



GESTIONE CONDIVISA DELLE DIVERSE MANIFESTAZIONI DI UNA SOLA PATOLOGIA **Ambulatorio CROSS -CRONic Systemic illness**

INDICE

1. PREMESSA
2. AMBULATORIO CROSS E NEW GOVERNANCE DEI PAZIENTI CON PATOLOGIE CRONICHE
3. FASI E STEP DELL'AMBULATORIO CROSS
4. FLUSSO DEI PROCESSI AMBULATORIO CROSS
5. CUSTOMER SATISFACTION
6. ALLEGATI E MODULI UTILIZZATI
 - 6.1 Protocollo progetto C.A.R.E.
 - 6.2 Cartella Elettronica Reumatologica Regionale
 - 6.3 Calcolo del PASI
 - 6.4 Calcolo del DLQI
 - 6.5 Calcolo del MAYO SCORE
 - 6.6 Calcolo del SES-CD
 - 6.7 Calcolo del RUTGEERTS
 - 6.8 Calcolo del HBI
 - 6.9 Calcolo del CDAI
 - 6.10 Calcolo del DAS28
 - 6.11 Calcolo del DAPSA
 - 6.12 Calcolo dell'HAQ
 - 6.13 Calcolo del BASDAI
 - 6.14 Calcolo del ASDAS-PCR e ASDAS-VES
 - 6.15 Calcolo della MDA
 - 6.16 Calcolo del LEI
 - 6.17 FARMACI BIOTECNOLOGICI
 - 6.18 Check-list e screening farmaci sistemici: schemi riassuntivi follow-up Reumatologico, Dermatologico, Gastroenterologico
 - 6.19 LINEE GUIDA INTERNAZIONALI E NAZIONALI



Coordinatore Ambulatorio CROSS

Dott. Romano Bucci, S.S.D. Reumatologia Ospedaliera

Specialisti Ambulatorio CROSS

Dott. Nicola Della Valle, S.C. Gastroenterologia

Dott.ssa Caterina Sgarro, S.C. Gastroenterologia

Dott. Mario Mastrolonardo, S.S.D. Dermatologia Universitaria

Dott. Attilio Goffredo, S.S.D. Dermatologia Ospedaliera

Dott. Gaetano Antonio Panniello, S.S.D. Dermatologia Ospedaliera

Revisionato dalla Direzione Sanitaria

Dott.ssa Cristina Sponzilli, Direzione Sanitaria

Il governo dell'intero percorso assistenziale è affidato al Direttore Sanitario Aziendale

Dott.ssa Laura Liliana Moffa

Dott. Romano Bucci

Dott.ssa Cristina Sponzilli

Il Direttore Sanitario
Dott.ssa Laura Liliana Moffa



LE SFIDE PER LA SOCIETÀ E I SISTEMI SANITARI

Le malattie croniche hanno un impatto significativo sulla salute e sull'assistenza socio-sanitaria, in termini di mortalità, morbilità e disabilità. In alcuni Paesi, come per esempio la Danimarca, circa il 40% della popolazione convive con malattie croniche, percentuale destinata probabilmente ad aumentare, visto il progressivo invecchiamento della popolazione europea. Il 70-80% delle spese sanitarie sono stanziato proprio per queste patologie, poiché questi pazienti gravano a lungo sui servizi di cura e assistenza. I costi sanitari ed il rischio di ricoveri aumentano notevolmente col crescere delle comorbidità. Il Regno Unito ha stimato che tra le undici principali cause di ricovero ospedaliero, otto sono malattie croniche e che il 5% dei ricoverati, spesso con una patologia a lungo termine, è associato al 42% di tutti i giorni di degenza per problemi acuti.

Morire giovani o convivere con una malattia cronica o una disabilità ha delle ripercussioni economiche, sia per le famiglie sia per la società. Datori di lavoro e società devono sostenere i costi dell'assenteismo, della minore produttività e del ricambio continuo dei lavoratori. Sulle famiglie e sulla società gravano invece le spese sanitarie (dirette e indirette), la riduzione dei guadagni, il pensionamento prematuro ed una maggiore necessità di assistenza sociosanitaria. In Svezia si è stimato che il costo totale delle malattie muscolo-scheletriche è stato in gran parte indiretto, legato principalmente al congedo per malattia (31,5%) e al pensionamento precoce (59%).

L'incidenza delle patologie croniche aumenta di anno in anno. La percentuale di persone che hanno dichiarato di avere almeno una patologia cronica (tabella1) passa dal 38,4% del 2011 al 38,6% del 2012. Il 20,4% afferma di avere almeno due patologie croniche (+0,4% rispetto al 2011).

Tabella 1 - Persone con almeno una patologia cronica trend 2000 - 2012

		Anno												
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
maschi	0-14 anni	10.1	9.0	10.1	8.7	9.0	8.2	9.5	10.0	10.4	10.1	10.7	10.2	
	15-17 anni	11.5	11.2	11.8	13.6	12.0	11.5	14.5	13.5	14.0	14.7	14.4	15.6	
	18-19 anni	9.9	10.6	11.0	10.6	10.7	9.5	12.4	15.3	14.8	12.1	13.9	16.7	
	20-24 anni	11.7	12.5	12.4	11.6	11.4	12.8	13.1	15.1	15.8	13.0	16.8	16.5	
	25-34 anni	15.3	15.7	16.2	14.9	15.6	14.7	16.5	17.4	16.7	16.9	16.7	17.6	
	35-44 anni	23.9	23.1	24.7	23.8	24.5	23.1	26.2	25.3	23.7	22.5	22.4	23.5	
	45-54 anni	39.0	37.0	38.2	38.6	36.4	35.3	40.6	39.4	38.9	36.7	35.9	36.0	
	55-59 anni	53.1	51.2	52.5	52.0	52.8	52.2	53.3	53.7	53.9	53.6	51.1	50.5	
	60-64 anni	62.3	62.3	61.2	62.1	63.2	61.7	63.2	60.4	64.2	60.9	61.2	61.7	
	65-74 anni	74.5	71.9	73.1	73.5	71.9	72.8	71.1	73.7	71.9	71.4	73.3	72.8	
	75 anni e più	82.7	80.2	82.9	83.1	81.2	82.8	83.9	84.6	83.6	83.0	82.1	81.5	
	totale	33.1	32.5	33.8	33.5	33.5	33.3	35.4	35.8	35.5	34.8	35.1	35.5	
	femmine	0-14 anni	6.3	6.9	7.8	6.6	7.7	8.3	8.2	9.2	8.4	8.0	8.3	7.3
		15-17 anni	9.0	10.3	11.0	10.1	11.9	11.7	11.6	14.4	15.5	15.0	17.2	17.2
18-19 anni		10.5	11.7	12.0	11.6	13.2	8.4	14.7	19.3	20.2	17.6	18.5	18.6	
20-24 anni		12.2	13.5	13.1	12.8	12.6	14.2	16.0	18.8	17.9	18.4	16.4	17.8	
25-34 anni		15.5	15.1	13.6	15.4	15.8	17.2	18.7	18.7	19.0	18.2	18.5	16.6	
35-44 anni		26.6	24.7	26.5	24.2	26.1	24.1	25.4	28.7	27.0	26.9	23.5	25.3	
45-54 anni		44.1	42.8	42.8	41.2	41.5	39.2	42.9	43.3	42.3	42.7	41.7	40.6	
55-59 anni		62.5	61.1	60.0	60.0	58.9	59.5	60.0	60.3	60.4	61.2	58.5	58.8	
60-64 anni		71.4	71.4	67.9	69.1	66.5	69.2	68.9	69.5	69.0	68.4	68.6	66.7	
65-74 anni		80.5	80.0	80.0	81.6	79.6	79.7	80.8	80.2	78.5	79.2	79.2	78.0	
75 anni e più		86.4	87.4	87.1	88.9	89.4	87.3	89.4	88.2	88.9	89.1	88.8	88.8	
totale		39.0	39.0	39.3	39.4	39.8	39.8	41.4	42.4	41.9	42.1	41.5	41.4	
totale		0-14 anni	8.2	8.0	9.0	7.7	8.4	8.3	8.8	9.6	9.4	9.1	9.6	8.7
		15-17 anni	10.3	10.8	11.4	12.0	12.0	11.6	13.1	13.9	14.8	14.8	15.8	16.4
	18-19 anni	10.2	11.1	11.5	11.1	11.9	9.0	13.6	17.4	17.3	14.6	16.1	17.6	
	20-24 anni	12.0	13.0	12.7	12.2	12.0	13.5	14.5	16.9	16.8	15.7	16.6	17.1	
	25-34 anni	15.4	15.4	14.9	15.2	15.7	15.9	17.6	18.0	17.8	17.5	17.6	17.1	
	35-44 anni	25.3	23.9	25.6	24.0	25.3	23.6	25.8	27.0	25.3	24.7	23.0	24.4	
	45-54 anni	41.6	39.9	40.6	39.9	39.0	37.3	41.8	41.4	40.6	39.8	38.9	38.3	
	55-59 anni	57.9	56.2	56.4	56.1	55.8	56.0	56.8	57.0	57.2	57.5	54.8	54.8	
	60-64 anni	66.9	67.0	64.6	65.7	64.9	65.4	66.1	65.0	66.7	64.6	65.0	64.3	
	65-74 anni	77.9	76.3	76.9	78.0	76.2	76.5	76.4	77.2	75.5	75.6	76.4	75.5	
	75 anni e più	85.0	84.8	85.6	86.7	86.3	85.6	87.3	86.9	86.9	86.7	86.2	86.1	
	totale	36.1	35.9	36.6	36.5	36.7	36.6	38.4	39.2	38.8	38.6	38.4	38.6	

Fonte: Istat Multiscopo sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana



Le patologie con interessamento Reumatologico, Dermatologico e Gastroenterologico rappresentano una classe di patologie croniche con quadri sintomatologici eterogenei, tra loro apparentemente non correlati. Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che queste patologie dipendono da meccanismi patogenetici comuni. La numerosità dei pazienti che presentano comorbidità Reumatologiche, Dermatologiche o Gastroenterologiche, dai dati presenti in letteratura, oscilla tra il 25% e il 40%. Si tratta di fenotipi e di manifestazioni cliniche diverse che originano da una matrice comune: una grave disfunzione del sistema immunitario che si attiva contro antigeni, nella maggior parte dei casi non identificati. Questa attivazione non riesce ad autolimitarsi e genera un processo infiammatorio persistente a carico di uno o di diversi tessuti.

Considerare la radice comune che dal punto di vista patogenetico e fisiopatologico collega queste malattie ha indotto ad acquisire informazioni su come si attivi il sistema immunitario e quali siano gli attori cellulari e molecolari coinvolti, pur senza conoscere esattamente il meccanismo che innesca ognuna di queste patologie.

Nel corso degli anni le diverse Società Scientifiche, (SIR, Società Italiana di Reumatologia, ADOI, Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani, SIDeMaST, Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse, SIED, Società Italiana Endoscopia Digestiva e SIGE, Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva) hanno evidenziato la necessità di cambiare la prospettiva della diagnosi Medica, da non correlare solo alla propria disciplina ma ad aspetti comuni alle diverse discipline. Risulta necessario che gli esperti delle varie discipline cooperino nella gestione di queste patologie che spesso convivono nello stesso paziente.

In particolare fanno parte delle patologie croniche sistemiche Artrite Reumatoide (AR), Spondiloartrite (SpA), Artrite Psoriasica (PsA), Artrite Idiopatica Giovanile (AIG), Psoriasi (PSO), Idrosadenite Suppurativa (HS), Malattia di Crohn (MC), Colite Ulcerosa (CU), Celiachia, la maggior parte con manifestazioni anche in età pediatrica.

Tutto questo ha incrementato sempre più il dialogo tra Reumatologo, Dermatologo, Gastroenterologo e altri specialisti. Anche il punto di vista della farmacologia non viene trascurato, infatti si cerca di identificare, tra le varie opzioni, la migliore scelta terapeutica correlata con la gravità di patologia e con le caratteristiche individuali del paziente.

L'introduzione dei nuovi farmaci ha posto il problema del confrontarsi con una farmacologia completamente nuova nei suoi aspetti, sia farmacodinamici che farmacocinetici, rispetto ai farmaci tradizionali.

Sono ormai maturi i tempi per un dialogo multidisciplinare, in cui gli specialisti dialogando decidono insieme, condividendo informazioni e stratificando opportunamente il paziente con la "sua specifica" manifestazione patologica.

Molte delle patologie che i medici si trovano a gestire presentano una grande variabilità di scelte terapeutiche; variabilità di indagini clinico-diagnostiche da poter utilizzare; variabilità della frequenza delle prestazioni erogate per il controllo o il Follow-up. Diventa indispensabile quindi, cambiare la Governance, affinché si attivi la presa in carico integrata dei pazienti con malattie croniche e disabilità, tramite l'integrazione funzionale,



intersettoriale e interistituzionale di tutti i sottosistemi articolati del sistema socio-sanitario. E' essenziale evitare duplicazioni e aumentare l'efficacia complessiva del Sistema Sanitario Regionale Pugliese.

Nella presa in carico di un paziente con patologie immunologiche, si dovrebbe correlare il bisogno clinico con l'appropriatezza terapeutica, considerando la maggiore complessità di questi pazienti, senza trascurare la valutazione economica dei processi e dei trattamenti.

Risulta quindi necessaria la creazione di un modello assistenziale e l'individuazione della cura più appropriata per singolo paziente, a condizione che l'approccio sia sempre integrato e multidisciplinare e consenta, come definito nella LEGGE REGIONALE del 19 settembre 2008, n. 23, di:

- contribuire alla riduzione dei ricoveri impropri in maniera significativa, con conseguente miglioramento dell'efficienza globale del sistema;
- favorire l'accessibilità, la fruibilità e l'adeguatezza delle prestazioni, distribuendo in maniera adeguata i servizi nel territorio;
- razionalizzare l'utilizzo delle risorse umane;
- valorizzare l'analisi dei bisogni.

Su questi aspetti, più volte ripresi e discussi a livello Regionale, si fonda l'idea di un Ambulatorio CROSS -CRONic Systemic illnesS- tra Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia, che verrà meglio declinata nelle pagine a seguire, idea nata affinché vengano soddisfatti i punti descritti sopra, in linea con l'innovazione a cui tende la Sanità della Regione Puglia.

Il progetto implementato nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia, centro con un elevato bacino di utenza, rappresenterà la genesi per la costituzione di una Rete per Patologie Croniche e Complesse con interessamento del sistema immunitario, in cui il Reumatologo, il Dermatologo e il Gastroenterologo sono chiamati a dare risposta.

L'ambulatorio CROSS è interconnesso con i MMG favorendo la continuità assistenziale, grazie ad un link bivalente tra Territorio e Ospedale.

Nella fase che precede l'accesso all'ambulatorio CROSS è previsto il ruolo del MMG, che può ridurre il ritardo diagnostico indirizzando precocemente il paziente dallo Specialista.

Anche la LEGGE REGIONALE del 19 settembre 2008, n. 23, al punto 1.6 parla di "Rete dei Medici di Medicina Generale e presenza di forme associate" e sottolinea come il coinvolgimento dei medici convenzionati (MMG e PLS) rappresenta una enorme risorsa delle cure territoriali, in quanto l'integrazione Ospedale-Territorio garantisce la continuità della presa in carico del paziente.

Tale concetto viene meglio esplicitato nel punto 3 in cui si sottolinea la necessità di concentrare l'offerta ospedaliera in strutture dislocate strategicamente sul territorio. "Gli ospedali ad alta specializzazione rappresentano lo snodo regionale ed interregionale di un sistema integrato di rete che consente il collegamento con presidi ospedalieri di livello locale e con strutture territoriali (DSS, Ospedale di comunità, Casa della Salute, ADI) per la realizzazione di modelli organizzativi finalizzati alla presa in carico del paziente, alla



realizzazione di percorsi sanitari appropriati, alla garanzia della continuità delle cure e dello sviluppo dell'accessibilità da parte dei cittadini.”

Questo canale unidimensionale e bilaterale tra Ospedale e Territorio rappresenta l'orientamento generale di tutti i Sistemi Sanitari Regionali Italiani tra cui anche quello Pugliese, anche se sono ancora poche le esperienze messe in opera.

2. AMBULATORIO CROSS E NEW GOVERNANCE DEI PAZIENTI CON PATOLOGIE CRONICHE

Si definisce clinical governance quella strategia mediante la quale “le organizzazioni sanitarie si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dei servizi e del raggiungimento mantenimento di elevati standard assistenziali, stimolando la creazione di un ambiente che favorisca l'eccellenza professionale” (NHS White Paper: A First Class Service, 1998). Gli strumenti metodologici sono quelli propri delle pratiche basate sull'evidenza:

- definizione di linee guida e percorsi diagnostici, terapeutici e di prevenzione;
- integrazione delle risorse e collaborazione multidisciplinare;
- formazione e coinvolgimento degli operatori;
- formazione e coinvolgimento del cittadino.
- utilizzo delle migliori prove di efficacia;
- analisi dei dati e del contesto;
- monitoraggio dei risultati;
- technology assessment;
- gestione del rischio;
- audit.

L'insieme degli aspetti Clinici e Organizzativi sopra esposti rappresenta il catalizzatore che ha agito sulla Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti” di Foggia, aggregando le recenti evidenze scientifiche.

Queste evidenze hanno permesso la gestione congiunta dei pazienti con patologie croniche all'interno di un ambulatorio condiviso, l'Ambulatorio CROSS, attivando un percorso univoco, Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per i pazienti con patologie croniche in cui si ha un interessamento del Sistema Immunitario.

