che avanza in senso cranio-caudale spostando il contenuto intestinale: l'accorciamento dell'asse longitudinale dell'intestino è accompagnato dall'ampliamento del diametro di sezione di una porzione ristretta di intestino. La componente propulsiva permette la contrazione della muscolatura circolare a monte e la componente recettiva permette il rilassamento della muscolatura circolare a valle per poter accogliere il cibo.

La segmentazione, o movimenti di mescolamento, sono movimenti segmentali: il contenuto intestinale viene spinto in entrambe le direzioni per un breve tratto grazie alla contrazione della muscolatura circolare inframmezzata da muscolatura rilassata.

Le contrazioni fasiche della fase interdigestiva sono rappresentate dai complessi motori migranti (migrating motor complex, MMC). L'attività motoria inizia 2 o 3 ore dopo il pasto e si ripete ad intervalli di circa 90 minuti in una porzione ristretta di intestino; queste contrazioni percorrono il canale alimentare di pochi centimetri al minuto. Ogni ciclo ha tre fasi consecutive: la prima fase con assenza di attività contrattile; la seconda fase con contrazioni irregolari; la terza fase con contrazioni regolari.

CONTRAZIONI TONICHE

Le contrazioni toniche mantengono la tensione contrattile per periodi lunghi e sono tipiche degli sfinteri ³. Queste contrazioni della muscolatura liscia evitano i movimenti retrogradi del contenuto luminale e si trovano a livello di tre giunzioni anatomiche: la giunzione gastroesofagea previene il reflusso del contenuto gastrico nell'esofago; la giunzione gastroduodenale impedisce il reflusso del contenuto duodenale nello stomaco; la giunzione ileocolica evita il reflusso del contenuto del colon nell'ileo.

CAVITÀ ORALE

La cavità orale, o bocca, costituisce la prima parte del tubo digerente. È situata nella testa, comunica all'esterno grazie alla rima buccale, delimitata dalle labbra, e continua posteriormente nell'istmo delle fauci.

La cavità orale è una struttura complessa con diverse funzioni: la rima buccale serve ad assumere gli alimenti dall'esterno, i denti li trituran e grazie alla masticazione, il cibo viene impastato insieme alla saliva trasformandolo in bolo per poterlo inviare alla faringe tramite l'istmo delle fauci. La cavità orale inoltre concorre all'articolazione del linguaggio insieme alle labbra, al palato molle, ai denti e alla lingua; contribuisce alla percezione del gusto grazie alle papille gustative presenti sulla lingua; collabora nella difesa specifica e aspecifica dell'organismo tramite le tonsille e la secrezione salivare.

Nel segmento inferiore della bocca è presente la lingua.

GHIANDOLE SALIVARI

La bocca ospita numerose ghiandole salivari minori intramurali. La funzione delle ghiandole salivari è mantenere umida e lubrificata la superficie buccale e detergere continuamente le papille gustative affinché possano percepire il gusto dei cibi; inoltre ha una funzione protettiva nei confronti degli antigeni ingeriti e già presenti in bocca.

Alla cavità orale sono annesse tre voluminose ghiandole salivari extramurali pari: la parotide, la sottomandibolare e la sottolinguale 4. Queste, insieme alle altre ghiandole salivari minori, elaborano la saliva, una sostanza che contribuisce alla formazione del bolo e alla digestione iniziale degli alimenti.

Nell'arco delle 24 ore viene prodotto all'incirca 1 litro e mezzo di saliva; il PH oscilla tra 6,4 e 7,3. La saliva contiene numerose sostanze: enzimi, immunoglobuline, ioni, fattori di crescita e proteine sieriche.

ISTMO DELLE FAUCI

L'istmo delle fauci rappresenta il breve tratto di passaggio tra la cavità orale e la faringe 4. È delimitato dalla tonsilla linguale che si trova alla base della lingua e superiormente dal palato molle.

FARINGE

La faringe è un organo in comune con l'apparato respiratorio 4. La faringe viene suddivisa in tre segmenti: la rinofaringe, la prima porzione che fa seguito alle coane; l'orofaringe, la parte intermedia che segue l'istmo delle fauci; la laringofaringe, che continua con l'esofago.

Questo organo è un importante crocevia anatomico e funzionale delle vie aeree e digerenti 4: riceve il bolo alimentare dall'istmo delle fauci per convogliarlo

nell'esofago tramite la deglutizione e contemporaneamente indirizza l'aria inspirata verso la laringe. Inoltre ha degli organi linfoidi, le tonsille, per la difesa specifica e aspecifica contro gli antigeni inalati o ingeriti e regola la pressione nella cavità dell'orecchio medio grazie allo sbocco nella tuba di Eustachio.

La faringe presenta la struttura tipica di un organo cavo 4: l'epitelio è respiratorio nella porzione orofaringea mentre è di tipo pavimentoso stratificato nelle due parti restanti. I muscoli striati si dividono in muscoli costrittori, che spingono il bolo verso l'esofago, e muscoli elevatori, che innalzano la faringe e il palato molle.

La faringe è irrorata dai rami dell'arteria carotide esterna e il ritorno venoso è garantito dalla vena giugulare interna.

DEGLUTIZIONE

La deglutizione è l'atto che consente il passaggio del cibo dalla bocca allo stomaco 3. La deglutizione viene distinta in tre fasi:

- Fase orale: questa fase viene definita mista perché è sotto il controllo volontario solamente nella prima parte. L'atto volontario consiste nella spinta del bolo contro il palato duro; una volta che il bolo ha oltrepassato l'orofaringe, la deglutizione non è più un atto volontario ma riflesso.
- Fase faringea: è una fase riflessa che, se iniziata, non può essere interrotta. La respirazione viene inibita, la lingua si ritrae all'indietro

spingendo il bolo verso la faringe, il palato molle si eleva, il muscolo costrittore superiore della faringe si contrae e infine l'epiglottide si abbassa per evitare il passaggio del cibo in trachea impedendo il soffocamento e la polmonite ab ingestis.

- Fase esofagea: questa fase inizia quando i muscoli costrittori medio e inferiore della faringe sono contratti e il bolo ha oltrepassato l'epiglottide. Lo sfintere esofageo superiore si rilassa così che il bolo arrivi nell'esofago.

ESOFAGO

L'esofago segue la faringe e continua con lo stomaco; è un condotto lungo circa 25 centimetri e attraversa il collo, il diaframma e per una breve parte anche l'addome.

La funzione dell'esofago è quella di assicurare la progressione in senso ab-orale del bolo e impedire il reflusso del contenuto gastrico.

L'epitelio che lo riveste ne garantisce la resistenza alle lesioni traumatiche, chimiche e fisiche ⁴; in corrispondenza del passaggio nello stomaco, l'epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato che riveste l'esofago diventa bruscamente epitelio batiprismatico semplice. Nella tonaca sottomucosa sono presenti diverse ghiandole che grazie al loro secreto favoriscono la lubrificazione

dell'esofago. È presente una componente muscolare importante che garantisce il coordinamento con la deglutizione e l'ingresso del bolo nello stomaco.

L'irrorazione dell'esofago è garantita dai rami delle arterie tiroidee, bronchiali, gastrica e frenica sinistra; il drenaggio venoso avviene grazie alle vene tiroidee e azygos e alla vena gastrica sinistra che affluisce al sistema portale.

STOMACO

Lo stomaco è una dilatazione del canale alimentare che fa seguito all'esofago ⁴; si trova nella regione sovramesocolica dell'addome e occupa l'epigastrio e l'ipocondrio sinistro. Lo stomaco ha la funzione di accogliere grossi volumi di alimenti in tempi brevi e trasformare il bolo ricevuto in chimo grazie all'azione degli enzimi digestivi.

Lo stomaco rimescola il suo contenuto grazie a delle contrazioni propulsive che proseguono in direzione cranio-caudale tramite uno strozzamento simile a un anello intorno alla circonferenza dello stomaco, che migra dal cardias verso il piloro.

Ogni ciclo contrattile consta di due contrazioni ad anello: l'arrivo della prima contrazione nel piloro ne determina la chiusura che blocca l'ingresso del chimo nel duodeno; dopo circa 2 o 3 secondi, la seconda contrazione porta le particelle di cibo a sbattere contro il piloro chiuso. Iniziano quindi cicli ripetuti di

propulsione e retropulsione fino a che le particelle non raggiungono dimensioni di 0,1 mm. La velocità di svuotamento dello stomaco dipende dal suo volume di riempimento, dalla tonicità dei liquidi, dal contenuto calorico e dal carattere solido o liquido del pasto.

Lo stomaco è un organo intraperitoneale a forma di “J” appiattito in senso antero-posteriore quando è vuoto. Anatomicamente, lo stomaco viene suddiviso in quattro porzioni: il cardias, uno sfintere che divide l’esofago dallo stomaco; il fondo, la porzione più in alto che ha la forma di una cupola; il corpo, il segmento più ampio che funge da serbatoio e ha una direzione grossolanamente verticale; il piloro, uno sfintere che divide lo stomaco dal duodeno.

Per la maggior parte della sua superficie, lo stomaco è ricoperto dal peritoneo; l’unica regione esclusa dal rivestimento è la faccia posteriore del fondo vicino al cardias.

Le lamine peritoneali si accollano nelle due curvature dove formano i legamenti che collegano lo stomaco ai visceri vicini: il piccolo omento e il grande omento.

La tonaca muscolare ha tre strati di cellule muscolari lisce: uno longitudinale, uno circolare e uno obliquo profondo 4.

Lo stomaco è vascolarizzato dalle arterie gastriche, gastroepiploiche e splenica. Il drenaggio venoso è tributario della vena porta.

SECREZIONE GASTRICA

I componenti della secrezione gastrica sono: muco e bicarbonato, rispettivamente barriera fisica e chimica della parete gastrica; acido cloridrico e pepsinogeno, ad azione digestiva; elettroliti; fattore intrinseco, che permette l'assorbimento della vitamina B₁₂; gastrina, istamina e somatostatina, ormoni che regolano la secrezione gastrica. La produzione giornaliera è di circa 2-3 litri con un PH acido che oscilla tra 1,5 e 2,5.

Le ghiandole gastriche propriamente dette sono costituite da due tipi di cellule: le cellule principali secernono pepsinogeno, un proenzima inattivo della pepsina che scinde gli amminoacidi; le cellule parietali producono acido cloridrico e sono responsabili della secrezione del fattore intrinseco, molto importante per l'assorbimento della vitamina B₁₂; le cellule endocrine secernono peptidi e serotonina. Le ghiandole piloriche hanno una secrezione mucosa neutra e secernono gastrina, l'ormone che stimola la secrezione di acido cloridrico.

La secrezione gastrica viene distinta in secrezione basale e stimolata.

La secrezione gastrica basale (o interdigestiva) ha un picco notturno e nelle prime ore del mattino.

La secrezione gastrica stimolata (o post-prandiale o digestiva) viene suddivisa in tre fasi: cefalica, gastrica e intestinale. La fase cefalica coinvolge il sistema nervoso centrale. Gli stimoli gustativi, l'odore, la vista o il pensiero del cibo

stimolano la secrezione di gastrina che a sua volta stimola quella di acido cloridrico. La fase gastrica si realizza quando il bolo arriva nello stomaco. La fase intestinale della secrezione inizia con il passaggio del chimo nel duodeno ed è causata dalla distensione meccanica 3.

INTESTINO TENUE

L'intestino tenue è la porzione più lunga del tubo digerente perché misura all'incirca 7 metri; fa seguito allo stomaco e continua con l'intestino crasso a livello della valvola ileocecale 4. Si trova nella cavità addominale e viene diviso in due segmenti: il duodeno e l'intestino mesenteriale. L'intestino tenue ha una superficie assorbente di circa 300 m² che viene raggiunta grazie ai villi intestinali e ai microvilli, estroflessioni della mucosa. Ciò consente l'assorbimento delle molecole provenienti dalla digestione nel circolo sanguigno e linfatico 4. In questa porzione di intestino viene completata la digestione iniziata nello stomaco e inizia l'assorbimento delle molecole che verrà completato nel colon; inoltre l'intestino tenue assicura la progressione del chimo, la sorveglianza immunologica grazie al tessuto linfoide diffuso e ha funzione endocrina in quanto produce ormoni.

La tonaca mucosa si estroflette e forma i villi intestinali, formazioni che aumentano la superficie assorbente dell'intestino. L'epitelio di rivestimento è batiprismatico semplice ed è composto da tre tipi di cellule: gli enterociti, le

cellule caliciformi mucipare e infine le cellule del sistema endocrino gastroenteropancreatico che producono ormoni. La lamina propria presenta delle ramificazioni terminali di arterie, i vasi chiliferi, che hanno il compito di trasportare i lipidi assorbiti. Nella lamina propria sono presenti piccoli accumuli di tessuto linfoide sotto forma di noduli che impediscono l'attecchimento dei batteri ingeriti con gli alimenti e mantengono in equilibrio la flora batterica intestinale normalmente presente. Nella prima parte del duodeno, la tonaca sottomucosa presenta le ghiandole duodenali di Brunner che grazie al loro secreto alcalino proteggono l'intestino dal chimo acido. La tonaca muscolare ha uno strato interno circolare e uno esterno longitudinale che determinano i movimenti peristaltici. La tonaca sierosa è rivestita dal peritoneo.

DUODENO: il duodeno è lungo circa 25-30 centimetri e ha un diametro di 3,5-4 centimetri. Ha la forma di una "C" con la concavità verso l'alto e a sinistra e viene distinto anatomicamente in 4 porzioni: il bulbo duodenale, la parte discendente, la parte orizzontale e la parte ascendente, che continua con l'intestino mesenteriale.

Nella parete mediale della porzione discendente del duodeno sono presenti due papille duodenali: nella papilla duodenale maggiore di Vater sboccano il coledoco e il dotto pancreatico maggiore; nella papilla duodenale minore di Santorini sbocca il dotto pancreatico accessorio.

Il duodeno è irrorato dai rami dell'arteria gastroduodenale e mesenterica superiore mentre le vene sono tributarie del sistema della vena porta.

INTESTINO MESENTERIALE: questa porzione di intestino è costituita da due segmenti continuativi, il digiuno e l'ileo, che misurano in totale circa 6 metri. L'intestino mesenteriale è completamente avvolto dal peritoneo ed è collegato alla parete addominale posteriore grazie al mesentere.

Digiuno e ileo sono irrorati dai rami dell'arteria mesenterica superiore mentre il drenaggio venoso è tributario della vena porta.

INTESTINO CRASSO

L'intestino crasso fa seguito al tenue e termina in corrispondenza dell'orifizio anale. È lungo circa 1,6 metri e viene suddiviso in tre porzioni: cieco, colon e retto. Il suo calibro è più ampio dell'intestino tenue e la tonaca muscolare longitudinale esterna è più spessa e forma dei rilievi, le tenie. La superficie esterna presenta dei rigonfiamenti in serie, chiamati haustra.

L'intestino crasso riceve il chilo a livello della valvola ileocecale e gli enterociti assorbono le molecole ancora assorbibili, grazie all'aiuto delle popolazioni batteriche che scindono i materiali indigeribili. Inoltre avviene un progressivo assorbimento di acqua, la formazione di feci consistenti e l'espulsione all'esterno di queste ultime.

La flora intestinale è un ecosistema estremamente vario e dinamico, la cui struttura e composizione risentono delle continue interazioni tra ambiente esterno e individuo ³; ciò la rende un vero e proprio organo funzionalmente attivo.

La flora intestinale ha importanti attività metaboliche; ha un effetto trofico sull'epitelio; ha capacità immunomodulatoria con effetto protettivo dell'ospite.

La presenza della flora microbica è poco concentrata nello stomaco e nell'intestino tenue, ma l'intestino crasso ospita da 300 a 500 specie diverse di microrganismi. La colonizzazione batterica del tratto gastrointestinale inizia nel neonato subito dopo la nascita e nei primi quattro anni di vita si modifica continuamente; anche la modalità del parto condiziona la composizione microbica del neonato in quanto il parto cesareo evita il contatto con la flora materna causando un ritardo nello sviluppo della flora convenzionale.

La tonaca mucosa è liscia e priva di villi. L'epitelio di rivestimento è batiprismatico semplice e gli enterociti sono presenti in modo decrescente man mano che ci si avvicina al canale anale mentre aumentano di numero le cellule caliciformi mucipare. L'epitelio del retto è pavimentoso stratificato che diventa cheratinizzato, simile all'epidermide, in prossimità dell'orifizio anale.

L'intestino crasso è irrorato dai rami delle due arterie mesenteriche; le vene sono tributarie della vena porta. Solamente l'intestino retto è drenato dalla vena cava inferiore e si realizza così un'anastomosi tra questa vena e la vena porta.

CIECO: è la prima porzione dell'intestino crasso ed è una tasca a fondo cieco situata nella fossa iliaca destra. Questo tratto ha un diverticolo lungo circa 7 centimetri, l'appendice vermiforme.

COLON: il colon viene suddiviso in 4 porzioni, ognuna di seguito all'altra.

Il colon ascendente è lungo circa 14 centimetri e sale verso l'alto giungendo sotto al lobo destro del fegato.

Nella fessura epatica il colon diventa orizzontale, o trasverso, e prosegue il suo decorso orizzontalmente per circa 50 centimetri fino ad arrivare alla milza.

Nella fessura lienale, l'intestino piega bruscamente verso il basso per circa 25 centimetri e questo tratto viene denominato colon discendente.

Dalla fossa iliaca sinistra il colon si dirige con un decorso sinuoso verso lo scavo pelvico 4; questo tratto viene chiamato colon sigmoideo ed è lungo circa 40 centimetri.

RETTO: l'intestino retto costituisce l'ultima porzione del tubo digerente ed è lungo circa 15 centimetri. Il retto presenta un primo segmento dilatato, l'ampolla rettale, che serve ad accogliere le feci e un secondo segmento, il canale anale, che attraversa il pavimento pelvico e sbocca all'esterno a livello del perineo posteriore.

FEGATO

Il fegato è una voluminosa ghiandola extramurale situata nella regione sovramesocolica dell'addome al di sotto del diaframma; occupa l'ipocondrio destro, parte dell'epigastrio e una piccola porzione dell'ipocondrio sinistro.

Il fegato è interamente ricoperto dal peritoneo.

Il fegato svolge diverse funzioni:

- Sintesi e secrezione di bile: la bile è un composto isosmotico al plasma sintetizzato dal fegato la cui funzione è emulsionare i grassi al fine di renderli assorbibili dagli enterociti intestinali; la bile è composta da sali biliari, bilirubina, acidi biliari, colesterolo, fosfolipidi, mucine ed elettroliti inorganici. La bile viene immagazzinata nella cistifellea e dopo l'ingestione di grassi viene riversata nel duodeno tramite lo sfintere di Oddi.

La bile epatica (o primaria) viene secreta dagli epatociti ed escreta tramite i canalicoli biliari per poi sboccare nel duodeno. Il passaggio nelle vie biliari e nella cistifellea modifica la sua composizione originando la bile colecistica, in cui le sostanze disciolte sono maggiormente concentrate a causa del riassorbimento marcato di acqua.

La bile ha anche un'azione detossificante nei confronti delle tossine liposolubili esogene (farmaci) ed endogene (prodotti di degradazione della bilirubina) e regola l'omeostasi del colesterolo.

- Elaborazione metabolica dei nutrienti ingeriti: grazie al sistema portale tutte le sostanze ingerite vengono convogliate al fegato che interviene nei processi metabolici. Il fegato immagazzina il glucosio sotto forma di glicogeno (glicogenogenesi) e lo riversa nel torrente ematico sotto forma di glucosio quando necessario (glucogenolisi). Interviene inoltre nel metabolismo dei lipidi immagazzinando i trigliceridi.
- Eliminazione dei prodotti di scarto: il fegato elimina le sostanze tossiche che raggiungono il circolo sanguigno, come i farmaci e l'alcol.
- Emocateresi: il fegato partecipa al metabolismo della bilirubina, un pigmento che deriva dalla degradazione dell'emoglobina presente nei globuli rossi senescenti o derivanti da un'eritropoiesi inefficace.
- Sintesi di proteine: il fegato sintetizza alcune delle proteine più importanti del sangue, ad esempio l'albumina, il fibrinogeno, diverse globuline, la protrombina e i fattori della coagulazione.
- Secrezione endocrina: gli epatociti possono sintetizzare eritropoietina (EPO), un ormone che regola la produzione dei globuli rossi sintetizzato maggiormente dal rene.

