

**IL PERCORSO DIAGNOSTICO E LA TERAPIA CON
FARMACI BIOTECNOLOGICI NELLE MALATTIE
INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO (MICI),
MALATTIA DI CROHN (MC) E COLITE ULCEROSA (CU)
NELLA PROVINCIA DI VERONA**

Verona, Gennaio 2019

Indice

1. Premessa

- 1.1. Perché un documento per la provincia di Verona su “Il Percorso diagnostico e la terapia con farmaci biologici delle Malattie Infiammatorie Croniche dell’Intestino (MICI), Malattia di Crohn (MC) e Colite Ulcerosa (CU)”.
- 1.2. Il Gruppo di Lavoro provinciale sulle MICI, MC e CU

2. Epidemiologia

- 2.1. Metodologia
- 2.2. La prevalenza e l’incidenza delle Malattie infiammatorie croniche dell’intestino, Malattia di Crohn e Colite Ulcerosa nella provincia di Verona
- 2.3. I casi trattati con farmaci biologici

3. Diagnosi

- 3.1. Dati clinici
- 3.2. Dati endoscopici
- 3.3. Dati istologici
- 3.4. Dati radiologici

4. Trattamento con farmaci biologici: criteri di prescrizione

- 4.1. Checklist del paziente che deve essere trattato con i farmaci biologici
- 4.2. La terapia con farmaci biologici
- 4.3. Indicazioni alla terapia biologica nella CU
- 4.4. Indicazioni alla terapia biologica nel MC
- 4.5. Originator o biosimilari?

5. Bibliografia

Appendice 1 Screening e vaccinazioni prima di iniziare terapia con farmaci immunomodulatori

Appendice 2 Harvey Bradshaw Index per Malattia di Crohn

Appendice 3 Partial Mayo Score per Colite Ulcerosa

Appendice 4 Scelta della terapia nella Colite Ulcerosa moderata-severa

Appendice 5 Scelta della terapia nella Malattia di Crohn moderata-severa non complicata

1. Premessa

1.1. Perché un documento per la provincia di Verona su “Il Percorso diagnostico e la terapia con farmaci biotecnologici delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

Il presente documento è stato prodotto su richiesta del Tavolo Provinciale per il Governo del File F (TPG-File F), istituito per adempiere a quanto previsto dalla Deliberazione della Giunta Regionale n. 28 del 19/01/2016 che invitava “I centri prescrittori delle terapie ad alto costo a pianificare attentamente la spesa per l’anno 2016, analizzando la casistica già in atto, i nuovi casi prevedibili sulla base delle informazioni disponibili sui nuovi farmaci, l’epidemiologia attesa della malattia e i limiti di costo imposti dai provvedimenti regionali. Le previsioni così formulate dovevano essere analizzate congiuntamente tra direzioni aziendali delle Aziende sedi dei Centri prescrittori e le direzioni delle Aziende Ulss territoriali che afferiscono al centro prescrittore, al fine di pianificare congiuntamente volumi e spesa”.

In attesa che la Regione Veneto produca un proprio Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, il TPG-File F ha sollecitato le Direzioni delle Strutture Sanitarie della provincia di Verona, affinché fosse istituito un Gruppo di Lavoro in area gastroenterologica con l’obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi e la terapia con farmaci biotecnologici dei pazienti affetti da MICI, assistiti presso le strutture che insistono sul territorio della provincia di Verona.

1.2. Il Gruppo di Lavoro provinciale sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Il presente documento è stato elaborato da un Gruppo di Lavoro composto da:

Dott. Maurizio Azzurro – Direttore UOC Gastroenterologia Legnago – Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Chiara Bovo – Direttore Sanitario Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Luca Benazzato U.O.C. Gastroenterologia, Ospedale Mater Salutaris - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Carlo Manfrini - Servizio Endoscopia Digestiva Ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda

Dott. Gianmarco Bulighin – Direttore UOC Gastroenterologia San Bonifacio - Azienda Ulss 9 Scaligera

Prof. Rachele Ciccocioppo – Direttore UOC Gastroenterologia B - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Antonio Colecchia – Direttore UOC Gastroenterologia A – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Serena Desideri - Dirigente medico UOC Gastroenterologia Bussolengo - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Daniele Di Piramo - Direttore UOC Gastroenterologia Bussolengo - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Andrea Geccherle – Responsabile Centro Multispecialistico Malattie Retto-Intestinali – Ospedale Sacro Cuore di Negrar

Dott. Sara Ierace – Dirigente medico UOC Gastroenterologia San Bonifacio - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Roberta Joppi – Responsabile UOSD Ricerca Clinica e Valutazione Farmaceutica - Azienda Ulss 9 Scaligera

Sig.a Nadia Lipa – Rappresentante dell’Associazione AMICI onlus

Dott. Luigi Mezzalana – Direttore UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Giulio Rigon –Medico di Medicina Generale dell’Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Denise Signorelli – Direttore Sanitario - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Luca Trentin – Dirigente farmacista – Assistenza Farmaceutica Territoriale – Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Angela Variola – Dirigente medico UOC Gastroenterologia – Ospedale Sacro Cuore di Negrar

Sig. Alberto Zanardi - Rappresentante dell’Associazione AMICI onlus

Dott. Teresa Zuppini – Direttore Servizio di Farmacia ospedaliera - Ospedale Sacro Cuore di Negrar

2. Epidemiologia

2.1. Metodologia

Al fine di determinare la prevalenza e l'incidenza di MICI nella provincia di Verona, sono stati utilizzati i dati amministrativi derivanti da:

- Anagrafe assistibili (AA);
- Database esenzioni (DE);
- Database delle prescrizioni farmaceutiche (DPF);
- Database dei ricoveri (DR);
- Database delle prescrizioni specialistiche (DPS);
- Registro di mortalità (RM).

Identificazione dei casi

Nel calcolo di prevalenza e incidenza di MICI sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno fatto registrare almeno un ricovero con diagnosi primaria o secondaria ICD9-CM 555.xx (Morbo di Crohn - MC) oppure 556.xx (Colite Ulcerosa - CU) oppure l'attivazione di un codice di esenzione per MICI (codice 009, con o senza codice ICD9 555 per morbo di Crohn o codice ICD9 556 per Colite Ulcerosa).

I codici 556.0 (Enterocolite cronica ulcerativa), 556.1 (ileocolite cronica ulcerativa), 556.4 (pseudopoliposi del colon) e 556.8 (altre coliti ulcerative) sono stati esclusi, poichè non rientrano nella definizione di MICI.