L'offerta di Salute che ne deriva risulta di alta qualità clinica e gestionale, è in linea con il PSN 2014/2016 e rappresenta un'evoluzione per la Regione Puglia per:

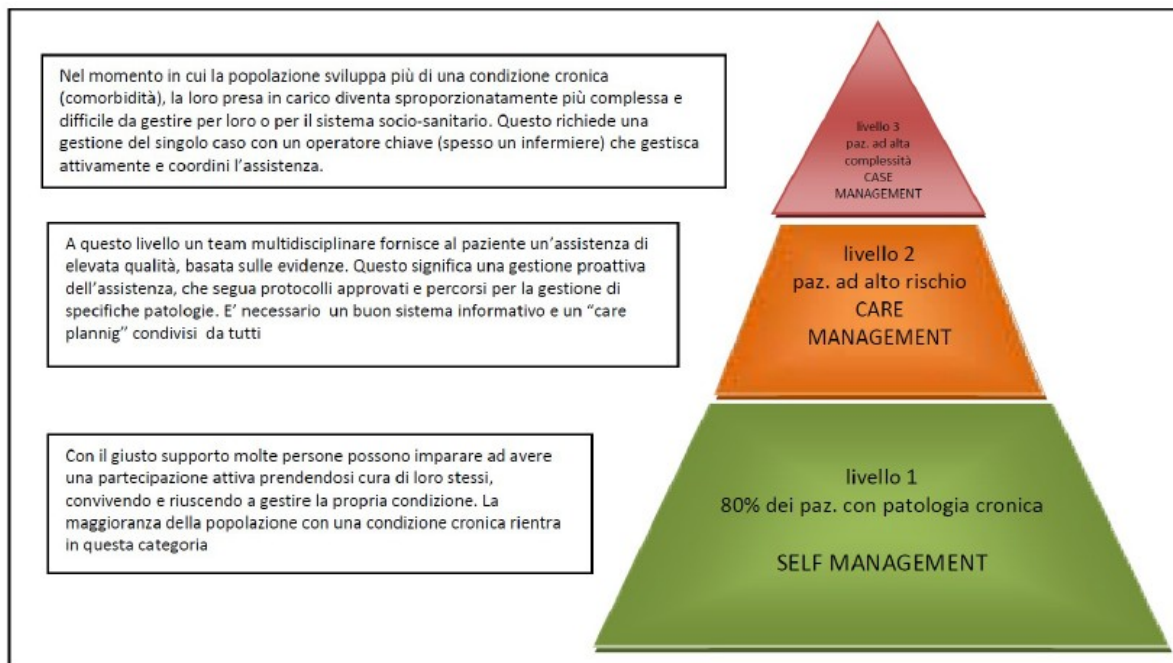
- miglioramento dello stato di salute e del benessere della popolazione, con particolare riferimento alla protezione e alla cura dei soggetti deboli;
- soddisfazione dei cittadini e loro partecipazione attiva al miglioramento della qualità dei servizi;
- efficienza e sostenibilità tecnica, economica ed etica del sistema.

Inoltre i modelli di rete integrati, così come definito nel PSR, dovranno “necessariamente coinvolgere non solo strutture ospedaliere, ma tutti gli attori dislocati sul territorio e chiamati a cooperare nella soluzione del problema di salute. Un network di questo tipo sarà in grado di favorire l'integrazione tra i diversi attori grazie alla sua capacità di rendere condivisibili e diffuse tra i vari nodi le conoscenze e le informazioni veicolate lungo le connessioni del

sistema. Dal punto di vista operativo, gli strumenti che si possono utilizzare per favorire l'integrazione tra i diversi nodi della rete sono rappresentati dai progetti di disease management e dai percorsi clinico assistenziali che, codificando la sequenza spazio-temporale degli interventi rispetto ad uno specifico problema di salute, veicolano tale informazione ai diversi nodi della rete interagenti”.

I pazienti dell'Ambulatorio CROSS necessitano di un Care Management per la cura della loro patologia, quindi, di una gestione clinica multidisciplinare.

Infatti se consideriamo la piramide di stratificazione del rischio (Kaiser Permanente's risk stratification model), questi pazienti vanno a popolare il secondo livello.



La Disease e Care Management necessita della presenza di team multidisciplinari che erogano ai pazienti assistenza di alta qualità ed evidence-based, più appropriata a questo livello.

Ciò implica una gestione proattiva dell'assistenza, seguendo protocolli e percorsi assistenziali concordati per gestire le specifiche patologie.

La stadiazione rappresenta in ogni caso una funzione indispensabile per tutti quegli interventi di sanità pubblica e di rifunionalizzazione dei servizi che si prefiggono di rivedere il funzionamento dell'organizzazione complessiva dell'assistenza all'interno del sistema, relativamente a:

- **appropriatezza del setting assistenziale in rapporto agli specifici fabbisogni del paziente.**

Si pensi, a tal proposito, al frequente follow-up specialistico improprio, problematica sottolineata dagli studi stessi specialistici, ai costi superflui che ciò determina e si pensi anche alla progressiva dequalificazione della funzione specialistica ed allo stress del paziente derivante dall'essere seguito in un setting con caratteristiche non consone ai propri bisogni.

- **L'appropriatezza del percorso assistenziale nei suoi aspetti clinici e nei suoi aspetti organizzativi.**



La suddivisione dei pazienti in sub-popolazioni (sub-target) omogenee per fabbisogno assistenziale permette, infatti, di poter delineare percorsi assistenziali mirati e personalizzati. L'ambulatorio CROSS tiene conto di tutti questi aspetti clinici, organizzativi ed economici.

Quest'ultimo particolarmente attenzionato. A titolo esemplificativo ma non esaustivo, tra le indagini cliniche e strumentali sono state scelte quelle a più elevata significatività diagnostica e a minor impatto economico, sono evitate le duplicazioni, vengono ridotte notevolmente le liste d'attesa, rispettando così la Deliberazione di Giunta Regionale in cui sono definiti i tempi massimi di attesa, sulla base della classe di priorità.

Viene ridotto il tempo necessario per la condivisione clinica e il raggiungimento di una diagnosi, etc.

Tutto questo ha permesso la creazione di un percorso altamente funzionale che risponde alle esigenze cliniche della tipologia di paziente che si viene a gestire, ottimizzando la Clinica, la Diagnostica, il Follow-Up e il Processo, nell'ottica della maggiore economicità.

Tali modelli integrati intendono promuovere una serie di obiettivi, in linea con quanto riportato nel paragrafo 2.1 del Piano Sanitario Regionale:

- "assicurare l'erogazione di servizi più vicini al cittadino;
- attivare modelli e percorsi di priorità nell'accesso ai servizi;
- sviluppare una reale integrazione con iniziative di prevenzione e promozione della salute;
- coniugare l'assistenza erogabile a livello di popolazione con la capacità di indirizzare il progetto assistenziale individuale e di specifici sottogruppi di pazienti, ottimizzando indipendenza, specificità e coinvolgimento individuale nell'assistenza".

Risulta evidente come un modello di integrazione tra strutture, rappresenta una grande opportunità per il sistema sanitario della Regione Puglia e per la qualità delle cure.

Richiamando anche una delle azioni ritenute prioritarie per il Piano Sanitario della regione Puglia, "la qualità nella continuità di cura tra ospedale e territorio si traduce in:

- promozione della best practice;
- aumento dell'informazione (anche sanitaria) al cittadino;
- tempestività nelle risposte assistenziali;
- standardizzazione delle cure;
- assicurazione di percorsi assistenziali per le patologie croniche più diffuse e invalidanti.

Tutti elementi intorno ai quali è possibile sviluppare un articolato sistema di indicatori di out come (clinici, di qualità della vita, assistenziali, di customer satisfaction, economici) da tenere presenti nelle successive fasi di programmazione".

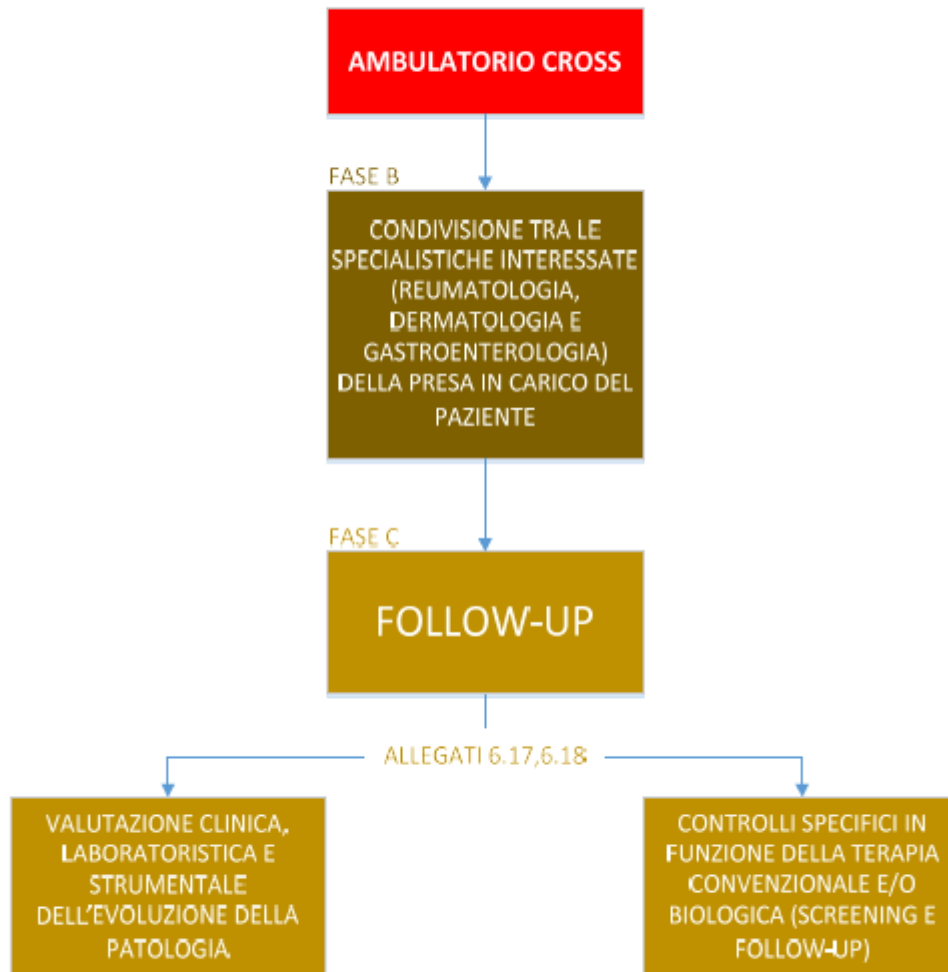
La regione Puglia si prefigge, inoltre, di adottare meccanismi di valutazione delle performance basati su indicatori ad hoc, come anticipato anche al punto II delle premesse per Piano Sanitario: "..tutti i documenti di programmazione devono avere gli strumenti per la valutazione e il controllo della rispettiva attuazione e dei risultati conseguiti, sia in termini di outcome che in termini di efficienza tecnico-organizzativa ed economica, al fine di alimentare un ciclo di programmazione

che sia anche ciclo di miglioramento dell'efficacia, di ottimizzazione delle risorse, di cambiamento organizzativo, di crescita culturale complessiva del sistema".



FASE B: CONDIVISIONE TRA LE SPECIALISTICHE INTERESSATE DELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

FASE C: FOLLOW-UP SPECIALISTICO IN FUNZIONE DELLA TERAPIA PRESCRITTA



FLOW CHART 2



3. FASI E STEP DELL'AMBULATORIO CROSS

Le FLOW CHART sopra riportate identificano le FASI e gli STEP macro del processo.

FASE A: ALGORITMO PER INVIARE IL PAZIENTE ALL'AMBULATORIO CROSS (FLOW CHART 1):

STEP A: Anamnesi, Esame obiettivo, Score, indagini laboratoristico-strumentali, eseguite e/o richieste dalle singole specialistiche interessate, per inviare il paziente nell'Ambulatorio CROSS.

- STEP A1, STEP B1, STEP C1: Screening Reumatologico
- STEP A2, STEP B2, STEP C2: Screening Dermatologico
- STEP A3, STEP B3, STEP C3: Screening Gastroenterologico

FASE B (FLOW CHART 2): inquadramento clinico del paziente all'interno dell'Ambulatorio CROSS:

condivisione tra le specialistiche interessate (Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia) della presa in carico del paziente, funzionale alle manifestazioni cliniche presentate.

FASE C (FLOW CHART 2) (allegati 6.17, 6.18): Follow-up Specialistico che richiede l'intervento delle specialistiche interessate (Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia) precedentemente

intervenute nella fase dell'inquadramento clinico:

- valutazione clinica, laboratoristica e strumentale dell'evoluzione della patologia;
- controlli specifici in funzione della terapia convenzionale e/o biologica (screening e follow up)

Sotto la declinazione dettagliata delle Fasi e degli Step descritti:

FASE A: ALGORITMO PER INVIARE IL PAZIENTE ALL'AMBULATORIO CROSS (FLOW CHART 1)

STEP A:

Il primo specialista che visita il paziente, inizia la sua valutazione clinica effettuando un'anamnesi generale, un esame obiettivo generale e delle indagini laboratoristiche generali. Questi parametri scaturiscono da una scelta condivisa dalle tre specialistiche, unica ed univoca, funzionale ed economica, perché eliminate le duplicazioni e le indagini ritenute superflue ovvero poco predittive per definire le condizioni cliniche del paziente e poco funzionali per l'attivazione della condivisione nell'Ambulatorio CROSS.

ANAMNESI GENERALE (CONDIVISA DA REUMATOLOGO, DERMATOLOGO E GASTROENTEROLOGO):

- ANAGRAFICA, ETÀ, SESSO, TEMPO DI INSORGENZA E DECORSO DELLA PATOLOGIA;
- ANAMNESI PATOLOGICA prossima e remota, eventuale presenza di COMORBIDITÀ;
- ANAMNESI FAMILIARE per patologie reumatiche, patologie dermatologiche (Psoriasi),
- patologie gastroenterologiche (malattie infiammatorie croniche intestinali), patologie renali, patologie neurologiche o psichiatriche, patologie cardiache, neoplasie;
- ANAMNESI LAVORATIVA;



- ANAMNESI FARMACOLOGICA: farmaci abitualmente assunti dal paziente, diatesi allergica;
- ANAMNESI TRAUMATOLOGICA;
- Gravidanza o desiderio di gravidanza;
- STILE DI VITA: abitudine al fumo, consumo di alcolici, attività fisica, qualità del sonno;
- STATO FISICO: artralgie di tipo infiammatorio, presenza di tumefazioni articolari, stato dell'alvo, presenza di febbre, dolori addominali, inappetenza, perdita di peso, presenza di lesioni cutanee eritemato-desquamanti.
- FATTORI PROGNOSTICI DI EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI: BMI.

ESAME OBIETTIVO GENERALE (CONDIVISO DA REUMATOLOGO, DERMATOLOGO E GASTROENTEROLOGO):

- Pressione arteriosa e frequenza cardiaca;
- Esame obiettivo cardiaco e polmonare;
- Esame completo dell'addome, con particolare attenzione alle aree dolenti o dolorabili, a eventuali masse, distensione, meteorismo;
- Conta delle articolazioni dolenti alla palpazione e/o tumefatte;
- Ispezione per valutazione di eventuale presenza di lesioni eritemato-desquamanti;
- Ricerca di manifestazioni extrarticolari di malattia a carico di occhi, cute e bocca, da riferire a manifestazioni extraintestinali ed extrarticolari di malattia.

INDAGINI LABORATORISTICHE GENERALI (CONDIVISE DA REUMATOLOGO, DERMATOLOGO E GASTROENTEROLOGO):

Parametro	Metodica Clinico-Strumentale
Condizioni Generali	Emocromo completo
INDICI DI FLOGOSI	VES, PCR
Metabolismo glucidico	Glicemia basale
Funzionalità renale	Creatinina, Azotemia, Uricemia, esame urine
Funzionalità Epatica	Transaminasi, gamma-GT
Fattori Prognostici di eventi Cardiovascolari maggiori	Assetto lipidico completo (Colesterolo tot, HDL, LDL, Trigliceridi)
Protidologia	Proteine totali, elettroforesi sieroproteica



SCREENING REUMATOLOGICO

Le Spondiloartriti sono un ampio gruppo di artropatie infiammatorie caratterizzate da coinvolgimento della sinovia e delle entesi sia a livello della colonna che delle articolazioni periferiche e da negatività per il fattore reumatoide (sieronegative), che colpiscono principalmente individui geneticamente predisposti. Le principali entità cliniche incluse nella famiglia delle Spondiloartriti sono la Spondilite Anchilosante (SA), l'Artrite Psoriasica (PsA) in forma periferica o assiale e la Spondiloartrite associata a malattie infiammatorie intestinali, subset periferico o assiale.

ARTRITE PSORIASICA (PsA)

La PsA è un'artropatia infiammatoria a carattere cronico-evolutivo, associata alla psoriasi, che può interessare sia lo scheletro assiale che appendicolare e le entesi. La prevalenza della PsA nei pazienti con psoriasi varia dal 7% al 42%, mentre la prevalenza nella popolazione generale è compresa fra lo 0,2% nelle popolazioni scandinave e lo 0,42% in Italia (Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., "Clinimetria e imaging delle spondiloentesoartriti").

La PsA colpisce pazienti che presentano psoriasi cutanea o pregressa psoriasi cutanea, o che hanno una storia di psoriasi familiare di primo o secondo grado (Scarpa R. et al. "Clinical presentation of psoriatic arthritis" Reumatismo 2007; 59 Suppl 1: 49-51). E' ancora valida la classificazione di Moll e Wright, che hanno distinto nell'estremo polimorfismo della patologia cinque condizioni cliniche:

- Artrite delle interfalangee distali (DIP);
- Oligoartrite asimmetrica;
- Poliartrite simmetrica;
- Spondilite;
- Artrite mutilante.

L'artrite delle interfalangee distali è nota anche come forma "classica" della PsA per l'interessamento elettivo delle interfalangee distali (IFD), quasi sempre associato all'onicopatia psoriasica. In genere è a carattere oligoarticolare e può associarsi all'interessamento di altre articolazioni periferiche. La poliartrite simmetrica è caratterizzata da un interessamento articolare simile a quello dell'artrite reumatoide e può comportare danni erosivi o appositivi. L'oligoartrite asimmetrica è caratterizzata più spesso dall'interessamento delle metacarpofalangee e delle interfalangee delle mani, le ginocchia e le caviglie (meno di 5 articolazioni). Caratteristica è la dattilite (dito a "salsicciotto", dovuto al contemporaneo interessamento delle articolazioni e del tendine flessore di un singolo dito della mano o del piede). Al quadro clinico dell'oligoartrite psoriasica possono contribuire sinovite, tenosinovite ed entesite. La spondilite psoriasica presenta un quadro di sacroileite asimmetrica (mentre nella spondilite anchilosante la sacroileite è bilaterale) sindesmofiti non marginali, bassa prevalenza di HLA B27 e manifestazioni di scitiche (erosioni disco-vertebrali). L'artrite Mutilante, rara (< 1%), è caratterizzata dal riassorbimento osseo delle falangi distali (acroosteolisi), per cui le dita assumono un caratteristico aspetto a "cannocchiale". In alcuni pazienti la sola manifestazione clinica della PsA è rappresentata dalla dattilite o dalla entesite (es. tendinite achillea, fascite plantare) (Scarpa R. et al. "Clinical presentation of psoriatic arthritis" Reumatismo 2007; 59 Suppl 1: 49-51; Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., "Clinimetria e imaging delle spondiloentesoartriti").