SISTEMA PORTALE

La vena porta conduce al fegato il sangue proveniente dagli organi peritoneali ed è formata dall'unione di tre voluminose radici ². La vena mesenterica inferiore

raccoglie il sangue che proviene dalla metà sinistra dell'intestino crasso. La vena lienale prende il sangue refluo da milza, stomaco, duodeno e pancreas. La vena mesenterica superiore ha il sangue proveniente dall'intestino tenue e dalla restante parte dell'intestino crasso. Grazie alla vena porta, al fegato arriva sangue ricco di sostanze nutritive assorbite ma povero di ossigeno, fornitogli però dall'arteria epatica. Il sangue "misto" fluisce nei sinusoidi che intercalati tra le lamine epatiche permettono lo scambio di nutrienti e prodotti metabolici.

CISTIFELLEA

La cistifellea (o colecisti) è un piccolo organo cavo piriforme la cui funzione è accogliere la bile; in condizioni normali può contenere fino a 50-60 cm³ di bile. È situata nella fossa cistica, una fossa che si trova nella faccia viscerale del fegato.

PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola extramurale retroperitoneale situata tra la prima e la seconda vertebra lombare; una parte di esso è in rapporto con la regione sovramesocolica e la restante porzione è in rapporto con la regione sottomesocolica. Il pancreas si rapporta con la parte posteriore dello stomaco, il colon, rene e surrene sinistro.

Anatomicamente il pancreas viene suddiviso in 4 segmenti: la testa, inserita nella concavità della “C” duodenale; l’istmo, un breve restringimento; il corpo, di forma rettangolare che si prolunga verso sinistra; la coda, ristretta rispetto al corpo.

Il pancreas ha due dotti escretori: il dotto pancreatico principale o dotto di Wirsung e il dotto accessorio di Santorini; entrambi sboccano nel duodeno.

Nel pancreas coesistono due tipi diversi di ghiandole: esocrine ed endocrine.

La componente esocrina, preponderante, è costituita da adenomeri tubuloacinosi a secrezione sierosa 4; il suo secreto contiene diversi enzimi come amilasi, lipasi e chimotripsina che costituiscono il succo pancreatico. Tutti gli enzimi sono secreti in forma inattiva fino all’arrivo nel duodeno, dove vengono convertiti nella loro forma attiva in relazione all’acidità dell’ambiente. Il succo pancreatico ha un PH che si aggira intorno all’8 ed è ricco di ioni bicarbonato che neutralizzano l’acidità del chimo proveniente dallo stomaco; il pancreas secerne circa 1 litro al giorno di succo pancreatico.

La componente endocrina è rappresentata dagli isolotti di Langherans, un agglomerato di cellule isolato dal parenchima esocrino tramite una capsula connettivale. Le cellule A contengono glucagone, un ormone ad azione iperglicemizzante che stimola la glicolisi epatica aumentando la glicemia; le cellule B producono insulina, un ormone ad azione ipoglicemizzante che favorisce

l'accumulo di glucosio nel fegato; le cellule D producono somatostatina, un ormone che inibisce la sintesi dell'ormone GH, l'ormone della crescita.

L'irrorazione di questa ghiandola avviene grazie ai rami dell'arteria lienale, epatica e mesenterica superiore mentre le vene reflue affluiscono nella vena porta.

CAPITOLO 2

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Le malattie infiammatorie croniche intestinali, denominate anche MICI, sono delle patologie multifattoriali complesse che si sviluppano in soggetti geneticamente predisposti; sono caratterizzate dalla natura infiammatoria cronica della patologia e dalla ricorrenza dei sintomi. Le MICI comprendono la malattia di Crohn (MC), la colite ulcerosa (CU) e infine la colite indeterminata (CI).

EPIDEMIOLOGIA

I dati sull'incidenza delle MICI provengono prevalentemente da casistiche del Nord America e del Nord Europa 5.

Almeno un quarto di tutti i casi diagnosticati esordisce nel bambino e nell'adolescente; l'incidenza di queste patologie sta aumentando, in particolare nei paesi in via di sviluppo. La malattia di Crohn mostra un incremento e attualmente vengono diagnosticati 4-4,5/100.000 nuovi casi annuali mentre le nuove diagnosi di CU restano stabili a 2,1-2,2/100.000 casi all'anno. Al contrario, in Italia le nuove diagnosi di CU (52%) superano quelle della MC (40%).

Le MICI possono insorgere a qualsiasi età ma è stato osservato un andamento bimodale per quanto concerne l'età della diagnosi: un picco nella seconda-terza

decade di età e l'altro picco nella quinta-sesta decade. Nel bambino circa il 6% di tutte le MICI esordisce prima dei due anni di vita ⁵.

L'età media di presentazione della CU è 7,5 anni mentre è di 9,5 anni per la CI; per la MC è di 12,4 anni.

Non sempre la diagnosi è tempestiva: il ritardo diagnostico è di circa 6 mesi per la CU, di 10 mesi per la MC e di 9 mesi per la CI ⁵. L'intervallo è maggiore se la malattia interessa l'intestino prossimale e se manca la diarrea tra i sintomi di esordio.

La MC ha una prevalenza nel sesso maschile mentre la CU interessa indipendentemente i due sessi.

PATOGENESI

Nonostante l'eziologia non sia del tutto certa, i fattori che contribuiscono all'insorgenza delle MICI possono essere riconducibili a tre cause principali: il substrato genetico e la familiarità, i fattori ambientali e il sistema immunitario e l'infiammazione.

Una storia familiare di MICI rappresenta il singolo fattore di rischio più rilevante ⁵. Un familiare affetto da MICI è presente nel 26-42% dei pazienti e fino al 15% dei pazienti con CU ha un parente di primo grado affetto dalla stessa malattia ⁵.

D'altro canto, questi dati non hanno una forte concordanza e ciò suggerisce l'azione concomitante dei fattori ambientali.

Finora sono noti nove loci genetici di interesse (IBD 1-9). Il gene NOD2/CARD15 (IBD 1, cromosoma 16q) mostra una forte associazione con la MC; si ipotizza che le mutazioni di questo tipo riducano la degradazione dei batteri intestinali con conseguente accumulo di antigeni battericidi che concorrerebbero all'attivazione dei linfociti T; questa mutazione è presente nel 40% dei pazienti che hanno la MC. Alcuni loci genetici avrebbero un ruolo specifico nella CU: IBD2 (cromosoma 12q), IBD3 (cromosoma 6p), IBD5 (cromosoma 5) e IBD9 (cromosoma 3) ⁵. Inoltre, è presente una forte evidenza del sistema HLA (IBD3) per quanto riguarda la suscettibilità alla CU. In particolare, HLA-DRB*0103 è associato alle forme più gravi di CU e MC a interessamento colico. Esiste un'associazione tra il locus IBD3 e lo sviluppo di manifestazioni extraintestinali, quali artrite e uveite.

Verosimilmente, un'altra causa che concorre all'insorgenza delle MICI è rappresentata dall'ambiente. I fattori ambientali possono rompere l'equilibrio tra il sistema immune della mucosa e la flora batterica intestinale in soggetti geneticamente predisposti. I possibili fattori protettivi sono l'allattamento al seno se prolungato dopo i 3 mesi e l'appendicectomia precoce; i possibili fattori di rischio sono l'utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e le infezioni ricorrenti, in particolare quelle da salmonella, shigella e *Campylobacter*.

Inoltre, i dati mostrano una prevalenza maggiore di una specifica specie di *Campylobacter* (*C. concisus*) nei bambini che hanno la MC comparati ai bambini sani ⁶. Altri fattori ambientali associati alle MICI includono l'inquinamento ambientale e lo stress. Studi epidemiologici hanno dimostrato un rischio maggiore di sviluppare una MICI con un aumento nell'apporto di grassi, acidi grassi polinsaturi, acidi grassi omega 6 e carne mentre l'apporto di frutta, verdura e fibre ha mostrato un effetto protettivo ⁷. Non esistono delle evidenze certe sullo stress psicologico per quanto riguarda la riacutizzazione della malattia.

Mentre il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio per la MC, è un fattore protettivo per la CU.

Lo stile di vita occidentale, e in particolare la dieta occidentale, sono collegati all'aumento dell'incidenza delle MICI. È stato dimostrato che una dieta ricca in grassi e proteine animali comparata a una dieta ricca di carboidrati è associata a differenze evidenti del microbiota intestinale.

Oltre ai sistemi di difesa passivi (film mucoso e integrità delle giunzioni serrate dell'epitelio), gli elementi dell'immunità innata possono modulare la risposta ad antigeni luminali batterici inducendo o rafforzando la risposta infiammatoria a livello della mucosa ⁵. Nella MC, i linfociti Th1 producono TNF-alfa (fattore di necrosi tumorale) in risposta all'infiammazione tissutale; i linfociti Th2 intervengono nella CU producendo livelli elevati di IL-5 (interleuchina 5) e IL-

13 (interleuchina 13), due citochine infiammatorie. Dopo essere stato attivato, il processo infiammatorio viene sostenuto da altri mediatori non specifici, come leucotrieni, eicosanoidi, radicali liberi, IL-1 (interleuchin 1) e TNF-alfa. L'attivazione di questi mediatori innesca una risposta a caduta che amplifica ulteriormente l'azione lesiva sulla mucosa e l'ulteriore attivazione del sistema immunitario.

MALATTIA DI CROHN

La malattia di Crohn è un processo infiammatorio cronico transmurale, che interessa l'intero sistema gastrointestinale, dalla bocca all'ano, con una distribuzione caratteristicamente segmentale ⁵. Il 38% dei casi presenta una malattia limitata all'intestino tenue; in un altro 38% dei casi la malattia è localizzata nel colon e nell'intestino tenue. Soltanto il 20% dei casi ha una forma isolata colica e l'interessamento delle alte vie digerenti è molto frequente, infatti rappresenta il 30-80% dei casi. Se la MC ha un esordio precoce (0-2 anni) è molto probabile che anche un familiare ne sia affetto; inoltre, in questi pazienti l'evoluzione della malattia è impegnativa con un'elevata resistenza alle terapie immunosoppressive.

Nella MC, la parete del lume intestinale va incontro ad un marcato assottigliamento come risultato dell'infiammazione cronica; inoltre, il lume

diventa stenotico come conseguenza dei normali processi riparativi delle lesioni con la formazione di tessuto fibroso. Inizialmente le lesioni causate dall'infiammazione hanno l'aspetto di ulcere aftoidi e interessano ileo, colon e mesentere. L'infiammazione transmurale può causare l'adesione delle anse intestinali con la formazione di fistole. La fistola, un canale comunicante, può interessare altre anse intestinali ma anche vescica e vagina; il tratto fistoloso può anche terminare a fondo cieco. Le perforazioni intestinali e la formazione di pseudopolipi infiammatori non sono frequenti. Le lesioni infiammatorie e le ulcerazioni sono caratteristicamente interrotte e punteggiate da area di mucosa sana, determinando il caratteristico aspetto ad acciottolato 5.

Dal punto di vista istologico, c'è una distorsione e un'infiltrazione delle cripte in cui sono alloggiati le ghiandole. Peculiari della MC sono invece la fibrosi e la proliferazione delle cellule situate nella tonaca sottomucosa e l'estensione dell'infiammazione transmurale, che interessa tutte e quattro le tonache della parete intestinale.

All'esordio della MC i sintomi appaiono variegati. Nell'80% dei casi la malattia esordisce con dolore addominale, diarrea, riduzione dell'appetito e perdita di peso 5. Il dolore addominale è il sintomo isolato maggiormente comune; le localizzazioni più frequenti sono nella zona periombelicale, nella fossa iliaca destra e nei quadranti inferiori dell'addome. La diarrea può non essere presente

specialmente nei casi in cui la malattia è limitata all'intestino tenue o può essere ematica se è coinvolto il colon discendente; la mancata presenza della diarrea tra i sintomi presentati caratterizza un ritardo nella diagnosi. Altri segni, che possono essere associati ai sintomi, sono caratterizzati dalla presenza di fistole perianali, ragadi e ascessi perianali ricorrenti. L'arresto della crescita e il ritardo puberale possono precedere la manifestazione della sintomatologia o denominare l'esordio della MC; l'arresto della crescita è presente nel 40% dei pazienti e oltre la metà riporta una perdita di peso. L'elevata concentrazione di citochine proinfiammatorie contribuisce all'anoressia e determina una resistenza all'ormone della crescita ⁵. Inoltre, l'infiammazione del lume intestinale è responsabile della riduzione della superficie di assorbimento con un conseguente malassorbimento dei grassi. Tutto questo si associa a un incremento della spesa energetica basale secondaria all'infiammazione, alla febbre e agli episodi di sepsi ⁵.

CROHN DISEASE ACTIVITY INDEX – CDAI

Questa scala misura il grado di attività della malattia all'esordio della MC e nelle fasi successive di remissione o di riacutizzazione. Formula di calcolo: $CDAI = (P1 \times 2) + (P2 \times 5) + (P3 \times 7) + (P4 \times 20) + (P5 \times 30) + (P6 \times 10) + (P7 \times 6) + P8$. Se il punteggio calcolato è minore o uguale a 150, il paziente è in remissione. Se

il punteggio si trova tra 151 e 129, c'è una lieve attività di malattia; se invece si trova tra 220 e 450, la MC ha un'attività moderata. Infine, se il punteggio è superiore a 450, la MC ha un'attività grave/molto grave.

Parametro	Input e punteggio	Peso
P1. Numero di evacuazioni liquide o molli (valutate nell'arco di una settimana)	campo vuoto (numero intero, massimo due cifre)	2
P2. Dolore addominale quotidiano (valutato nell'arco di una settimana)	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo	5
P3. Benessere del paziente (valutato nell'arco di una settimana)	0 = buono 1 = leggermente inferiore alla norma 2 = scarso 3 = molto scarso 4 = pessimo	7
P4. Presenza di complicanze	No (0 punti) Sì (menu a tendina con possibilità di selezione multipla; ogni complicazione selezionata si conteggia con 1 punto) <ul style="list-style-type: none"> ▪ artralgia o artrite ▪ irite o uveite ▪ eritema nodoso, pioderma gangrenoso o ulcera aftoide ▪ fissurazioni, fistole o ascessi anali ▪ altre fistole ▪ febbre nel corso della settimana precedente 	20
P5. Assunzione di difenossalato o oppiacei come anti-diarroici	No = 0 Sì = 1	30
P6. Massa addominale	0 = nessuna 0,4 = dubbia 1 = presente	10

P7. Ematocrito	<p>a. tasto di selezione Uomo/Donna (per l'uomo il valore standard è 47, per la donna 42) b. inserire valore attuale % (numero intero, massimo due cifre)</p> <p>il calcolatore riporta la differenza (standard-attuale), espressa in numero di punti percentuali</p>	6
P8. Peso corporeo	<p>a. Altezza (cm) – numero intero di 3 cifre Una volta inserita l'altezza, il calcolatore visualizza il peso standard in Kg, sulla base della formula di Keys: Peso standard Uomini = (altezza in m)² x 22,1 Peso standard Donne = (altezza in m)² x 20,8</p> <p>b. Peso attuale (numero intero, massimo tre cifre)</p> <p>Il calcolatore riporta la variazione % vs. il peso standard. Formula di calcolo: = 100 x ((Standard-Attuale)/Standard)</p> <p>In caso di eccessi di variazione negativa, il calcolatore riporta per questo parametro un punteggio massimo di -10 punti</p>	1

IGBD Scores Calcolatori in Gastroenterologia: <https://www.igibdscores.it>

COLITE ULCEROSA E COLITE INDETERMINATA

L'infiammazione della CU si limita classicamente al colon con estensione continua a partire inizialmente dal retto e con interessamento che tende a rimanere confinato alla superficie della mucosa ⁵. Vengono distinte quattro tipologie di CU: proctite ulcerosa quando è coinvolto solo il retto, colite sinistra quando è coinvolto il colon sinistro, CU estesa quando l'infiammazione supera la fessura splenica, pancolite quando è coinvolto tutto il colon.

L'intestino presenta ulcere, friabilità ed eritema della mucosa, perdita dell'architettura vascolare, sanguinamento e pseudopolipi. Nel corso degli anni si

assiste a una estensione prossimale dell'interessamento colico nel 29 – 60% dei pazienti ⁵; nel 4% dei casi il retto è risparmiato dall'infiammazione. Nonostante la CU interessa principalmente retto e colon, alcuni pazienti (15 – 20%) presentano una risalita non specifica dell'infiammazione che arriva all'ileo e viene denominata *backwash ileitis*.

Dal punto di vista istologico, l'infiammazione si limita alla tonaca sottomucosa con distorsione delle cripte in cui alloggiavano le ghiandole, deplezione delle cellule caliciformi mucipare e granulomi.

La definizione di CI è tuttora oggetto di interpretazioni difformi ⁵. Nell'accezione più comune e secondo i Criteri di Porto (2003), la CI è un'infiammazione intestinale cronica limitata soltanto al colon. Inoltre, dopo un'attenta valutazione endoscopica (EGDS e colonscopia), istologica e radiologica, risulta che la CI non risponde ai requisiti classificativi della MC e della CU. Nella classificazione di Montreal (2005), la CI è una malattia infiammatoria intestinale non classificata in pazienti con evidenza di MICI che coinvolge il colon in assenza di una diagnosi istologica definitiva di MC o CU. La persistenza delle incertezze classificative rende difficile capire se la CI rappresenti solo una diagnosi transitoria in attesa di un più evidente viraggio verso una delle due forme note di MICI, o piuttosto una specifica entità patologica dal punto di vista fenotipico e, forse, genotipico ⁵. La diagnosi di CI interviene quando l'endoscopia è priva di elementi caratteristici, il

retto appare risparmiato con lesioni ad andamento segmentario pur in presenza di ulcere, la flogosi è transmurale, la distorsione ghiandolare è minima e intervallata con aree di mucosa normale ⁵. Per diagnosticare la CI è necessario un esame approfondito delle biopsie ottenute in tutto il colon. Nella CI l'interessamento è pancolitico per l'80% dei pazienti ma il retto è risparmiato nella metà dei pazienti. L'esordio della CU e della CI è caratterizzato dalla presenza per più di due settimane di diarrea ematica, dolore addominale e tenesmo ⁵. La perdita di peso, l'anoressia e l'astenia profonda sono meno frequenti. Può esserci dolenzia in fossa iliaca sinistra con segni di anemia o artrite ⁵. L'interessamento prettamente rettale (RCU) è più frequente nell'adulto rispetto al bambino e si accompagna a tenesmo e alla presenza di sangue nelle feci. Se i segni clinici sono importanti con un quadro di infiammazione sistemica, febbre, tachicardia, anemia, ipoalbuminemia e tensione addominale, andrebbe sospettata una dilatazione tossica del colon. È un quadro grave che richiede un trattamento intensivo e una sorveglianza chirurgica. La CU nel bambino è più aggressiva rispetto all'adulto con maggiori ricadute e una risposta minore al trattamento con corticosteroidi; in particolare durante il periodo di riesacerbazione della malattia è importante oggettivare la gravità con l'utilizzo dello score PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index). Nel 50-70% dei casi, grazie all'EGDS è possibile rilevare alterazioni presenti nelle alte vie digerenti.

PARTIAL MAYO SCORE

Il Partial Mayo Score rappresenta la scala maggiormente utilizzata per valutare l'attività della CU e della CI. Il Mayo Score clinico, o parziale, usa 3 componenti non invasive del Mayo Score completo.

Sommando i punteggi, si ottiene il calcolo totale. Se il punteggio complessivo risulta essere minore di 2, la malattia è in remissione. Se il punteggio si trova tra 2 e 4, l'attività della malattia è lieve; se, invece, si trova tra 5 e 7, l'attività è moderata. Infine, se il punteggio è maggiore a 7, la malattia ha un'attività grave.

Parametro	Valutazione clinica (scelta singola)	Punteggio
1. Frequenza di evacuazione (al giorno)	<ul style="list-style-type: none">▪ evacuazioni nella norma▪ 1-2 oltre la norma▪ 3-4 oltre la norma▪ ≥ 5 oltre la norma	<ul style="list-style-type: none">0123
2. Sanguinamento rettale (indicare l'episodio più grave della giornata)	<ul style="list-style-type: none">▪ assente▪ feci striate di sangue in meno della metà dei casi▪ sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi▪ sanguinamento in assenza di feci	<ul style="list-style-type: none">0123
3. Giudizio complessivo del Medico	<ul style="list-style-type: none">▪ normale▪ patologia lieve▪ patologia moderata▪ patologia grave	<ul style="list-style-type: none">0123

IGBD Scores Calcolatori in Gastroenterologia: <https://www.igibdscores.it>

MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI

Le manifestazioni extraintestinali sono maggiormente frequenti nella MC rispetto alla CU; spesso, il loro andamento rispecchia l'attività dell'infiammazione

intestinale ma in alcuni casi sono indipendenti dal grado di attività della malattia e richiedono una terapia specifica. Le manifestazioni extraintestinali possono comparire prima, durante o dopo la comparsa dei sintomi gastrointestinali; nel 25-35% dei casi sono presenti al follow-up.