Casi prevalenti

Sono rientrati nei casi prevalenti tutti i soggetti, vivi, presenti nell'AA, che sono risultati risiedere nella provincia di Verona al 31 dicembre 2017 e che, nel periodo 1 gennaio 2006 - 31 dicembre 2017:

- hanno fatto registrare almeno un ricovero per MC o CU
- possedevano un'esenzione attiva per MICI

Casi incidenti

Sono stati considerati "*casi incidenti*" tutti i soggetti identificati nel periodo 1 gennaio 2016 - 31 dicembre 2017 (si tratta, quindi, di un'incidenza biennale), utilizzando i criteri indicati nella sezione "*casi prevalenti*" unitamente ai seguenti:

- 1) esclusione di tutti i soggetti che hanno avuto un ricovero o il rilascio di una specifica esenzione ticket prima del 1 gennaio 2016
- 2) esclusione di tutti i soggetti che hanno fatto registrare prescrizioni di esami o visite specialistiche o di farmaci strettamente correlati a IBD, utilizzando l'esenzione prevista per tali malattie, prima del 1 gennaio 2016.

Casi trattati con farmaci biotecnologici

Sono stati considerati "*casi trattati con farmaci biotecnologici*" tutti i soggetti identificati come casi incidenti o prevalenti per MICI per i quali, nel periodo 1 gennaio 2006 - 31 dicembre 2017, si sono registrate prescrizioni dei seguenti farmaci: L04AB04 - adalimumab, L04AB06 - golimumab, L04AB02 - infliximab, L04AA33 - vedolizumab.

Il periodo considerato è stato suddiviso in bienni al fine di comprendere l'andamento dell'utilizzo di questi farmaci in relazione al numero di farmaci biotecnologici via, via disponibili nella pratica clinica e al grado di confidenza da parte dei clinici rispetto al loro impiego.

2.2. La prevalenza e l'incidenza della Malattia di Crohn e della Colite Ulcerosa nella provincia di Verona

Nella Tabella 1 sono riportati i dati di incidenza e prevalenza delle MICI nella provincia di Verona.

Tabella 1

Incidenza e prevalenza delle Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino nell'Azienda ULSS 9 Scaligera	
Casi prevalenti	3.105
Casi incidenti	320
Popolazione residente 2017	921.557
Prevalenza (‰)	3,4
Incidenza annuale (‰)	0,17

2.3. I casi trattati con farmaci biologici

Nella tabella sotto riportata sono indicati il numero e le percentuali di pazienti affetti da MICI in trattamento con farmaci biotecnologici.

Tabella 2

Pazienti trattati con farmaci biotecnologici - Azienda ULSS 9 Scaligera							
	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2006-2017
Totale pazienti affetti da MICI	1.538	1.805	2.125	2.486	2.907	3.105	3.105
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici	34	54	81	173	288	257	339
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici / Tot pazienti affetti da MICI (%)	2,2%	3,0%	3,8%	7,0%	9,9%	8,3%	10,9%

3. Diagnosi

La diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale (Morbo di Crohn o Colite Ulcerosa) si basa sulla combinazione di dati clinici, endoscopici, istologici e radiologici^{1,3,4}.

3.1. Dati clinici

Anamnesi patologica prossima: identificazione dei sintomi più frequentemente associati alla patologia

- Morbo di Crohn (MC): dolore addominale, diarrea cronica (>6 settimane), calo ponderale, malessere generale, anemia, anoressia, febbre, ritardo di crescita in età pediatrica, malattia perianale;

- Colite Ulcerosa (UC): diarrea e rettorragia, urgenza alla defecazione, tenesmo, defecazione notturna, dolore addominale crampiforme;

- Manifestazioni extra-intestinali (reumatologiche, dermatologiche, oftalmologiche ed epatiche);

Anamnesi farmacologica: identificare farmaci potenzialmente enterolesivi;

Anamnesi dei viaggi: per eventuale diagnosi differenziale con malattia infettiva;

Anamnesi vaccinale con proposta di copertura vaccinale, ove carente, senza vaccini vivi. Consigliata copertura annuale con vaccino anti-influenzale e vaccino anti-pneumococcico (Appendice 1);

Anamnesi fisiologica: il fumo rappresenta l'elemento anamnestico più rilevante;

Anamnesi familiare: familiarità per IBD e malattie autoimmuni, familiarità per neoplasia coloretale;

Anamnesi patologica remota: appendicectomia, interventi proctologici, patologie oncologiche (a cinque anni dalla remissione completa, la/il paziente possono essere considerati liberi da malattia)

Esame obiettivo: identificazione manifestazioni extra-intestinali, parametri vitali, obiettività addominale, ispezione anale ed esplorazione rettale;

Esami bioumorali: emocromo, PCR, profilo proteico, transaminasi, funzione renale, sideremia, ferritinemia, calprotectina fecale, esami colturali fecali, parassitologici, ricerca e tossina del *Clostridium Difficile*.

3.2. Dati endoscopici

a) Ileo-colonscopia con biopsie in tutti i tratti (almeno due per tratto);

b) Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia (EGDS) con biopsie gastriche e duodenali nel sospetto di CD delle alte vie, consigliato in particolare nell'età pediatrica (anche per diagnosi differenziale con celiachia)

In casi specifici di persistenza di un dubbio diagnostico si ricorre a:

- Endoscopia capsulare (VCE): per uno studio completo del tenue ma senza possibilità di esecuzione di biopsie, previo esclusione di stenosi (entero-RMN / capsula *patency*);
- Enteroscopia se si sospetta localizzazione di MC a livello di tenue non visibile/raggiungibile con la esofago-gastro-duodenoscopia / colonscopia.

3.3. Dati istologici

Spesso le alterazioni istologiche non sono patognomoniche per IBD ma sono comuni ad altre *noxae*. Esse devono confermare la presenza di flogosi acuta o cronica intestinale e se possibile la diagnosi clinica. Devono, inoltre, identificare l'attività infiammatoria ed eventualmente la presenza e il grado di displasia.