Fra le manifestazioni extra-articolari, le più frequenti sono quelle oculari (uveiti).



E' frequente l'associazione con la psoriasi anche se quest'ultimo elemento non è essenziale ai fini della diagnosi, per la quale i criteri CASPAR (Taylor 2006) considerano altri elementi (presenza attuale di psoriasi cutanea o del cuoio capelluto, a giudizio del Reumatologo; storia personale di psoriasi documentata da un dermatologo o dal medico di famiglia o dai genitori se paziente minorenni; storia familiare di psoriasi testimoniata dai genitori o altri familiari; distrofie ungueali psoriasiche (onicolisi, infossamenti, ipercheratosi) riscontrabili alla visita; test del fattore reumatoide negativo; presenza di dattilite (rigonfiamento di un intero dito); storia di dattilite, documentata da un Reumatologo; Documentazione radiografica di neoformazione ossea iuxtaarticolare alle mani o ai piedi).

Il decorso dell'artrite psoriasica può essere progressivamente erosivo, determinare la distruzione delle articolazioni e impattare, quindi, negativamente sulla qualità di vita. Inoltre, la presenza di coinvolgimento assiale può causare limitazione funzionale e deformità a carico di questo distretto.

Poiché le manifestazioni articolari non sono direttamente correlate a quelle cutanee, che nella maggior parte dei pazienti si sviluppano anni prima dell'artrite, è necessaria la collaborazione tra Reumatologo e Dermatologo per giungere ad una diagnosi precoce ed impostare una strategia di trattamento efficace.

Alla diagnosi di questa patologia contribuiscono esame clinico, test di laboratorio (nella metà dei casi in questi pazienti gli indici di flogosi sono normali ma questo non esclude comunque la presenza della patologia) e valutazione strumentale (radiografica, ecografica e con RMN).

TRATTAMENTO DELLA PsA Il documento EULAR (European League Against Rheumatism) propone come principi generali per il trattamento dell'artrite psoriasica di controllare segni e sintomi, preservare e migliorare quanto più possibile la qualità della vita dei pazienti, prevenire il danno strutturale, normalizzare la capacità funzionale e la partecipazione sociale. Per raggiungere questi obiettivi è centrale ottenere il controllo dell'infiammazione, fino al raggiungimento della remissione, o in alternativa, quando la remissione non è raggiungibile, di uno stato di minima attività di malattia (MDA).

Nel primo step successivo alla diagnosi, l'uso di steroidi per via intrarticolare è raccomandato nelle forme localizzate oligo o monoarticolare, nella dattilite e nell'entesite e come terapia aggiuntiva nella sinovite resistente. I FANS vengono raccomandati nel controllo dei sintomi da soli (nella forma assiale) oppure in associazione a trattamenti locali con steroidi negli scenari clinici di artrite periferica, entesite e dattilite.

I DMARDs tradizionali (I più utilizzati sono il Methotrexato, l'Idrossiclorochina, la Sulfasalazina, la Ciclosporina, la Leflunomide e l'Azatioprina) vengono utilizzati nella terapia iniziale dei pazienti con artrite attiva, mentre nella malattia assiale non hanno dimostrato di essere efficaci e il loro utilizzo nelle dattilite e nelle entesite non è stato adeguatamente utilizzato in studi clinici randomizzati. Nel periodo della c.d. "Finestra di opportunità", è dimostrato che la terapia precoce con DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) può preservare la funzionalità e ridurre la progressione di malattia sia a livello articolare che d'organo.

Da evidenziare che le linee guida più recenti raccomandano che la terapia con DMARDs sia iniziata nelle artriti entro tre mesi dalla diagnosi ed è dimostrato che un ritardo di oltre dodici settimane tra l'esordio dei sintomi e la prima visita reumatologica comporta un più rapido danno articolare ed una minore probabilità di ottenere una remissione a lungo termine.

Le linee guida EULAR raccomandano l'inizio della terapia con farmaci biologici:

- nei pazienti con artrite attiva e risposta inadeguata ad almeno 1 DMARD;



- nei pazienti con entesite e/o dattilite e risposta inadeguata a FANS o iniezioni locali di steroidi;
- nei pazienti con interessamento assiale e risposta inadeguata ai FANS.

Le linee guida EULAR estendono le indicazioni ai pazienti che falliscono la terapia con un primo farmaco biologico prevedendo lo switch al secondo biologico e l'eventuale combinazione con un DMARD.

La valutazione della risposta clinica deve avvenire trimestralmente mediante valutazione degli indici di attività clinica e indagini laboratoristiche specifiche.

SPONDILOARTRITI ASSOCIATE A MICI

L'inclusione nel gruppo delle SpA delle artriti associate alla colite ulcerosa e alla malattia di Crohn sottolinea lo stretto legame che esiste tra la flogosi intestinale e quella entesitica ed articolare.

La patogenesi dell'artrite in corso di MICI non è del tutto chiara, ma è stato ipotizzato che la malattia intestinale, aumentando la permeabilità di parete, consenta la penetrazione nel circolo sistemico di molecole potenzialmente immunogene, probabilmente antigeni di origine batterica, con conseguente formazione di immunocomplessi dotati di particolare tropismo ed affinità per le strutture articolari. La Spondiloartrite associata alle MICI presenta notevole similitudine con la SA nella presentazione clinica e nell'associazione con l'antigene HLA B27.

Nelle MICI le manifestazioni articolari sono rappresentate dall'artrite periferica e dall'interessamento assiale (sacroileite o spondilite). Sono inoltre riportate altre manifestazioni quali le glotalgie basculanti, la dattilite, l'entesite calcaneare. La frequenza dell'artrite periferica varia dall'11% al 20% dei pazienti con MICI. L'artrite colpisce le grosse articolazioni degli arti inferiori (ginocchia, caviglie e anche) meno frequentemente gli arti superiori (gomiti, polsi e spalle). Sulla base della distribuzione dell'interessamento articolare e della sua storia naturale, è stata proposta una distinzione dell'artrite periferica associata alle MICI in due tipi. Il tipo 1 è un'artrite pauciarticolare (< 5 articolazioni), acuta, auto-limitantesi (risoluzione in meno di 10 settimane), che può precedere anche di alcuni anni la diagnosi di MICI, associandosi ad alcune manifestazioni extra-intestinali (eritema nodoso, ipoderma gangrenoso, aftosi orale e uveite anteriore acuta). Il tipo 2 è una poliartrite (≥ 5 articolazioni) simmetrica che persiste per mesi o anni, raramente precede la diagnosi di MICI, non correla con l'attività della stessa ed è associata all'uveite ma non ad altre manifestazioni extra-intestinali delle MICI. L'interessamento assiale è rappresentato dalla sacroileite e dalla spondilite. Quest'ultima ha caratteristiche indistinguibili da quelle della SA, può associarsi all'artrite periferica ed il suo decorso è indipendente da quello della sottostante MICI.

Sono frequenti l'aumento degli indici aspecifici di flogosi, dovuto sia alla fase di attività della MICI che dell'artrite, l'anemia con iposideremia (da flogosi cronica o da emorragie intestinali) e una modica leucocitosi. Il fattore reumatoide risulta di solito assente sia nel siero sia nel liquido sinoviale (Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., "Clinimetria e imaging delle spondiloentesoartriti").

TRATTAMENTO DELLE SPONDILOARTRITI ASSOCIATE A MICI

La terapia con FANS e COX-2 è la prima consigliata, ma tale trattamento va eseguito con molta cautela, solo per brevi periodi e in casi selezionati.

Nella Spondilite Anchilosante e nella Spondiloartrite assiale sono candidati alla terapia con farmaci biologici i pazienti che, sulla base di valutazioni clinimetriche specifiche, non abbiano



risposto ad almeno due FANS assunti a pieno dosaggio per tre mesi consecutivi. Recenti linee guida internazionali dell'ASAS individuano come candidabili alla terapia con farmaci biologici anche i pazienti che abbiano assunto FANS a pieno dosaggio per quattro settimane.

Quindi il fallimento della terapia con antinfiammatori eseguita per almeno 4 settimane è essenziale per la scelta terapeutica dell'anti-TNF- α , in caso di malattia molto attiva clinicamente (BASDAI > 4). Gli anti-TNF sono gli unici agenti biologici efficaci nella spondilite e sono in grado di determinare una remissione clinica e strumentale in termini di edema alla RMN. L'azione di questi farmaci si è dimostrata molto più rilevante nelle fasi precoci della malattia. Nei pazienti con malattia infiammatoria cronica sono indicati tra gli anti-TNF solo gli anticorpi monoclonali (Adalimumab e Infliximab) e non il recettore del TNF (Etanercept). Altri trattamenti farmacologici sono contemplati, in particolare l'uso del Pamidronato endovena per la malattia assiale nei casi di pazienti refrattari ai FANS o con controindicazioni all'uso degli anti-TNF- α .

Il trattamento infiltrativo con cortisone è consigliato in caso di entesiti, prima di decidere per la terapia con anti-TNF, solo qualora le sedi interessate siano limitate. I farmaci di fondo cosiddetti DMARDs (Methotrexate, Leflunomide e Sulfasalazina) sono consigliati in casi di artrite periferica prima dell'anti-TNF, ma la Sulfasalazina è quella che ha dimostrato in più studi di essere efficace (SNLG Regioni 26- Reumatologia- Linea Guida Consiglio Sanitario Regionale Regione Toscana).



STEP B1 ANAMNESI PUNTUALE REUMATOLOGICA

Parametro	Pazienti per cui è indicato
EPOCA ESORDIO ARTRALGIE	TUTTI
ARTRALGIE DI TIPO PREVALENTEMENTE INFIAMMATORIO O MECCANICO E SEDI INTERESSATE	TUTTI
EPISODI DI TUMEFAZIONE (ARTRITE) E SEDI INTERESSATE	TUTTI
PRESENZA DI LESIONI CUTANEE, IN PARTICOLARE ERITEMATOSE O DISCHERATOSICHE	TUTTI
FAMILIARITA' PER PSORIASI CUTANEA, MORBO DI CROHN E RETTOCOLITE ULCEROSA	TUTTI
FAMILIARITA' PER PATOLOGIE REUMATOLOGICHE	TUTTI
PRESENZA DI FENOMENO DI RAYNAUD	TUTTI
PRESENZA DI FEBBRE, DISPNEA, XEROFTALMIA, XEROSTOMIA, IPOSTENIA MUSCOLARE	TUTTI
PRESENZA DI DISTURBI INTESTINALI (alvo alterno, dolore addominale, muco o sangue nelle feci, tenesmo rettale)	TUTTI
DIAGNOSI DI IBD (M. DI CROHN O RETTOCOLITE ULCEROSA)	TUTTI
DIAGNOSI DI ULCERA PEPTICA O PREGRESSA INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI	TUTTI
DISTURBI OCULARI (iperemia congiuntivale, dolore, diagnosi di uveite/iridociclite)	TUTTI
PERDITA DI PESO	TUTTI
GRAVIDANZA O DESIDERIO DI GRAVIDANZA	TUTTI

ESAME OBIETTIVO REUMATOLOGICO

Esame Obiettivo	<ul style="list-style-type: none">• Temperatura, peso ed indice di massa corporea (BMI);• Pressione arteriosa e frequenza cardiaca;• Esame obiettivo cardiaco e polmonare;• Valutazione della presenza di articolazioni dolenti alla palpazione e/o tumefatte;• Ricerca di manifestazioni extrarticolari di malattia a carico di cute, bocca, occhi.
-----------------	--



SCORE REUMATOLOGICI (INDICI CLINIMETRICI ED INDICI COMPOSITI)

Parametro	Pazienti per cui è indicato
VAS Dolore	TUTTI
Conta Articolare	TUTTI (CONTA DELLE ARTICOLAZIONI DOLENTI SU 28, 44 E 68 ARTICOLAZIONI E CONTA DELLE ARTICOLAZIONI TUMEFATTE SU 28, 44 E 66 ARTICOLAZIONI)
Conta Dattiliti	TUTTI
Conta Entesiti	TUTTI
ONICOPATIA	TUTTI
PzGA (Patient Global Assessment of Health)	TUTTI
PhGA (Physician Global Assessment of Health)	TUTTI
GH (Global Health)	TUTTI
Rigidità mattutina	TUTTI
BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO ASSIALE
BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO ASSIALE
BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO ASSIALE
DAS (Disease Activity Score)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO PERIFERICO
DAS 28(4)-VES (Disease Activity Score 28)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO PERIFERICO
HAQ (Health Assessment Questionnaire)	TUTTI
SDAI (Simplified Disease Activity Index)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO PERIFERICO
CDAI (Clinical Disease Activity Index)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO PERIFERICO
DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis)	PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA
LEI (Leeds Enthesitis Index)	PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA O ALTRE SPONDILOARTRITI
MDA (Minimal Disease Activity)	PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA
ASDAS-PCR (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-PCR)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO ASSIALE
ASDAS-VES (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-VES)	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO ASSIALE
PASI (Psoriasis Area Severity Index)	TUTTI
INDICE DI RITCHIE	PAZIENTI CON ARTRITE AD INTERESSAMENTO PERIFERICO

INDAGINI LABORATORISTICHE E STRUMENTALI REUMATOLOGICHE DI I LIVELLO

Parametro	Metodica di Laboratorio-Strumentale
COMPLEMENTEMIA	C3, C4
SIEROLOGIA AUTOIMMUNE	Fattore reumatoide, anticorpi anti-CCP, ANA (a discrezione del clinico anche anti-ENA e anti-dsDNA)
STATO INFETTIVOLOGICO	HBV, HCV, EBV, CMV
RX MANI, PIEDI E BACINO PER ARTICOLAZIONI SACROILIACHE	RADIOGRAFIA
ECOGRAFIA DEI DISTRETTI ARTICOLARI INTERESSATI	ECOGRAFIA



STEP C1

INDAGINI LABORATORISTICHE E STRUMENTALI REUMATOLOGICHE DI II LIVELLO, OPZIONALI PER SPECIFICI SETTING CLINICI (ED EVENTUALI PRESTAZIONI AGGIUNTIVE):

- Radiografia articolazioni colpite
- RMN bacino per articolazioni sacroiliache con metodica STIR
- RMN rachide cervico-dorso-lombosacrale con metodica STIR
- RMN articolazioni colpite
- Rx torace 2p
- TC torace HR
- TC articolari (qualora controindicata RMN)
- Spirometria globale con valutazione della DLCO
- Capillaroscopia
- Test di Schirmer
- Vitamina D, PTH, calcemia, magnesiemia in pazienti con fattori di rischio per osteoporosi
- Tipizzazione tissutale HLA di classe I
- Proteinuria delle 24 ore
- Clearance della creatinina
- Calprotectina fecale, SOF (su tre determinazioni consecutive)
- Ricerca Helicobacter Pylori fecale
- Oncomarkers
- beta-HCG
- HBV-DNA
- Visita oculistica con esame del fundus oculi
- Visita cardiologica con ecocardiogramma ed ECG
- Consulenza Psicologica
- DEXA lombare e collo femorale in pazienti con fattori di rischio per osteoporosi

STEP A2

SCREENING DERMATOLOGICO

La psoriasi è causata da alterate funzioni cellulari regolate a vari livelli, quali la concentrazione di citochine, la soprarregolazione dei recettori e le interazioni di differenti circuiti di citochine. Le alterazioni del metabolismo dell'acido arachidonico potrebbero spiegare l'aggravamento di alcuni casi di psoriasi dopo assunzione di FANS. Altro evento biologico importante nella psoriasi è la presenza di linfociti T attivati. La lesione elementare che caratterizza la psoriasi è una maculo papula eritemato-squamosa dai bordi netti. La psoriasi mostra un notevole polimorfismo clinico per aspetto, estensione, distribuzione ed evoluzione delle lesioni. Si distinguono varie forme: la psoriasi volgare o in placche, la psoriasi guttata, nummulare, figurata, intertriginosa, universale, pustolosa localizzata e generalizzata, ungueale, delle mucose, l'eritrodermia e l'artropatia psoriasica. La psoriasi è una dermatite eritemato-desquamativa a decorso cronico caratterizzato da fasi di miglioramento, di remissione e di esacerbazione. Colpisce il 2% della popolazione può associarsi nel 25-30 per cento dei casi ad artropatia sieronegativa.

Si caratterizza per una genesi multifattoriale a cui concorrono fattori genetici ed ambientali. La modalità di trasmissione più accreditata è quella autosomica dominante a ridotta



penetranza o con eredità multifattoriale, poligenica. Studi sugli antigeni HLA di classe I e II hanno permesso di identificare due tipi di psoriasi caratterizzati rispettivamente dall'associazione tra CW-6, DR7 e psoriasi di tipo I (con esordio prima dei 40 anni ed elevata familiarità) e psoriasi di tipo II (con esordio tardivo e bassa familiarità) che non presenta l'antigene CW-6 ed esprime il DR in una bassa percentuale di casi.

Il passaggio tra la forma latente, genotipica, e la forma clinicamente evidente, fenotipica, si realizza per l'intervento di vari fattori scatenanti endogeni ed esogeni, il cui meccanismo d'azione non è conosciuto: fattori endocrini, fattori ambientali, farmaci, alcool, fumo, dieta. La comparsa dell'artropatia può precedere o anche seguire di anni la comparsa delle lesioni cutanee.

Le molecole responsabili delle alterazioni più evidenti nella cute psoriasica, quali l'iperplasia epidermica e la flogosi dermo-epidermica, sono le citochine sintetizzate dai cheratinociti, dai linfociti T, dai fibroblasti e dalle cellule di Langerhans (TNF-alfa, IFN, ecc.). Non è chiaro se l'evento primario sia l'attivazione dei cheratinociti o dei linfociti, in ogni caso comune è la presenza di marcatori genetici. Numerosi fattori di crescita/citochine possono fungere da mitogeni per i cheratinociti psoriasici, che esprimono elevati livelli di ligandi ed una alterata espressione del recettore.

Diverse le forme di psoriasi: Psoriasi volgare con PASI < 20%, Psoriasi guttata, Psoriasi pustolosa palmo-plantare, Psoriasi ungueale.

La terapia di prima linea si divide in Topica e Sistemica.

Topica: acido salicilico, urea, coaltar, ditranolo Calcipotriolo, Tacalcitolo, Calcitriolo, Tazarotene

Sistemica: Acitretina, Ciclosporina A.