Artrite e artralgie costituiscono circa il 15% delle manifestazioni extraintestinali e spesso precedono la comparsa di sintomi gastrointestinali ⁵. L'artrite viene suddivisa in due tipologie in base al locus genetico interessato. L'artrite di tipo 1 (o artrite colica) è associata all'HLA-DRB1*0103 e coinvolge le grosse articolazioni quali ginocchia, anche e caviglie; è espressione indicativa del grado di attività della malattia e risponde bene alla terapia. L'artrite di tipo 2 è associata all'HLA-B*44 ed è un tipo simmetrico di artrite: interessa le piccole articolazioni e non è correlata al grado di attività della malattia. Talora l'artrite localizzata alle anche e alle articolazioni sacro-iliache è la prima manifestazione di una spondilite anchilosante giovanile, notoriamente associata alla MC ⁵. La spondilite anchilosante e la sacroileite affliggono l'1 – 4% dei pazienti, generalmente HLA-B27 positivi ⁵.

L'eritema nodoso (8 – 15%) e il pioderma gangrenoso (1 – 2%) sono le manifestazioni cutanee più frequenti e spesso precedono i sintomi gastrointestinali. Il primo è più caratteristico della CU mentre il secondo si riscontra maggiormente della MC. L'eritema nodoso è un'inflammazione del

tessuto sottocutaneo che si manifesta con noduli sottocutanei palpabili e dolenti di colore rosso-violaceo localizzati in sede pretibiale e occasionalmente in altre sedi. L'eritema nodoso è correlato all'attività delle MICI anche se non necessariamente ne riflette la gravità. Il pioderma gangrenoso è rappresentato da una necrosi cronica e progressiva della cute; spesso questa manifestazione ha un'evoluzione indipendente e richiede un trattamento specifico.

Il coinvolgimento oculare con episclerite acuta, uveite o miosite dei muscoli orbitali è meno frequente nel bambino rispetto all'adulto. L'episclerite è un'inflammatione del tessuto episclerale che non minaccia la visione ma si presenta con lacrimazione, iperemia del bulbo oculare e irritazione; può essere asintomatica. L'uveite è un'inflammatione che può coinvolgere l'iride, la retina o il corpo vitreo e si manifesta con dolore, cefalea e fotofobia.

Un aumento delle transaminasi è abbastanza comune nella CU a causa dei farmaci e delle infezioni virali ricorrenti; se l'aumento persiste può suggerire una colangite sclerosante primitiva o un'epatite cronica autoimmune. La colangite sclerosante primitiva causa inflammatione, fibrosi e stenosi dei dotti biliari. L'esordio della malattia epatobiliare può precedere la comparsa di sintomi intestinali in circa il 50% dei casi ⁵. Nei pazienti con colangite sclerosante e CU il rischio di cancro del colon e di colangiocarcinoma è aumentato ⁵.

COMPLICANZE INTESTINALI

La stenosi del lume intestinale è una complicanza abbastanza frequente a cui vanno incontro i pazienti che hanno la MC a causa dei naturali processi di riparazione delle lesioni infiammatorie; questi processi di guarigione hanno un'evoluzione fibrotica-cicatrizziale.

La formazione di fistole e ascessi perianali colpisce un terzo dei pazienti con la MC; il numero di pazienti aumenta se si aggiungono ragadi e fissurazioni. Queste condizioni contribuiscono alla morbilità delle MICI e ne peggiorano la prognosi. L'obiettivo principale è la preservazione della funzione dello sfintere anale e il drenaggio della fistola con l'aiuto di antibiotici. Nelle fistole che sono state attive per molti anni, il carcinoma fistoloso è raro, ma è una delle complicanze più serie

8.

La perforazione intestinale e l'emorragia possono verificarsi a ogni età nel decorso della malattia. Un sanguinamento gastrointestinale acuto accade raramente nei pazienti con MC 8.

Il megacolon tossico, complicanza grave, si manifesta con dilatazione del colon (> 55 mm nell'adulto e nel bambino > 11 anni; > 40 mm nel bambino più piccolo), febbre, tachicardia e distensione addominale 5. Il rischio di sviluppare il megacolon tossico è aumentato con l'utilizzo di farmaci che riducono la motilità intestinale, anticolinergici, antidiarroici, antidepressivi e la sospensione rapida di

corticosteroidi e mesalazina (5-ASA); questa complicanza non è frequente in età pediatrica. La valutazione della gravità del megacolon tossico si basa sul numero di scariche, la presenza di febbre e tachicardia, ematocrito, albuminemia e PCR; inoltre va ricercata la tossina del *Clostridium difficile*. Il trattamento di questa condizione si basa sul mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico e sulla terapia steroidea ad alte dosi; tuttavia è necessaria sempre la valutazione chirurgica. Potrebbe essere mantenuta la nutrizione enterale perché comporta meno rischi rispetto a quella parenterale. Il monitoraggio deve essere costante nel corso della giornata con periodici (ogni 8-12 ore) Rx dell'addome per valutare la dilatazione colica ed escludere la perforazione. La colectomia d'urgenza è la soluzione estrema per i pazienti che non hanno miglioramenti nell'arco di 48 ore o che vanno incontro a perforazione o emorragia a causa di questa condizione clinica.

Il rischio di neoplasia del colon nei pazienti affetti da CU è aumentato rispetto alla popolazione generale con un'incidenza cumulativa dell'8% a vent'anni dalla diagnosi e del 18% a trent'anni dalla diagnosi e per questo motivo sono presenti dei programmi specifici di screening e follow-up. Oltre alla durata della malattia, altri fattori di rischio sono l'estensione (rischio più elevato nella pancolite), la colangite sclerosante primitiva, la familiarità per il cancro del colon, il coinvolgimento dell'ileo, il grado di infiammazione cronica e gli pseudopolipi

infiammatori ⁵. Inoltre la terapia immunosoppressiva e l'utilizzo dei farmaci biologici a lungo termine determinano un incremento del rischio. La sorveglianza endoscopica dovrebbe iniziare dopo 8-10 anni dalla diagnosi con colonscopie ripetute ogni 1 – 2 anni in assenza di displasia o neoplasia; lo stesso schema andrebbe seguito anche nelle MICI con esordio pediatrico. Al fine di identificare una displasia, è necessario avere strumenti che permettono di visualizzare immagini di alta qualità.

La cromoendoscopia è una tecnica diagnostica che usa un colorante specifico per identificare delle anomalie nella mucosa intestinale. Grazie a questi coloranti, le displasie hanno una maggiore probabilità di essere visualizzate rispetto all'endoscopia tradizionale. Solitamente, la cromoendoscopia viene eseguita con il blu di metilene 0,1% o con l'indigo carminio 0,03% – 0,5% ⁹. È preferibile usare un endoscopio a luce bianca; dopo aver effettuato una colonscopia completa fino al ceco, si inseriscono attraverso il canale operativo dell'endoscopio questi coloranti e si valuta attentamente la mucosa esaminando ogni segmento prima di riapplicare il colorante nel segmento successivo, per evidenziare eventuali aree di differente colorazione ed aspetto (è così possibile mettere in evidenza aree displastiche non visibili con la tecnica standard). Questa tecnica ha dei limiti: il personale che esegue la cromoendoscopia deve essere adeguatamente formato, la preparazione intestinale del paziente deve essere ottima altrimenti non è possibile

esaminare attentamente la mucosa, il paziente deve essere in remissione di malattia ed infine è un esame che ha bisogno di molto tempo e ha quindi un elevato costo. Un'alternativa alla cromoendoscopia è rappresentata dalla colonscopia con il prelievo di biopsie seriate, ovvero 4 prelievi ogni 10 centimetri. Anche questo esame presenta degli svantaggi: la preparazione intestinale del paziente deve essere ottima, il tempo dedicato all'esame deve essere adeguato perché il prelievo delle biopsie richiede tempo e i prelievi ottenuti devono essere ben localizzati prima di essere inviati in laboratorio. Dovrebbero essere usati contenitori diversi per ogni quadrante e inoltre, le irregolarità della mucosa andrebbero esaminate separatamente. È stato suggerito di eseguire la cromoendoscopia in associazione a delle biopsie random per coloro che hanno diversi fattori di rischio.

C'è anche un'altra tecnica per l'identificazione precoce delle lesioni ed è l'imaging a banda stretta (NBI – narrow band imaging), che si avvale di un filtro presente sull'endoscopio e che permette di ottenere un'immagine più definita della mucosa e dei vasi sanguigni. Le linee guida però non raccomandano l'utilizzo di questa tecnica in alternativa all'endoscopia per lo screening di questi pazienti.

L'atteggiamento nei confronti della displasia di alto grado e, a maggior ragione delle lesioni cancerose, sarà aggressivo, prevedendo anche la colectomia totale;

le displasie di basso grado potranno giovare, in casi selezionati, di un trattamento di escissione endoscopica e di un'intensificazione della sorveglianza.

L'endoscopia viene eseguita per monitorare la situazione anche dopo un intervento chirurgico, non prima di 6 mesi o 1 anno.

COMPLICANZE EXTRAINTESTINALI

Alle MICI è spesso associato un difetto di mineralizzazione dell'osso con rischio di osteopenia/osteoporosi ⁵. I fattori che contribuiscono a questa condizione sono: la persistenza dello stato infiammatorio, il ridotto assorbimento intestinale di vitamina D e l'uso protratto di corticosteroidi. La densitometria ossea per monitorare lo stato della mineralizzazione ossea e il trattamento con calcio e vitamina D riescono a risolvere questa condizione e limitare ulteriori complicanze a lungo termine.

A causa dei microsanguiamenti intestinali, è possibile sviluppare un'anemia sideropenica, la complicanza più frequente. Il deficit di ferro è correlato alla perdita ematica intestinale spesso occulta, ma anche da una scarsa assunzione e da malassorbimento. Il malassorbimento di vitamina B₁₂ e acido folico è presente soprattutto nei pazienti che vanno incontro a una resezione a livello dell'ileo terminale. Spesso l'anemia sembra asintomatica e in molti casi viene ignorata ma causa astenia, dispnea, una ridotta tolleranza all'esercizio fisico e una riduzione

delle funzioni cognitive come la memoria. È quindi necessario monitorare periodicamente la conta ematica e l'assetto marziale. Il deficit di ferro viene compensato somministrando ferro per via orale; la carenza di acido folico e vitamina B₁₂ vengono compensate tramite somministrazione orale o intramuscolare.

C'è un rischio aumentato di contrarre infezioni, sia a causa della patologia di base sia per la malnutrizione, la terapia chirurgica o la terapia con immunosoppressori. È ampiamente raccomandata l'esecuzione di vaccini inattivati, in particolare quello influenzale, per lo pneumococco e l'HPV.

I pazienti che hanno una MICI sono maggiormente a rischio di sviluppare calcoli di colesterolo a livello della colecisti a causa del malassorbimento di sali biliari. La colecistectomia viene presa in considerazione quando il paziente è sintomatico. Inoltre, c'è il rischio di sviluppare calcoli urinari; questa condizione viene risolta da interventi urologici.

Sono descritti in alcuni pazienti stati di ipercoagulabilità con trombocitosi, iperfibrinogenemia, incremento dei fattori V e VII della coagulazione e riduzione dell'antitrombina III⁵. Questi problemi possono causare la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e ictus.

Sono molto comuni disturbi dell'umore e stress, in particolare durante la fase attiva della malattia.

DIAGNOSI

Per fare una diagnosi corretta di MICI occorre conoscere la storia clinica della persona, procedere all'esame obiettivo e avvalersi di esami clinici e strumentali. Occorre anzitutto escludere processi infettivi e, se di MICI si tratta, distinguere a quale delle tre forme – CU, CI o MC – ci si trova di fronte 5.

È necessario indagare la storia clinica, focalizzandosi sulla durata, la localizzazione e la qualità dei sintomi, la frequenza e la consistenza dell'alvo, la presenza di sangue nelle feci, di urgenza all'evacuazione, tenesmo e risveglio notturno 5. È bene valutare anche l'anamnesi familiare. Inoltre vanno ricercati anche i segni sistemici ed extraintestinali: febbre, perdita di peso, astenia, aftosi del cavo orale, lesioni cutanee, sintomi oculari e artralgie.

L'esame obiettivo inizia con la registrazione dei dati antropometrici e dello stadio puberale 5; va effettuata anche una valutazione nutrizionale che indaga peso, altezza e velocità di crescita. Questi parametri sono particolarmente importanti per i pazienti pediatrici, in quanto le MICI possono influenzare negativamente la crescita e lo sviluppo puberale. L'età del bambino è rilevante: nel bambino piccolo occorre considerare l'enterite necrotizzante, l'enterocolite da Hirschsprung e la colite allergica 5. Nel bambino più grande e nell'adolescente sono più frequenti le enterocoliti infettive da *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas*, alcuni ceppi di *E. coli*, *Giardia lamblia* ed

Entamoeba histolytica e, comunque, una coprocoltura positiva non deve far escludere la concomitante presenza di MICI 5.

All'esame obiettivo dell'addome è possibile rilevare dolorabilità o la presenza di masse; non necessariamente una risposta negativa all'esame obiettivo esclude la presenza di MICI. Va esaminato il cavo orale per l'eventuale presenza di afte 5; l'ispezione e l'esplorazione rettale viene effettuata per evidenziare la presenza di fistole, fessurazioni, ragadi, sangue o dolore.

Le indagini di laboratorio comprendono emocromo con formula, marcatori di flogosi (VES e PCR), indici di funzionalità epatica (GOT e GPT), indici di funzionalità renale (azotemia e creatinina), indici di funzionalità pancreatiche (amilasi e lipasi), assetto marziale, albuminemia, proteinemia, concentrazione della vitamina D, immunoglobuline, dosaggio di micronutrienti (come lo zinco); inoltre va ricercata la presenza di sangue occulto fecale, parassiti fecali, calprotectina fecale e va effettuata la coprocoltura per *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* enteropatogeno e sierologia per *Yersinia* e *Entamoeba*. Bisogna inoltre escludere un'infezione tubercolare o da *Schistosoma*.

Frequenti reperti riscontrabili agli esami di laboratorio sono la leucocitosi neutrofila, l'anemia microcitica (circa nel 70% dei pazienti) da carenza marziale e/o da perdita cronica e la trombocitosi. Gli indici di flogosi possono essere elevati

nella fase di attività della malattia ma sono poco sensibili e poco specifici e la loro normalità non esclude l'inflammation; sono presenti anche in forme infettive virali o batteriche. Nel 60% dei bambini con CU e nel 100% di bambini con MC la PCR è elevata; per quanto riguarda la VES, c'è un incremento del 23% nella CU e dell'85% nella MC. La presenza di *Clostridium difficile* è stata segnalata nel 15-25% dei bambini con MICI e la ricerca della tossina va effettuata in tutti i casi indipendentemente dal precedente utilizzo di antibiotici ⁵. La calprotectina è una sostanza che viene riversata nel lume intestinale a seguito di un'inflammation e poi escreta tramite le feci, permettendo così di identificare l'inflammation. Ci sono evidenze in aumento in merito all'efficacia della calprotectina fecale nel monitoraggio delle MICI, nell'attività della malattia, nella risposta alla terapia e, in aggiunta, nel prevedere una ricaduta ¹⁰. La calprotectina è in grado di cogliere l'inflammation della mucosa non ancora evidente con i segni clinici e resta utile durante il follow-up. Per quanto riguarda la calprotectina sierica, non ha un ruolo nella gestione delle MICI; è stato suggerito che la calprotectina sierica potrebbe essere rappresentativa di un'inflammation sistemica piuttosto che intestinale ¹⁰. L'utilizzo dei marcatori sierologici è utile per supportare il sospetto di una MICI, orientando la diagnosi tra MC e CU, attraverso la valutazione combinata degli anticorpi perinucleari anti-citoplasma dei neutrofili (p-ANCA) e degli anticorpi per il *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) ⁵. Questi due marcatori sono in grado di

orientare la diagnosi ma non sono sufficienti a discriminare tra MC e CU. Gli anticorpi perinucleari anti-citoplasma dei neutrofili (p-ANCA) sono presenti nel 60 – 80% dei soggetti con CU e nel 10 – 27% dei soggetti con MC; diversamente, gli ASCA trovano un riscontro positivo nel 50 – 80% dei soggetti con MC e solamente nel 2 – 10% dei soggetti con CU. Nei pazienti con MC la positività degli ASCA sembra correlarsi alla gravità della malattia a localizzazione prevalentemente ileale e con maggiore rischio di forme fistolizzanti e stenosanti.

5. Questi due anticorpi non sono invece utili nella CI perché il 50% dei pazienti con CI è negativo sia per p-ANCA che per ASCA non solo alla diagnosi, ma anche a distanza di anni. La situazione è diversa per la metà dei pazienti il cui riscontro è positivo: per coloro che hanno la positività verso p-ANCA, nel 63% dei casi, la CI evolverà verso la CU; se la positività riguarda l'ASCA, nell'80% dei casi, la CI evolverà verso la MC. La positività verso queste due tipologie di anticorpi può precedere anche di diversi anni l'esordio di una MICI. L'uso combinato di calprotectina fecale, p-ANCA/ASCA e valutazione ecografica dell'ultima ansa ileale consente di predire o escludere la possibilità di una MICI con un'attendibilità superiore al 99%.

Per la diagnosi delle MICI è raccomandata una diagnostica completa con endoscopia delle alte e delle basse vie digerenti e l'utilizzo di più tecniche di imaging quali ecografia, enteroclistma, tomografia computerizzata (TC) e

risonanza magnetica (RM). La diagnostica strumentale è più semplice nella CU rispetto alla MC in quanto il tratto interessato, il colon, è completamente esplorabile tramite l'endoscopia e le lesioni istologiche riguardano solo la tonaca mucosa e quella sottomucosa e sono tipizzabili con le biopsie effettuate durante la colonscopia. Per quanto riguarda la CU, quindi, le tecniche radiologiche servono per approfondire alcuni aspetti o vengono utilizzate in alternativa alla colonscopia quando questa è controindicata, come nelle fasi acute della malattia. La colonscopia è l'esame fondamentale per la diagnosi differenziale tra MC e CU, per la localizzazione e la definizione di estensione del processo infiammatorio 5. È raccomandato eseguire la colonscopia completa fino alla visualizzazione dell'ileo terminale con l'esecuzione di biopsie multiple. Sono state create numerose scale per la classificazione endoscopica con lo scopo di standardizzare la valutazione endoscopica. Il Mayo Score valuta l'attività nella CU mentre il Simple Endoscopic Score (SED-CD) si usa per indagare la MC.

L'EGDS (esofagogastroduodenoscopia) può essere utile è anche in assenza di sintomi gastrointestinali alti e l'istologia può confermare una diagnosi che altrimenti verrebbe persa nell'11 – 29% dei casi. Le anomalie endoscopiche di stomaco e duodeno sono abbastanza frequenti nella MC (25 – 75%) e nella CI (40%) ed è necessario che una nuova diagnosi abbia una valutazione completa delle alte e basse vie digestive.

Per quanto concerne la MC, se non ci sono evidenze di tratti substenotici intestinali, l'esame con videocapsula permette di identificare delle lesioni non esplorabili con l'endoscopia. Nei pazienti con MC, sospetta o diagnosticata, la videocapsula aiuta a definire l'estensione e la gravità dell'infiammazione, a valutare la comparsa di recidive post-chirurgiche e a osservare il miglioramento delle lesioni dopo aver effettuato la terapia medica. Questo esame ha tuttavia dei limiti: il costo dell'esame è alto, finora nel bambino l'esperienza è limitata e infine non è possibile eseguire biopsie, che sarebbero di grande utilità. Inoltre è presente il rischio di ritenzione della capsula, che nei pazienti con MC arriva fino al 5%.

L'enteroclistma, uno studio radiologico con mezzo di contrasto, è una metodica poco sensibile per individuare le lesioni precoci della mucosa, non permette di studiare l'estensione transmurale della MC e la persona viene esposta a una dose radiante significativa se l'esame deve essere ripetuto nel tempo. Nella CU, il clisma opaco è di poca utilità mentre viene usato come sostegno per la diagnosi di CI.

L'ecografia è un esame operatore-dipendente che, se ben eseguita, nella MC, ha un'ottima sensibilità nell'individuare un ispessimento della parete intestinale, in particolar modo dell'ultima ansa ileale; inoltre l'ecografia riesce a individuare le eventuali complicanze addominali come stenosi, fistole e ascessi. Nel bambino si può considerare un esame di screening che, combinato alla valutazione della

calprotectina fecale, degli p-ANCA/ASCA, consente di predire o escludere la possibilità di una MICI con un'attendibilità molto elevata 5.