3.4. Dati radiologici

- Entero-RMN o entero-TC (la seconda in caso di controindicazione alla prima): ruolo diagnostico fondamentale nella diagnosi del MC localizzato al tenue e nell'identificazione di complicanze (stenosi, fistole, ascessi);
- Ecografia addominale con studio delle anse: buona sensibilità nello studio dell'ultima ansa ileale e come primo livello nel sospetto di complicanze
- RX addome diretto: solo in urgenza per escludere complicanze
- RMN addome inferiore per studio della malattia perianale
- Ecografia trans-ale per studio della malattia perianale

4. TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI: SELEZIONE DEL PAZIENTE E INDICAZIONI

Negli ultimi anni sono aumentati i farmaci a disposizione per il trattamento delle MICI, quindi è fondamentale cercare di delineare nel modo più preciso possibile il profilo del paziente rispetto alle singole opzioni terapeutiche.

4.1. Check-list del paziente da avviare a farmaci biologici

I farmaci biotecnologici sono indicati per il trattamento delle MICI di tipo moderato-severo. Il paziente candidato al trattamento con farmaci biotecnologici o, più in generale, con farmaci immunosoppressori, deve essere sottoposto ad uno *screening* per escludere eventuali controindicazioni e per pianificare

possibili vaccinazioni mancanti prima dell'avvio della terapia immunomodulatrice (Appendice 1). Le indagini proposte di seguito debbono tener conto dei tempi di attesa del risultato e del possibile effetto interferente di alcune terapie (ad es. gli steroidi):

Valutazione bioumorale sistemica: emocromo completo con formula leucocitaria, creatinina, PCR, ALT, GGT, proteine totali con elettroforesi, esame urine con analisi del sedimento;

Valutazione infettivologica: ab anti Epstein Barr, ab anti-VZV, anti-Hbs, HbsAg, anti HBc totali, anti-HCV, ab anti-HIV, Quantiferon;

Altre indagini: RX torace, PAP TEST nelle donne, con eventuale esame clinico-strumentale della mammella sulla base dei fattori di rischio, accurata visita dermatologica;

Scores clinici: *Harvey Bradshaw Index* per MC (Appendice 2) e *Partial Mayo Score* per CU (Appendice 3) che rappresentano lo strumento sia di valutazione dell'indicazione iniziale al trattamento che della risposta allo stesso;

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

- **Valutazione infettivologica:** Quantiferon, HBsAg;

- **Altre indagini:** PAP test nelle donne;

- **Scores clinici:** *Harvey Bradshaw Index* per MC (Appendice 2) e *Partial Mayo Score* per CU (Appendice 3)

4.2 La terapia con farmaci biotecnologici

I farmaci biologici rappresentano un'opzione terapeutica valida non solo per la fase di induzione ma, soprattutto, per il mantenimento della remissione clinica nei pazienti affetti da MICI^{1, 5, 6, 7, 8}. Non esistono studi di confronto diretto tra farmaci biotecnologici, motivo per cui la scelta del primo farmaco biotecnologico deve essere personalizzata dal clinico in base a:

- ✓ Età del paziente
- ✓ Anamnesi farmacologica precedente
- ✓ Quadro clinico (ad es. severità della malattia, Quantiferon positivo, HBsAg positivo, manifestazioni extra-intestinali)
- ✓ Fattori di rischio per prognosi infausta e malattia invalidante (per CU: età giovane all'esordio, estensione della colite, necessità di steroidi all'esordio e PCR elevata; per MC: età giovane all'esordio, necessità di steroidi all'esordio, pregressa chirurgia, fumo)
- ✓ Preferenza del paziente per ottimizzare la *compliance* (collaborazione, tipo di lavoro, possibilità di essere accompagnato, ecc.)
- ✓ A parità di potenziale terapeutico prediligere l'opzione meno costosa per il Servizio Sanitario Regionale.
- ✓ Prima di un'eventuale modifica, è necessario ottimizzare la terapia con il biotecnologico in uso (accorciamento degli intervalli di somministrazione del farmaco per infliximab e adalimumab o aumento della dose per infliximab).

4.3. Indicazioni alla terapia con farmaci biotecnologici nella CU

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

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

Da scheda regionale e scheda tecnica del farmaco, le indicazioni alla prescrizione dei farmaci biologici in corso di CU sono una delle seguenti:

1. Steroido-dipendenza
2. Steroido-resistenza
3. Intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori
4. Manifestazioni extra-intestinali (unicamente anti-TNF alfa)

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

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

La terapia con farmaci biotecnologici nella fase di mantenimento del trattamento della CU deve essere continuata per almeno un anno [9-13]. Le evidenze attualmente disponibili sull'utilizzo degli anti-TNF alfa ne dimostrano la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia per periodi fino a quattro anni [14]. Per trattamenti di durata superiore, sono in corso studi per verificarne efficacia e sicurezza; - essere proseguita oltre i quattro anni in caso di storia di malattia severa e presenza di fattori di rischio di recidiva quali: la giovane età, la presenza di manifestazioni extra-intestinali, una persistente infiammazione mucosale, storia di frequenti *flares* [14]. Nel paziente con fattori di rischio per malattia aggressiva, o con perdita di risposta, si può associare ad infliximab un secondo immunosoppressore (azatioprina) che ha il vantaggio di ridurre il tasso di formazione di anticorpi anti-infliximab ADA [15]. Si sottolinea che tale associazione è gravata da una maggior incidenza di effetti collaterali, quali infezioni [16-19] e tumori [20,21]

4.4. Indicazioni alla terapia con farmaci biotecnologici nella MC

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

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

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

Da scheda regionale e scheda tecnica del farmaco, le indicazioni alla prescrizione dei farmaci biotecnologici in corso di MC sono una delle seguenti:

1. Steroido-dipendenza
2. Steroido-resistenza
3. Intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori
4. Presenza di fistole peri-anali

5. Manifestazioni extra-intestinali (unicamente anti-TNF alfa)

Nella valutazione della tipologia e della durata del trattamento della MC, oltre agli elementi indicati al punto 4.2. è necessario prendere in considerazione i seguenti aspetti:

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

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

- a. Paziente refrattario (*primary failure*) alla terapia con anti-TNF alfa: *switch* o *swap* di classe a vedolizumab/ustekinumab
- b. Paziente intollerante ad uno specifico anti-TNF alfa o con perdita di risposta (*secondary failure*): *switch* a secondo anti-TNF alfa oppure *swap* di classe a vedolizumab/ustekinumab
- c. Paziente con malattia perianale: preferire anti-TNF alfa e in modo particolare infliximab [22]
- d. Paziente con manifestazioni extra-intestinali: anti-TNF alfa o ustekinumab (in caso di controindicazione ai primi o in seconda linea)
- e. Fattori prognostici negativi che possono indicare l'utilizzo di farmaci biotecnologici in prima linea: giovane età all'esordio, tabagismo attivo, malattia estesa, indici di gravità della malattia a giudizio del clinico [23-25].
- f. Paziente fragile, con comorbidità, a rischio infettivo: preferire se possibile ustekinumab o vedolizumab