Psoriasi volgare Grave (PASI da 50 a 72) trattamento:

Etretinate/Acitretina solo in soggetti adulti, di sesso maschile o donne in menopausa, controindicati nelle epatopatie, alterazioni metabolismo lipidico, cardiopatie e possibile associarli con cheratolitici, steroidi topici.

Ciclosporina solo in soggetti adulti, di entrambi i sessi, non in gravidanza, controindicazioni: epatopatie, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, anamnesi positiva per tumori, possibili associazioni: cheratolitici, calcipotriolo, tacalcitolo;

Methotexate solo in soggetti adulti, di entrambi i sessi (non in gravidanza) può essere dato in associazione con cheratolitici;

Psoriasi pustolosa trattamento:

Ciclosporina e Methotexate solo in soggetti adulti, di entrambi i sessi, per le donne non gravidanza è possibile associarla a eosina acquosa, linimenti.

Etretinate: soggetti adulti, di sesso maschile, può essere associata a eosina acquosa, linimenti.

Psoriasi nelle forme resistenti:

1 mese Ciclosporina (5/mg/kg/die);

4-7 mese: riduzione graduale di Ciclosporina (1/mg/kg al mese), mantenimento di Etretinate fino ad una graduale riduzione;

1-3 mese: Ciclosporina (5/mg/kg/die) + Etretinate (25 mg/die aumentando poi gradualmente fino alla dose totale);



Dopo il 6° mese: farmaci Biologici controindicati nel caso di infezioni acute croniche in atto o/e cardiopatia (aritmie).

Psoriasi eritrodermica e Psoriasi artropatica:

Methotrexate e/o Ciclosporina solo nei soggetti adulti, di entrambi i sessi, non in gravidanza, possibile associazioni con FANS, Ciclosporina, steroidi sistemici.

Terapia immunomodulatrice con anti-TNF.

STEP 2

ANAMNESI PUNTUALE DERMATOLOGICA

Parametro	Pazienti per cui è indicato
FAMILIARITA'	TUTTI
PRESENZA DI LESIONI CUTANEE, IN PARTICOLARE ERITEMATOSE O DISCHERATOSICHE	TUTTI
ARTROMIALGIE E/O EPISODI DI TUMEFAZIONE (ARTRITE) E SEDI INTERESSATE	TUTTI
COMORBIDITA'	TUTTI
SCREENING PER MALATTIE INFETTIVE, NEOPLASTICHE, DEMIELINIZZANTI, GASTROINTESTINALI	TUTTI
FARMACI IN USO PER ALTRE PATOLOGIE	TUTTI

ESAME OBIETTIVO DERMATOLOGICO

Esame Obiettivo	
	<ul style="list-style-type: none">• Pressione arteriosa e frequenza cardiaca;• Esame obiettivo cardiaco e polmonare;• Aree eritematose o desquamate in particolare in sedi tipiche (cuoio capelluto, ascelle, inguine, perianale, retroauricolare);• Lesioni lisce, lucenti, spesso macerate alle pieghe;• Psoriasi ungueale.

SCORE DERMATOLOGICI

Parametro	Pazienti per cui è indicato
PASI	PSORIASI MODERATA E SEVERA
DLQI	PSORIASI MODERATA E SEVERA
NAPSI	PSORIASI MODERATA E SEVERA
PSODISK (VALUTA ANCHE VAS PRURITO E DOLORE)	PSORIASI MODERATA E SEVERA
BSA	PSORIASI MODERATA E SEVERA
PSSI	PSORIASI MODERATA E SEVERA

INDAGINI LABORATORISTICHEE STRUMENTALI DERMATOLOGICHE DI I LIVELLO

Parametro	Metodica di Laboratorio-Strumentale
COMPLEMENTEMIA	C3, C4
SIEROLOGIA AUTOIMMUNE	ANA (a discrezione del clinico anche anti-ENA e anti-dsDNA)
STATO INFETTIVOLOGICO	HBV, HCV, EBV, CMV
STUDIO DELLE ANSE CAPILLARI	CAPILLAROSCOPIA

STEP C2

ESAMI LABORATORISTICI E STRUMENTALI DERMATOLOGICI DI II LIVELLO OPZIONALI PER



SPECIFICI SETTING CLINICI (ED EVENTUALI PRESTAZIONI AGGIUNTIVE)

- Biopsia
- Test Epicutanei
- Prick Test per atopia
- Esame micologico
- dosaggio vitamina D
- Sodio, potassio
- Oncomarkers
- Microalbuminuria
- β -HCG per donne in età fertile
- Test Quantiferon TB GOLD
- HIV
- HBV-DNA
- Ricerca Helicobacter Pylori fecale
- Dosaggio Acido Folico
- RX TORACE 2P
- Visita cardiologica con ecocardiogramma ed ECG
- Radiografie ed ecografie articolari
- Visita oculistica per pazienti che debbano intraprendere PUVA terapia

STEP A3

SCREENING GASTROENTEROLOGICO

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) comprendono due malattie croniche idiopatiche recidivanti e remittenti del tratto gastrointestinale: la colite ulcerosa (RCU) e la malattia di Crohn (MC), che sono condizioni separate, con alcune caratteristiche sovrapponibili e parecchie condizioni distintive. La MC può colpire qualsiasi tratto dell'apparato digerente dalla bocca all'ano, la RCU invece è localizzata al colon e al retto. Come per molte patologie infiammatorie croniche, il danno tissutale è immuno-mediato e trae origine da una interazione variabile tra fattori di suscettibilità genetica e fattori scatenanti (trigger) o modificatori ambientali.

Le caratteristiche epidemiologiche della MC e della RCU sono simili nella maggior parte degli aspetti. L'incidenza è in aumento ovunque, in particolare in Occidente, dove colpisce quasi una persona su 200 di tutte le età. Alcuni studi riportano una distribuzione per età bimodale con un picco tra i 20-40 anni e uno minore più tardivo a 60-80 anni. Le MICI sono più comuni nelle aree cittadine che in quelle rurali.

Il fattore o i fattori scatenanti non sono noti.

L'aspetto macroscopico e microscopico dell'intestino gioca un ruolo chiave nella diagnosi di RCU e di MD. Nonostante il nome l'ulcerazione è un evento precoce nella MD anche quando è lieve, mentre è un evento tardivo correlato a grave attività di malattia nella RCU.

La RCU solitamente ha un esordio a livello rettale, e rimane localizzata oppure si diffonde prossimalmente. Nella pancolite ulcerosa severa, l'ileo distale può essere coinvolto (ileite retrograda). Una diffusa infiammazione della mucosa del colon, con iperemia, granularità, pus e sangue in superficie, conduce, in gravi casi ad una estesa ulcerazione che cicatrizza per granulazione formando multipli pseudopolipi. Microscopicamente, cellule dell'infiammazione acuta e cronica filtrano la lamina propria e gli avvallamenti (producendo ascessi). L'architettura viene distorta e le cellule caliciformi perdono la loro mucina (deplezione delle



cellule caliciformi), è comune l'iperplasia delle cellule di Paneth alla base degli avvallamenti. La mucosa è edematosa con ulcerazione dell'epitelio. Le biopsie nelle coliti totali e subtotali di lunga durata possono mostrare gradi variabili di displasia e la sua identificazione precoce è fondamentale per la prognosi del paziente e determinante nella scelta di una terapia chirurgica.

La MC può interessare qualsiasi tratto dell'apparato digerente. Tipicamente ci sono segmenti intestinali che ne sono affetti in maniera discontinua (skip lesions). La prima anomalia visibile è l'allargamento dei follicoli linfoidi circondati da un anello di eritema (segno dell'anello rosso); ciò porta ad ulcerazioni aftoidi che a loro volta progrediscono a ulcere con profonda fissurazione ad "acciottolato", fibrosi, stenosi e fistolazione. L'infiammazione e la fibrosi predispongono a stenosi intestinali e a locale perforazione della parete dell'intestino che determina la formazione di ascessi. Istologicamente, c'è infiltrazione transmurale di cellule dell'infiammazione cronica con ulcerazione e formazione di microascessi. Granulomi epitelioidi non caseosi, talvolta contenenti cellule giganti multinucleate, sono riscontrabili nel 25% dei pazienti esaminati con biopsie dopo colonscopia, e nel 60% delle resezioni chirurgiche. C'è un aumento del rischio di cancro nelle aree cronicamente infiammate della mucosa del tenue, anorettale e, in particolare, coloretale.

I sintomi e i segni di queste patologie sono variabili, dipendono dalla localizzazione, dall'estensione e dalla attività di malattia.

Sintomi caratteristici della Malattia di Crohn sono dolore addominale, diarrea cronica (di durata superiore alle sei settimane), perdita di peso, accompagnati talora da malessere generale, anemia, anoressia, febbricola. Nei bambini si può avere crescita ritardata, anemia e talora disturbi simili a quello dell'Intestino Irritabile. La malattia, specie se a localizzazione colica, può determinare il riscontro di sangue e muco nelle feci. Le fistole perianali possono essere la prima manifestazione della MC e sono presenti all'esordio nel 10% dei pazienti.

Nella Colite Ulcerosa sintomi tipici sono rappresentati dalla diarrea muco-sanguinolenta, tenesmo, prurito e dolore anale, dolore addominale peridefecatorio, febbre, malessere, anoressia, perdita di peso.

Più del 50% dei pazienti con MICI presenta manifestazioni extraintestinali della malattia (prevalentemente muscoloscheletriche, dermatologiche, oculari), pertanto è necessario un approccio multidisciplinare integrato al fine di migliorare il management terapeutico e la qualità di vita di questi ammalati, questo è il razionale cui è legata la creazione dell'ambulatorio CROSS.

In entrambe queste patologie, MC ed RCU, di fondamentale importanza risulta essere il riconoscimento dei sintomi e la diagnosi precoce. Attualmente circa il 18% dei pazienti attende più di 5 anni per ottenere una diagnosi e circa il 67% si rivolge ai servizi di emergenza prima della diagnosi. Il sospetto clinico deve essere supportato dalla valutazione degli esami ematochimici (emocromo, indici di flogosi) e delle feci (esame colturale, parassitologico e ricerca miceti nelle feci, calprotectina fecale). Per ottenere una diagnosi certa di malattia è essenziale l'esecuzione di una colonscopia con biopsia. Nella malattia di Crohn è necessaria, per caratterizzare l'estensione di malattia, anche l'esecuzione di una gastroscopia con biopsie, di esami che ci permettano di esplorare interamente il piccolo intestino (Entero-RMN, ecografia delle anse intestinali, videocapsula endoscopica) e, nel sospetto di una malattia ascessualizzante o fistolizzante, l'esecuzione di una RMN pelvi.



Il principale obiettivo terapeutico nella colite ulcerosa è indurre e mantenere la remissione libera da steroidi e ottenere la guarigione delle lesioni a carico della mucosa del colon. Quest'ultimo è un obiettivo fondamentale e correlato nel tempo con un ridotto tasso di recidiva, un ridotto rischio chirurgico ed un ridotto rischio di cancro colo-rettale.

Il trattamento della colite ulcerosa è determinato da:

- Estensione della malattia (proctite, colite sinistra, pancolite)
- Attività di malattia (lieve, moderata, severa)
- Manifestazioni extraintestinali

La conoscenza dell'estensione di malattia è particolarmente importante in relazione alla possibilità di una efficace terapia topica, mentre la gravità di malattia definisce non solo il tipo ottimale di terapia e la via di somministrazione, ma anche se il paziente può essere trattato in modo sicuro ambulatorialmente o se necessita di un ricovero urgente.

Nella colite ulcerosa sinistra o totale lieve-moderata il paziente può essere gestito ambulatorialmente. In caso di riacutizzazioni bisogna sempre escludere una sovrapposizione infettiva. Per le forme lievi-moderate la terapia è rappresentata da aminosalicilato (5-ASA) orale fino a 4,8 gr/die, con un clistere quotidiano di 5-ASA. Spesso è necessario anche il prednisolone orale 25-60 mg /die per 2-3 settimane con successivo tapering, la dose è poi scalata di 5mg ogni 5-10 giorni.

Può essere necessario somministrare acido folico e ferro per via orale. I pazienti che non iniziano a rispondere a queste misure entro 2 settimane o coloro che peggiorano hanno bisogno di un ricovero ospedaliero immediato per una gestione intensiva. Un approccio alternativo, nei pazienti refrattari agli steroidi che non sono in fase così acuta da richiedere un ricovero e nei quali una risposta al trattamento che richieda fino a 4 mesi sia accettabile, è quello di introdurre l'azatioprina orale (2-2,5 mg/kg/die) o la Mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/die) con un appropriato monitoraggio laboratoristico (controllo degli indici di funzionalità epatica, pancreatica e monitoraggio dell'emocromo). Ai pazienti che non rispondono o che non intolleranti alle tiopurine, può essere avviata una terapia con farmaci anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab o Golimumab) o anti-integrina α 4 β 7 (Vedolizumab).

Nella proctite ulcerosa lieve-moderata il trattamento di elezione è rappresentato dalla mesalazina topica (supposte da 1gr/die o clisteri), le supposte raggiungono 10 cm dal margine anale, i clisteri in schiuma 20 cm e i clisteri liquidi, con posizionamento ottimale del paziente, la flessura splenica.

Il trattamento topico con preparazioni di mesalazina è più efficace di quello con corticosteroidi.

Nei pazienti con frequenti riacutizzazioni dovrebbe essere aggiunto un aminosalicilato orale (dosaggio massimo 4,8 gr/die) al fine di avviare un trattamento di fondo che ci permetta di mantenere la remissione clinica. In caso di proctite refrattaria, che non risponde alle misure terapeutiche sopra descritte, l'induzione della remissione deve essere ottenuta utilizzando corticosteroidi a dosaggio pieno per os (Prednisolone o prednisone fino a 60mg/die) o per via endovenosa (Metilprednisolone 40-60 mg/die). In associazione ai corticosteroidi nell'induzione della remissione possono essere utilizzati: Ciclosporina, farmaci anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab o Golimumab), anti-integrina α 4 β 7 (Vedolizumab). Anche in questo caso un approccio alternativo, nei pazienti refrattari agli steroidi che non sono in fase così acuta da richiedere un ricovero e nei quali una risposta al trattamento che richieda fino a 4 mesi sia accettabile, è quello di introdurre l'azatioprina orale (2-2,5 mg/kg/die) o la Mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/die).



Il paziente con colite ulcerosa severa refrattaria a terapia, di qualsiasi estensione necessita di ricovero ospedaliero per il trattamento intensivo della malattia, non può pertanto essere gestito a livello ambulatoriale.

GESTIONE MEDICA DELLA MALATTIA DI CROHN

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

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

Nella malattia attiva localizzata a livello ileo-ciecale le opzioni terapeutiche comprendono i farmaci, una dieta liquida e la chirurgia, come alternative separate o in combinazione, secondo l'età del paziente e la presentazione della patologia.

La mesalazina ad un dosaggio non inferiore a 4 gr/die ha un ruolo nel ridurre la flogosi mucosale, da sola è in grado di indurre remissione solo nelle forme lievi e nel 40% dei casi in 2-3 mesi.

Nella malattia attiva, il 60-80% dei pazienti mostra un miglioramento sintomatico quando gli vengono somministrati steroidi per via orale. Convenzionalmente, viene usato il prednisolone, 40- 60 mg/die, scalando la dose di 5 mg ogni 7-10 giorni dopo che il miglioramento è iniziato, di solito dopo 3-4 settimane. Per i pazienti in cui gli effetti collaterali sistemici da steroidi sono un problema importante, può essere utilizzata la budesonide (a rilascio controllato ileale, 9 mg/die con tapering). Invece è importante limitare la somministrazione di corticosteroidi in pazienti con malattia fistolizzante o con ascesso al fine di ridurre il rischio di sepsi.

I pazienti che non rispondono ai corticosteroidi, o hanno una ricaduta alla loro sospensione, o che hanno bisogno di evitare il trattamento chirurgico, a causa di malattia estesa o chirurgia precedente, possono essere trattati con l'aggiunta di azatioprina 2-2,5 mg/kg/die o mercaptopurina 1-1,5mg/kg/die (anche in questo caso sarà necessario un monitoraggio con esami ematochimici degli indici di funzionalità epatica, pancreatico e dell'emocromo per gli effetti collaterali legati all'utilizzo di questi farmaci) riducendo la dose di steroidi e/o eliminandoli gradualmente del tutto. Il metotrexato è efficace in circa il 40% dei pazienti con MC refrattaria agli steroidi, il suo utilizzo è di solito riservato a coloro che non rispondono o sono intolleranti alle tiopurine.

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

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

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

La durata del trattamento con anti-TNF non è stata definita; tuttavia dati di utilizzo fino a 4 anni sono stati recentemente pubblicati, confermando il mantenimento dell'efficacia, associato ad un profilo di sicurezza stabile, in questo periodo di tempo. Il trattamento farmacologico va valutato in relazione al follow-up del paziente, dell'età e delle comorbidità,



ma soprattutto le linee guida attuali propongono una sartorializzazione della terapia medica che deve tendere non solo alla remissione clinica, ma anche e soprattutto alla remissione endoscopica e alla remissione libera da steroidi.

Nei giovani di sesso maschile sottoposti a terapia combinata, con tiopurine ed anti-TNF alpha, va effettuato un follow-up più stretto visto il lieve incremento del rischio di linfoma T epato-splenico.

Oltre al trattamento immunosoppressivo con anti-TNF, recentemente si è dimostrato efficace nella MC anche il vedolizumab (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$), ma il suo management attualmente non è ancora chiaro.

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

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

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

Nella malattia perianale la gestione farmacologica è fondamentale nel trattamento delle fistole perianali complesse. Dopo la chirurgia, volta alla bonifica di eventuali raccolte e al posizionamento di setone, va effettuata precocemente una terapia medica con anti-TNF.

Non vi sono studi comparativi che dimostrino un vantaggio nel lungo termine per le diverse strategie di terapia medica, antibiotici e tiopurine vs anti-TNF, associata al trattamento chirurgico di drenaggio e fistulectomia. In caso di grave malattia perianale, tuttavia, può eventualmente essere necessario l'intervento chirurgico con confezionamento di ileostomia o, nei casi refrattari, la proctocolectomia.

Il trattamento della colite di Crohn attiva è simile a quello della colite ulcerosa attiva. L'obiettivo principale è quello di evitare la necessità di un intervento chirurgico che richieda l'ileostomia permanente. I farmaci anti- anti-TNF γ sono sempre usati come terapia primaria in queste condizioni, poiché producono una migliore guarigione della mucosa rispetto ai corticosteroidi.