Recentemente è stata introdotta una nuova metodica ecografica con mezzo di contrasto, altrimenti definita SICUS (small intestine contrast enhanced ultrasound -ecografia delle anse intestinali con mezzo di contrasto); la SICUS, rispetto all'ecografia tradizionale, ha una maggiore sensibilità e specificità nell'individuazione della sede e dell'estensione della malattia.

La TC è utile per individuare la localizzazione intestinale ed extraintestinale della MC; inoltre serve a valutare le complicanze ascessuali e le masse infiammatorie addominali. Per quanto riguarda la CU, questa metodica viene usata in alternativa alla colonscopia quando questa è controindicata, ad esempio durante le riacutizzazioni.

La RM è, in pediatria, l'esame di scelta per l'assenza di radiazioni e l'ampiezza del campo di studio, che comprende l'ileo, il colon-retto, e i tessuti pelvico-perianali 5. Nella fase acuta della malattia, la RM ha una sensibilità del 90% ed è anche molto specifica nell'individuare i tessuti infiammati; inoltre grazie a questa metodica è possibile definire l'attività della malattia in base al grado di ispessimento parietale. La RM viene utilizzata per studiare le stenosi e le fistole perineali, enterocutanee, enterovesicali, enterovaginali ed enteromesenteriche.

La RM ha una sensibilità e una specificità che si aggira attorno al 90-100% nella localizzazione degli ascessi intra-addominali.

L'enteroTC e l'enteroRM si usano per stadiare l'estensione della malattia all'intestino tenue.

GESTIONE DEL REGIME TERAPEUTICO

Gli obiettivi del trattamento delle MICI includono la risoluzione dei sintomi, l'induzione e il mantenimento della remissione clinica e mucosale, la prevenzione delle riacutizzazioni, il mantenimento di un regolare ritmo di crescita, un miglioramento nella qualità della vita e la sorveglianza delle possibili complicanze. Si cerca di ottenere la remissione "steroid-free" della malattia, ovvero senza l'utilizzo di corticosteroidi, evitando in questo modo cortico-dipendenza e cortico-resistenza. Le scelte terapeutiche sono guidate dall'estensione, dal fenotipo della malattia e dalla gravità. La terapia va rivalutata ed eventualmente modificata in base alla risposta clinica del paziente.

Il trattamento della CU non differisce da quello della CI 5.

TERAPIA NUTRIZIONALE

La nutrizione enterale esclusiva (EEN – exclusive enteral nutrition) è il trattamento di prima scelta per indurre la remissione in bambini e adolescenti con

MC 5. L'efficacia della nutrizione enterale esclusiva è paragonabile a quella ottenuta con l'utilizzo di corticosteroidi ma senza gli effetti collaterali di un uso prolungato; inoltre questa terapia migliora lo stato nutrizionale e il metabolismo osseo. Nella MC induce la remissione in più del 90% dei bambini con malattia a localizzazione ileale, nell'80% dei pazienti con localizzazione ileocolica e nel 50% dei pazienti con localizzazione colica. Il meccanismo esatto attraverso il quale la nutrizione enterale esclusiva esercita il suo effetto è sconosciuto 7. I meccanismi ipotizzati includono un'esposizione limitata agli antigeni, la presenza costante degli stessi antigeni, il miglioramento dello stato nutrizionale e l'esclusione dei componenti dannosi.

Sebbene numerosi studi abbiano mostrato benefici per quanto riguarda la nutrizione enterale esclusiva negli adulti, molti più studi recenti hanno dimostrato che la nutrizione enterale esclusiva è generalmente più efficace nei bambini rispetto agli adulti 6. Non è del tutto chiaro se la differenza percepita nell'efficacia della nutrizione enterale esclusiva tra bambini e adulti è collegata alla compliance del paziente alla terapia, alla maggiore durata della malattia o all'esposizione precedente a farmaci immunosoppressori 7.

La remissione ottenuta da questa terapia è clinica e mucosale; ha un ruolo adiuvante anche nel mantenimento della remissione. Il trattamento ha una durata di circa 6 – 8 settimane di dieta esclusiva con miscele nutrizionali polimeriche.

Questo periodo viene seguito da circa 3 settimane di dieta mista con la nutrizione enterale che copre il 40% del fabbisogno calorico giornaliero e la restante parte da un'alimentazione progressivamente libera fino alla sospensione della nutrizione enterale e il ripristino di una dieta libera; questo approccio è associato al mantenimento della remissione e alla riduzione delle riacutizzazioni ⁶. La sindrome da rialimentazione (refeeding syndrome) è caratterizzata da squilibri elettrolitici che fanno seguito alla ripresa della dieta libera ed è una complicanza piuttosto infrequente.

Altri studi hanno dimostrato delle alterazioni conseguenti alla nutrizione enterale esclusiva in termini di riduzione nella diversità della flora batterica, in particolar modo per quanto riguarda il butirrato (o botanoato), la base coniugata dell'acido butirrico. Questi cambiamenti della flora batterica intestinale sono stati osservati ed è emerso che sono cambiamenti rapidi che avvengono nel giro di una settimana e hanno delle significative variazioni individuali. In conclusione, non è ancora chiaro se le modificazioni del microbiota intestinale osservate dopo la nutrizione enterale esclusiva sono semplicemente una conseguenza diretta dell'apporto dietetico o se i cambiamenti del microbiota hanno un effetto diretto e modulano gli eventi infiammatori della mucosa ⁶.

Alcune ricerche recenti hanno mostrato l'impatto della dieta sulle MICI in quanto il cibo introdotto ha un ruolo nella patogenesi della malattia e nella riacutizzazione

dell'infiammazione. Per quanto riguarda la terapia a lungo termine, le diete rappresentano un'alternativa utile sia per la MC che per la CU. Queste diete prevedono l'esclusione di alcuni alimenti; alcune di esse sono riportate di seguito. La dieta specifica dei carboidrati (SCD – specific carbohydrate diet) rimuove tutti i cereali, dolcificanti (tranne il miele), cibo industriale e latticini tranne i formaggi a pasta dura e lo yogurt fermentato per più di 24 ore ⁷. Grazie a questa dieta sono stati riportati miglioramenti sul piano clinico e mucosale sia in pazienti pediatriche che in pazienti adulti; inoltre questa dieta ha dimostrato un notevole miglioramento dei sintomi.

La dieta esclusiva della MC (CDED – Crohn's disease exclusion diet) è basata sull'ipotesi che la dieta occidentale promuova l'infiammazione e distrugga la barriera della mucosa. Questa dieta esclude il glutine, i latticini, merci confezionate senza glutine, grassi animali, emulsionanti e tutti i cibi in scatola e di lavorazione industriale. La dieta esclusiva della MC ha mostrato l'induzione della remissione clinica in una MC da lieve a moderata.

La dieta antinfiammatoria delle MICI (IBD-AID – inflammatory bowel disease anti-inflammatory diet) prevede un apporto limitato di carboidrati, ad esempio zuccheri raffinati e cereali contenenti glutine, ma contempla anche l'ingestione di probiotici. Questa dieta ha mostrato un miglioramento per quanto riguarda la sintomatologia.

Come i farmaci, la terapia dietetica non è efficace per tutti i pazienti e una terapia dietetica futura personalizzata è un'opportunità da prendere in considerazione ⁷. Spesso, i cambi nella dieta sono guidati dalla ricerca individuale del paziente e la maggior parte di loro non è controllata dal team per quanto riguarda l'implicazione della dieta come parte integrante della terapia delle MICI ⁷. Oltre a ciò, le diete che escludono degli alimenti sono difficili da seguire e il supporto della famiglia è di grande importanza. I pazienti che seguono queste diete corrono il rischio di andare incontro a deficit nutritivi, per questo è molto importante monitorare periodicamente lo stato nutrizionale. Infine, il carico associato alle restrizioni dietetiche, al costo e al tempo impiegato nella preparazione dei pasti non la rende un'opzione invitante agli occhi di molti pazienti.

TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica nelle MICI si avvale di corticosteroidi, amminosalicilati, immunomodulatori, farmaci biologici e antibiotici.

La leucocitaferesi, ovvero la rimozione dal sangue dei leucociti attivati, è stata dimostrata maggiormente efficace nella CU ma trova indicazione anche nella MC refrattaria ad altre terapie.

Non ci sono evidenze sull'utilizzo di probiotici e dell'olio di pesce, anche se sembrano avere una qualche efficacia nel mantenimento della remissione ⁵. Non

ci sono evidenze neanche per quanto riguarda la fitoterapia o l'impiego delle larve di *Trichuris suis*. Gli antinfiammatori non steroidei vanno usati con cautela per il rischio di riacutizzazione della malattia ⁵.

I corticosteroidi rappresentano i farmaci tradizionalmente utilizzati nell'induzione della remissione nelle forme acute moderate-gravi di MC all'esordio ⁵. I corticosteroidi non sono efficaci nel mantenimento della remissione e non sono in grado di determinare la guarigione mucosale. L'utilizzo protratto di corticosteroidi ha inoltre noti effetti collaterali sull'organismo (che riguardano la crescita e le ossa); inoltre può determinare cortico-dipendenza e cortico-resistenza. La cortico-resistenza è una mancata risposta verso un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi entro 10 giorni dall'inizio della terapia endovena o 30 giorni dall'inizio della terapia orale. La cortico-dipendenza riguarda i pazienti che richiedono cicli ripetuti di corticosteroidi per indurre la remissione con una rapida ripresa dei sintomi dopo la riduzione della dose o la sospensione della terapia. Per questi motivi le strategie terapeutiche attuali tendono a minimizzare il più possibile l'uso di questi farmaci. Il prednisone (1 – 2 mg/kg/die fino a una dose massima di 40 – 60 mg/die) viene utilizzato nell'induzione della remissione nelle forme moderate-gravi di MC; il trattamento a dose piena va proseguito per 2 – 4 settimane fino a raggiungere la remissione clinica con riduzione progressiva del dosaggio da 4 a 8 settimane. La budesonide (9mg/die) ha effetti collaterali minori e viene usata per

trattare le forme moderate di MC ileale e nei pazienti che hanno sviluppato precedenti effetti collaterali importanti con l'uso di steroidi tradizionali. L'uso di questo farmaco con un dosaggio di 6 mg al giorno per 6 mesi si è dimostrata efficace anche nel mantenimento della remissione, diversamente dal prednisone. Per quanto riguarda la CU, i corticosteroidi sono indicati nelle forme più impegnative non responsive al trattamento con mesalazina. Anche in questo caso, i corticosteroidi non hanno un ruolo nel mantenimento della remissione. Il prednisone induce la remissione nelle forme medio gravi di CU e CI e nell'80% dei bambini trattati; questa terapia va continuata a dosaggio pieno per 2 – 4 settimane e successivamente scalata di 5mg/kg/die alla settimana appena è stata raggiunta la remissione per un massimo di 12 – 14 settimane complessive di terapia. Nelle riacutizzazioni gravi di CU è consigliato usare metilprednisone (1 – 1,5mg/kg/die fino a un massimo di 60mg) endovena con una risposta favorevole del 70% dei pazienti che non avevano avuto risposta dall'uso orale di corticosteroidi. L'uso topico della budesonide può essere tentato nei casi di malattia distale non responsiva alla mesalazina; il suo uso per os non è invece indicato nella CU ⁵.

Gli amminosalicilati, sulfasalazina e mesalazina (5-ASA), vengono usati nell'induzione della remissione nella MC moderata (ileocolica o colica). Questa classe di farmaci non induce la guarigione della mucosa e non è indicata per il

mantenimento della remissione nella MC. La sulfasalazina causa effetti collaterali dose-dipendenti come cefalea, nausea, epigastralgia e diarrea nel 40% dei pazienti mentre la mesalazina è meglio tollerata anche se raramente può risultare nefrotossica ed epato-tossica. Per quanto riguarda la CU lieve-moderata, gli amminosalicilati sono i farmaci maggiormente utilizzati sia per l'induzione che per il mantenimento della remissione. Sulfasalazina e mesalazina hanno una lieve efficacia per le forme acute gravi di CU. In presenza di malattia distale, la mesalazina topica (supposte, clismi, schiume) in combinazione con il 5-ASA per via orale è superiore al trattamento corticosteroidico tipico ⁵. Si può prendere in considerazione la sospensione di questi farmaci nei casi di CU lievi dopo almeno 2 anni di remissione.

Medialmente a due anni dalla diagnosi, circa il 75% dei pazienti con MC viene trattato con immunomodulatori, farmaci in grado di indurre la remissione clinica e contemporaneamente la guarigione delle lesioni endoscopiche ⁵. A questa classe di farmaci appartengono l'azatioprina (AZA) e la 6-mercaptopurina (6-MP), il metotrexate, la ciclosporina e la talidomide. Sono utilizzati per mantenere la remissione soprattutto nei pazienti che richiedono frequente uso di corticosteroidi ⁵.

L'azatioprina (AZA) e la 6-mercaptopurina (6-MP) interferiscono con la sintesi del DNA e dell'RNA riuscendo a inibire la produzione di linfociti T e B. Gli effetti

collaterali comprendono mielotossicità con leucopenia e trombocitopenia, infezioni, epatotossicità, pancreatite e reazioni di ipersensibilità ⁵. L’AZA non ha un ruolo nella terapia delle fasi acute dal momento che impiega da 12 a 18 settimane per diventare efficace quindi deve essere necessariamente associata ad altri farmaci “ponte”, ad esempio ai corticosteroidi o alla terapia nutrizionale; questo regime terapeutico è indicato già all’esordio della MC moderata-grave. Un’altra indicazione dell’AZA risulta essere nel mantenimento della remissione nei pazienti con cortico-dipendenza o con più di due ricadute annuali. Per quanto riguarda la CU, AZA e 6-MP, vengono utilizzati nei pazienti non responsivi alla terapia steroidea dopo 6 mesi di trattamento, nei pazienti che hanno sviluppato cortico-dipendenza e nei pazienti che hanno due o più riacutizzazioni annuali. Nel bambino con CU, questi farmaci inducono la remissione e il mantenimento nel 60-75% dei casi permettendo così la riduzione della terapia steroidea dopo circa 3 mesi. La durata del trattamento non è definita, ma si pensa debba superare il periodo puberale ⁵. Durante il trattamento con AZA (1 – 1,5mg/kg/die fino a un massimo di 3mg/kg/die) è necessario un monitoraggio settimanale di emocromo, transaminasi e amilasi e in base ai risultati è possibile aumentare l’intervallo di tempo; una riduzione significativa di piastrine e leucociti e un aumento di transaminasi e /o amilasi sono condizioni che indicano la sospensione della terapia o la riduzione del dosaggio. In assenza di queste caratteristiche, la sospensione

della terapia può essere presa in considerazione dopo almeno quattro anni di mantenimento della remissione; in caso contrario c'è un elevato rischio di riaccensione della malattia. Il rischio di neoplasie, in particolare linfomi, sembra aumentato rispetto alla popolazione generale, ma è complessivamente assai remoto ⁵.

Il metothexate (MTX) è un immunomodulatore antagonista dell'acido folico. Ha un'applicazione limitata nella MC e può essere utilizzato quando la remissione non viene raggiunta con l'AZA o nei pazienti che hanno avuto gravi effetti collaterali in terapia con AZA. Solitamente, viene effettuata un'iniezione sottocutanea settimanale. Non ci sono dati convincenti sull'utilità del MTX nella CU del bambino ⁵.

La ciclosporina è un immunosoppressore e ha un utilizzo particolarmente limitato nella MC: a dosaggi elevati è nefrotossico ma può essere indicato nell'induzione della remissione di MC fistolizzanti refrattarie. Per quanto riguarda la CU, la ciclosporina si è dimostrata efficace nelle fasi acute della malattia nell'80% dei bambini.

La talidomide è un farmaco dotato di attività antinfiammatoria che si esplica attraverso l'inibizione di citochine, in particolare il TNF-alfa, e un'attività antiangiogenesi ⁵. Nell'ambito della MC è efficace nell'induzione della remissione clinica, evitando quindi i corticosteroidi, e nella fase di mantenimento

soprattutto per quanto concerne i pazienti resistenti alle terapie immunosoppressive convenzionali o con malattia perianale o fistolizzante. L'esperienza sulla talidomide nella CU del bambino è molto ridotta e l'utilizzo del farmaco è sottoposto a rigide regole di controllo e sorveglianza ⁵.

L'impiego dei farmaci biologici nel trattamento delle MICI è ampiamente documentato. In età pediatrica l'esperienza è più recente, ma esistono buone prove sia di efficacia che di sicurezza ⁵. L'infliximab (IFX) è un anticorpo monoclonale chimerico (umano-murino) diretto contro il TNF-alfa ⁵; si è dimostrato efficace sia nell'induzione sia nel mantenimento della remissione nella MC moderata-grave cortico-resistente o cortico-dipendente refrattaria alle terapie convenzionali in particolare in coloro che hanno una diagnosi di MC inferiore a 2 anni. Inoltre l'IFX induce una guarigione mucosale nel 30 – 70% dei pazienti. Nell'adulto, l'IFX ha guadagnato un ruolo di provata efficacia nel trattamento della CU moderata-grave resistente ai più comuni approcci terapeutici ⁵; già dopo 8 settimane dall'inizio della terapia, la risposta è positiva in due terzi dei pazienti e dopo un anno di trattamento la metà dei pazienti resta in remissione. Nel bambino con CU l'esperienza è meno consistente ma l'IFX appare efficace nel 75% dei pazienti a breve termine e nel 65% a lungo termine. Per quanto riguarda il trattamento della CU, altri farmaci biologici sono in sperimentazione anche se l'esperienza è confinata all'adulto: alicaforsen (inibitore delle molecole di

adesione ICAM-1), MLN02 (anticorpo verso l'integrina), visilizumab (anticorpo anti-CD3), daclizumab (anticorpo anti-CD25), basiliximab (anticorpo anti-IL-2R). Lo schema terapeutico dell'induzione dell'infliximab prevede la somministrazione del farmaco alla settimana 0, 2 e 6 con un dosaggio di 5mg/kg; lo schema di mantenimento prevede la somministrazione di 5 – 10mg/kg ogni 8 settimane. L'utilizzo combinato di IFX + AZA sembra essere più efficace rispetto alla monoterapia ⁵; tuttavia il loro utilizzo associato è controverso per il possibile rischio di sviluppare linfomi epato-splenici e dell'aumento del rischio infettivo. La tendenza attuale è di utilizzare l'associazione IFX + AZA come terapia “ponte” per 3 – 6 mesi prima di passare al mantenimento con IFX in monoterapia ⁵. Esistono due diversi regimi terapeutici: la strategia tradizionale *step-up* contempla l'utilizzo di IFX dopo il fallimento delle terapie tradizionali; la strategia innovativa *top-down* prevede l'utilizzo di IFX ex novo in pazienti non trattati secondo le terapie tradizionali. Pur essendoci evidenze di una maggiore efficacia dell'approccio *top down*, questo regime terapeutico non è raccomandato indistintamente nei pazienti con MC perché ogni caso va valutato attentamente. La terapia con infliximab causa un rischio aumentato di infezioni quindi prima di iniziare il trattamento è necessario escludere un'infezione tubercolare, da *Clostridium difficile* e da epatite B; inoltre, a lungo termine, si possono sviluppare anticorpi anti-IFX che aumentano il rischio di reazioni avverse durante

l'infusione, reazioni da ipersensibilità ritardata e riduzione dell'efficacia. In coloro resistenti all'IFX o che hanno sviluppato reazioni da ipersensibilità, è possibile utilizzare l'adalimumab (ADM), un anticorpo ricombinante monoclonale anti-TNF-alfa di composizione totalmente umana. L'adalimumab induce la remissione e ha un ruolo anche nel mantenimento.

Ciprofloxacina e metronidazolo, farmaci antibiotici, possono essere usati da soli o in associazione come terapia adiuvante nelle fasi acute della malattia per migliorare i sintomi e indurre la remissione. L'efficacia è stata dimostrata nella MC a localizzazione colica, perianale, fistolizzante o dopo lo sviluppo di complicanze settiche. Per quanto riguarda la CU, l'uso routinario di antibiotici non è sostenuto da evidenze, a meno che non ci si trovi davanti a una pouchite, una complicanza tardiva dopo l'intervento di proctocolectomia.