Nel paziente con fattori di rischio per malattia aggressiva, o con perdita di risposta, si può associare ad infliximab un secondo immunosoppressore (azatioprina) che ha il vantaggio di ridurre il tasso di formazione di anticorpi anti-infliximab ADA [15]. Si sottolinea che tale associazione è gravata da una maggior incidenza di effetti collaterali, quali infezioni [16-19] e tumori [20,21]

La terapia con farmaci biotecnologici nella fase di mantenimento del trattamento della MC deve essere continuata per almeno un anno [26,27]. Le evidenze attualmente disponibili sull'utilizzo degli anti-TNF alfa ne dimostrano la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia per periodi fino a quattro anni [14]. Per trattamenti di durata superiore, sono in corso studi per verificarne efficacia e sicurezza.

4.5. Ottimizzazione della terapia con farmaci biotecnologici nella MC e nella CU

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

anti-farmaco ^[28,29] ad alto titolo, evitando una prescrizione non utile dal punto di vista terapeutico con conseguente risparmio economico.

Secondo le schede tecniche dei farmaci biotecnologici in nostro possesso è possibile ottimizzare Infliximab solamente per Malattia di Crohn, mentre Adalimumab e Vedolizumab possono essere ottimizzati per entrambe le patologie, con l'unica differenza di una possibile ottimizzazione anticipata alla decima settimana per Vedolizumab nel caso della Malattia di Crohn. Recentemente è stata inserita la possibilità di ottimizzazione di Golimumab indipendentemente dal peso corporeo.

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

A tale proposito si fornisce una tabella con dosi e tempi limite da non superare ^[28-29].

Tabella 3

FARMACO	POSOLOGIA STANDARD DI MANTENIMENTO	OTTIMIZZAZIONE	MODALITA'
INFLIXIMAB	5 mg/kg ogni 8 settimane	SI	10mg/kg ogni 8 settimane o 5mg/kg ogni 4 settimane (solamente per MC)
ADALIMUMAB	40 mg ogni 2 settimane	SI	40 mg ogni settimana
VEDOLIZUMAB	300 mg ogni 8 settimane	SI	somministrazione aggiuntiva alla Xa sett di induzione (solo MC) o 300mg ogni 4 settimane (MC/CU)
GOLIMUMAB	50 mg nei soggetti <80 kg; 100 mg nei soggetti >80 kg	SI	100 mg/4 settimane in fase di mantenimento in soggetti <80 kg se non adeguata risposta
USTEKINUMAB	90 mg ogni 12 settimane	SI	90 mg ogni 8 settimane

4.6. Originator o biosimilari

Dal 2015 sono disponibili sul mercato i farmaci biosimilari che sono stati approvati sulla base di dati comparativi rispetto al farmaco *originator*^[30]. In particolare è stata dimostrata equivalenza di infliximab-biosimilare vs. infliximab-originator in termini di farmacocinetica, efficacia e sicurezza in due studi pivotal che hanno incluso rispettivamente pazienti con artrite reumatoide attiva^[31] e pazienti affetti da spondilite anchilosante^[32].

Per quanto riguarda l'ambito gastroenterologico ad oggi sono disponibili in letteratura dati *real life* sia su pazienti *naive* sia sugli *switch* da *originator* che hanno evidenziato la non-inferiorità del biosimilare rispetto all'*originator* in termini di efficacia e sicurezza sia sul breve ^[33] che sul medio periodo ^[34].

Al momento la posizione in merito all'utilizzo dei biosimilari è la seguente:

1. nei pazienti *naive* preferire infliximab-biosimilare rispetto all'*originator*;
2. per quanto riguarda lo *switch* da *originator* a biosimilare valutare caso per caso, considerando in modo particolare la durata della remissione clinica (si può ipotizzare uno *switch* dopo almeno 12 mesi di remissione clinica stabile).

5. LA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

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

Il problema è saper scegliere sia la tempistica, sia il paziente adatto. In generale, il paziente in “deep remission” ossia in remissione clinica, biochimica e strumentale (endoscopica/radiologica), stabile (da oltre 12 mesi), merita il tentativo di sospendere la **terapia** [35]. Il primo passo di questo percorso è informare il paziente in modo da effettuare una scelta condivisa, in quanto la sospensione del trattamento pone a rischio di recidiva di malattia, anche se quest’ultima non sembra superiore a quella che si avrebbe continuando la terapia in atto. In particolare, il rischio di riattivazione della malattia è rispettivamente del 26% nella MC e del 33% nella CU dopo un anno dalla sospensione di un anti-TNF alfa. La severità della recrudescenza della colite ulcerosa dopo interruzione della terapia sembra maggiore rispetto alla recidiva in malattia di Crohn, con maggior rischio di andare incontro a colectomia. Inoltre, i pazienti che in precedenza hanno avuto necessità di un’ottimizzazione terapeutica (aumento della dose e/o della frequenza delle somministrazioni) sono a maggior rischio di ricaduta.

Altra premessa importante è che il re-trattamento con la stessa molecola è efficace nella stragrande maggioranza dei casi. Inoltre, è necessario che il paziente a cui è stata interrotta la terapia, entri in un regime di monitoraggio (clinico, laboratoristico e, se necessario, strumentale) più serrato (si suggerisce ogni 3 mesi).

Per quanto riguarda i fattori di rischio correlati a una più alta probabilità di andare incontro a riattivazione di malattia a seguito della “exit strategy” abbiamo:

- nella malattia di Crohn: malattia perianale, giovane età, sesso maschile, tabagismo attivo;
- nella colite ulcerosa: estensione di malattia, giovane età, sesso maschile.

Da precisare che la “exit strategy” non trova indicazione nella malattia di Crohn perianale e in caso di recente intervento chirurgico. Condizione in cui invece la “exit strategy” è raccomandata, è il secondo trimestre di gravidanza. In tutti i casi la compliance del paziente a sottoporsi ad un monitoraggio stretto è prerequisito indispensabile.

Infine, la terapia con immunosoppressori, una volta embricata prima dell’interruzione degli anti-TNF e poi mantenuta, sembra ridurre il rischio di recidiva. Non sono disponibili dati con il vedolizumab.