A differenza della colite ulcerosa la colite di Crohn moderatamente attiva può giovare della terapia con metronidazolo orale, 400mg due volte al giorno, per un massimo di 3 mesi.

Per quanto riguarda la terapia profilattica della recidiva post-chirurgica, va iniziata precocemente (2 settimane) dopo chirurgia resettiva dell'intestino tenue; la mesalazina a dosaggio > 2 g e gli

antibiotici imidazolici (metronidazolo) sono efficaci nel ridurre la recidiva, ma l'uso clinico degli antibiotici è limitato dalla comparsa di effetti collaterali nel trattamento a lungo termine. Le tiopurine sono considerate terapia di prima linea nei pazienti ad alto rischio di recidiva, invece l'uso degli anti-TNF in questa categoria di pazienti è in corso di studio e va riservata ai pazienti più severi con storia di malattia aggressiva e multipli interventi chirurgici e/o intestino corto.



ANAMNESI PUNTUALE GASTROENTEROLOGICA

Parametro	Pazienti per cui è indicato
Momento di esordio della sintomatologia	TUTTI
Anamnesi Familiare e personale per malattie intestinali (soprattutto nelle MICI, celiachia, neoplasie) e altre malattie autoimmuni	TUTTI
Età al menarca/menopausa, regolarità dei cicli mestruali, gravidanze, aborti	TUTTI
Gravidanza o intenzione di avere figli	TUTTI
Comorbidità rilevanti (attuali e pregresse)	TUTTI
Eventuali intolleranze	TUTTI
Stie di vita: abitudine al fumo, consumo di alcolici, attività fisica, qualità del sonno	TUTTI

Diarrea Frequente e sue caratteristiche	TUTTI
Sangue nelle feci	TUTTI
Dolore Gastrointestinale persistente o frequente e sue caratteristiche	TUTTI
Dolore rettale e sue caratteristiche, eventuale sanguinamento	TUTTI
Incontinenza fecale	TUTTI
Pregressa o attuale malattia perianale (fistole, ragadi, ascessi)	TUTTI
Precedenti interventi chirurgici (appendicectomia, ecc.)	TUTTI
BMI	TUTTI
Valutazione nutrizionale	Solo per alcuni pazienti con gravi deficit nutrizionali o con sindrome da intestino corto o comunque quando si ravvede la necessità
Terapie in corso (con particolare attenzione ad antibiotici e FANS)	TUTTI
Recenti viaggi all'estero o pregressa/attuale promiscuità sessuale	TUTTI
Calo ponderale (>10% senza variazioni della dieta)	TUTTI
Presenza di febbre	TUTTI
Dolore in sede epigastrica e difficoltà digestive, nausea ed episodi di vomito	Per TUTTI i pz in particolare QUELLI affetti da M. di Crohn
Riscontro di masse, lesioni perianali o pus in regione perianale	Prevalentemente in pz affetti da M. di Crohn
Valutazione eventuale riscontro di lesioni dermatologiche	TUTTI
Artralgie e mialgie	TUTTI



ESAME OBIETTIVO GASTROENTEROLOGICO

Esame Obiettivo	<ul style="list-style-type: none"> • Ricerca di manifestazioni extraintestinali di malattia a carico di cute, bocca, occhi, articolazioni; • Temperatura, peso ed indice di massa corporea (BMI); • Esame dell'addome: distensione o tensione, dolorabilità, presenza di masse; • Valutazione delle condizioni generali del paziente, che possono essere suggestive di malassorbimento (magrezza, pallore, bassa statura); • Pressione arteriosa e frequenza cardiaca; • Esame completo dell'addome, con particolare attenzione alle aree dolenti o dolorabili, a eventuali masse, distensione, meteorismo; • Ispezione della regione perianale e esplorazione rettale se il paziente riferisce, sintomi correlabili a localizzazione di malattia in tale sede; • Valutazione di sintomi (oculari, articolari, dermatologici, ecc..) da riferire a manifestazioni extraintestinali di malattia, in base a quanto riportato dal paziente.
------------------------	--

SCORE GASTROENTEROLOGICI

Parametro	Pazienti per cui è indicato
MAYO Score (full, partial)	Pz con RCU
HBI	Pz con M. di Crohn
Montreal Score	Pz con M. di Crohn
SES-CD	Pz con M. di Crohn
Rutgeerts score	Pz con M. di Crohn sottoposti a chirurgia

ESAMI LABORATORISTICI E STRUMENTALI GASTROENTEROLOGICI DI I LIVELLO	<ul style="list-style-type: none"> • Sideremia; • Ferritinemia; • Transferrina; • Albuminemia; • Vitamina D; • Vit B12; • Ac Folico; • Calprotectina fecale; • SOF su tre determinazioni consecutive; • HBV, HCV, EBV, CMV • Coprocultura; • Ricerca miceti nelle feci; • Esami parassitologici delle feci; • Ricerca della Yersinia Enterocolitica e Campylobacter jejuni nelle feci; • Ricerca della tossina del Clostridium Difficile nelle feci; • Ricerca Helicobacter Pylori nelle feci; • Ecografia delle Anse Intestinali; • EGDS con esame istologico; • Ileocolonscopia con esame istologico; • Entero RM
---	---



STEP C3

ESAMI LABORATORISTICI E STRUMENTALI GASTROENTEROLOGICI DI II LIVELLO, OPZIONALI PER SPECIFICI SETTING CLINICI (ED EVENTUALI PRESTAZIONI AGGIUNTIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Entero-Tc • Colangio-RMN • Ecografia addome completo • Enteroscopia a singolo o doppio pallone con esame istologico • Enteroscopia mediante VideoCapsula(VCE) • Esame radiografico diretto dell'addome • RX articolari (in caso di coinvolgimento articolare) • RMN pelvi • Visita cardiologica + ECG (+ECO) • Consulenza nutrizionale • Consulenza oculistica • Consulenza psicologica • Elettroliti • Proteinuria delle 24 ore • Clearance della creatinina • Fosfatasi alcalina • Bilirubina totale e frazionata • HIV
--	--

STEP D

RED FLAGS REUMATOLOGICHE

Uno dei clinici interessato all'ambulatorio condiviso invia al Reumatologo, quando il paziente risponde con almeno UN SI alle domande sotto riportate:

QUESITO (RED FLAGS PER ARTRITE PERIFERICA IN FASE EARLY):	si	no
Rigidita' mattutina \geq 30 minuti (> 6 settimane)		
Coinvolgimento delle MCF e delle MTF con segno della gronda positivo (> 6 settimane)		
Tumefazione di 3 o più articolazioni (> 6 settimane)		

Uno dei clinici interessato all'ambulatorio condiviso invia al Reumatologo quando il paziente ha lombalgia e almeno 4 dei seguenti 5 criteri:

QUESITO (RED FLAGS PER EARLY INFLAMMATORY BACK PAIN)	si	no
Età di insorgenza < 40 anni		
Esordio insidioso		
Miglioramento con l'esercizio		
Nessun miglioramento con il riposo		
Dolore notturno che migliora al risveglio		

RED FLAGS DERMATOLOGICHE

Uno dei clinici interessato all'ambulatorio condiviso invia al Dermatologo quando il paziente risponde con almeno DUE SI' alle seguenti domande:

QUESITO	si	no
Psoriasi Ungueale;	Si	No
Precedente Psoriasi;	Si	No
Psoriasi in sedi tipiche (Cuoi capelluto, ascelle, inguine, perianale, retroauricolare);	Si	No
Psoriasi in Famiglia;	Si	No
Aree desquamate che per esposizione al sole migliorano;	Si	No
Cute infiammata, arrossata e desquamante;	Si	No
Lesioni lisce, lucenti, spesso macerate alle pieghe;	Si	No
Prurito.	Si	No



RED FLAGS GASTROENTEROLOGICHE

Uno dei clinici interessato all'ambulatorio condiviso invia al Gastroenterologo, quando il paziente risponde con almeno DUE SI' alle seguenti domande:

TABELLA 3		
QUESITO	si	no
Diarrea frequente, diarrea notturna frequente e incontinenza;	Si	No
Costipazione frequente;	Si	No
Urgenza intestinale frequente;	Si	No
Tenesmo rettale frequente;	Si	No
Calo ponderale;	Si	No
Crampi o dolore allo stomaco frequenti;	Si	No
Nausea e vomito frequenti;	Si	No
Sintomatologia aspecifica associata a IBD tra cui febbre, perdita di appetito, perdita di peso, affaticamento e sudorazione notturna.	Si	No

FASE B (FLOW CHART 2): inquadramento clinico del paziente all'interno dell'Ambulatorio CROSS:

condivisione tra le specialistiche interessate (Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia) della presa in carico del paziente, funzionale alle manifestazioni cliniche presentate.

FASE C: FOLLOW-UP (FLOW CHART 2):CHECK LIST E SCREENING FARMACI SISTEMICI: SCHEMI RIASSUNTIVI FOLLOW UP REUMATOLOGICO, DERMATOLOGICO E GASTROENTEROLOGICO
Gli esami laboratoristici e strumentali sono funzione della terapia prescritta (Allegati 6.17, 6.18).

Eseguita l'Anamnesi Generale e quella Puntuale si ha un primo inquadramento del paziente. Il passaggio successivo prevede la prescrizione di specifiche indagini cliniche.

INDAGINI CLINICHE

Ogni specialistica prescrive determinate valutazioni cliniche e strumentali.

Il processo di condivisione permette un'ottimizzazione delle risorse per diversi motivi:

- a) sono state scelte le indagini cliniche e strumentali con più elevato significato diagnostico e minor impatto economico;
- b) un processo condiviso permette di evitare le repliche analitiche;
- c) si genera un unico flusso documentale per il paziente seguito nel tempo.

SCORE VALUTATIVI

Una misura che viene effettuata sui pazienti affetti da Spondiloartriti, Artrite Psoriasica (forma periferica e/o assiale), IBD e Psoriasi è quella dell'utilizzo di scale valutative correlate con la gravità del quadro clinico o con il grado di disabilità oppure con la qualità della vita percepita dal paziente.

La stratificazione dei pazienti viene eseguita utilizzando anche questi scale valutative, con l'assegnazione di uno SCORE.



Specialistica	Parametro	Score Valutativo
REUMATOLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO NEI PZ CON SPONDILOARTRITI PERIFERICHE	DAS28
REUMATOLOGO	VALUTAZIONE DI DISABILITÀ	HAQ
REUMATOLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO NEI PZ CON SPONDILOARTRITE ASSIALE O SPONDILITE ANCHILOSANTE	BASDAI
REUMATOLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO NEI PZ CON PsA	MDA
DERMATOLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO NEI PZ CON PSORIASI	PASI
DERMATOLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO NEI PZ CON PSORIASI	NAPSI
DERMATOLOGO	QUALITÀ DELLA VITA NEI PZ CON PSORIASI	PSODISK
GASTROENTEROLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO IN PZ CON M. di CROHN	HBI
GASTROENTEROLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO ENDOSCOPICO NEL PZ CON M. DI CROHN	SES-CD
GASTROENTEROLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO ENDOSCOPICO IN PZ CON M. di CROHN OPERATI	RUTGEERTS SCORE
GASTROENTEROLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO	MAYO Score
GASTROENTEROLOGO	GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO-ENDOSCOPICO IN RCU	MAYO Score full
GASTROENTEROLOGO	QUALITÀ DELLA VITA CORRELATA ALLA SALUTE	IBDQ

Una volta definiti i parametri target si sceglie il trattamento più adatto per quel paziente.

GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

L'impiego dei farmaci biologici deve avvenire nel rispetto delle norme di sicurezza che regolano l'utilizzo di tali agenti. In particolare, prima e durante il trattamento deve essere posta attenzione al possibile aumento del rischio infettivo. Infezioni possibili sono la tubercolare, quelle da agenti opportunistici, le batteriche in generale e quelle da agenti virali. Tra queste ultime un particolare rilievo hanno le infezioni da Herpes Zoster e da virus dell'epatite B e C.

Prima di un trattamento con un farmaco Biologico, pertanto, si rende utile eseguire dei controlli per evitare la possibile slatentizzazione di infezioni.

RACCOMANDAZIONI PER L'IMPIEGO DEI FARMACI BIOLOGICI

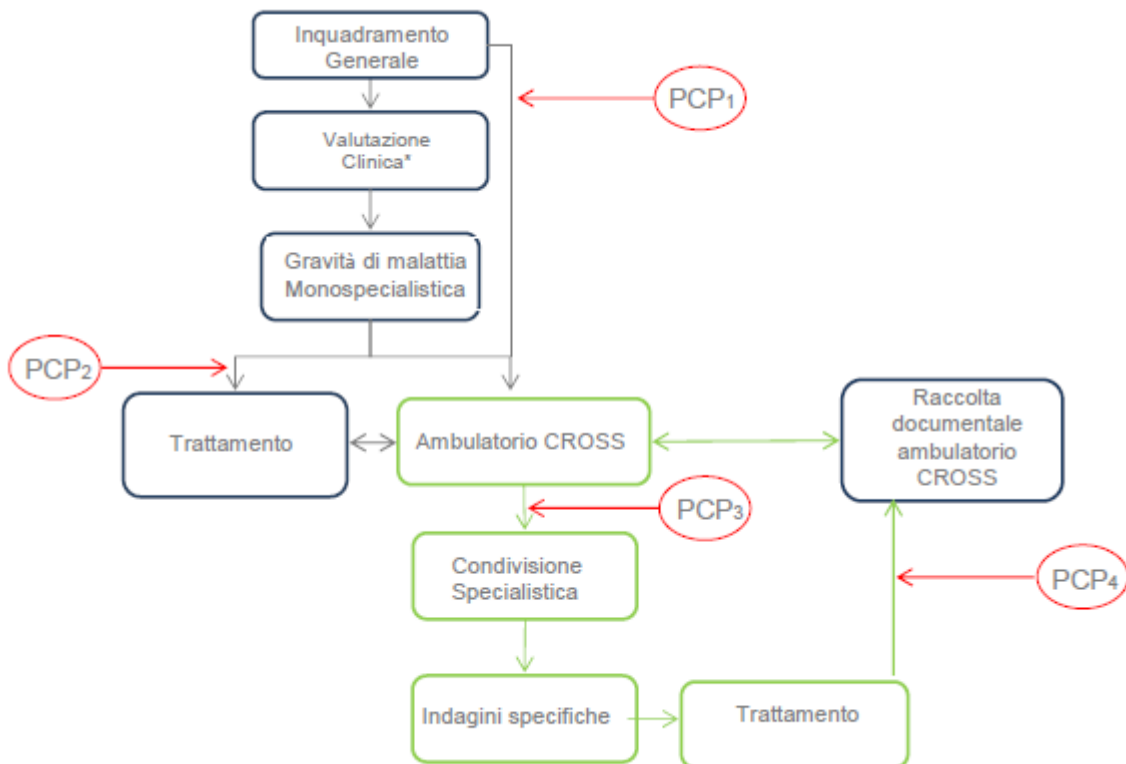
L'intervento con i Biologici deve essere personalizzato, nel rispetto delle raccomandazioni, grazie agli specifici profili di efficacia e sicurezza dei numerosi agenti biologici attualmente disponibili. Il requisito essenziale per l'utilizzo di un farmaco biologico è l'esattezza della diagnosi, che deve essere formulata o convalidata da uno specialista o dagli specialisti interessati nell'ambulatorio CROSS.

Nell'Artrite reumatoide i pazienti candidati al trattamento con farmaci biologici sono quelli che abbiano avuto risposta clinica insufficiente al trattamento con DMARDs precedentemente assunti per almeno tre mesi. La risposta terapeutica ai farmaci biologici deve essere valutata mediante indici clinimetrici, come il DAS28, ogni tre mesi. In caso di risposta sfavorevole al primo biologico utilizzato si può passare ad altro biologico della stessa classe (Switch) o a biologico con differente meccanismo d'azione (Swap).

4. FLUSSO DEI PROCESSI AMBULATORIO CROSS

Di seguito viene indicata la flow chart utilizzata nella gestione delle patologie con interessamento del sistema immunitario da parte di Reumatologo, Dermatologo e Gastroenterologo.

La flow chart permette la visualizzazione rapida dei Punti Critici di Processo (PCP), cioè quei punti che richiedono maggiore attenzione per motivazioni diverse.



PCP1 : Identificazione, da prima visita, del paziente da inviare direttamente all'Ambulatorio CROSS, disponibilità oraria.

PCP2 : Pazienti in trattamento con una sola manifestazione della patologia.

PCP3 : Tempi e orari per la condivisione.

PCP4 : Raccolta Feedback pazienti "Customer Satisfaction".



GESTIONE DEI PUNTI CRITICI DI PROCESSO

PCP1 e PCP3

L'ingresso del paziente nell'Ambulatorio CROSS viene effettuato in tempi celeri, le vie però sono due: quella che passa attraverso la valutazione clinica e la definizione di gravità di malattia e quella in cui il paziente viene direttamente inviato all'Ambulatorio CROSS.

La Valutazione Clinica può essere Dermatologica, Reumatologica o Gastroenterologica.

Il primo processo permette una programmazione più strutturata, perché organizzata tramite Agenda CUP. Nel secondo caso il paziente viene inviato direttamente all'Ambulatorio CROSS ed è necessaria una programmazione oraria delle visite da parte degli specialisti, questa organizzata tramite Agenda Elettronica Condivisa.

Questa Agenda è accessibile tramite link: www.ambulatoriocross.it

La programmazione oraria è stata condivisa generando il seguente schema:

DISPONIBILITÀ ORARIA AMBULATORIO CROSS

SPECIALISTICA	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Note
REUMATOLOGIA	13:00/15:00					
DERMATOLOGIA	13:00/15:00					
GASTROENTEROLOGIA	13:00/15:00					

Le disponibilità orarie delle tre specialistiche prese in considerazione sono uguali in modo da creare uno slot univoco. Questo permette di poter gestire in due ore circa 6/8 pazienti considerato che la fase iniziale della visita viene gestita dalla specialistica che indirizza il paziente all'ambulatorio CROSS, quindi è richiesto meno tempo per fare una diagnosi congiunta. La vicinanza oraria degli slot tra Reumatologia, Gastroenterologia e Dermatologia diventa funzionale alla richiesta di informazioni aggiuntive sui pazienti condivisi, che può avvenire in tempo reale con una semplice telefonata. La non vicinanza fisica viene superata con la condivisione di una Agenda elettronica e la contemporanea scelta univoca dell'orario da dedicare ai pazienti che necessitano di una visita condivisa tra le tre branche specialistiche.