TERAPIA ENDOSCOPICA

La terapia endoscopica può essere utile nella gestione delle MICI; questa include la dilatazione, l'iniezione locale di steroidi e il posizionamento di uno stent. Nei pazienti con MC, la dilatazione è la tecnica più usata per trattare le stenosi. È stato stimato che circa il 25% dei pazienti con MC hanno almeno 1 stenosi durante il corso della malattia e il 10% ha avuto almeno una stenosi con gravi complicazioni ¹¹. La dilatazione viene eseguita con un palloncino inserito durante

l'endoscopia che viene gonfiato e lasciato in sede per alcuni minuti. Questa tecnica ha successo nell'86% dei casi con un'efficacia a lungo termine nel 58%; se la stenosi non viene risolta, la dilatazione potrebbe risultare un intervento palliativo in attesa dell'intervento chirurgico.

Ci sono ancora pochi dati disponibili che riguardano il posizionamento di stent nella MC ma sono risultati sicuri e hanno riportato ottimi risultati. Gli stent possono essere biodegradabili o di metallo autoespansibili; vengono posizionati durante la colonscopia. Solitamente vengono mantenuti in sede per circa 28 giorni e il trattamento è risultato efficace nel 65% dei pazienti con MC. Sono state osservate rare migrazioni dello stent.

Il trattamento endoscopico delle fistole include l'iniezione di varie sostanze all'interno della fistola che idealmente consistono in infiammazione locale, stravaso di fibrina e adesione dei tessuti ¹¹. La fistola può anche essere drenata. Diversi studi riportano i benefici dell'uso della colla di fibrina per la chiusura della fistola. Studi più recenti hanno quotato l'iniezione endoscopica di cellule staminali all'interno del tratto fistoloso ¹¹.

La presenza di sanguinamenti gastrointestinali acuti è poco comune nelle MICI. Almeno inizialmente, è possibile tentare di arrestare l'emorragia provando ad applicare delle clip nei punti interessati o tentare con l'elettrocoagulazione; se ciò non dovesse essere possibile, va presa in considerazione l'opzione chirurgica.

TERAPIA CHIRURGICA

Le tecniche laparoscopiche sono risultate essere più sicure per il trattamento di pazienti con MICI e conferiscono il vantaggio di una chirurgia mininvasiva (rapida guarigione, minimo dolore post-operatorio) 8.

Per quanto riguarda la MC, si ricorre alla chirurgia quando il paziente è resistente alla terapia medica, va incontro a complicanze stenotiche, fistole, malattia perianale e ascessi; un'indicazione precisa riguarda l'arresto della crescita in età pediatrica e adolescenziale. Il principio globale di ogni intervento chirurgico è la rimozione del focolaio infiammatorio, incluso il drenaggio degli ascessi e l'escissione delle fistole 8. In tutti i casi l'approccio chirurgico della MC stenosante deve essere orientato al massimo risparmio di tessuto intestinale, limitando gli interventi resettivi 5; gli interventi conservativi sono da preferire, così come la stricturoplastica, una ricostruzione plastica del tratto fibrotico senza sacrificare il lume intestinale. Altre tipologie di interventi possibili nella MC sono la resezione ileocecale, la colectomia e, in rari casi, la gastroenterostomia se è coinvolto il duodeno. In caso di occlusione intestinale dovuta a una stenosi, raramente è necessaria una chirurgia d'emergenza; almeno all'inizio è preferibile tentare la dilatazione endoscopica. Le recidive post-chirurgiche sono abbastanza frequenti poiché interessano il 7%, il 36% e il 48% rispettivamente a 1, 5 e 10

anni dalla chirurgia. Il 20% dei pazienti che si sottopongono al trattamento chirurgico hanno ancora bisogno della chirurgia entro 5 anni ⁸.

Per quanto riguarda la CU, la colectomia può rappresentare un approccio chirurgico sia all'esordio della malattia sia durante il follow-up. Le indicazioni più frequenti sono la colite fulminante, l'emorragia, la perforazione, la stenosi, il megacolon tossico, il fallimento della terapia medica, la steroido-dipendenza, la degenerazione displastica ⁵; altre indicazioni sono un ritardo della crescita e dello sviluppo puberale consistente associato a una malattia poco responsiva ai trattamenti. Prima di procedere alla colectomia è necessario escludere la possibilità di una MC al di là di ogni possibile dubbio per il rischio di successive recidive in altra sede ⁵. L'intervento di scelta consiste in una colectomia subtotale con creazione di ileostomia temporanea e successivamente una proctectomia con rimozione del retto e il confezionamento di una pouch, un ano artificiale (IPAA – ileal pouch-anal anastomosis). Le complicanze post-chirurgiche interessano fino al 50% dei bambini con recidiva dell'infiammazione nella pouch (pouchite) che interessa un terzo dei bambini.

La pouchite è la complicanza più comune a lungo termine; si manifesta con eritema della mucosa, edema, granulomi, erosioni e ulcerazioni; durante l'esame endoscopico della pouch, o pouchoscopia, il gastroscopio viene maggiormente usato per esaminare la tasca, l'anastomosi e la porzione di intestino afferente ⁷. I

principali fattori di rischio per questa complicanza sono la colangite sclerosante primitiva, la backwash ileitis ovvero la risalita fino all'ileo dell'infiammazione della mucosa, lo stato di non fumatore, l'uso regolare di FANS e un'ischemia. Il microbiota intestinale potrebbe essere coinvolto nella patogenesi della pouchite con diversi meccanismi, inclusa un'alterazione dei batteri commensali ¹². I pazienti che hanno la pouchite sperimentano ansia, depressione, disturbo del sonno, astenia e dolore; a lungo termine però, la qualità di vita è soddisfacente, comparata a quella della popolazione generale.

Se l'esordio della CU è acuto o il paziente va incontro a una fase di riacutizzazione con più di cinque scariche diarroiche giornaliere, febbre e tachicardia, il trattamento è aggressivo al fine di scongiurare una colectomia d'urgenza: nutrizione parenterale o nutrizione enterale prudente, correzione degli squilibri elettrolitici, antibiotici, metilprednisolone endovena, trasfusione di eritrociti concentrati e albumina. La colectomia d'urgenza con preservazione del retto e ileostomia temporanea va intrapresa senza indugio di fronte a un peggioramento del quadro clinico ⁵.

REMISSIONE

A 5 anni dalla diagnosi di MC, un terzo dei pazienti è in remissione, un terzo ha delle riacutizzazioni periodiche e un altro terzo ha un'attività di malattia cronica.

Entro un anno dalla diagnosi di MC, un terzo dei pazienti avrà una recidiva; entro 5 anni il 36% dei pazienti dovrà ricorrere alla chirurgia. Negli adulti la cui MC si è manifestata nell'infanzia, l'altezza finale è spesso inferiore al proprio target ⁵.

Il 70% dei bambini con CU entra in remissione entro 3 mesi dalla diagnosi e nel 50% si registrano casi quiescenti per tutto il primo anno ⁵. Nel lungo termine dei pazienti con CU, il 55% di loro resta in remissione, il 40% presenta delle riacutizzazioni precoci e il 5 – 10% ha una sintomatologia subcontinua. Il 5% dei bambini con CU subirà una colectomia nel primo anno e circa il 20% lo farà entro 5 anni dalla diagnosi. Nel 30 – 70% dei casi, la CU subisce un'estensione progressiva che rende necessaria una rivalutazione endoscopica periodica.

Per quanto riguarda la CI, il 20 – 64% dei bambini verrà successivamente riclassificato nel corso del follow-up con un'evoluzione verso la MC o la CU. L'85% degli adulti con diagnosi di CI verrà riclassificato entro 8 anni, con una prevalenza netta per la CU.

ASSISTENZA INFERMIERISTICA

L'infermiere è l'operatore sanitario che eroga assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa; l'assistenza è di natura tecnica, relazionale ed educativa. L'infermiere partecipa all'identificazione dei bisogni di salute della persona e della collettività; identifica i bisogni di assistenza

infermieristica della persona e della collettività e formula i relativi obbiettivi; pianifica, gestisce e valuta l'intervento assistenziale infermieristico; garantisce la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostico-terapeutiche; agisce sia individualmente sia in collaborazione con gli altri operatori sanitari e sociali; per l'espletamento delle funzioni si avvale, ove necessario, dell'opera del personale di supporto; svolge la sua attività professionale in strutture sanitarie pubbliche o private, nel territorio e nell'assistenza domiciliare, in regime di dipendenza o libero-professionale ¹³.

Questi ultimi anni hanno visto la nascita di una figura infermieristica dedicata all'assistenza globale del paziente con una MICI che promuova la salute, intesa come benessere fisico, psichico e sociale. L'infermiere segue da vicino questi pazienti ed è in grado di fornire un'assistenza infermieristica pianificata e individualizzata in base ai bisogni della persona. Questa figura fornisce un'assistenza basata sulle evidenze e si occupa dell'educazione del paziente circa l'alimentazione, la terapia e l'individuazione precoce delle possibili complicanze. Inoltre l'infermiere aiuta il paziente anche per quanto riguarda il benessere psicologico suggerendo delle strategie alternative per migliorare il coping e la tolleranza allo stress.

CAPITOLO 3

GESTIONE INFERMIERISTICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA MICI NELL'AMBULATORIO INFUSIONALE DEI FARMACI BIOLOGICI

IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELL'IBD UNIT

L'IBD unit (inflammatory bowel disease team – team multidisciplinare) è composta dal medico gastroenterologo, dall'infermiere case manager, dal chirurgo, dal dietista, dal radiologo, dal patologo e dallo psicologo. Una buona comunicazione tra i componenti del team e tra il team e il paziente ottimizza le cure e migliora gli esiti della malattia; infine la soddisfazione del paziente è maggiore in quanto si sente compreso e seguito durante tutto il percorso, dalla diagnosi alla terapia e durante il follow-up. Il paziente ha sempre un ruolo centrale, insieme alla sua famiglia, e tutti gli interventi sono orientati ai suoi bisogni. L'approccio al paziente è un approccio olistico, in cui non vengono valutate soltanto le affezioni fisiche che comporta la malattia ma vengono presi in considerazione anche i cambiamenti psicologici a cui è andata incontro la persona durante il suo percorso di malattia.

L'infermiere ha un ruolo importante nella valutazione, nella diagnosi, nella sorveglianza, nell'educazione sanitaria, nella promozione della salute e nel supporto fisico ed emotivo della persona affetta da MICI.

L'infermiere che lavora nel team deve avere delle capacità di problem-solving, pensiero critico, ascolto attivo e cooperazione con gli altri membri dell'equipe.

Gli infermieri a contatto con i pazienti che hanno una MICI devono avere delle conoscenze di base per quanto riguarda la malattia, che includono la differenza tra la MC e la CU, i sintomi principali, le strategie diagnostiche, gli interventi terapeutici e le opzioni mediche e chirurgiche disponibili.

La conoscenza lavorativa delle procedure diagnostiche permette agli infermieri di supportare i pazienti in merito alle domande e ai dubbi che riguardano eventuali esami da effettuare.

L'infermiere deve essere a conoscenza degli effetti della malattia sulla vita del paziente, sia per quanto concerne la vita sociale, l'aspetto fisico e l'emotività.

La vicinanza a un bagno può avere un forte impatto soprattutto per quei pazienti che hanno fino a trenta scariche al giorno; inoltre la paura di perdere il controllo della defecazione preoccupa la maggior parte dei pazienti. Degli studi recenti suggeriscono che in una fase della malattia, dal 34 al 74% delle persone con MICI sperimenta incontinenza fecale, non necessariamente correlata al grado di attività della patologia ¹⁴. L'incontinenza fecale può essere un problema importante per i pazienti che hanno una MICI, poiché affligge il benessere fisico, psicologico e sociale e causa ansia e depressione ¹⁴; anche la paura di sviluppare questa condizione è altrettanto debilitante. In questi casi, l'infermiere può dare un

supporto emotivo alla persona e indicarle uno specialista adatto alla risoluzione di questa problematica. Un'assistenza riservata e il mantenimento della dignità del paziente risultano essere essenziali ¹⁴.

L'infermiere deve avere chiaro l'impatto psicologico della malattia che causa al paziente ansia, depressione e stress; può ridurre la preoccupazione correlata alla malattia fornendo ai pazienti delle aspettative realistiche per quanto riguarda la terapia e gli effetti collaterali dei farmaci che possono includere un aumento del peso corporeo e un peggioramento temporaneo dei sintomi. L'infermiere può indirizzare i pazienti verso un supporto specialistico, se le azioni messe in atto per gestire stress e depressione non sono risultate sufficienti. Gli interventi includono la terapia cognitivo-comportamentale e l'uso di farmaci come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) ¹⁴. La Mindfulness (consapevolezza) è una pratica meditativa il cui scopo è lo sviluppo delle competenze per aiutare la persona a gestire meglio le situazioni di stress; questa tecnica ha mostrato un miglioramento nella qualità di vita.

La stanchezza è un sintomo molto comune nelle MICI e colpisce fino al 40% dei pazienti in remissione. È ampiamente descritta come una fatica sgradevole, insolita, anormale o eccessiva che affligge il corpo ed è sproporzionata e non relativa ad alcuna attività fisica o sforzo ed è presente per più di un mese ¹⁴. L'eziologia della fatica è multifattoriale e può essere correlata a una diminuzione

dell'emoglobina, a una carenza di ferro o a un aumento dei markers infiammatori. Sono tutte cause reversibili che devono essere trattate in modo specifico. È necessario un approccio olistico al fine di identificare le cause fisiologiche, psicologiche o altri fattori coinvolti che determinano la fatica ¹⁴. Cambiamenti d'umore, ansia, depressione, paura correlata alla malattia e deprivazione di sonno sono tutti fattori che contribuiscono a questa sensazione. L'infermiere e il paziente possono trovare delle strategie di coping che aiutano a trattare la fatica; le strategie includono dei piccoli sonnellini durante il giorno, la riduzione dei turni notturni, un'attività fisica regolare, un buon riposo notturno e una dieta sana e bilanciata. L'infermiere fornisce aiuto e supporto ai pazienti che hanno delle difficoltà nella gestione degli impegni giornalieri insegnando loro delle tecniche per il risparmio di energia, dal momento che molti di loro sperimentano questa sensazione sgradevole a causa dell'imprevedibilità della malattia.

Molte persone si sentono stigmatizzate dalle MICI, sia perché è una malattia che coinvolge l'intestino e a volte viene percepita come "sporca", sia perché è associata alla stanchezza che viene confusa con la pigrizia ¹⁴.

Il contatto con persone che sperimentano problemi di salute simili e condividono le esperienze migliora la sfera sociale, emozionale e psicologica di questi pazienti; gli infermieri possono fornire dei recapiti per quanto riguarda le associazioni e i gruppi di supporto.

L'infermiere deve essere empatico e avere un ruolo da ascoltatore attivo poiché la buona comunicazione è alla base di una relazione terapeutica efficace. Il supporto che viene offerto deve essere appropriato all'età del paziente.

Le evidenze suggeriscono che un forte supporto sociale tramite la rete internet in pazienti con una malattia cronica facilita il coping, influenzi positivamente lo stato di salute e migliori gli esiti della malattia ¹⁴. Il contatto virtuale tra paziente e infermiere, sia telefonico sia tramite e-mail, è raccomandato in quanto permette una relazione terapeutica più flessibile e focalizzata. È stato osservato che una buona comunicazione tra infermiere e paziente facilita i rapporti e la fiducia e di conseguenza, la relazione terapeutica può incoraggiare la persona a diventare parte attiva del processo anziché avere un ruolo passivo. Dalla prospettiva del paziente, un accesso rapido e diretto a un infermiere specializzato per quanto riguarda le MICI è di grande importanza ¹⁴. È stato dimostrato che avere un contatto con l'infermiere riduce le ospedalizzazioni e migliora la qualità di vita del paziente in quanto non si sente trascurato o lasciato da parte.

L'educazione sanitaria migliora la conoscenza del paziente e l'aderenza alle terapie perché riesce a capire le conseguenze, intese come vantaggi e svantaggi, delle sue scelte. I pazienti possono dimenticarsi delle informazioni che sono state loro fornite quindi andrebbero categorizzate, riassunte e scritte, ad esempio tramite degli opuscoli informativi. I pazienti che capiscono i benefici e i rischi di

un piano terapeutico sono maggiormente propensi ad accettarlo, inoltre sono disponibili a seguire il trattamento ed essere monitorati ¹⁴.

Il mantenimento della salute è parte integrante della prevenzione per i pazienti con una MICI ¹⁴. Le misure di prevenzione attuate riducono la morbilità e l'ospedalizzazione e apportano dei miglioramenti per quanto riguarda la remissione e la qualità della vita. Il mantenimento della salute include la prevenzione delle complicanze relative alla malattia e alla terapia attuata e la minimizzazione degli effetti collaterali. È importante spiegare e far comprendere ai pazienti l'importanza della vaccinazione: è raccomandata la somministrazione di vaccini, ad esempio quello antinfluenzale. La prevenzione riguarda anche le fratture correlate all'uso prolungato di corticosteroidi e malassorbimento di vitamina D, il cancro al colon e la displasia della cervice per le donne. L'infermiere ha il ruolo di educare il paziente anche per quanto riguarda la prevenzione, o il trattamento delle complicanze, ad esempio una fistola. In quest'ambito, il ruolo infermieristico contempla la cura della ferita, la prevenzione della sepsi e la valutazione dello stato nutrizionale.

L'infermiere deve riconoscere i potenziali problemi nutrizionali e, se occorre consultare gli altri membri del team. È necessario consultare il gastroenterologo e il dietista se ci si trova di fronte a un caso di malnutrizione o a una diminuzione di nutrienti specifici, quali ferro o calcio ad esempio. Non esiste una dieta efficace

per tutti i pazienti con una MICI e l'infermiere dovrebbe promuovere uno stile di vita sano e una dieta equilibrata. Inoltre, ha un ruolo educativo per quanto riguarda la nutrizione enterale: deve informare il paziente sulla gestione dei presidi (sondino naso-gastrico o PEG) e sulla prevenzione delle complicanze.

Anche per quanto riguarda la sfera sessuale, l'infermiere può ascoltare i problemi della persona e, in seguito, affidarla a uno specialista adatto a risolverli.

Il carico psicologico del dolore provato può essere riconosciuto e trattato ottimizzando la terapia. Gli oppioidi devono essere usati con cautela perché possono causare dipendenza, dal momento che si tratta di malattie croniche, ed effetti collaterali, ad esempio infezioni importati, mortalità, sindrome intestinale da narcotici (caratterizzata da dolore addominale inspiegabile) e problemi per quanto riguarda la motilità intestinale. Una volta che è stata stabilita la causa del dolore, il paziente viene educato e insieme al team viene deciso il trattamento del dolore ¹⁴. Possono essere usate diverse tecniche per quanto riguarda il trattamento del dolore, ad esempio assumere gli antidolorifici sempre alla stessa ora; inoltre, anche la terapia cognitivo-comportamentale può essere utile per imparare alcune strategie di coping.

L'infermiere può somministrare i farmaci biologici, siano essi somministrazioni endovena o sottocutanee. L'infermiere deve conoscere il paziente per quanto riguarda la storia clinica e lo stato attuale della sua malattia; inoltre deve

monitorare gli eventi avversi della terapia. L'infermiere dovrebbe essere appositamente formato per quanto riguarda la diluizione del farmaco, gli effetti collaterali e le reazioni precoci e tardive. Inoltre, deve educare il paziente per quanto riguarda l'autosomministrazione del farmaco biologico sottocute.

L'infermiere ha un ruolo molto importante nella transizione dalle cure pediatriche a quelle adulte. La creazione di programmi specifici di transizione incoraggia gli adolescenti ad essere responsabili per quanto riguarda la loro malattia. È molto importante dare supporto sia ai giovani adulti sia alla loro famiglia così che non si sentano soli in questo passaggio molto delicato. Andrebbero previsti degli incontri tra il team pediatrico e il nuovo team di cui farà parte l'adolescente, così che si instauri da subito una relazione terapeutica efficace.

I viaggi nei paesi stranieri sono associati a un rischio maggiore di sviluppare morbilità relative al viaggio causate dalla riacutizzazione della malattia, dall'acquisizione di infezioni endemiche specifiche del Paese di destinazione e dalla minore disponibilità di cure e farmaci ¹⁴. L'infermiere deve educare il paziente affinché abbia tutte le risorse per mantenere un suo stato di salute ottimale durante il viaggio. È molto importante indirizzare la persona nel centro vaccinazioni relativo alla sua provincia di residenza, così che sia adeguatamente informato circa le infezioni più comuni e la possibilità di sottoporsi ai vaccini. Questo è un aspetto molto significativo, proprio perché a causa della malattia e

della terapia immunosoppressiva, il paziente è immunocompromesso, quindi maggiormente suscettibile alle infezioni. Inoltre, va ricordato che i pazienti con terapia immunosoppressiva in atto non dovrebbero sottoporsi all'iniezione di vaccini vivi ma soltanto inattivati. Infine, l'infermiere deve focalizzarsi anche sull'importanza di ottenere l'assicurazione sanitaria che copra le spese relative a un eventuale riacutizzazione della MICI nel paese di destinazione e informare la persona per quanto riguarda le precauzioni relative a cibo e acqua al fine di evitare la diarrea del viaggiatore.