6. La chirurgia nella MC e nella CU: management della terapia biotecnologica

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

I risultati della letteratura relativi all’impatto dei farmaci biotecnologici anti-TNF alfa pre-operatori sono controversi, verosimilmente per la disomogeneità della casistica analizzata e della gravità dei pazienti, suggerendo un rischio aumentato di sepsi in caso di IPAA in RCU se eseguita in unico tempo^[36-38].

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

Per il farmaco vedolizumab esiste un solo studio che ha valutato il rischio di complicanze nei pazienti che avevano assunto tale farmaco 12 settimane prima dell’intervento, riscontrando un netto aumento delle complicanze infettive e di guarigione delle ferite chirurgiche in questa coorte di pazienti^[39].

In linea con le indicazioni anche dei colleghi reumatologi si indica una sospensione dei farmaci biotecnologici un tempo pari almeno a 3-5 emivite del farmaco, riassunte per tipo di prodotto nella tabella sottostante⁴⁰.

Nome del farmaco	Settimane di sospensione pre-chirurgia
Infliximab	4-7 settimane (30-50 gg)
Adalimumab	6-11 settimane (45-75 gg)
Golimumab	4-7 settimane (30-50 gg)
Vedolizumab	9-15 settimane (66-110 gg)
Ustekinumab	10-15 settimane (70-105 gg)

7. LA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON MICI

Non ci sono evidenze che la colite ulcerosa o la malattia di Crohn in remissione possano modificare la fertilità, mentre la malattia attiva o gli esiti chirurgici (soprattutto la chirurgia pelvica) possono alterare la sfera riproduttiva. Prima della programmazione di una gravidanza nel caso di paziente affetta da IBD, è fondamentale un *counseling* per valutare la terapia in atto e l'eventuale modalità di parto. L'esposizione fetale alla maggior parte dei farmaci utilizzati in IBD è considerata a basso rischio per il bambino, tranne che per il methotrexate e la talidomide. Una terapia adeguata va mantenuta al momento del concepimento (tranne per i farmaci sopra indicati) al fine di ridurre il rischio di *flares* (associati ad *outcomes* negativi per madre e bambino). Il trattamento con anti-TNFalfa è considerato sicuro ed il momento della sospensione va concordato sulla base del quadro clinico, tenendo conto che livelli di anti-TNFalfa possono essere rilevabili nel neonato fino a 6 mesi dopo il parto, controindicando in questo periodo la somministrazione di vaccini vivi.

Le linee guida internazionali⁴¹ indicano, laddove possibile clinicamente, la sospensione del farmaco attorno alle settimane gestazionali 24-26. Al momento attuale non vi sono sufficienti evidenze per autorizzare l'utilizzo in gravidanza per golimumab, vedolizumab e ustekinumab.

Table 1. ECCO overview on drug risk during pregnancy and lactation.

Drug	During pregnancy	During lactation
Mesalazine	Low risk	Low risk
Sulfasalazine	Low risk	Low risk
Corticosteroids	Low risk	Low risk, 4h delay before breastfeeding is advised
Thiopurines	Low risk, limited data on 6-TG	Low risk
Anti-TNF agents	Low risk, consider stopping around week 24 in patients with sustained remission. See text	Probably low risk, limited data
Methotrexate	Contraindicated	Contraindicated
Thalidomide	Contraindicated	Contraindicated
Metronidazole	Avoid first trimester	Avoid
Ciprofloxacin	Avoid first trimester	Avoid

6-TG: 6-thioguanine

8. Bibliografia

1. "Il PDTA nelle malattie infiammatorie croniche intestinali", www.cittadinanzattiva.it/files/rapporti/salute/malattie.../rapporto-pdta-mici-2014.pdf
2. Danese S, Fiorino G, Mary JY, Lakatos PL, D'Haens, Moja L, D'Hoore A, Panes J, Reinisch W, Sandborn WJ, Travis SP, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative. *J Crohns Colitis*. 2015 Aug;9(8):601-6.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-990.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P, on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2016, online.
5. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Öresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
6. Annese V, Vecchi M; Italian Group for the Study of IBD (IG-IBD). Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: Statements of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis*. 2014; 46: 963-8.
7. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollón F, Häuser W, Herrlinger K, Oldenburg B, Panes J, Portela F, Rogler G, Stein J, Tilg H, Travis S, Lindsay JO. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 1-33.
8. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F, on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2016, online.
9. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76
10. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P. PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 Jan;146(1):96-10.
12. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.

13. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711-21.
14. J. Kirchgessner and al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014 *Aliment Pharmac Ther* 2017; 45: 37-49.
15. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-1395.
16. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):929-36..
17. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Aug;30(3):253-64.
18. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, Gainer VS, et al. Diabetes and the risk of infections with immunomodulator therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1141-8.
19. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, et al. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ*. 2015 Jun 5;350:h2809. doi: 10.1136/bmj.h2809
20. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):195.
21. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):390-399.
22. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
23. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650-6
24. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008 Aug;43(8):948-54.
25. Solberg IC, Cvancarova M, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's Disease (the IBSEN Study). *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):60-8.
26. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel F et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
27. Hanauer S, Sandborn W, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
28. Gecse KB, Végh Z, Lakatos PL. Optimizing biological therapy in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):37-45.
29. Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut*. 2018 May;67(5):818-826.

30. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, Danese S, Orlando A, Scribano M, Vecchi M, Rizzello F; GIVI (Gruppo Italiano su Vedolizumab nelle IBD) Group. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis*. 2016 Apr;48(4):360-70.
31. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613–1620.
32. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–1612.
33. Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ et al. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2016 Nov;10(11):1287-1293. Epub 2016 Apr 19.
34. Buer LC, Moum BA, Cvancarova M. Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohns Colitis*. 2016 Sep 22. pii: jjw166. [Epub ahead of print]
35. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn Colitis* 2018;17-31.
36. Lightner AL, Shen B. Perioperative use of immunosuppressive medications in patients with Crohn's disease in the new "biological era". *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 Aug;5(3):165-177.
37. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery*. 2003 Oct;134(4):565-72.
38. Gu J, Remzi FH, Shen B, Vogel JD, Kiran RP. Operative strategy modifies risk of pouch-related outcomes in patients with ulcerative colitis on preoperative anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Dis Colon Rectum*. 2013 Nov;56(11):1243-52.
39. Lightner AL, Raffals LE, Mathis KL, et al. Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb;11(2):185-190.
40. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Hyman N, Smith R, Ovsepyan G, Fleshner P, Crowell K, Koltun W, Ferrante M, D'Hoore A, Lauwers N, Verstockt B, Spinelli A, DiCandido F, Raffals LE, Mathis KL, Loftus EV Jr, Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018
41. C.J. van der Woude, S. Ardizzone, M.B. Bengtson, G. Fiorino, G. Fraser, K. Katsanos, S. Kolacek, P. Juillerat, A.G.M.G.J. Mulders, N. Pedersen, C. Selinger, S. Sebastian, A. Sturm, Z. Zelinkova, F. Magro, for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb;9(2):107-24.
42. Andrisani G, Armuzzi A, Marzo M, et al. What is the best way to manage screening for infections and vaccination of inflammatory bowel disease patients? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016 Aug 6; 7(3): 387–396.