Tuttavia va considerato che l'Ospedale è un sistema dotato di forte dinamicità perché legato alle diverse criticità da affrontare, come ad esempio la gestione di eventuali emergenze, nel cui caso l'orario potrebbe essere disatteso.

PCP2

Il paziente in cui si ha solo una manifestazione clinica, Reumatologica, Dermatologica o Gastroenterologica, viene indirizzato dallo specialista che lo ha in carico direttamente al trattamento senza passare per l'Ambulatorio CROSS.

Questo rappresenta un Punto Critico di Processo perché il paziente gestito in prima istanza per una manifestazione clinica dovrà essere inviato, almeno una volta all'anno, all'Ambulatorio CROSS, in modo da essere valutato in toto.

Questa esigenza di condivisione scaturisce dal fatto che le diverse sintomatologie che possono svilupparsi vengano celate dalla terapia in atto.



La gestione multidisciplinare continua del paziente non si limita al solo trattamento prescritto per la singola manifestazione, ma si focalizza sulla prevenzione delle complicanze e/o comorbidità che si possono sviluppare in un paziente con alterazione del sistema immunitario.

PCP4

Affinché la valutazione si basi anche sul percepito dell'offerta di Salute dell' Azienda Ospedaliero- Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia, in cui si è attivato l'Ambulatorio Condiviso "CROSS", è necessaria la raccolta dei pareri dei pazienti.

Questo permette il monitoraggio del processo favorendo il continuo miglioramento dell'offerta di salute.

Il concetto della continuità dell'assistenza si sta ormai affermando a tutti i livelli, da quello clinico, organizzativo e gestionale, a quello informativo e della remunerazione. Questo comporterà una transizione da un sistema orientato sugli erogatori di prestazioni ad un sistema centrato sul paziente e sui percorsi delle singole malattie.

La scheda per la Customer Satisfaction viene compilata in forma anonima.

CUSTOMER SATISFACTION

La scheda focalizza l'attenzione su tre stadi del processo: Ingresso in Ambulatorio CROSS, Percorso all'interno dell'Ambulatorio CROSS e Valutazione Processo Globale.

La scheda sarà presente prima dell'ingresso in Ambulatorio CROSS e nei reparti di Reumatologia, Dermatologia, Gastroenterologia, in modo che anche gli eventuali tempi di attesa possano essere funzionalizzati all'ottenimento di un feedback costruttivo.

Grazie a Voi Ottimiziamo il nostro Centro			
Ingresso in Ambulatorio CROSS	Come è stato gestito il suo arrivo al Centro.	<input type="checkbox"/> Bene	<input type="checkbox"/> Discutibile <input type="checkbox"/> No Comment
	E' stato informato sulle patologie di cui è affetto.	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> No
	Le sono state date informazioni sulle Specialistiche e sugli orari interessati per il suo caso	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> No
Percorso Interno all'Ambulatorio CROSS	E' stato rispettato dalle specialistiche interessate giorno e orario di visita	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> No
	E' stato informato del percorso che sta facendo	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> No
Valutazione Processo Globale	Quanto è durato il percorso prima di avere la terapia adatta per LEI	<input type="checkbox"/> Ore	<input type="checkbox"/> Giorni
		<input type="checkbox"/> 1 Settimana	<input type="checkbox"/> 1-2 Settimane
	Ha avuto la percezione di essere entrato in un sistema gestionale innovativo.	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> No
	Qualitativamente che punteggio attribuisce al Centro	0 – 10 (0 scarso - 10 eccellente)	<input type="text"/>
Eventuali Consigli			
Data	Reparto di compilazione:		

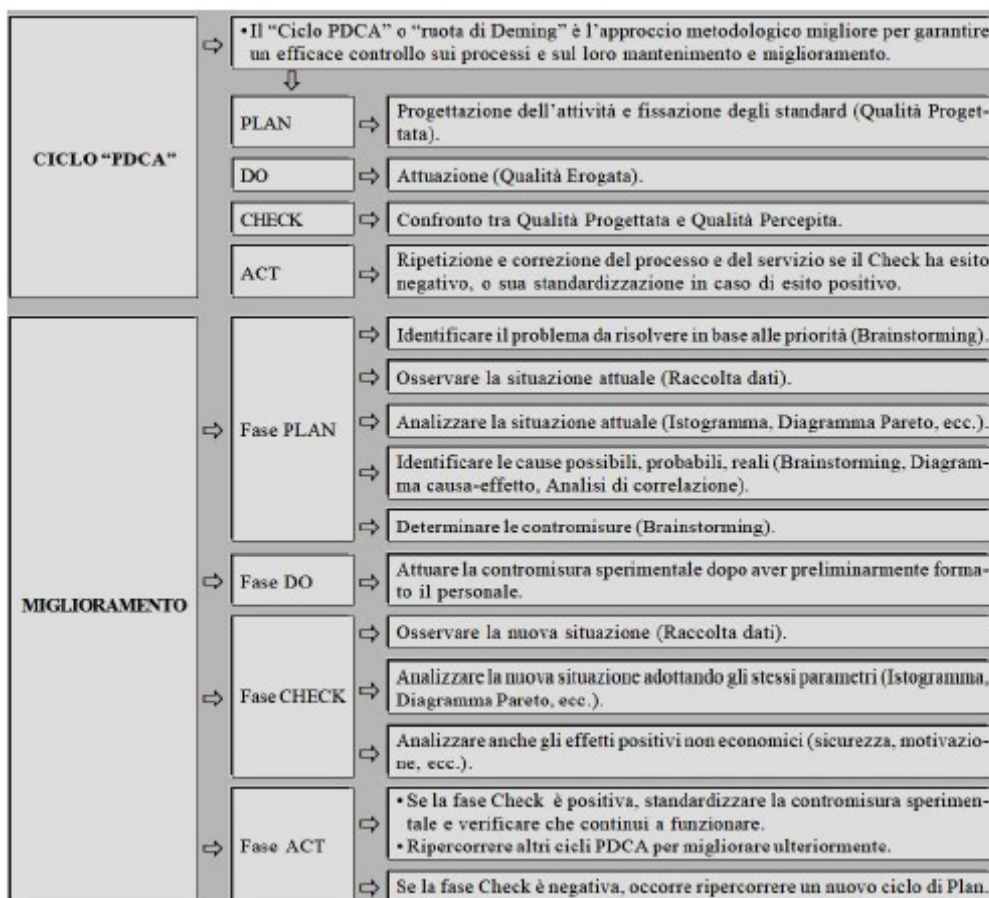


Bisogna sempre migliorare i processi al fine di ottenere risultati eccellenti, eliminando spese “nascoste” ma identificabili.

Il corretto Management Clinico-Gestionale di patologie croniche sistemiche volge verso questo obiettivo.

La Reumatologia, la Dermatologia e la Gastroenterologia dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti” di Foggia si sono organizzate generando un Team Clinico Multidisciplinare, in linea con le direttive Regionali e Aziendale, allineato alle recenti evidenze scientifiche.

Il processo di miglioramento si baserà sul ciclo PDCA sotto meglio declinato.



Continuamente e con cadenza semestrale verranno rivisti i punti critici di processo e valutate altre eventuali criticità. La condivisione servirà per attivare un percorso migliorativo continuo.

Note aggiuntive

Alla gestione Amministrativa attuale si dovranno apportare delle modifiche in funzione dell’esperienza che verrà maturata dopo un anno dall’attivazione dell’ambulatorio CROSS. Si ipotizza infatti la possibilità di istituire due tipologie di ticket, quello attuale, ticket per il paziente che necessita solo della visita Reumatologica, Dermatologica o Gastroenterologica, denominato “ticket per Visita Reumatologica o Dermatologica o Gastroenterologica”, ed uno per una visita omnicomprensiva di tutte le specialistiche interessate denominato “ticket paziente COMPLESSO”.



In quest'ultimo caso, la compartecipazione del paziente non corrisponderà alla somma dei tre ticket per le tre singole visite, ma ad un ticket leggermente incrementato rispetto a quello per singola visita specialistica, opportunamente ponderato in relazione alle risorse dell'azienda Ospedaliera impegnate nell'erogazione di visite nell'Ambulatorio condiviso.

Considerando questa tipologia di pazienti, fortemente critici, questa azione equilibrerà sempre più l'equazione:

Risorse economiche impegnate = Outcome clinico

Inoltre la creazione di un nuovo ticket permetterà la valutazione della numerosità amministrativa dei pazienti affetti da queste patologie. Tale rilevazione numerica, correlata con i dati clinici raccolti nell'ambulatorio CROSS, consentirà la quantificazione economica del vantaggio nel rapporto tra il bisogno clinico e l'appropriatezza gestionale.



6. ALLEGATI E MODULI UTILIZZATI:

ALLEGATO 6.1 PROTOCOLLO PROGETTO C.A.R.E

ALLEGATO 6.2 CARTELLA ELETTRONICA REUMATOLOGICA REGIONALE

ALLEGATO 6.3 CALCOLO DEL PASI

ALLEGATO 6.4 CALCOLO DEL DLQI

ALLEGATO 6.5 CALCOLO DEL MAYO SCORE

ALLEGATO 6.6 CALCOLO DEL SES-CD

ALLEGATO 6.7 CALCOLO DEL RUTGEERTS SCORE

ALLEGATO 6.8 CALCOLO DEL HBI

ALLEGATO 6.9 CALCOLO DEL CDAI,

ALLEGATO 6.10 CALCOLO DEL DAS28

ALLEGATO 6.11 CALCOLO DEL DAPSA

ALLEGATO 6.12 CALCOLO DEL HAQ

ALLEGATO 6.13 CALCOLO DEL BASDAI

ALLEGATO 6.14 CALCOLO DEL ASDAS-PCR, ASDAS-VES,

ALLEGATO 6.15 CALCOLO DEL MDA

ALLEGATO 6.16 CALCOLO DEL LEI

ALLEGATO 6.17 FARMACI BIOTECNOLOGICI

ALLEGATO 6.18 CHECK LIST E SCREENING FARMACI SISTEMICI: SCHEMI RIASSUNTIVI
FOLLOW-UP REUMATOLOGICO, DERMATOLOGICO, GASTROENTEROLOGICO.

ALLEGATO 6.19 LINEE GUIDA INTERNAZIONALI E NAZIONALI



ALLEGATO 6.1

Protocollo C.A.R.E: Curare l'Artrite Reumatoide all'Esordio

La diagnosi precoce dell'Artrite Reumatoide (AR) è complicata dall'assenza di tests specifici e criteri diagnostici. Dalla letteratura emergono dati "evidence based" sulla precocità del danno articolare e sull'utilità di un trattamento precoce in grado di ridurre la progressione della malattia e la disabilità (1,2). Tale tipo di approccio è legato alla brevità della "finestra terapeutica" nell'AR, cioè dell'intervallo di tempo disponibile per prevenire o arrestare la malattia, sia in termini di danno erosivo che di incapacità funzionale, oltre che di entità globale del processo infiammatorio (3).

Da qui la necessità per il clinico di individuare indicatori prognostici predittivi dell'outcome di malattia (artrite autolimitante, persistente non erosiva, persistente erosiva) ed in grado di guidarne l'atteggiamento terapeutico. La valutazione e lo stretto monitoraggio dei pazienti con un'artrite precoce sembra cruciale per l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche (1,2). Per migliorare la valutazione della diagnosi e dell'outcome di malattia è stato proposto che:

- 1) Il primo step dovrebbe essere il riconoscimento della presenza dei primi segni dell'artrite all'esordio;
- 2) Il secondo step prevede l'esclusione di altre patologie (LES, artrite psoriasica, spondiloartrite etc.);
- 3) Lo step finale dovrebbe essere quello di valutare il rischio di sviluppare un'artrite persistente erosiva o non erosiva e proporre una strategia terapeutica ottimale (4,5).

Gli ostacoli principali alla diagnosi ed al trattamento precoci sono rappresentati dal tempo che intercorre tra l'esordio dei sintomi e la prima visita medica, effettuata di solito dal medico di medicina generale (MMG), nonché la latenza fra la prima valutazione medica e la formulazione della diagnosi (6). Da qui è nata l'esigenza di individuare elementi in grado di supportare e guidare la prima valutazione clinica del paziente, in modo da indirizzare quanto più precocemente la diagnosi. Secondo quanto proposto dalle più recenti analisi della letteratura, gli elementi essenziali che supportano il sospetto clinico di una poliartrite sono (6):

- 1) tumefazione di 3 o più articolazioni;
- 2) coinvolgimento delle metacarpofalangee e metatarsofalangee con "segno della gronda" positivo;
- 3) rigidità mattutina ≥ 30 minuti.

È stato, inoltre, elaborato un set di criteri diagnostici per la Early Arthritis (EA) che è caratterizzato da una affidabile abilità a discriminare, nel corso della prima visita, se il paziente abbia una determinata evoluzione secondo una stratificazione di "outcome" in artrite autolimitante, artrite persistente non erosiva, artrite persistente erosiva, condizionante, quindi, l'atteggiamento terapeutico.

Tale modello è attuabile alla prima valutazione medica del paziente con EA e consiste nella registrazione di 7 variabili:

- 1) durata dei sintomi alla prima visita (≥ 6 settimane < 6 mesi);
- 2) rigidità mattutina ≥ 1 ora;
- 3) artrite di ≥ 3 articolazioni;
- 4) "segno della gronda" positivo alle MTF;
- 5) fattore reumatoide (IgM) positivo;



- 6) anticorpi-antiCCP positivi;
- 7) erosioni alle radiografie di mani o piedi.

Ad ogni criterio viene attribuito uno score numerico con peso variabile, con possibilità di prevedere l'outcome di malattia (7).

Recentemente, da un gruppo di 14 reumatologi di 10 paesi Europei, è stata elaborata una serie di raccomandazioni per il management delle EA (8):

- 1) L'artrite è caratterizzata dalla presenza di tumefazione articolare associata a dolore e rigidità. I pazienti con artrite di più di un'articolazione dovrebbero essere inviati ad un centro specialistico reumatologico, preferibilmente entro 6 settimane dall'esordio dei sintomi;
- 2) L'esame clinico rimane ancora il "gold standard" per il riscontro dell'artrite. In caso di dubbio, l'ecografia, il power-doppler e la RMN possono essere d'ausilio per il riscontro di una sinovite;
- 3) L'esclusione di altre malattie richiede una attenta raccolta dei dati anamnestici, con esame clinico del paziente ed esecuzione di almeno i seguenti esami laboratoristici: emocromo completo con formula, esame urine, transaminasi ed ANA;
- 4) In ogni paziente con EA, il reumatologo dovrebbe valutare i seguenti fattori predittivi di artrite persistente ed erosiva: numero di articolazioni dolenti e tumefatte, VES o PCR, FR, anti-CCP ed erosioni alle radiografie;
- 5) Nei pazienti a rischio di sviluppare un'artrite persistente e/o erosiva dovrebbe essere instaurata il più precocemente possibile la terapia con DMARDs;
- 6) Importante è fornire ai pazienti con EA informazioni sulla malattia, sulla terapia e sull'outcome;
- 7) L'uso dei FANS, nei pazienti sintomatici, è consentito solo dopo la valutazione dei rischi renali, gastrointestinali e cardiovascolari;
- 8) I glucorticoidi per via sistemica riducono il dolore e la tumefazione e dovrebbero essere aggiunti (temporaneamente) alla terapia con DMARDs. Le iniezioni intra-articolari di steroide dovrebbero essere considerate per alleviare i sintomi locali dell'infiammazione;
- 9) Tra i DMARDs, il methotrexate è il farmaco che dovrebbe essere usato per primo nei pazienti a rischio di sviluppare una malattia persistente;
- 10) L'obiettivo principale dei DMARDs è quello di indurre la remissione. Il regolare monitoraggio dell'attività di malattia e degli eventi avversi dovrebbe guidare le scelte ed i cambi terapeutici;
- 11) Esercizi dinamici, terapia occupazionale ed idroterapia sono trattamenti non farmacologici da affiancare alla terapia tradizionale;
- 12) Il monitoraggio dell'attività di malattia dovrebbe includere la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, la valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico e del paziente, VES e PCR. L'attività dell'artrite dovrebbe essere valutata ogni tre mesi fino alla remissione clinica. La valutazione del danno articolare mediante radiologia tradizionale dovrebbe essere eseguita, per i primi anni, ogni 6 o 12 mesi.

La "early arthritis clinic" (EAC) nasce proprio dall'evidenza che un intervento terapeutico precoce è in grado di migliorare l'outcome di malattia. La EAC offre una precoce valutazione di quei pazienti con segni e sintomi di un'artrite e che potenzialmente potrebbero sviluppare l'AR (9).

Sulla base di tali evidenze, si propone l'attuazione di un protocollo clinico-diagnostico che abbia come obiettivo l'attivazione di un ambulatorio specifico (EAC) per la diagnosi ed il trattamento di pazienti con EA e, tramite



l'individuazione degli indicatori prognostici di malattia, la previsione dell'outcome.

Il protocollo si propone il raggiungimento di tale scopo attraverso vari step:

- Sensibilizzazione dei MMG, mediante distribuzione di lettere informative circa gli obiettivi della EAC e sugli elementi essenziali che supportano il sospetto clinico dell'artrite, affinché il malato con EA venga inviato precocemente al centro specialistico. Gli elementi che possono indurre il sospetto di AR sono:

1. tumefazione di 3 o più articolazioni;
2. coinvolgimento delle metacarpofalangee e metatarsofalangee con “segno della gronda” positivo;
3. rigidità mattutina ≥ 30 minuti.

- Giunto all'ambulatorio specialistico il paziente viene sottoposto ad una serie di esami clinici, laboratoristici e strumentali. L'esame clinico prevede:

- 1) raccolta dei dati anamnestici
- 2) esame obiettivo generale con valutazione dei parametri vitali
- 3) conta del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte
- 4) durata della rigidità mattutina
- 5) Health Assessment Questionnaire (HAQ)
- 6) scala visuoanalogica del dolore (VAS)
- 7) Patient Global Assessment of Disease Activity
- 8) Physician Global Assessment of Disease Activity
- 9) Global Health Status (GH)
- 10) Indice di Ritchie
- 11) DAS44

Gli esami laboratoristici, la maggior parte dei quali utili per la diagnosi differenziale e la programmazione della terapia, comprendono:

- 1) VES, PCR, fattore reumatoide e anti-CCP;
- 2) emocromo completo, esame urine, proteine totali, elettroforesi sieroproteica, transaminasi, γ GT, fosfatasi alcalina, glicemia, creatinina, azotemia, uricemia, sideremia, HBsAg e HCV Ab;
- 3) dosaggio Ig, C3 e C4;
- 4) ANA;
- 5) Stoccaggio siero e isolamento dei linfomonociti (alla prima visita e ogni sei mesi)
- 6) Prelievo sangue intero per analisi DNA (alla prima visita e ogni sei mesi).