L'infermiere supporta i pazienti che stanno considerando una gravidanza e dovrebbero indirizzarli verso una consulenza con uno specialista. La consulenza con lo specialista è raccomandata perché le donne con MICI che concepiscono mentre sono in fase di remissione hanno una maggiore probabilità di rimanere in remissione durante la gravidanza ¹⁴. Alcune pazienti vorrebbero smettere il trattamento farmacologico prima di concepire ma andrebbero informate sui vantaggi e sugli svantaggi che la loro scelta comporta. Coloro che vengono trattate con i farmaci biologici dovrebbero comunicare tale desiderio al gastroenterologo di riferimento per valutare la possibilità di esporre il feto ad eventuali problematiche correlata alla terapia in atto. Comparate alla popolazione della stessa età, le donne che hanno una MICI non hanno una riduzione della fertilità; il numero minore di nascite che riguarda le donne affette da questa patologia è

spesso dovuto a una scelta personale e non all'infertilità. L'attività della malattia è un fattore di rischio che può causare la morte intrauterina fetale e può portare a un feto prematuro. Il piano di nascita andrebbe discusso dal gastroenterologo, dal ginecologo e dall'ostetrica insieme alla paziente. L'infermiere deve incoraggiare l'allattamento al seno e informare la paziente che allattare non aumenta il rischio di riacutizzazione della malattia.

Un'altra paura riportata da molti pazienti è il potenziale bisogno di posizionare una stomia, anche se questa procedura chirurgica ha dei benefici significativi per quanto riguarda il miglioramento della qualità di vita. L'infermiere supporta il paziente sia nel periodo pre-operatorio sia nel periodo post-operatorio e qualora venga confezionata una stomia, collabora con lo stomaterapista.

L'infermiere si occupa della cura dei pazienti anziani con una MICI per quanto riguarda il trattamento farmacologico, le comorbilità, i deficit cognitivi, l'incontinenza e la depressione. L'assistenza infermieristica non è diversa da qualsiasi altro paziente con una MICI ma occorre considerare gli effetti dell'invecchiamento, ad esempio l'osteoporosi, il rischio di cadute, la non aderenza alla terapia e la compromissione delle funzioni cognitive. Un aspetto molto importante da tenere in considerazione è la possibile interazione tra i farmaci, in quanto gli anziani spesso sono in polifarmacoterapia, ovvero assumono regolarmente più di cinque farmaci diversi.

VANTAGGI DELL'INFERMIERE NELL'IBD UNIT

I pazienti riportano una soddisfazione maggiore con la presenza di un infermiere nel team, che assicura un accesso migliore ai servizi, la coordinazione delle cure, un'educazione migliore e un supporto sia per i pazienti sia per i familiari. L'utilizzo delle cure ospedaliere, il numero di ospedalizzazioni e il peso della malattia sulla vita del paziente sono diminuiti significativamente, apportando un miglioramento clinico ed economico per i pazienti.

I pazienti descrivono l'infermiere del team come una risorsa su cui possono sempre contare e che assicura loro un consiglio immediato ¹⁴.

Grazie all'educazione sanitaria, l'infermiere permette ai pazienti di imparare molto sulla propria malattia e di avere una maggiore confidenza e abilità nella gestione della patologia. Tutti questi interventi aiutano la persona ad avere una migliore qualità di vita poiché riescono ad avere il controllo sulla malattia, per quanto questo sia possibile in una malattia così imprevedibile come la MC o la CU.

DAY SERVICE AMBULATORIALE

Alcune Regioni hanno avviato esperienze innovative di organizzazione dell'offerta di prestazioni specialistiche ambulatoriali coordinate e complesse, denominate comunemente day service ambulatoriale, attivata in via preliminare

nell'ambito ospedaliero, nell'ottica di proporre una alternativa assistenziale al ricovero ¹⁵.

Il day service ambulatoriale è una modalità di assistenza innovativa. È finalizzato alla gestione di casi clinici la cui soluzione richiede l'erogazione di indagini cliniche e strumentali ¹⁵; le prestazioni sono previste da un piano terapeutico centrato sul problema clinico del paziente. Questo regime richiede un elevato livello di coordinamento clinico e organizzativo da parte della struttura ospedaliera che eroga questo tipo di prestazione. Deve assicurare al paziente facilità di accesso alle prestazioni attraverso la gestione da parte della struttura erogatrice delle prenotazioni, in coerenza con l'iter diagnostico ed in modo da ridurre il numero di accessi all'utente ¹⁵.

Il day service ambulatoriale è un modello assistenziale che rende possibile il trasferimento di una quota consistente di prestazioni altrimenti attuate in regime di ricovero, o di day hospital. Questo aspetto è molto importante, in quanto riduce i costi e permette di ottimizzare al meglio le risorse ospedaliere.

Il regime ambulatoriale viene avviato dal medico ospedaliero (gastroenterologo, reumatologo) su richiesta del medico di medicina generale, o del pediatra, di una visita specialistica o di una prestazione avanzata.

Il day service ambulatoriale è un processo organizzativo a cui partecipano discipline differenti; quindi, si rende necessario definire a priori i percorsi

diagnostici e terapeutici tramite un criterio di priorità che tiene conto delle problematiche cliniche maggiormente presenti nella popolazione. Per quanto riguarda l'Italia, c'è una netta prevalenza per quanto riguarda gli ambulatori di radio-chemioterapia. A seguire le patologie trattate più frequentemente in regime ambulatoriale sono: diabete mellito, ipertensione essenziale, malattie epatiche e cirrosi, epatite virale, calcolosi al rene o all'uretere, gozzo nodulare non tossico, aritmie cardiache, iperplasia prostatica, disordini della retina. I percorsi diagnostici e terapeutici, dopo essere stati proposti e condivisi dai medici specialisti della struttura erogatrice, devono essere formalizzati e codificati dall'azienda sanitaria ed eventualmente validati a livello regionale. Di norma, l'iter diagnostico e terapeutico deve concludersi entro 30 giorni dall'accettazione del paziente.

L'organizzazione del day service ambulatoriale prevede la redazione di una cartella clinica alla cui compilazione partecipano tutti gli specialisti implicati nella risposta assistenziale; si tratta pertanto di un documento che dovrà essere standardizzato e coordinato ¹⁵.

Qualche considerazione va fatta relativamente alla compartecipazione del cittadino alla spesa: nelle esperienze fin qui condotte, alcune Regioni l'hanno prevista secondo le vigenti normative, mentre altre, ritendendo le prestazioni di

day service intermedie tra il ricovero in day hospital e l'assistenza ambulatoriale, hanno ritenuto opportuno non prevedere alcuna compartecipazione ¹⁵.

AMBULATORIO DEDICATO ALL'INFUSIONE DI FARMACI BIOLOGICI

I pazienti con una MICI che vengono trattati con i farmaci biologici si recano in ospedale per essere sottoposti all'infusione endovenosa di questa terapia.

Nel giorno prefissato dell'infusione, il paziente si presenta in ambulatorio, dove viene accettato e dopo alcuni controlli, viene sottoposto all'infusione del farmaco.

Terminata la somministrazione, il paziente resta in osservazione per un periodo di tempo stabilito in base al tipo di farmaco prescritto, e se non ci sono complicanze può tornare a casa con l'appuntamento per la somministrazione successiva.

Un ambulatorio deve avere dei requisiti di autorizzazione al fine di essere un ambiente adatto alle prestazioni erogate.

Per autorizzazione si intendono i distinti provvedimenti che consentono la realizzazione di strutture e l'esercizio di attività sanitarie e socio-sanitarie da parte di soggetti pubblici e privati ¹⁶. L'obiettivo che si propone l'autorizzazione è garantire la qualità del servizio in termini organizzativi, tecnologici, strutturali e di sicurezza della struttura ¹⁶.

I requisiti minimi strutturali riguardano propriamente le stanze in cui vengono somministrati i farmaci. La grandezza del locale deve essere adeguata al numero di pazienti che eseguono le prestazioni; inoltre deve essere disponibile una sala d'attesa con posti a sedere per l'accettazione. La sala infusionale deve essere dotata di adeguata segnaletica e deve essere facilmente accessibile, priva di barriere architettoniche e deve garantire la privacy. Deve essere presente nell'ambulatorio un carrello dell'emergenza prontamente disponibile e revisionato periodicamente. Nel locale va prevista una postazione di controllo per il personale sanitario che sorveglia i pazienti durante l'infusione. La stanza può essere arredata con letti o poltrone disposti a una distanza tale da consentire le manovre rianimatorie, qualora fossero necessarie, e garantire un adeguato comfort al paziente. Ogni postazione deve essere dotata di erogatore d'ossigeno, aspiratore, campanello e delle stazioni per l'alimentazione elettrica. Deve essere presente un bagno per il personale sanitario e almeno un bagno per i pazienti. È indispensabile la presenza di un frigorifero per la conservazione dei farmaci e anche la presenza di armadi con serratura a chiave per gli altri farmaci. Inoltre, deve essere allestita una sala per la diluizione dei farmaci provvista di un'apparecchiatura per il lavaggio delle mani e dotata di buona illuminazione.

Al fine del funzionamento dell'ambulatorio sono necessari: un registro con i dati dei pazienti, la cartella infermieristica e gli apparecchi elettromedicali per il

monitoraggio dei parametri vitali.

Durante lo svolgimento dell'attività ambulatoriale è prevista la presenza costante di almeno un medico, indicato quale responsabile delle attività cliniche svolte ¹⁶.

Il personale infermieristico è proporzionale agli accessi ambulatoriali; inoltre esistono e vengono seguiti dei protocolli dettagliati per quanto riguarda l'infusione delle terapie. L'ambulatorio è coordinato dalla coordinatrice infermieristica. Infine, devono essere presenti dei piani per il miglioramento della qualità e vanno attuati dei programmi di valutazione.

Il miglioramento continuo della qualità (MCQ) è un sistema di gestione della qualità; lo scopo che si intende raggiungere con l'applicazione di tale sistema di gestione è organizzare l'intero processo assistenziale in modo da perseguire la massima soddisfazione dell'utente finale del servizio. Inoltre, il MCQ garantisce elevati livelli di efficienza gestionale, organizzativa ed economica.

In tale senso le iniziative di MCQ prevedono l'identificazione di un problema, la definizione dei criteri di buona qualità, la progettazione e l'effettuazione dell'intervento migliorativo, la valutazione d'impatto dell'intervento migliorativo, la diffusione a tutti gli interessati, il monitoraggio nel tempo dei livelli di qualità raggiunti, la ricerca di nuovi elementi di miglioramento ¹⁶.

L'AMBULATORIO INFUSIONALE DELL'OSPEDALE MURRI DI FERMO

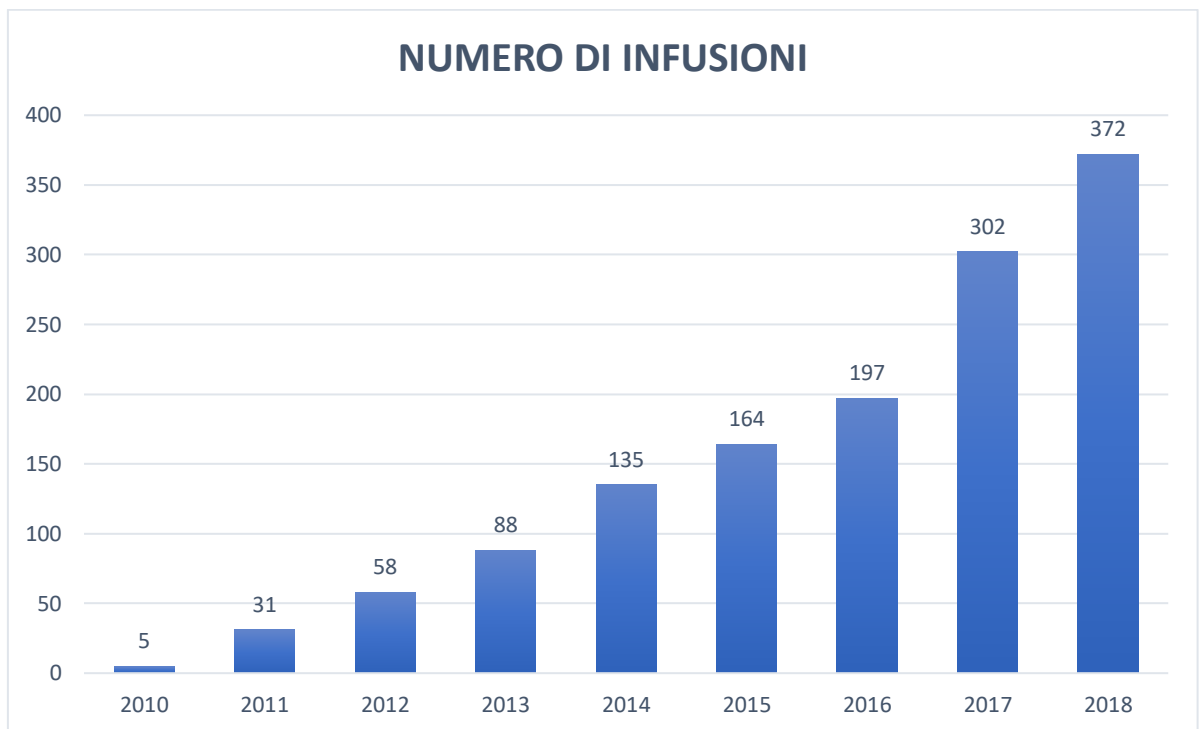
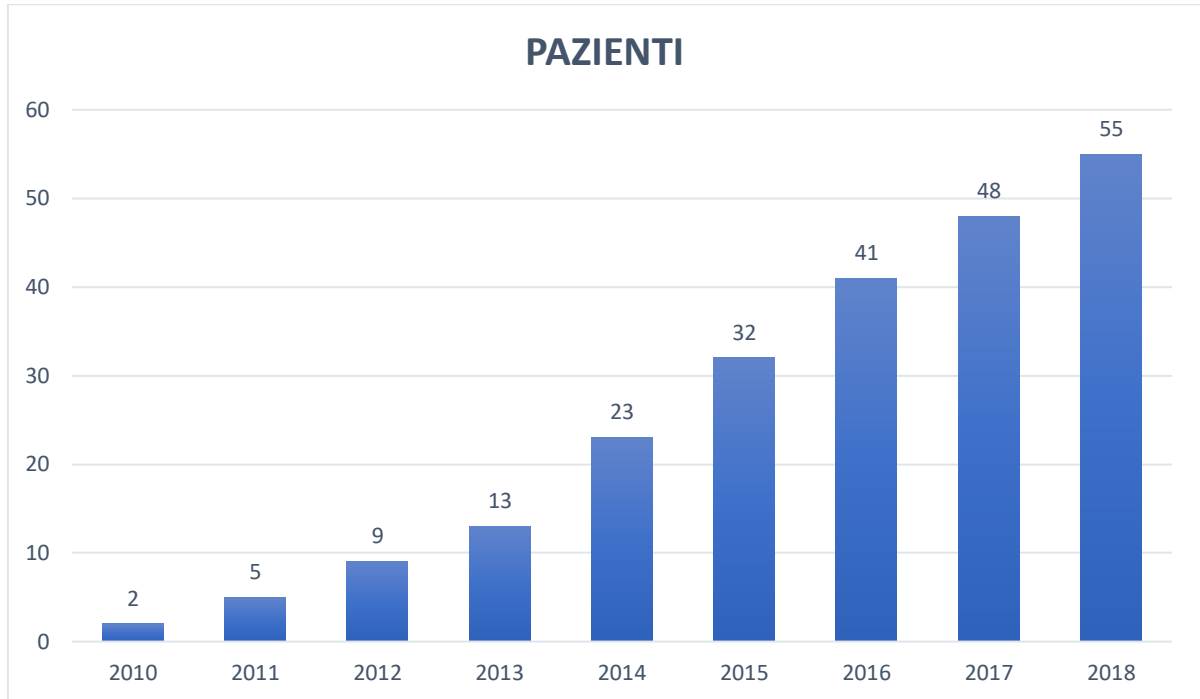
L'Ambulatorio di Medicina Generale dell'Ospedale A. Murri di Fermo è stato aperto nel 2010 ed è un ambulatorio multidisciplinare, infatti accoglie tre branche mediche: la gastroenterologia, la reumatologia e la neurologia.

È proprio in questo ambulatorio che i pazienti con MICI, curati presso l'U.O.C di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Ospedale A. Murri di Fermo, si sottopongono periodicamente alle infusioni di farmaci biologici.

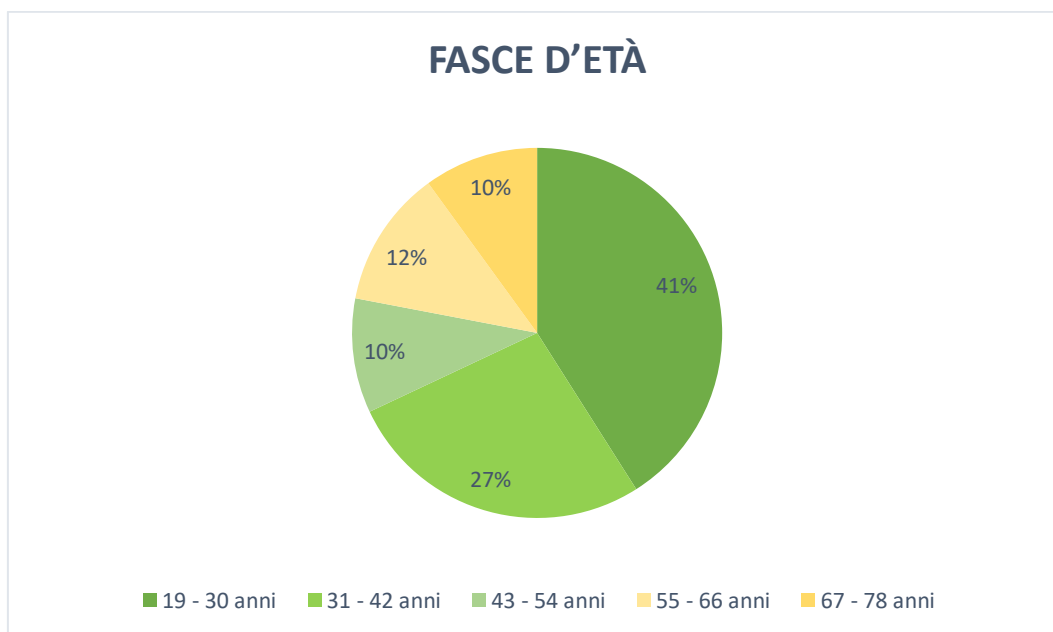
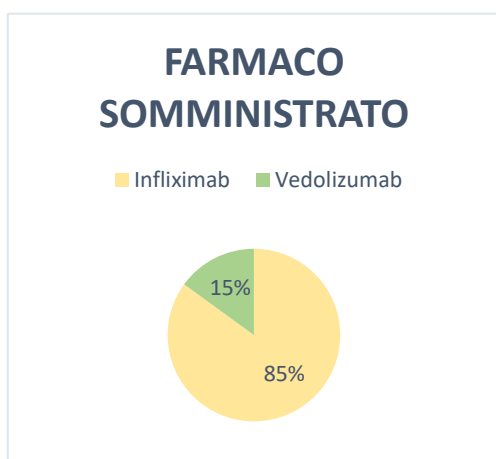
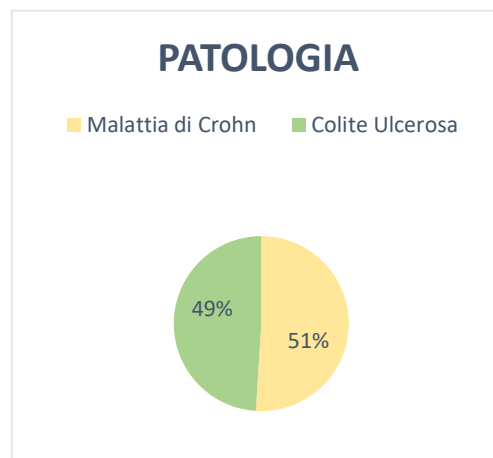
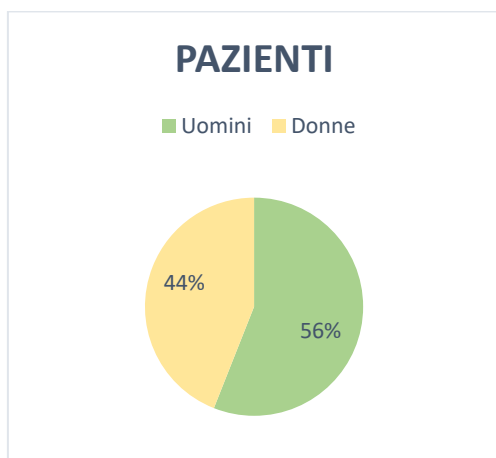
I pazienti che effettuano terapia biologica in questo ambulatorio per il trattamento delle MICI, vengono gestiti da un ambulatorio dedicato dell'U.O.C di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, che oggi è diventato una Unità Operativa Semplice e coordina una IBD UNIT in cui i pazienti hanno dei percorsi dedicati che coinvolgono la presenza di vari specialisti (Radiologo, Infettivologo, Reumatologo, Dermatologo, Chirurgo, Oculista, Dietista etc.), al fine di poter garantire un approccio multidisciplinare a queste patologie.