Appendice 1

Screening e vaccinazioni prima di iniziare terapia con Farmaci Immunomodulatori [42]

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

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

Appendice 2

Harvey Bradshaw Index (HBI) per Malattia di Crohn

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

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

Appendice 3

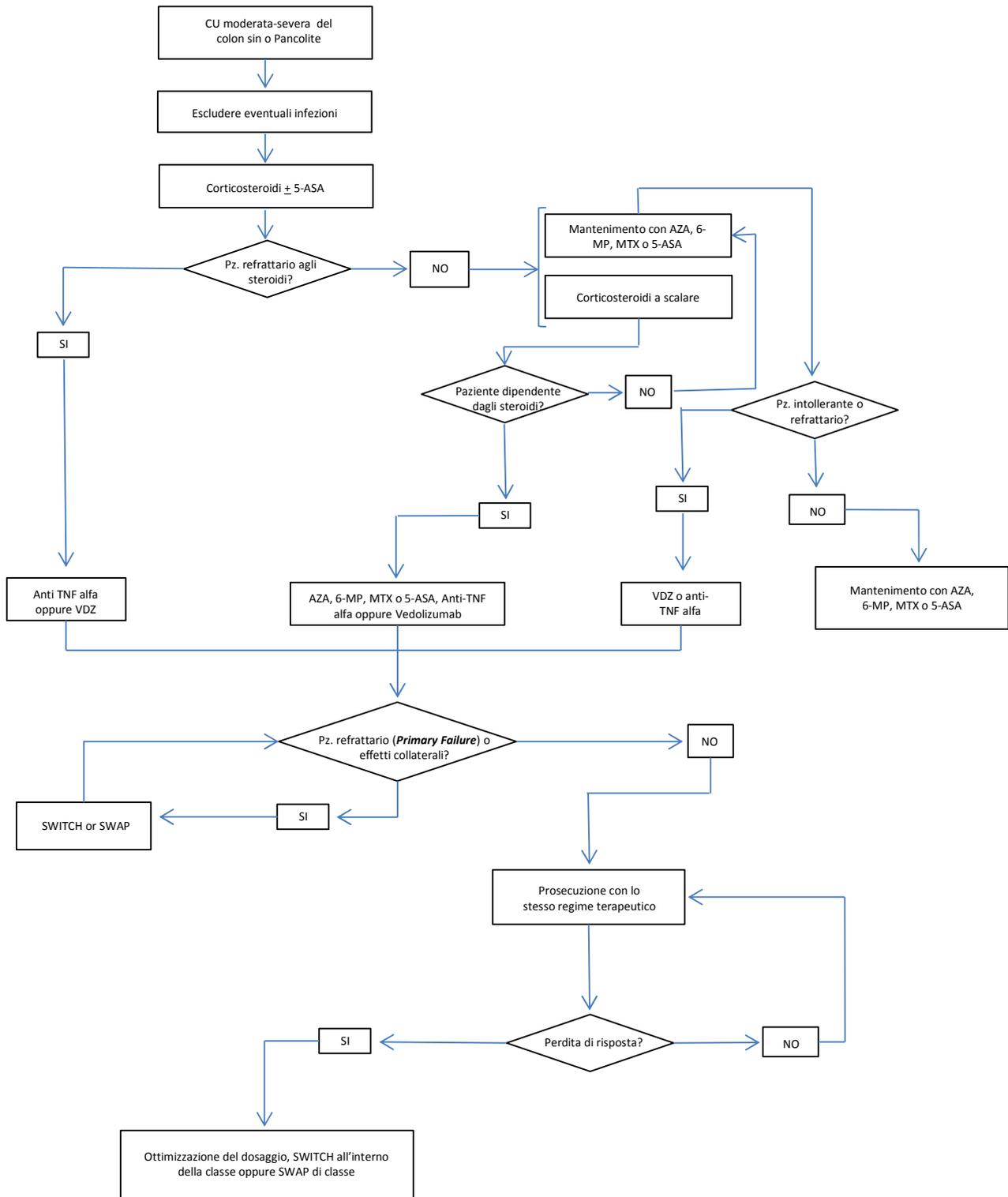
Partial Mayo score per Colite Ulcerosa

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

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

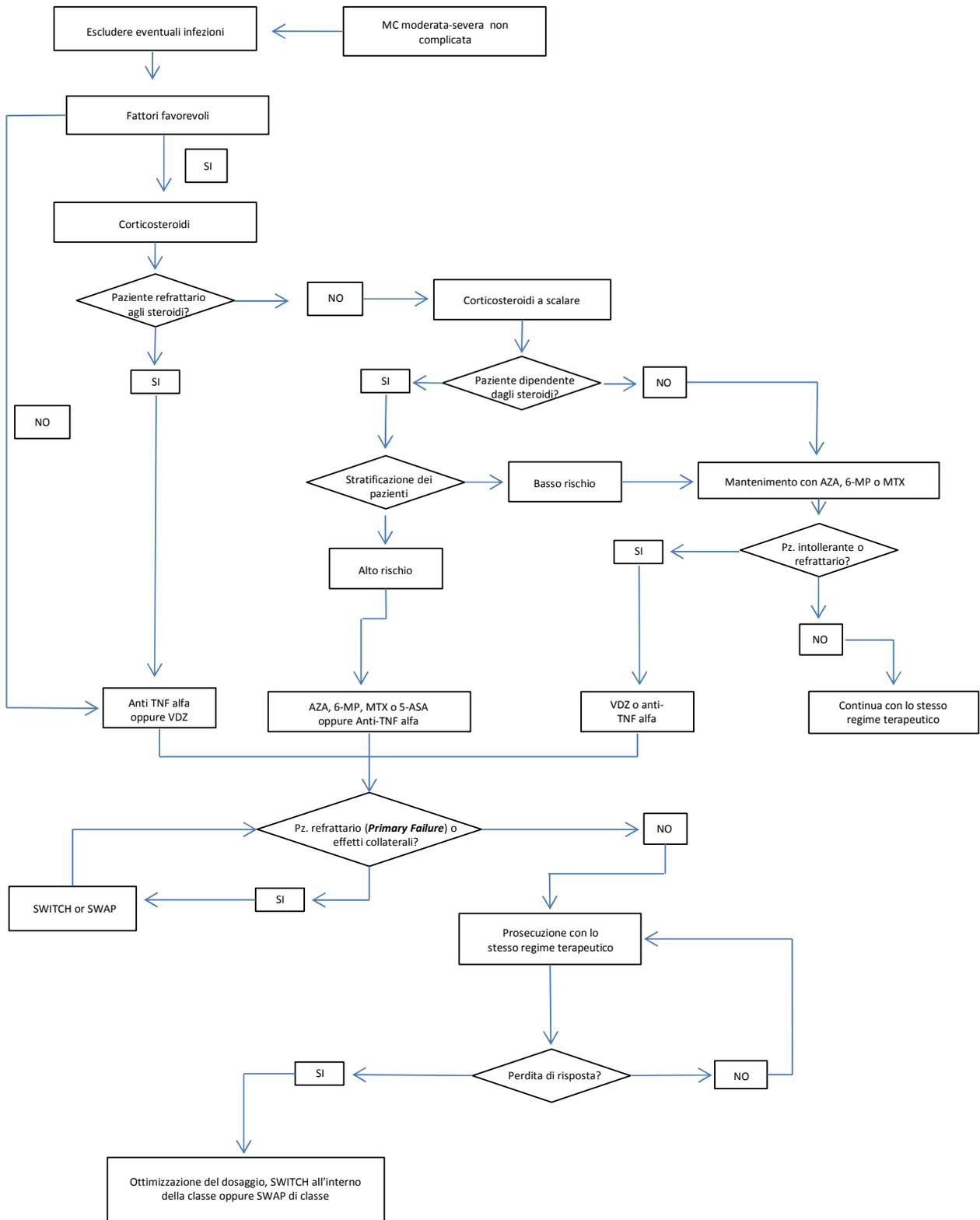
Appendice 4

SCELTA DELLA TERAPIA NELLA COLITE ULCEROSA (CU) MODERATA-SEVERA



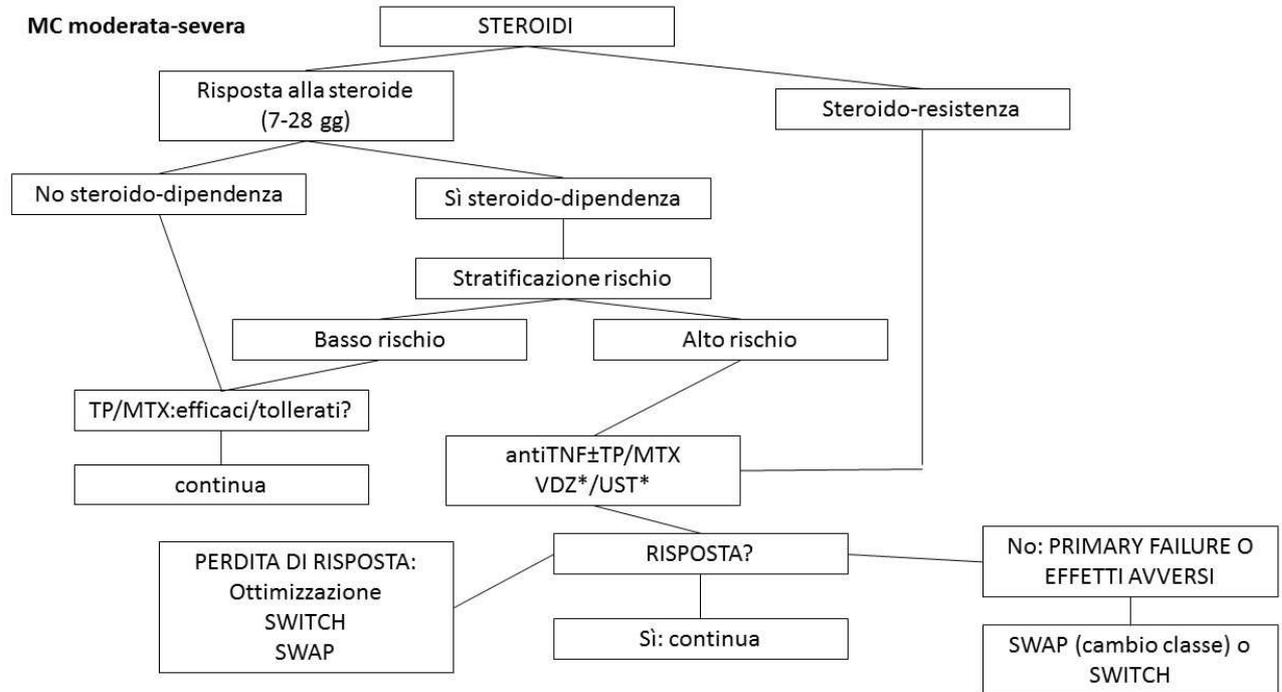
Appendice 5

SCELTA DELLA TERAPIA NELLA MALATTIA DI CROHN (MC) MODERATA-SEVERA NON COMPLICATA



Appendice 5.

SCELTA DELLA TERAPIA NELLA MALATTIA DI CROHN (MC) MODERATA-SEVERA



Vedolizumab o Ustekinumab se controindicazioni ad anti-TNFalfa come prima linea (Traduzione e adattamento da Italian Expert Opinion (Armuzzi et al. Dig Liver Dis 2018))

Appendice 6

LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Un pro-memoria per il Medico di Medicina Generale

1. INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (in inglese "IBD", inflammatory bowel disease), sono patologie multifattoriali complesse, che si sviluppano in soggetti geneticamente predisposti e sono caratterizzate dalla natura infiammatoria cronica del processo patologico e dalla ricorrenza dei sintomi. Lo spettro delle MICI comprende la malattia di Crohn (MC), la colite ulcerosa (CU) e la colite indeterminata (IBDU). Si calcola che in Italia circa 200.000 persone siano oggi affette da queste patologie. La distribuzione delle MICI per età ha un andamento bimodale con un picco nella seconda-terza decade e uno nella quinta-sesta decade di vita.