Gli esami strumentali prevedono l'esecuzione di RX di mani/polsi, piedi e bacino, per valutare l'entità del danno articolare, e di ecografie in sedi articolari dove si sospetti possa essere utile l'identificazione di erosioni non dimostrabili con la radiologia standard. Il protocollo prevede, inoltre, l'acquisizione delle immagini radiografiche e la stadiazione del danno usando il metodo di Sharp modificato.

- Alla luce degli esami clinici, laboratoristici e strumentali viene, in seguito, esclusa o posta diagnosi di AR con successiva stadiazione e definizione dell'aggressività.
- Inizio del trattamento farmacologico.



- Controllo ambulatoriale del paziente ogni tre mesi sino alla remissione clinica con successivo follow-up ogni sei mesi. Ad ogni visita di follow-up, il paziente viene nuovamente sottoposto ai già descritti esami clinici e laboratoristici, per valutare lo stato di attività della malattia. Ogni sei mesi, invece, è previsto il controllo radiologico ed ecografico.

BIBLIOGRAFIA

1. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Zeben D et al. A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: results of the Best trial. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (suppl 1):58.
2. Grigor C, Cappel H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single blind-randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-9.
3. O'Dell JR. Treating Rheumatoid Arthritis Early: A Window of Opportunity? *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 283-5.
4. Dixon NG, Symmons DPM. Does early rheumatoid arthritis exist? Best practice and research. *Clin Rheumatol.* 2005; 19: 37-54.
5. Huizinga TW, Machold KP, Breedveld FC et al. Criteria for early rheumatoid arthritis: from Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1155-9.
6. Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 290-7.
7. Visser H, Le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 357-65.
8. Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendation for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 34-45.
9. Quinn MA, Emery P. Are early arthritis clinics necessary? *Best Pract Res Clin Rheum.* 2005; 19: 1-17.



ALLEGATO 6.2

Cartella Elettronica Reumatologica Regionale

Pianificazione delle azioni: azione XX.1

Progetto XX.1	"Technology assessment"
Descrizione	Il piano di Clinical Governance, che riguarderà la rete dei Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale, ha l'obiettivo di migliorare la gestione organizzativa della rete e a realizzare nuovi percorsi di comunicazione, sensibilizzazione e formazione in grado di garantire livelli di maggiore efficienza alla diagnosi precoce ed una maggiore efficacia al trattamento di tali patologie. Ciò premesso la prima azione da sviluppare sarà la "Technology assessment" ovvero si valuterà l'adeguatezza delle tecnologie in uso, con particolare riferimento alle tecnologie di monitoraggio, di diagnosi e di trattamento, lungo il loro intero ciclo di vita. Inoltre si implementerà la rilevazione degli indici clinimetrici mediante l'estensione dell'uso della cartella clinica informatizzata. Si procederà, inoltre, alla costruzione di un REGISTRO dei pazienti con artrite in trattamento con farmaci innovativi.
Gruppo beneficiario prioritario	I medici appartenenti alla rete dei Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale.
Setting identificativo per l'azione	Le sedi dei Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale.
Gruppi di interesse	Destinatari: Centri appartenenti alla Rete Reumatologica Sostenitori: Centro Reumatologico proponente del progetto Operatori: Personale tecnico esperto in informatica, Personale esperto nell'uso della Cartella Elettronica e Specialisti in Reumatologia
Prove di efficacia	Monitoraggio dell'estensione del sistema di informatizzazione della rete, mediante: <ul style="list-style-type: none"> - % di cartelle cliniche informatizzate aggiornate - % di cartelle cliniche aggiunte
Trasversalità,(Intersettoriale, multisettoriale) per l'azione	L'azione proposta è capillare e intersettoriale poiché riguarda tutti i centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale e trasversale in quanto prevede la realizzazione del Registro per le terapie con farmaci innovativi.
Attività principali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monitoraggio degli strumenti informatici attualmente in uso nella rete dei centri di assistenza reumatologica; 2. Implementazione della cartella clinica informatizzata; 3. Tutoraggio, ai responsabili dei centri, sull' utilizzo e la condivisione dei dati relativi ai pazienti.



Rischi e Management	Criticità da superare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Assenza di "Valori condivisi"; ✓ Difficoltà ad adeguarsi al cambiamento; ✓ Difficoltà di coinvolgere in modo propositivo ed attivo tutti gli attori del sistema; ✓ Carenza nei sistemi informatici; ✓ Strumenti organizzativi inadeguati; ✓ Mancanza di una pianificazione strategica e condivisa.
Sostenibilità	visto la già definita organizzazione dei Centri di assistenza reumatologica l'azione diventa assolutamente sostenibile

Pianificazione delle azioni: azione XX.2

Progetto XX.2	"Accountability and Performance"
Descrizione	Azione del piano di Clinical Governance attraverso la quale si adotteranno sistemi di monitoraggio per la valutazione delle performance dei medici con la finalità di migliorare continuamente la qualità dei servizi esterni e le prestazioni dei servizi clinici interni.
Gruppo beneficiario prioritario	Pazienti reumatologici
Setting identificativo per l'azione	Le sedi dei Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale.
Gruppi di interesse	Destinatari: Centri appartenenti alla Rete Reumatologica Sostenitori: Centro Reumatologico proponente Operatori: Specialisti in Reumatologia
Prove di efficacia	Valutazione dell'appropriatezza del management clinico e terapeutico, mediante: <ul style="list-style-type: none"> - % di DAMRDs (tradizionali e biologici) prescritti - % di pazienti in remissione o moderata attività di malattia (secondo gli indici compositi validati)
Trasversalità,(Intersettoriale, multissettoriale) per l'azione	L'azione proposta è capillare e intersettoriale poiché riguarda tutti i centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale
Attività principali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definizione degli strumenti di valutazione del management clinico e terapeutico; 2. Distribuzione degli strumenti di monitoraggio;
Rischi e Management	Criticità da superare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Assenza di "Valori condivisi"; ✓ Difficoltà ad adeguarsi al cambiamento; ✓ Difficoltà di coinvolgere in modo propositivo ed attivo tutti gli attori del sistema; ✓ Carenza nei sistemi informatici; ✓ Strumenti organizzativi inadeguati; ✓ Mancanza di una pianificazione strategica e condivisa.
Sostenibilità	visto la già definita organizzazione dei Centri di assistenza reumatologica l'azione diventa assolutamente sostenibile



Pianificazione delle azioni: azione XX.3

Progetto XX.3	"Risk Management"
Descrizione	Azione del piano di Clinical Governance attraverso la quale si formeranno, i Medici appartenenti alla Rete dei centri di Assistenza Reumatologica, alla gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti reumatologici. Considerando la "gestione del rischio" come strumento di miglioramento della qualità e di prevenzione delle conseguenze degli eventi avversi.
Gruppo beneficiario prioritario	I medici appartenenti alla rete dei Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale e medici di Medicina Generale.
Setting identificativo per l'azione	Le sedi dei Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale.
Gruppi di interesse	Destinatari: Medici Specialisti in Reumatologia Sostenitori: Centro Reumatologico proponente Operatori: Medici specialisti
Prove di efficacia	✓ numero di corsi di formazione organizzati per anno;
Trasversalità,(intersettoriale, multissettoriale) per l'azione	L'azione proposta è capillare e trasversale poiché riguarda l'aggiornamento dei medici specialisti in Reumatologia sulla gestione dei rischi cardiovascolari
Attività principali	1. Definizione del piano formativo; 2. Coinvolgimento dei partecipanti; 3. Formazione.
Rischi e Management	Criticità da superare: ✓ Assenza di "Valori condivisi"; ✓ Difficoltà ad adeguarsi al cambiamento; ✓ Difficoltà di coinvolgere in modo propositivo ed attivo tutti gli attori del sistema; ✓ Carezza nei sistemi informatici; ✓ Strumenti organizzativi inadeguati; ✓ Mancanza di una pianificazione strategica e condivisa.
Sostenibilità	visto la già definita organizzazione dei Centri di assistenza reumatologica l'azione diventa assolutamente sostenibile



Pianificazione delle azioni: azione XX.4

Progetto XX.4	"Empowerment"
Descrizione	Attraverso questa specifica azione si vuole promuovere il potenziamento dei fattori di protezione (life skill, empowerment) e l'adozione di comportamenti sani (alimentazione, attività fisica, fumo ed alcol nella popolazione giovanile e adulta. Con il coinvolgimento di tutta la Rete dei Centri di Assistenza Reumatologica, i medici di medicina generale, le associazioni dei pazienti ed operative nel sociale.
Gruppo beneficiario prioritario	Malati reumatologici
Setting identificativo per l'azione	Territorio Regionale
Gruppi di interesse	Destinatari: Malati Reumatologici Sostenitori: La rete istituzionale di progetto. Operatori: associazioni dei Malati Reumatici, Medici specialisti
Prove di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> - % di pazienti con alta aderenza alla terapia valutata mediante la Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) - % di pazienti con basso rischio cardiovascolare (Framingham risk score)
Trasversalità,(Intersettoriale, multisetoriale) per l'azione	L'azione proposta è capillare e trasversale e sarà pianificata, concordata, decisa e partecipata a tutti i livelli e con il coinvolgimento attivo e propositivo di tutti i "sostenitori di progetto".
Attività principali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definizione delle partnership; 2. Coinvolgimento dei "sostenitori"; 3. Coinvolgimento dei media; 4. Coinvolgimento dei Destinatari. 5. Attività di formazione a distanza (FAD)
Rischi e Management	<p>Criticità da superare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resistenza dei pazienti e della popolazione interessata verso le azioni di progetto e scarso coinvolgimento nelle attività proposte
Sostenibilità	La sostenibilità di tale azione sarà frutto di una Governance condivisa, si svilupperanno, per il coinvolgimento del target individuato, processi di partecipazione.



Pianificazione delle azioni: azione XX.5

Progetto XX.5	"Sensibilizzazione e comunicazione"
Descrizione	Il progetto e tutte le azioni individuate si presenteranno al territorio con una efficace e capillare strategia di comunicazione che lavorerà su più livelli integrati. L'obiettivo della comunicazione sarà quello di attivare percorsi di dialogo tra i promotori del progetto e i cittadini, al fine di promuovere una cultura diffusa sull'importanza di adottare comportamenti sani per prevenire e ridurre il rischio cardiovascolare nelle patologie reumatiche. In linea con quanto premesso, il Piano di Comunicazione Integrata (che si andrà a sviluppare in fase esecutiva) sarà improntato a definire strumenti di comunicazione in grado di "costruire consenso" e determinare, nel target individuato, le condizioni ottimali per l'instaurarsi di un forte senso di appartenenza e di adesione, (momenti di dialogo, incontri, convegni, seminari); Inoltre si svilupperanno azioni di social marketing e la realizzazione di una Web Tv ovvero un sito internet di carattere sperimentale che oltre ad offrire contenuti composti di testi ed immagini, consenta di trovare informazioni utili sulle patologie croniche in generale, e sulla necessità ed urgenza di adottare sani stili di vita.
Gruppo beneficiario prioritario	I Cittadini
Setting identificativo per l'azione	Territorio Regionale (l'utilizzo dei mezzi social ci permettono una diffusione priva di confini e di barriere)
Gruppi di interesse	Destinatari: I giovani, gli anziani, i diversamente abili, le donne Sostenitori: La rete istituzionale di progetto. Operatori: Esperti in comunicazioni, Associazioni dei Malati, Medici
Prove di efficacia	Feedback delle azioni svolte mediante la valutazione del numero dei visitatori dei siti web creati appositamente per anno
Trasversalità,(Intersettoriale, multisetoriale) per l'azione	Le azioni e gli strumenti individuati permettono una trasversalità totale del programma.
Attività principali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definizione del piano di comunicazione; 2. Definizione degli strumenti; 3. Pianificazione delle attività; 4. Definizione organizzativa della redazione.
Rischi e Management	Criticità da superare: - Resistenza verso le nuove tecnologie per alcuni gruppi di interesse.
Sostenibilità	La sostenibilità di tale azione è data dalla condivisione della Governance e dal coordinamento centrale delle attività, oltre alla selezione di competenze specifiche.



Pianificazione delle azioni: azione XX.6

Progetto XX.6	***Partecipazione e Formazione ai medici di medicina generale**
Descrizione	<p>Un ruolo fondamentale per arrivare ad una diagnosi precoce delle patologie croniche e alla diffusione di buone prassi per diminuire i rischi cardiovascolari nelle patologie reumatiche, è di sicuro quello del medico di medicina generale. Il medico di medicina generale è la figura professionale che meglio, più profondamente e da più tempo, conosce il paziente. E' colui che per primo può indicare i soggetti a rischio "patologie reumatiche" ed individuare i segnali d'allarme nonché le condizioni che potrebbero suggerire una visita specialistica, anche d'urgenza.</p> <p>A tal proposito si svilupperanno azioni mirate al coinvolgimento e alla formazione dei medici di medicina generale</p>
Gruppo beneficiario prioritario	I Medici di Medicina Generale
Setting identificativo per l'azione	Territorio Regionale
Gruppi di interesse	Destinatari: Medici di Medicina Generale Sostenitori: Rete istituzionale di progetto Operatori: Medici Specialisti,
Prove di efficacia	✓ Numero di corsi di formazione organizzati per anno
Trasversalità,(Intersettoriale, multisettoriale) per l'azione	L'azione proposta è capillare e multisettoriale poiché riguarda l'aggiornamento in materia di rischio cardiovascolare e reumatologico degli specialisti in Medicina Generale distribuiti su tutto il territorio regionale
Attività principali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definizione del percorso formativo; 2. L'elaborazione di un vademecum per la diagnosi precoce delle patologie croniche. 3. Preparazione e condivisione di un protocollo diagnostico terapeutico per la individuazione ed il "triage" dei pazienti a rischio di malattie infiammatorie croniche a carattere invalidante da gestire con lo specialista reumatologo.
Rischi e Management	Criticità da superare: - Poca adesione dei medici di medicina generale
Sostenibilità	Si chiederà, al fine di coinvolgere e dunque rendere sostenibile l'azione proposta, l'attività formativa obbligatoria sulle patologie croniche



Pianificazione delle azioni: azione XX.7

Progetto XX.7	" Monitoraggio"
Descrizione	Al fine di consentire il monitoraggio e la valutazione della capacità del sistema di perseguire gli obiettivi tracciati sin qui, il Piano sarà basato sul principio della misurabilità del documento. Per procedere, quindi, ad un confronto efficace tra le linee strategiche fin qui delineate e le azioni che si intraprenderanno, è previsto un piano di valutazione e verifica costante
Gruppo beneficiario prioritario	Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale
Setting identificativo per l'azione	Territorio Regionale
Gruppi di interesse	Destinatari: Centri di Assistenza Reumatologica distribuiti su tutto il territorio regionale Sostenitori: Centro istituzionale di progetto Operatori: Responsabili del monitoraggio
Prove di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Numero di pazienti che avranno effettuato almeno due controlli clinici annuali con valutazione clinimetrica dell'attività di malattia mediante indicatori standardizzati ▪ % pazienti in terapia con DMARDs (tradizionali e biologici) ▪ % pazienti in remissione o in bassa attività di malattia ▪ Grado di soddisfazione del proprio stato di salute espresso dai pazienti con artrite, valutato mediante il PASS (Patients Acceptable Symptom State) ▪ % di pazienti con alta aderenza alla terapia valutata mediante la Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) ▪ Numero di accessi nei centri della rete per anno
Trasversalità,(Intersectoriale, multisetoriale) per l'azione	L'azione di monitoraggio sarà trasversale e intersectoriale e riguarderà ogni singolo obiettivo definito dal piano
Attività principali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definizione del piano di monitoraggio; 2. Definizione degli strumenti di monitoraggio; 3. Diffusione; 4. Elaborazione e diffusione dei dati
Rischi e Management	<ul style="list-style-type: none"> - Medici non aderenti alle linee guida - Compliance dei pazienti
Sostenibilità	La sostenibilità di tale azione è data dalla condivisione della Governance e dal coordinamento centrale delle attività



ALLEGATO 6.3

CALCOLO DEL PASI (Fredriksson T. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.)

Il corpo è suddiviso in 4 sezioni

Testa (T) (10% BSA),

Braccia (B) (20%);

Tronco (T) (30%),

Gambe (G) (40%)).

Ogni sezione viene valutata individualmente.

Per quanto concerne la percentuale di area di pelle coinvolta (A) questa viene calcolata secondo

uno score system da 0 a 6:

- 0% della superficie coinvolta, grado: 0
- <10% della superficie coinvolta, grado: 1
- 10-29% di territorio interessato, grado: 2
- 30-49% della superficie coinvolta, grado: 3
- 50-69% di territorio interessato, grado: 4
- 70-89% della superficie coinvolta, grado: 5
- 90-100% della superficie interessata, grado: 6

All'interno di ogni area, la gravità è stimata da tre segni clinici:

Eritema

Spessore

Desquamazione

I parametri di gravità sono misurati con una scala da 0 a 4 dove lo 0 rappresenta l'assenza e 4 rappresenta il massimo possibile.