Attualmente vengono seguiti da questo ambulatorio circa 700 pazienti per un totale di circa 1200 visite annuali.

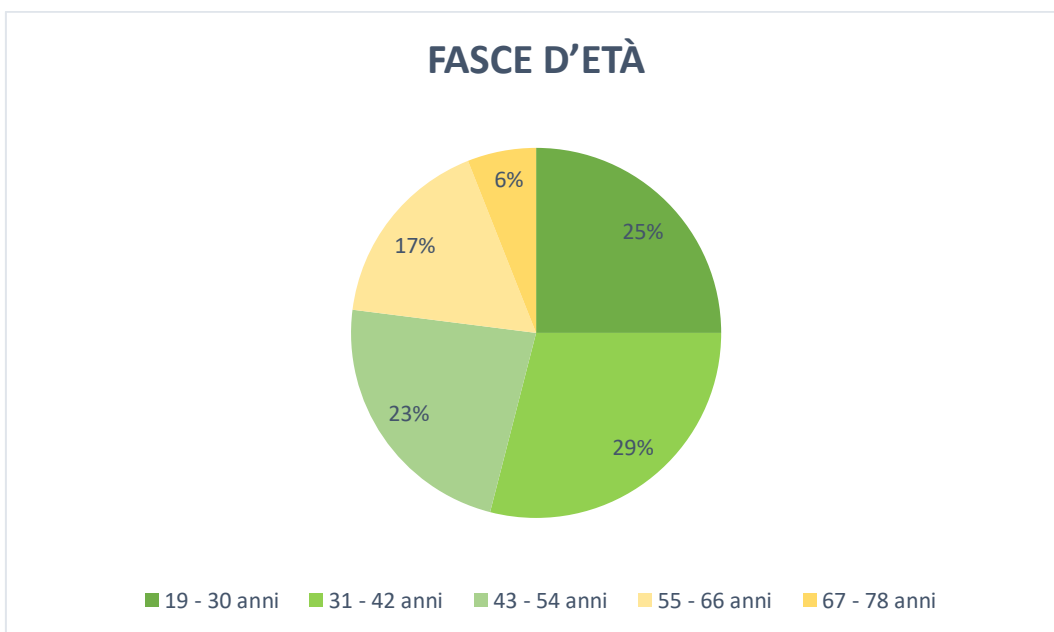
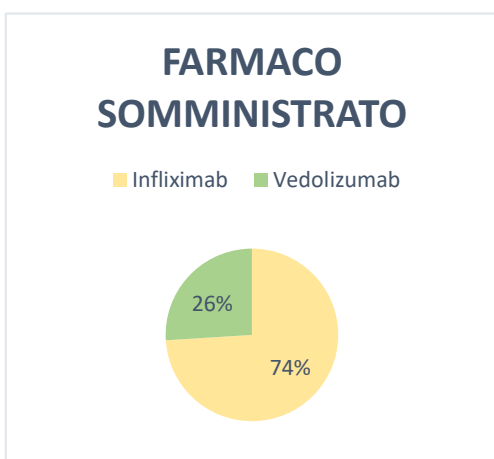
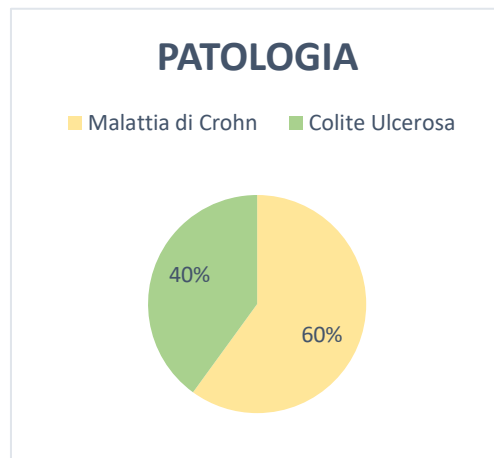
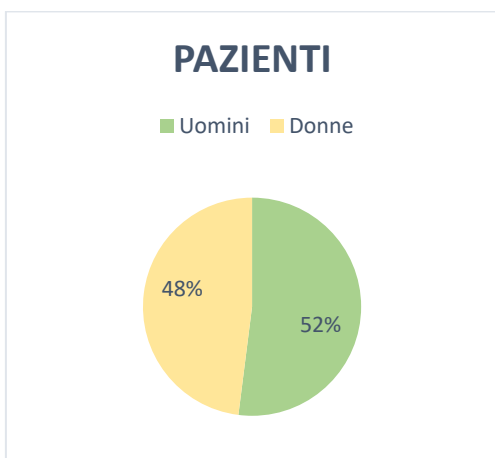
ALCUNI DATI



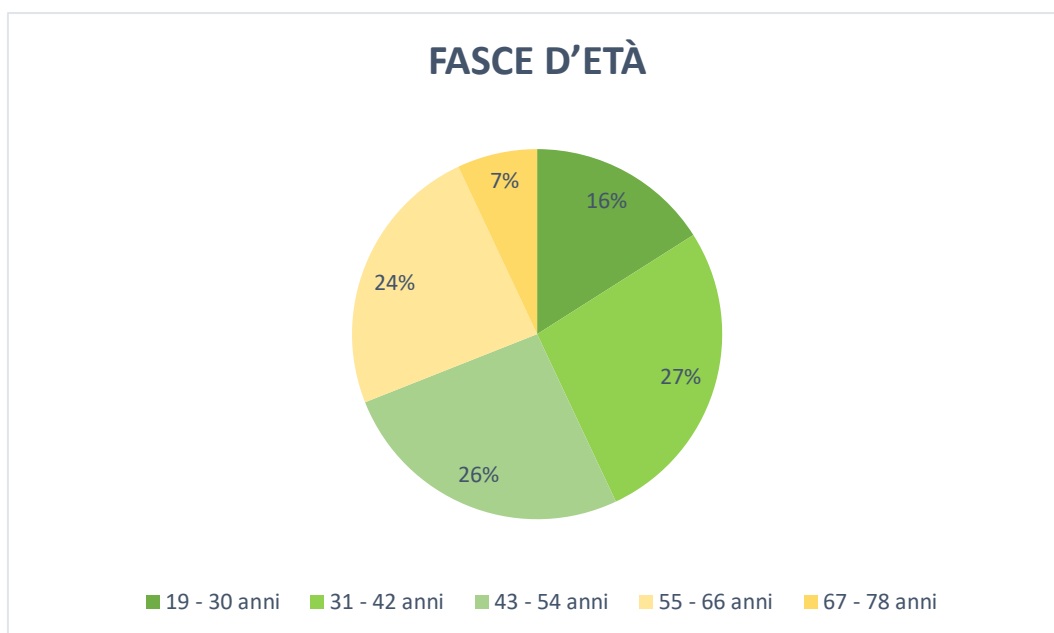
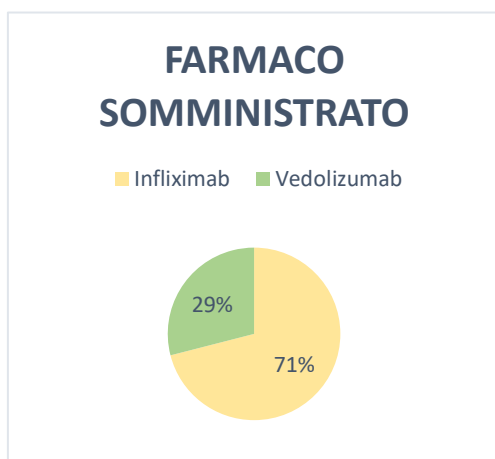
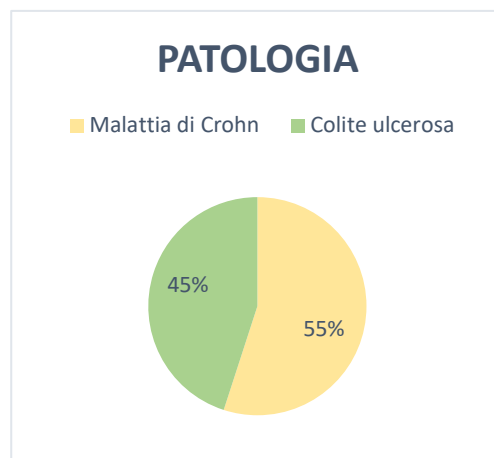
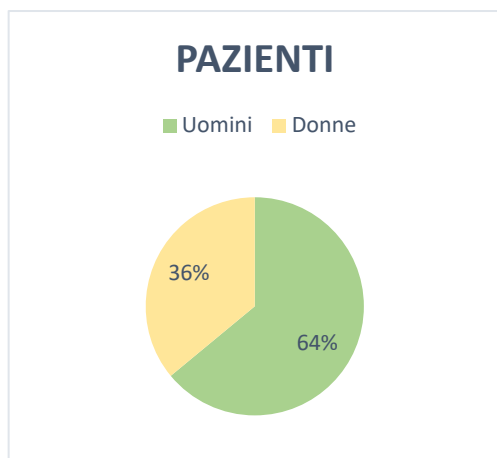
2016



2017



2018



LA GESTIONE DELL'AMBULATORIO DI FERMO

L'Ambulatorio di Medicina Generale dell'Ospedale A. Murri di Fermo è aperto dalle ore 8 di mattina alle 20 di sera. Dal momento che accoglie i pazienti di diverse branche mediche, sono stati predisposti dei giorni specifici per ogni disciplina; i giorni dedicati alle MICI sono il mercoledì e il venerdì. Inoltre, l'ambulatorio dispone di quattro poltrone e due letti, che vengono assegnati in relazione alle condizioni generali del paziente.

La presa in carico del paziente rappresenta la prima fase dell'assistenza infermieristica al paziente con MICI. L'infermiere compila la cartella clinica personale del paziente inserendo i dati anagrafici e i parametri antropometrici, indagando la storia clinica e ponendo particolare attenzione ad eventuali allergie.

Il medico compila la cartella clinica per quanto riguarda il farmaco da somministrare, indicando la posologia, l'intervallo tra le somministrazioni e un'eventuale premedicazione.

L'infermiere ha un ruolo organizzativo per quanto riguarda la gestione degli appuntamenti e la programmazione delle infusioni in relazione al piano terapeutico individuale del paziente; inoltre, gli accessi pianificati devono essere relativi ai carichi di lavoro. Nell'ambulatorio di Fermo, la programmazione avviene il mese precedente per quanto riguarda il mese successivo; grazie a questo lasso di tempo è possibile programmare l'approvvigionamento dei farmaci da

somministrare. Se il paziente ha un'esigenza specifica, è possibile spostare il giorno dell'infusione. Anche se una pianificazione efficace va improntata all'insegna del massimo dettaglio, occorre ricordare che i pazienti con MICI in trattamento con i farmaci biologici richiedono un approccio personalizzato sia per quanto riguarda l'ampia variabilità dell'espressione della malattia sia in relazione al diverso grado di tollerabilità al farmaco. Nel percorso assistenziale della terapia con farmaci biologici, l'infermiere case manager deve avere ben chiaro cosa fare, chi contribuisce all'attuazione del percorso assistenziale e come interagire efficacemente con le diverse figure professionali, come monitorare l'assistenza, come valutarle periodicamente i risultati, come evitare errori e risparmiare le risorse e infine deve garantire un'assistenza di qualità.

Il giorno dell'appuntamento prefissato, il paziente si presenta in ambulatorio e viene accettato dal personale sanitario. In seguito viene fatto accomodare nella stanza di infusione, al letto o in poltrona.

Prima di iniziare la diluizione del farmaco, l'infermiere controlla i parametri vitali e compila la scheda di accertamento giornaliera. L'infermiere fornisce al paziente le informazioni per quanto riguarda la durata dell'infusione e la necessità di rimanere in osservazione. All'ingresso del paziente, l'infermiere esegue una valutazione accurata di una serie di parametri e il colloquio con il paziente è volto a creare e/o mantenere un clima di fiducia reciproco e a identificare i bisogni

assistenziali.

Se è la prima volta che al paziente viene somministrata la terapia con i farmaci biologici, è opportuno escludere delle infezioni in corso. Gli screening raccomandati sono il test Mantoux e/o il Quantiferon test al fine di escludere la malattia tubercolare e i markers di infezione virale come HBV e HCV, rispettivamente per l'Epatite B e l'Epatite C. Infine, i pazienti con insufficienza renale e /o epatica richiedono particolare cautela e la funzionalità renale e/o epatica deve essere monitorata periodicamente.

L'infermiere deve accertare lo stato di salute generale del paziente e verificare se nelle settimane precedenti all'infusione si sono manifestati febbre, eritema, tosse o altri segni che potrebbero indicare un'ipersensibilità al principio attivo. Se si sono verificati dei problemi, la situazione viene discussa insieme al medico; se non ci sono stati problemi, si può procedere alla ricostituzione del farmaco. Periodicamente, è bene controllare il peso corporeo, in particolare se ci sono stati dei cambiamenti repentini, poiché il dosaggio del farmaco è direttamente proporzionale al peso; l'infermiere è responsabile anche dell'aggiornamento della documentazione infermieristica.

L'infermiere procede al reperimento di un accesso venoso periferico o alla gestione di un accesso venoso centrale, se il paziente ne è provvisto. Se è prevista una pre-medicazione, essa viene somministrata e solo dopo aver

cambiato deflussore si può procedere all'infusione del farmaco biologico; altrimenti viene somministrata la terapia secondo prescrizione medica e secondo i tempi di infusione.

L'infusione dei farmaci biologici deve avvenire sotto la diretta supervisione dell'infermiere case manager. Questi farmaci somministrati per via endovenosa richiedono da parte dell'infermiere un particolare impegno e una conoscenza approfondita delle caratteristiche delle molecole e delle modalità di conservazione.

La velocità di infusione può essere rallentata per ridurre il rischio di reazioni avverse, in particolare se queste si sono verificate in precedenza.

Dopo l'infusione, vengono registrati nuovamente i parametri vitali e il paziente resta in osservazione per un tempo che varia in relazione al tipo di farmaco.

Al termine dell'infusione, l'infermiere deve smaltire correttamente il farmaco biologico al fine di garantire la protezione ambientale ed evitare una contaminazione; i farmaci biologici devono essere smaltiti nei rifiuti speciali.

Se non ci sono particolari problemi e il tempo di osservazione è terminato, l'infermiere può procedere a rimuovere il catetere venoso periferico o a gestire l'accesso venoso centrale. Prima di congedare il paziente, l'infermiere consegna l'appuntamento per la somministrazione successiva.

L'infermiere case manager svolge un ruolo fondamentale per quanto riguarda l'educazione sanitaria al paziente. Occorre tenere in considerazione il fatto che l'educazione va personalizzata in base alle capacità di apprendimento, al contesto psico-sociale e alle esigenze del paziente. Se l'educazione del paziente viene svolta in modo accurato permette di ridurre l'ansia, la paura e il disagio psicologico che comporta la malattia e aumenta la compliance e l'aderenza terapeutica del paziente.

LA SORVEGLIANZA E GLI EFFETTI INDESIDERATI

L'osservazione del paziente da parte dell'infermiere inizia durante la somministrazione e continua anche dopo la fine dell'infusione del farmaco biologico, al fine di constatare l'assenza di eventi avversi. Il ruolo che ha l'infermiere è quello di sorvegliare il paziente e identificare i possibili effetti collaterali e, qualora fossero presenti, intervenire il più precocemente possibile al fine di evitare ulteriori complicanze.

Le reazioni infusionali si verificano durante l'infusione o dopo alcune ore dal termine della somministrazione. Le reazioni infusionali comprendono: prurito, orticaria, cefalea, brividi, febbre, dolore toracico, dispnea, aritmie, ipotensione o ipertensione. In questo caso è necessario agire con rapidità al fine di evitare un peggioramento della situazione clinica. Se questi eventi sono stati particolarmente

gravi e hanno causato delle ripercussioni, la prescrizione viene rivalutata e nel caso, sospesa.

Al fine di garantire la massima qualità assistenziale, è necessaria un'analisi delle criticità e degli eventi sentinella che vengono rilevati più spesso in questo ambito. Gli eventi avversi sono eventi inattesi correlati al processo assistenziale che comportano un danno al paziente, non intenzionale e indesiderabile ¹⁷. Il verificarsi di un solo caso è sufficiente per dare luogo a un'indagine conoscitiva diretta ad accertare se vi abbiano contribuito fattori eliminabili o riducibili e per attuare le adeguate misure correttive da parte dell'organizzazione ¹⁷. Degli esempi di eventi sentinella vengono rappresentati da: procedura in paziente sbagliato, reazione trasfusionale conseguente ad incompatibilità AB0, morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica, morte materna o malattia grave correlata al travaglio e/o parto, morte o grave danno per caduta di paziente. Al fine di aumentare la conoscenza delle cause e dei fattori contribuenti all'evento sentinella, gli strumenti di reporting sono indispensabili. In tale ambito il monitoraggio degli eventi sentinella costituisce un'importante azione di sanità pubblica con lo scopo di raccogliere le informazioni riguardanti eventi avversi di particolare gravità, potenzialmente evitabili, che possono comportare morte o grave danno al paziente e che determinano una perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del Servizio Sanitario nazionale ¹⁷.

Gli eventi sentinella maggiormente comuni in questo ambito riguardano la difficoltà di praticare delle manovre di soccorso in caso di urgenza o emergenza per la mancanza di uno spazio abbastanza grande, la difficoltà a mantenere la concentrazione durante la ricostituzione del farmaco a causa delle possibili interruzioni e della mancanza di uno spazio adibito soltanto a questa attività, il mancato rispetto delle regole imposte dal protocollo infusionale da parte di alcuni pazienti che aumentano autonomamente la velocità di infusione e la difficoltà di alcuni pazienti di costruire un efficace rapporto terapeutico con il personale sanitario. Gli eventi sentinella principali sono: infusione del farmaco al paziente sbagliato, infusione al paziente di una soluzione non correttamente conservata o adeguatamente ricostituita, errore nel dosaggio del farmaco prescritto, soccorso ritardato al paziente in caso di evento avverso, mancata attuazione di un percorso di educazione sanitaria, mancata verifica dei risultati del percorso educativo. Queste criticità sono riconducibili a quattro cause principali: la scarsa attenzione nel percorso formativo universitario posta all'approfondimento delle competenze comunicative necessarie a stabilire relazioni costruttive all'interno del team, la carenza di spazi idonei riservati agli infermieri per l'attuazione dei percorsi assistenziali, il numero eccessivo di persone all'interno delle sale infusionali come ad esempio familiari o accompagnatori e infine la mancanza di infermieri specializzati in determinare attività. Per prevenire gli eventi sentinella occorre

conservare correttamente il farmaco, infondere il farmaco solo se il liquido è limpido e privo di particelle dopo la ricostituzione, verificare che sia il giusto dosaggio e il giusto paziente, sorvegliare il paziente durante e dopo l'infusione e sensibilizzare ed educare sia il paziente che i suoi familiari affinché comprendano rischi e benefici della terapia.

Ogni volta che si verifica un evento avverso, la Direzione Aziendale, oltre a prendere in carico il paziente per attuare tutte le misure necessarie al fine di mitigare il danno ed attivare i dovuti processi di comunicazione con pazienti e/o loro familiari in modo trasparente e completo, mette in atto le seguenti azioni, relativamente alla procedura di segnalazione dell'evento sentinella 17.

- L'operatore sanitario, sia esso medico, infermiere, o altro professionista coinvolto, comunica il fatto al referente del rischio clinico o alla Direzione Aziendale, in base alle procedure vigenti a livello regionale o aziendale.
- Il referente per la gestione del rischio clinico o la Direzione Aziendale predispone un'indagine interna se l'evento avverso ha le caratteristiche di un evento sentinella. Se dall'indagine emerge che l'evento avverso è conseguente a un errore, il referente per la gestione del rischio clinico segnala l'evento sentinella tramite delle schede apposite.