La CU interessa il retto con estensione prossimale variabile da caso a caso (proctite, colite sinistra, pancolite), mentre la MC può coinvolgere in modo segmentario potenzialmente ogni distretto del tratto gastroenterico, anche se quella ileale e colica sono le localizzazioni prevalenti.

2. QUADRO CLINICO E STORIA NATURALE

Sia la Malattia di Crohn che la colite ulcerosa sono malattie ad andamento cronico o ricorrente, che si presentano con periodi di latenza alternati a fasi di riacutizzazione. Quando l'infiammazione intestinale si riacutizza compaiono anche sintomi costituzionali quali febbre, calo ponderale, profonda stanchezza, inappetenza.

Nel tempo la Malattia di Crohn può complicarsi con la formazione di stenosi (restringimenti del lume del tratto di intestino colpito fino all'occlusione intestinale), fistole (comunicazioni tra intestino e cute, o fra organi addominali) o ascessi. Queste complicanze possono richiedere un intervento chirurgico.

Le complicanze tipiche della rettocolite ulcerosa sono invece il megacolon tossico (quadro acuto di dilatazione del colon che necessita di intervento chirurgico), lo sviluppo di neoplasia coloretale sulla mucosa infiammata del colon.

In alcuni casi possono essere presenti manifestazioni extra-intestinali come patologie articolari, oculari, cutanee, epatiche, ecc.

3. DIAGNOSI

E' fondamentale la diagnosi precoce di queste patologie perché il ritardo diagnostico può ridurre l'efficacia terapeutica e aumentare l'incidenza delle complicanze.

E' fondamentale a livello di visita medica non specialistica raccolta anamnestica dettagliata (farmaci, viaggi, familiarità) con attenzione ad eventuali sintomi di allarme (cosiddetti "red flags") che possano distinguere dei sintomi organici da un quadro funzionale (sindrome dell'intestino irritabile) ed escludere in diagnosi differenziale altre cause di diarrea e dolore addominale cronico.

Tale distinzione può essere fatta con esami di primo livello non invasivi:

- emocromo con formula, VES, PCR, assetto marziale, funzione epatica completa, ionemia, funzione renale, profilo proteico
- calprotectina fecale
- coproculture, ricerca Yersinia enterocolitica su feci, coproparassitologico fecale, ricerca tossine A e B del Clostridium Difficile
- eventuale sierologia per celiachia
- ecografia addome completo

Una volta escluse altre cause del quadro clinico, la diagnosi di IBD viene confermata con:

- ✓ Endoscopia digestiva:
 - Ileocolonscopia con biopsie multiple in tutti i settori (in base alla sintomatologia presente può essere richiesta con RAO B se rettorragia persistente e diarrea mucoematica o grave anemizzazione Hb <10 g/dL oppure RAO D se anemia sideropenica cronica, ematochezia o diarrea cronica)
 - Eventuale EGDS con biopsie duodenali (sempre nel paziente pediatrico, in casi selezionati nell'adulto)
 - Eventuale endoscopia capsulare in casi selezionati di forte sospetto di malattia di Crohn del piccolo intestino (previa esclusione di stenosi con altra metodica di imaging)
- ✓ Anatomia patologica (lettura delle biopsie endoscopiche)
- ✓ Radiologia per quanto riguarda solo la malattia di Crohn con ecografia delle anse intestinali e entero-RMN (o entero-TC in caso di controindicazioni alla risonanza magnetica)

Le IBD sono malattie che necessitano di presa in carico specialistica per impostazione di adeguata terapia e corretto follow-up clinico e strumentale (la richiesta di visita specialistica

gastroenterologica per sospetta IBD motivata da alterazione di PCR/VES/calprotectina fecale ha diritto a priorità RAO B).

La terapia medica ha lo scopo di indurre la remissione clinica della malattia e di mantenere i pazienti liberi da riacutizzazioni della patologia.

4. TERAPIA

L'obiettivo della terapia e del follow-up del paziente è di indurre e mantenere la remissione clinica ed endoscopica in modo da prevenire a lungo termine le complicanze delle IBD:

- Perforazione intestinale
- Stenosi
- Ascessi
- Fistole
- Colite fulminante
- Megacolon tossico
- Sindrome dell'intestino corto
- Neoplasia coloretale

In particolare per quanto riguarda la neoplasia coloretale si ricorda l'importanza del follow-up endoscopico nei pazienti con IBD da >6 anni o con concomitanti fattori di rischio (colangite sclerosante primitiva, familiarità per neoplasia coloretale, pregressa asportazione di polipi adenomatosi).

1. Questionario proposto per diagnosi precoce di CD dal gruppo IOIBD; punteggi ≥ 8 hanno un forte sospetto di CD.

Domanda	Presente ¹	Coefficiente di moltiplicazione
Fistola complessa o ascesso perianale cronici o lesioni perianali (eccetto patologia emorroidaria)		5
Diarrea notturna ²		3
Parenti di primo grado con diagnosi confermata di malattia infiammatoria cronica intestinale ³		4
Perdita di peso ($\geq 5\%$ del peso abituale) negli ultimi 3 mesi		3
Dolore addominale cronico (>3 mesi)		3
Non urgenza rettale		2
Febbricola ⁴ negli ultimi 3 mesi		2
Non dolori addominali crampiformi 30-45 minuti dopo i pasti, specie a base di fibre vegetali		2

¹ Inserire 1=sì;0=no

² Che sveglia il paziente durante il riposo notturno

³ Malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa

⁴ In media $<38^{\circ}\text{C}$

2. Diagnosi di IBD

Esami primo livello	<ul style="list-style-type: none"> - emocromo con formula, VES, PCR, assetto marziale, funzione epatica completa, ionemia, funzione renale, profilo proteico - calprotectina fecale - coproculture, ricerca Yersinia enterocolitica su feci, coproparassitologico fecale, ricerca tossine A e B del Clostridium Difficile - eventuale sierologia per celiachia - ecografia addome completo
Esami di secondo livello	<ul style="list-style-type: none"> - ileocolonscopia con biopsie (RAO B o D) - visita specialistica gastroenterologica (RAO B)