Il Ministero ha attivato l'Osservatorio Nazionale sugli Eventi Sentinella attraverso il Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità

(SIMES). Questo sistema operativo è operativo dal 20 marzo 2008, a seguito dell'Intesa della “Conferenza Permanente Rapporto Stato Regioni”. Esistono due schede per la segnalazione degli eventi avversi: la scheda A e la scheda B.

SCHEDA A – Segnalazione dell'eventi sentinella

Questa scheda viene compilata dal referente per la gestione del rischio clinico o da un referente individuato dalla Direzione Aziendale e viene inviata al Ministero; l'invio può essere effettuato al verificarsi dell'evento o al momento dell'avvenuta conoscenza del fatto. Questa scheda riporta la denominazione della struttura sanitaria in cui è avvenuto l'evento avverso e altre informazioni per quanto riguarda la regione, la provincia, il comune, il referente della compilazione e la sua funzione e la data di compilazione. Occorre indicare con una “X” l'evento sentinella che è avvenuto tra una lista e in seguito segnalare la data e l'ora dell'evento, il luogo, il sesso e l'anno di nascita della persona coinvolta. Occorre indicare anche una breve descrizione del fatto, il suo esito e infine cause e fattori che possono aver determinato l'evento o contribuito in qualche modo.

SCHEDA B – Analisi delle cause e dei fattori contribuenti e piano d'azione

Questa scheda viene compilata dal referente per la gestione del rischio clinico o da un referente individuato dalla Direzione Aziendale e viene inviata al Ministero entro 45 giorni solari. Questa scheda è divisa in cinque punti che vengono riportati

di seguito. Il primo punto riguarda l'evento sentinella che deve essere descritto in modo dettagliato, se possibile con un diagramma di flusso. Il secondo punto riguarda le cause e i fattori legati alla comunicazione e va specificato se sono emerse delle mancanze o inadeguatezze di comunicazione. Il terzo punto è relativo alle cause e ai fattori umani mentre il quarto punto riguarda le cause e i fattori ambientali. Il quinto punto riguarda le cause e i fattori legate alle tecnologie sanitarie come i dispositivi medici e le apparecchiature elettromedicali, i farmaci e le linee guida, raccomandazioni, protocolli assistenziali e procedure.

I farmaci somministrati per il trattamento delle MICI nell'Ambulatorio di Medicina Generale dell'Ospedale A. Murri di Fermo sono tre: Infliximab, Vedolizumab e Ustekinumab.

INFLIXIMAB

L'Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il TNF-A (fattore di necrosi tumorale). Il dosaggio va da 5 mg/kg a un massimo di 7,5 mg/kg; un flacone di Infliximab contiene 100 mg di farmaco in polvere per concentrato per infusione endovenosa. Questo farmaco viene conservato in frigorifero a una temperatura controllata di 2 – 8 °C. L'Infliximab viene ricostituito con 10ml di soluzione sterile di Cloruro di Sodio allo 0,9%. Durante

la diluizione, occorre evitare la formazione di schiuma in modo che il farmaco non si deteriori, per questo occorre dirigere il getto del solvente verso la parete del flacone. La stessa operazione va ripetuta per tutti i flaconi necessari in relazione alla dose del paziente. Se sono presenti delle particelle o il colore è diventato opalescente, Infliximab non può essere somministrato. Dopo la diluizione, il farmaco va aspirato dai flaconi per essere introdotto nella soluzione di Cloruro di Sodio 0,9% di 500 ml da cui è stato precedentemente aspirato il liquido per la diluizione dei flaconcini. Il deflussore deve essere latex-free dotato di filtro 0,2 μ (micron). Infliximab non richiede una premedicazione, tuttavia, prima dell'infusione, possono essere somministrati un corticosteroide e un antistaminico su precisa indicazione medica. Se si tratta della prima infusione si inizia con una velocità di 125 ml/h, per poi aumentare dopo trenta minuti si 25 ml/h e poi dopo altri trenta minuti altri 25 ml/h e così via ogni trenta minuti fino ad arrivare alla velocità massima di 250 ml/h fino a fine infusione (per una durata di quattro ore circa); lo stesso schema viene usato fino alla terza infusione ¹⁸. Dalla quarta infusione in seguito, se non si sono verificate delle reazioni avverse, i tempi di infusione possono essere ridotti fino a due ore e trenta minuti. L'infusione di Infliximab che dura all'incirca due ore viene denominata "short infusion". I pazienti candidati a questa metodologia sono pazienti che stanno eseguendo la terapia di mantenimento della remissione e non hanno manifestato alcuna

reazione avversa nel corso delle prime tre infusioni. I vantaggi sono molteplici: la durata minore dell'infusione riduce l'impatto della malattia sulla vita personale, sociale e lavorativa, riduce il tempo di permanenza in ospedale del paziente e spesso anche del familiare che lo accompagna evitando così di perdere un'intera giornata lavorativa, permette all'ospedale di trattare un numero elevato di persone, riduce i costi di assistenza e infine consente di aumentare il numero di pazienti candidati al trattamento. Dopo la fine dell'infusione, il paziente deve restare in osservazione per almeno 30 minuti. La programmazione delle somministrazioni segue uno schema standard: la prima somministrazione avviene a tempo zero; la seconda somministrazione avviene dopo due settimane rispetto a quella a tempo zero; la terza somministrazione avviene dopo sei settimane rispetto a quella a tempo zero; la quarta somministrazione avviene dopo quattordici settimane da quella a tempo zero e in seguito ogni 8 settimane, salvo diversa prescrizione medica.

VEDOLIZUMAB

Il Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato tramite la tecnica del DNA ricombinante. Il regime posologico raccomandato è di 300 mg; un flacone di Vedolizumab contiene 300 mg di farmaco sotto forma di polvere per concentrato per infusione endovenosa. Il dosaggio è standard per ogni paziente.

Questo farmaco va conservato in frigorifero a una temperatura controllata di 2 – 8 °C. Dopo essere stato rimosso dal frigo, occorre aspettare venti minuti al fine di permettere al farmaco di riequilibrarsi con la temperatura ambiente. Il Vedolizumab deve essere ricostituito con 4,8 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Occorre dirigere il getto della siringa verso le pareti del flacone, al fine di evitare la formazione di schiuma. Il flaconcino va ruotato delicatamente, poi lasciato riposare per circa venti minuti. La soluzione deve apparire trasparente e priva di particelle visibili. Dopo la ricostituzione, il contenuto del flacone va iniettato in una soluzione sterile da 250ml di Cloruro di Sodio 0,9%. La soluzione deve essere utilizzata il prima possibile o conservata per un massimo di ventiquattro ore a 2 – 8 °C ¹⁹. Il deflussore applicato alla soluzione deve essere latex-free. Il Vedolizumab non richiede una premedicazione e il tempo di infusione è di trenta minuti. La velocità di infusione può essere rallentata per ridurre il rischio di reazioni avverse, in particolare se queste si sono verificate in precedenza. Dopo la somministrazione, il paziente deve restare in osservazione per almeno due ore se si tratta delle prime due infusioni; per le somministrazioni successive, il periodo di osservazione è di almeno un'ora. Lo schema standard per la MC prevede: la prima somministrazione a tempo zero, la seconda somministrazione dopo due settimane rispetto al tempo zero, la terza somministrazione dopo sei settimane rispetto al tempo zero, la quarta

somministrazione facoltativa dopo dieci settimane rispetto al tempo zero, la quinta somministrazione a quattordici settimane rispetto al tempo zero e infine una somministrazione ogni otto settimane, salvo diversa prescrizione medica. Lo schema standard della somministrazione di Vedolizumab per quanto riguarda la CU prevede: la prima somministrazione a tempo zero, la seconda somministrazione dopo due settimane rispetto al tempo zero, la terza somministrazione dopo sei settimane rispetto al tempo zero, la quarta somministrazione a quattordici settimane dal tempo zero e infine una somministrazione ogni otto settimane, salvo diversa prescrizione medica.

USTEKINUMAB

L'Ustekinumab è un anticorpo monoclonale interamente umano, prodotto tramite la tecnica del DNA ricombinante. Ogni flaconcino di Ustekinumab contiene 130mg di farmaco. Il dosaggio varia in base al peso corporeo: se la persona ha un peso inferiore a 55 kg, il dosaggio raccomandato è di 260 mg ovvero due flaconi; se il peso è maggiore di 55 kg e inferiore a 85 kg, il dosaggio raccomandato è di 390 mg ovvero tre flaconi; se il peso corporeo supera gli 85 kg, il dosaggio raccomandato è di 520 mg ovvero quattro flaconi. Ustekinumab viene conservato in frigorifero a una temperatura controllata di 2 – 8 °C. Dopo aver estratto il farmaco dal frigorifero, dalla soluzione sterile di Cloruro di Sodio 0,9% di 250 ml

occorre prelevare un volume pari a quello del farmaco ovvero: occorre eliminare 52 ml di Cloruro di Sodio 0,9% se vengono somministrati 260 mg di Ustekinumab, ovvero due flaconi; occorre eliminare 78 ml di Cloruro di Sodio 0,9% se vengono somministrati 360 mg di Ustekinumab, ovvero tre flaconi; occorre eliminare 104 ml di Cloruro di Sodio 0,9% se vengono somministrati 520 mg di Ustekinumab, ovvero quattro flaconi. Prima di infondere il farmaco, occorre controllare la soluzione, che non deve presentare particelle opache o scolorimento; il tempo massimo di conservazione dopo la ricostituzione è di quattro ore. Il deflussore usato per l'infusione del farmaco deve essere sterile munito di filtro 0,2 μ (micron). Il tempo di infusione di Ustekinumab non deve essere inferiore a un'ora; il tempo di osservazione dopo la fine dell'infusione è di almeno un'ora. Dopo la prima infusione endovenosa segue una dose sottocutanea di farmaco dopo otto settimane di 90 mg; dopo questa seconda somministrazione, l'iniezione sottocute raccomandata è ogni otto o dodici settimane in base alla valutazione medica.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

DISCUSSIONE

I dati che riguardano l'Ambulatorio di Medicina Generale dell'Ospedale A. Murri di Fermo sono conformi ai dati epidemiologici che riguardano le MICI in quanto l'incidenza di queste patologie è in aumento. Nel caso specifico dell'Ambulatorio di Medicina Generale dell'Ospedale A. Murri di Fermo, c'è stato un progressivo aumento di pazienti trattati con i farmaci biologici; infatti, se nel 2010 i pazienti che usufruivano di questo servizio erano 2, nel 2018 sono stati trattati complessivamente 55 pazienti. Tra il 2013 e il 2014 il numero dei pazienti trattati con i farmaci biologici è quasi raddoppiato, proseguendo poi con un aumento annuale costante. Di pari passo, è aumentato anche il numero di infusioni annuali: nel 2010 sono state effettuate 5 somministrazioni, mentre nel 2018 ne sono state effettuate ben 372.

Sono stati presi in considerazione tre anni, in particolare dei quali abbiamo dati più precisi e omogenei: 2016, 2017, 2018. Di ogni anno sono state analizzate quattro variabili: il sesso dei pazienti (maschile e femminile), il tipo di malattia (MC e CU), il farmaco somministrato (Infliximab e Vedoluzimab) e la fascia d'età (19 – 30 anni, 31 – 42 anni, 43 – 54 anni, 55 – 66 anni, 67 – 78 anni).

Per quanto riguarda i pazienti trattati, un numero maggiore risulta essere di sesso maschile. Da un iniziale 56% di pazienti maschi analizzati nell'anno 2016, si è scesi ad un 52% nell'anno successivo mentre nel 2018 vi è stata una crescita degli stessi fino al 64%. Verosimilmente, la popolazione femminile è in lieve minoranza.

Per quanto concerne la distinzione tra MC e CU, la MC costituisce la maggioranza nonostante la differenza numerica tra le due malattie non sia rilevante. Nel 2016 la prevalenza della MC era del 51%, di poco superiore alla CU (49%). Nel 2017 la MC ha subito un aumento ed è arrivata al 60% per poi ritornare al 55% nel 2018.

Per quanto riguarda i farmaci somministrati, nel corso di questo triennio è stato osservato un aumento nell'utilizzo del Vedolizumab a discapito dell'Infliximab fino ad allora preferito. Dal 2016 al 2018 l'utilizzo del Vedolizumab è quasi raddoppiato: nel 2016, solo il 15% delle infusioni era rappresentato da questo farmaco mentre nel 2018, le somministrazioni di Vedolizumab hanno costituito il 29% delle infusioni totali. Chiaramente questo dato è legato al fatto che tale farmaco non era precedentemente disponibile e che avendo un miglior profilo di sicurezza viene spesso preferito agli anti-TNF nei pazienti più fragili.

Per quanto riguarda le fasce d'età, sono state riscontrate alcune differenze. Nell'anno 2016, la fascia d'età preponderante (41%) è rappresentata dall'età

compresa tra 19 e 30 anni. Un altro gruppo considerevole è rappresentato dalla fascia d'età racchiusa fra 31 e 42 anni che costituisce il 27%.

Nell'anno 2017, la maggior parte dei pazienti (29%) avevano fra 31 e 42 anni. In questo periodo di tempo però, altre due fasce di età risultano simili senza una differenza considerevole; di fatto, i pazienti con un'età compresa tra 19 e 30 anni costituiscono il 25% mentre quelli con un'età tra 43 e 54 anni rappresentano il 23%.

Nel 2018, la maggioranza dei pazienti (27%) aveva fra 31 e 42 anni, mentre coloro che avevano tra 43 e 54 anni costituivano il 26%.

I pazienti con un'età compresa fra 19 e 30 anni sono diminuiti consistentemente: se nel 2016 costituivano la maggioranza (41%), nel 2017 sono diminuiti quasi della metà (25%). Infine, nel 2018, hanno mostrato un'ulteriore diminuzione (16%).

La fascia d'età compresa fra 31 e 42 anni costituisce la maggioranza per l'anno 2017 e per l'anno 2018.

Un'altra fascia ha mostrato un aumento degno di nota, ovvero quella compresa fra 43 e 54 anni. Questi pazienti nel 2016 rappresentavano il 10% mentre nel 2018 sono raddoppiati (26%).

Nel corso di questo triennio, la fascia d'età compresa fra 55 e 66 è raddoppiata: nel 2016 costituiva il 12% mentre nel 2018 è arrivata al 24%. Questo dato pone

l'attenzione sull'aumento del numero di pazienti affetti da MICI di età più avanzata rispetto al passato e pertanto meritevoli di maggiore attenzione data la frequente presenza di comorbidità associate e di altre terapie concomitanti.

I pazienti con un'età compresa fra 67 e 78 anni, hanno mostrato un andamento stabile, raggiungendo il picco più alto nel 2016 con il 10%.

CONCLUSIONI

Da questo elaborato si evince quanto sia importante il ruolo dell'infermiere in tutto il percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale che riguarda i pazienti affetti da MICI. L'assistenza infermieristica è pianificata sui bisogni del singolo paziente e l'infermiere ha un ruolo preventivo, educativo e curativo. Tramite l'educazione sanitaria, l'infermiere insegna al paziente tutto quello che deve sapere sulla sua malattia al fine di poterla gestire nel miglior modo possibile ed evitare le complicanze. Infine, l'infermiere spiega al paziente l'importanza della cura aumentando la compliance alla terapia.

Dai dati presentati si evince inoltre, un numero sempre crescente di pazienti con MICI e ciò determina una richiesta maggiore di risorse mediche e infermieristiche specialistiche al fine di garantire un'assistenza maggiormente personalizzata.

La crescita che riguarda il numero di pazienti affetti da queste patologie si traduce in un aumento di spazi e di costi per la sanità. Grazie all'ambulatorio in cui i

pazienti possono sottoporsi all'infusione di farmaci biologici, è possibile tuttavia evitare ricoveri impropri e ridurre i costi di ospedalizzazione; di fatto la somministrazione di questa terapia avviene in un regime ambulatoriale evitando spese improprie. Al fine di offrire una cura personalizzata, si rende necessario formare un maggiore numero di personale sanitario addestrato appositamente per l'assistenza ai pazienti affetti da MICI in grado di fornire al tempo stesso assistenza sanitaria individualizzata e competenze specifiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Morroni M. Anatomia microscopica funzionale dei visceri umani. Milano: Edi.Ermes; 2008

- 2 Fiocca S. Fondamenti di anatomia e fisiologia. 2a edizione. Milano: Edizioni Sorbona Milano; 1990

- 3 Midrio M. Compendio di fisiologia umana. Padova: Piccin Nuova Libreria; 2012

- 4 Artico M, Castano P, Cataldi A, Falconi M, Milintenda S, Formigli L, Onori P, Papa S, Pellegrini A, Pirino A. S. Anatomia umana. Principi. Milano: Edi.Ermes; 2005

- 5 Valletta E, Fornaro M. Malattie infiammatorie croniche intestinali. Quaderni acp, 2013, 20(1): 3 – 15

- 6 Day A. S. The impact of exclusive enteral nutrition on the intestinal microbiota in inflammatory bowel disease. AIMS Microbiol, 2018, 4(4): 584 – 593

7 Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients*, 2019, 11(5): 947

8 Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange E. F. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(5): 72 – 82

9 Huguet J. M, Suárez P, Ferrer-Barceló L, Iranzo I, Sempere J. Screening for colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Should we already perform chromoendoscopy in all our patients? *World J Gastrointest Endosc*, 2018, 10(11): 322 – 325

10 Kopi T. A, Shahrokh S, Mirzaei S, Aghdaei H. A, Kadijani A. A. The role of serum calprotectine as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2019, 12(3): 183 – 189

11 Neumann H, Neurath M. F, Atreya R. Endoscopic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Viszeralmedizin*, 2015, 31(4): 280 – 286

12 Barnes E. L, Herfarth H. H, Sandler R. S, Chen W, Jaeger E, Nguyen V. M, Robb A. R, Kappleman M. D, Martin C. F, Long M. D. Pouch-Related Symptoms

and Quality of Life in Patients with Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(7): 1218 – 1224

¹³ Benci L. *Aspetti giuridici della professione infermieristica*. 6a edizione. Milano. The McGraw-Hill Companies, 2011.

¹⁴ Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K, Buckton S, Duncan J, Hartmann P, Ipenburg N, Moortgat L, Theeuwen R, Verwey M, Younge L, Sturm A, Bager P. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 760 – 776

¹⁵ Ministero della Salute. *Evoluzione del sistema DRG nazionale*. Roma, Progetto Mattoni SSN, 2010.

¹⁶ Regione Marche. *Manuale autorizzazione. Requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'autorizzazione alla realizzazione e all'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private della regione Marche*, 2000

17 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali. Protocollo per il monitoraggio degli Eventi Sentinella, 2009

18 Pellicetti D, Mastroianni L, Cognigni A. Procedura farmaco: Infliximab. Ospedale di Fermo, 2019

19 Pellicetti D, Mastroianni L, Cognigni A. Procedura farmaco: (Entyvio) Vedolizumab. Ospedale di Fermo, 2019

RINGRAZIAMENTI

È doveroso dedicare questo spazio del mio elaborato a tutte le persone che grazie al loro supporto hanno contribuito alla sua realizzazione.

Un sentito grazie va al Prof. Giampiero Macarri che ha accettato di essere il mio relatore, senza il quale non avrei mai potuto scrivere questa tesi. Ringrazio la dottoressa Pamela Rossetti per la sua pazienza, la sua disponibilità e i suoi consigli durante tutta la stesura dell'elaborato. Ringrazio inoltre Luca Mastroianni, che mi ha concesso tutti i dati relativi all'Ambulatorio, per la sua gentilezza e cordialità. Ringrazio infinitamente la mia famiglia e in particolare i miei genitori per avermi appoggiato dall'inizio di questo percorso. Senza il loro supporto costante non sarei riuscita a realizzare questo obiettivo.

Un grazie speciale va agli amici con cui ho condiviso questa esperienza indimenticabile. A Giulia, la mia coinquilina, senza la quale l'università non sarebbe stata la stessa. A Carola, compagna di avventure e di sventure, che riesce sempre a rassicurarmi. A Valentina, un'amica leale e affidabile su cui posso sempre contare. A Massimo, che grazie alla sua leggerezza riesce a strappare una risata in qualsiasi momento. Abbiamo condiviso lezioni, turni in ospedale, esami, serate e giornate di studio che ci hanno permesso di creare un legame che va oltre questa esperienza.

Grazie ad Angela, la mia amica di sempre, che con la sua pacatezza riesce a rassicurarmi in ogni situazione.

Grazie a Silvia e Giorgia e alla loro allegria contagiosa.

Grazie a Martina, perché anche se abbiamo scelto due percorsi universitari differenti, mi è accanto dal primo superiore.

Grazie infinite a tutti voi.