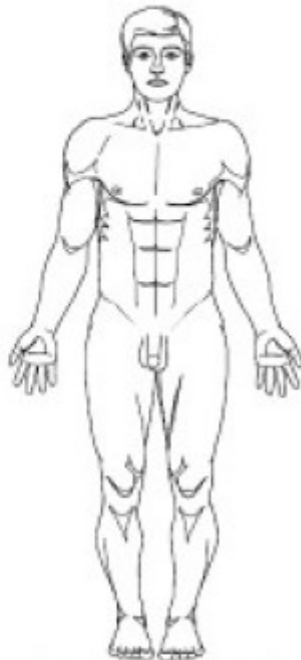
PASI = 0.1 x (ERITEMA + SPESSORE + DESQUAMAZIONE) TESTA x AT + 0.2 x (ERITEMA + SPESSORE +

DESQUAMAZIONE) BRACCIA x AB + 0.3 x (ERITEMA + SPESSORE + DESQUAMAZIONE) TRONCO x AT

+ 0.4 x (ERITEMA + SPESSORE + DESQUAMAZIONE) GAMBE x AL



Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (Fredriksson T 1978)



	Testa (T)	Arti superiori (AS)	Tronco (TR)	Arti inferiori (AI)
Eritema				
Infiltrazione				
Desquamazione				
Area				

PER ERITEMA, INFILTRAZIONE E DESQUAMAZIONE:

- 0 = assente
- 1 = leggero
- 2 = moderato
- 3 = marcato
- 4 = molto marcato

PER AREA:

- 1 = < 10%
- 2 = 10-29%
- 3 = 30-49%
- 4 = 50-69%
- 5 = 70-89%
- 6 = 90-100%

PASI = 0,1 (ET+IT+DT) AT + 0,2 (EAS+IAS+DAS) AAS + 0,3 (ETR+ITR+DTR) ATR + 0,4 (EAI+IAI+DAI) AAI



ALLEGATO 6.4

CALCOLO DEL DLQI(Finlay AY et al. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6)

QUESTIONARIO DERMATOLOGICO SULLA QUALITÀ DELLA VITA

N° ospedale:	Data:		DLQI
Nome del paziente:		Punteggio:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
Indirizzo del paziente:	Diagnosi:		

Lo scopo del questionario è di misurare quanto i suoi problemi alla pelle hanno influito sulla sua vita **NEGLI ULTIMI 7 GIORNI**. La preghiamo di fare una crocetta su una sola casella per ogni domanda.

- | | | | |
|--|---|--|---|
| 1. Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, indolenzimento, dolore o sensazioni di bruciore alla pelle? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 2. Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 3. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa, occuparsi della casa o del giardino)? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 4. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 5. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con altre persone o di tempo libero ? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 6. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare sport ? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 7. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito di lavorare o di studiare ? | Sì
No | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| Se ha risposto "No": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio ? | Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 8. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a compagno/a , con gli amici intimi o con i parenti ? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 9. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale ? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 10. Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o creando disordine in casa? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |

La preghiamo di controllare di aver risposto ad OGNI domanda. Grazie.

©AY Finlay, GK Khan, Aprile 1992 www.dermatology.org.uk. Questo documento non deve essere copiato senza il consenso degli autori.

Italian for Switzerland



ALLEGATO 6.4

CALCOLO MAYO SCORE

Il Mayo Score completo valuta lo stadio di Colite Ulcerosa sulla base di quattro componenti: frequenza di defecazione, sanguinamento rettale, valutazione endoscopica e giudizio complessivo (1,2).

Per ciascun componente il punteggio varia da zero (valore normale o patologia inattiva) a 3 (attività grave).

La tabella seguente indica, per ciascun parametro, i valori di input con i rispettivi punteggi.

Parametro	Valutazione clinica (scelta singola)	Punteggio
1. Frequenza di evacuazione (al giorno)	evacuazioni nella norma	0
	1-2 oltre la norma	1
	3-4 oltre la norma	2
	≥ 5 oltre la norma	3
2. Sanguinamento rettale (indicare l'episodio più grave della giornata)	assente	0
	feci striate di sangue in meno della metà dei casi	1
	sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi	2
	sanguinamento in assenza di feci	3
3. Valutazioni endoscopiche	mucosa normale o esiti di guarigione	0
	patologia lieve (eritema, riduzione del disegno vascolare, moderata friabilità)	1
	patologia moderata (eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità, erosioni)	2
	patologia grave (sanguinamento spontaneo, ulcerazioni)	3
4. Giudizio complessivo del Medico	normale	0
	patologia lieve	1
	patologia moderata	2
	patologia grave	3

Formula di calcolo: somma dei punteggi dei quattro parametri. La risposta clinica viene definita come una diminuzione di almeno 3 punti e di almeno il 30% verso il basale, che deve comprendere una diminuzione del punteggio per il sanguinamento rettale di almeno 1 punto, o un punteggio assoluto per il sanguinamento rettale non superiore a 1.



ALLEGATO 6.5
CALCOLO SES-CD

Il Simple Endoscopic Score per la malattia di Crohn (SES-CD) valuta la dimensione delle ulcere mucose, la superficie ulcerata, l'estensione endoscopica e la presenza di stenosi. È stato sviluppato come alternativa più semplice, e quindi più adatta ad un utilizzo di routine, rispetto all'indice CDEIS. Nel processo di validazione dello score è stata dimostrata una solida correlazione tra SES-CD e CDEIS ($r = 0,920$). Inoltre, il SES-CD è correlato ai parametri clinici e al livello sierico di proteina C-reattiva.

Lo schema per il calcolo è il seguente.
Tabella per il calcolo – SES-CD

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

Tabella di decodifica (2)

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

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

Di seguito, a titolo di esempio, vengono riportate alcune immagini endoscopiche esemplificative.

Ulcere
assenti



Ulcere
aftoidi
(<0,5 cm)



Ulcere grandi,
(da 0,5 a 2
cm)



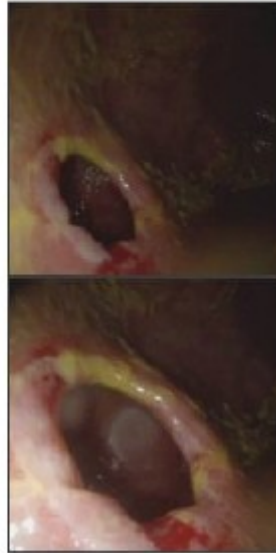
Ulcere
vaste,
(>2 cm)



Stenosi
invalicabile



Stenosi
singola
valicabile



Subscore superficie ulcerata



Superficie
ulcerata
assente



Superficie
ulcerata
<10%



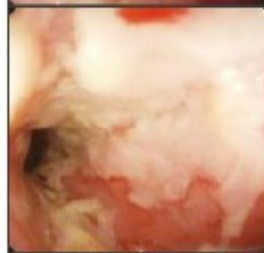
Lesione del 3% Lesione del 9%

Superficie
ulcerata
10%-30%



Lesione del 22% Lesione del 25%

Superficie
ulcerata
>30%



Lesione del 52% Lesione del 66%



ALLEGATO 6.6 CALCOLO DEL RUTGEERTS

Lo score di Rutgeerts va utilizzato esclusivamente per valutazione della recidiva post-chirurgica a livello di un'anastomosi ileocolica. Le lesioni che vanno considerate per il suo calcolo devono essere sul versante ileale dell'anastomosi o sul tratto di ileo neoterminale che la precede. Lo score non deve essere influenzato dall'attività di malattia a valle dell'anastomosi, nel colon. L'esame ileocolonscopico indice può essere eseguito tra i 3 e i 12 mesi dall'intervento chirurgico o dalla chiusura di una ileostomia di diversione a monte dell'anastomosi.

La presenza della lesione più grave determina il livello di score da attribuire, con una scala gerarchica esclusiva. Lesioni presenti isolatamente in uno sfondato cieco defunzionalizzato non dovrebbero contribuire alla valutazione dello score post-chirurgico, o comunque dovrebbero essere considerate ininfluenti ai fini della prognosi successiva del paziente.

- Nessuna lesione nell'ileo neoterminale
- Non più di 5 lesioni aftoidi anastomotiche o nell'ileo neoterminale
- Oltre 5 lesioni aftoidi nell'ambito di mucosa altrimenti regolare, o aree focali con altre lesioni, o ulcere sino a 1 cm confinate solo alla rima anastomotica
- Ileite aftoide estesa, con mucosa diffusamente infiammata tra le molteplici afte
- Infiammazione diffusa, con lesioni maggiori: ulcere ampie e/o noduli/acciottolato e/o restringimenti/stenosi

TABELLA DI DECODIFICA DEL PUNTEGGIO

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



ALLEGATO 6.8 CALCOLO HBI

L'indice di Harvey-Bradshaw (Harvey-Bradshaw Index – HBI) è stato concepito nel 1980 come una versione semplificata dello CDAI, per favorire una raccolta sistematica dei dati clinici relativi alla malattia di Crohn (1).

L'indice considera cinque parametri, esclusivamente clinici. Per ciascun parametro viene assegnato un punteggio, come indicato nella tabella seguente.

Parametro	Input e punteggio
1. Benessere del paziente (giorno precedente)	0 = buono 1 = leggermente inferiore alla norma 2 = scarso 3 = molto scarso 4 = pessimo
2. Dolore addominale (giorno precedente)	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo
3. Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)	campo vuoto possibilità di indicare un numero intero da 1 a 25
4. Massa addominale	0 = assente 1 = dubbia 2 = definita 3 = definita e sensibile alla palpazione
5. Presenza di complicanze	No (0 punti) Sì (attivazione del menu a tendina con possibilità di selezione multipla; ogni complicazione selezionata si conteggia con 1 punto) artralgia uveite eritema nodoso ulcera aftoide pioderma gangrenoso fissurazione anale comparsa di una nuova fistola ascesso

Formula di calcolo: somma dei punteggi di tutti i 5 parametri. Un punteggio inferiore a 5 viene generalmente considerato come remissione clinica. Una riduzione di 3 punti si considera rilevante per definire risposta clinica.



Tabella di decodifica (2,3)

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

Bibliografia

1. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 315 (8167): 514.
2. British Columbia Ministry of Health Services. Worksheet based on the Harvey-Bradshaw Index. British Columbia Ministry of Health Services, website <https://www.health.gov.bc.ca/exforms/phamacare/5374fil.pdf>
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-530.



ALLEGATO 6.10

CALCOLO DAS28 (DISEASE ACTIVITY SCORE 28):

E' calcolato secondo la formula:

$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{(t28)} + 0.28 \cdot \sqrt{(sw28)} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR}) + 0.014 \cdot \text{GH}$$

dove:

- t28 = numero di articolazioni dolenti su 28;
- sw28 = numero di articolazioni tumefatte su 28;
- Ln(ESR) = Logaritmo naturale della VES (mm/ora)
- GH = Stato di salute complessivo (scala analogica-visiva)

INTERPRETAZIONE DAS28:

DAS28 > 5,1: Elevata attività di malattia

DAS28 ≥ 2,6 E < 3,2: bassa attività di malattia

DAS28 < 2,6: remissione

(Prevoo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts.

Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44-8.)

ALLEGATO 6.11

CALCOLO DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis):

E' calcolato mediante la somma di 5 variabili: numero di articolazioni dolenti su 68, numero di articolazioni tumefatte su 66, PzGA (Patient Global Assessment of Disease Activity) e Vas dolore (espresse in scale visivo-analogiche da 0 a 10) e PCR.

INTERPRETAZIONE DELLO SCORE DAPSA:

DAPSA < 4: REMISSIONE

DAPSA > 4 e ≤ 14: LOW DISEASE ACTIVITY

DAPSA > 14 e ≤ 28 : MODERATE DISEASE ACTIVITY

DAPSA > 28: HIGH DISEASE ACTIVITY

(Schoels M. et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1441-7. doi: 10.1136/ard.2009.122259. Epub 2010 Jun 4.)

ALLEGATO 6.12

CALCOLO HAQ (HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE):

L' HAQ comprende 20 quesiti riguardanti altrettanti atti della vita quotidiana, suddivisi in 8 differenti categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, camminare, igiene, attività, mangiare, raggiungere oggetti ed afferrare. Ogni quesito consente 4 risposte in relazione al grado di difficoltà che comporta l'azione richiesta: 0= senza difficoltà; 1= con qualche difficoltà; 2= con molta difficoltà; 3= non possibile. Per ogni categoria viene considerato il punteggio più alto; la somma dei punteggi (da 0 a 24) diviso 8, rappresenta il punteggio finale dell'HAQ, che può variare, quindi, da un minimo di 0 ad un massimo di 3 (Salaffi F., Stancati A., "Scale di valutazione e malattie reumatiche"). (FIGURA 1)

ALLEGATO 6.13

CALCOLO BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX):

Il BASDAI è un indice autosomministrato per la valutazione dell'attività di malattia, costituito da sei quesiti (o items) che indagano l'intensità del dolore a livello del collo, della schiena,



delle anche e delle articolazioni periferiche, il dolore provocato dal contatto/pressione, nonché l'intensità e la durata della rigidità mattutina. Le risposte, riportate su scale numeriche a 11 livelli, generano un punteggio compreso in un range da 0 a 10, dove 0 corrisponde ad una "attività assente" e 10 ad una "massima attività" (Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., "Clinimetria e imaging delle spondiloentesoartriti"). (FIGURA 2)

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)		Senza difficoltà (0) Con qualche difficoltà (1) Con molta difficoltà (2) Impossibile (3)			
In questa sezione ci interessa conoscere come la malattia limita la Sua capacità di adempiere alle comuni attività quotidiane. Indichi con una crocetta sempre sul quadrato corrispondente alla risposta che meglio descrive la Sua reale condizione riferita all'ultima settimana					
È in grado di:					
Tot.....	Vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lavarsi i capelli?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....	Alzarsi da una sedia senza braccioli?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Salire e scendere dal letto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....	Tagliare la carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aprire una confezione di latte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Portare alla bocca un bicchiere o una tazza piena?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....	Passeggiare su un terreno in piano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Salire cinque gradini?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....	Lavare ed asciugare tutto il corpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Farsi un bagno nella vasca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Utilizzare i servizi igienici da solo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....	Raggiungere e prendere un oggetto del peso di circa due chili? (per esempio un sacchetto di zucchero posto sopra la Sua testa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Chinarsi per raccogliere un indumento caduto a terra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....	Aprire la portiera della macchina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aprire un barattolo (già aperto in precedenza)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aprire e chiudere un rubinetto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....	Fare delle commissioni e fare spesa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Salire e scendere dalla macchina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Svolgere lavori quali passare l'aspirapolvere o pulire un cortile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot.....					

FIGURA 1: HAQ(HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE)



BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)^[6]

Nome e Cognome _____ Data _____

Risponda a ciascuna domanda indicando la risposta con una crocetta sulla linea graduata da 0 a 10.
Tutte le domande si riferiscono a come si è sentito nell'ultima settimana.

- 1 Come indicherebbe il grado di stanchezza e/o di affaticamento
ASSENTE | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | FORTISSIMO

- 2 Come indicherebbe il grado di dolore che ha provato a livello del collo, della schiena o delle anche
ASSENTE | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | FORTISSIMO

- 3 Come indicherebbe il grado di dolore che ha provato a livello delle altre articolazioni (esclusi collo, schiena e anche)
ASSENTE | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | FORTISSIMO

- 4 Come indicherebbe il fastidio che lei prova nei punti che risultano dolorosi al contatto o alla pressione
ASSENTE | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | FORTISSIMO

- 5 Come indicherebbe l'intensità della rigidità che lei prova al risveglio
ASSENTE | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | FORTISSIMO

- 6 Qual è la durata della rigidità che lei prova al risveglio (espressa in minuti)
0 30 60 90 120 o più minuti

FIGURA 2: BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)



ALLEGATO 6.14

CALCOLO ASDAS-PCR E ASDAS-VES (ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE)

ASDAS-PCR

$0,121 \times \text{BASDAI (Q2)} + 0,058 \times \text{BASDAI (Q6)} + 0,110 \times \text{PGA} + 0,073 \times \text{BASDAI (Q3)} + 0,579 \times \ln(\text{PCR} + 1)$

ASDAS-VES

$0,079 \times \text{BASDAI (Q2)} + 0,069 \times \text{BASDAI (Q6)} + 0,113 \times \text{PGA} + 0,086 \times \text{BASDAI (Q3)} + 0,293 \times \sqrt{\text{VES}}$

L'impiego di algoritmi matematici consente il calcolo di punteggi per set di misure composite quali l'ASDAS-PCR e l'ASDAS-VES. L'ASDAS-PCR, che ha dimostrato migliori caratteristiche psicometriche, comprende i quesiti 2 (dolore del rachide), 3 (dolore delle articolazioni periferiche) e 6 (durata della rigidità mattutina) del BASDAI unitamente all'autovalutazione dell'attività di malattia (Patient Global Assessment-PGA) ed al logaritmo naturale della PCR (espressa in mg/l) (Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., "Clinimetria e imaging delle spondiloentesoartriti").

ALLEGATO 6.15

CALCOLO MDA (MINIMAL DISEASE ACTIVITY):

La definizione di Minimal Disease Activity, "quello stato di attività di malattia minima residua giudicato un target utile di trattamento sia dal paziente che dal medico, date le possibilità ed i limiti terapeutici attuali", si ritiene soddisfatta quando siano presenti almeno 5 dei seguenti 7 criteri (Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., "Clinimetria e imaging delle spondiloentesoartriti"):

- 1- Numero di articolazioni tumefatte (0-66) ≤ 1 ;
- 2- Numero di articolazioni dolenti (0-68) ≤ 1 ;
- 3- Numero di entesi dolenti (0-68) ≤ 1 ;
- 4- Health Assessment Questionnaire (HAQ 0-3) $\leq 0,5$;
- 5- Valutazione globale attività di malattia (paziente) (0-10) ≤ 2 ;
- 6- Autovalutazione del dolore (0-10) $\leq 1,5$;
- 7- Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≤ 1 o Body Surface Area ≤ 3 .

ALLEGATO 6.16

CALCOLO DEL LEI (LEEDS ENTHESITIS INDEX):

Nelle spondiloartriti l'elemento caratterizzante è l'impegno flogistico a carico delle entesi (entesiti). L'indice validato per l'individuazione del coinvolgimento delle entesi in pazienti con artrite psoriasica è il LEI (Leeds Enthesitis Index), che valuta 6 siti: le inserzioni del Tendine d'Achille bilateralmente, i condili femorali mediali e l'epicondilo laterale dell'omero bilateralmente. Il dolore alla digitopressione in ciascuna sede viene quantificato su base dicotomica (0= non dolente, 1= dolente) (Wong P.C.H. et al, "Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis", International Journal of Rheumatology, Volume 2012 (2012), Article ID 839425, 10 pages).



ALLEGATO 6.17

FARMACI BIOTECNOLOGICI

INFLIXIMAB (Remicade-Inflextra-Remsima)

Meccanismo d'azione: anticorpo monoclonale anti-TNF alfa

Indicazione terapeutica: ARTRITE REUMATOIDE, MALATTIA DI CROHN, RETTOLITE ULCEROSA, SPONILITE ANCHILOSANTE, PSORIASI ED ARTROPATHIA PSORIASICA

Modo di somministrazione: via endovenosa

Posologia: 5 mg/kg o 3 mg/kg (a seconda della indicazione terapeutica) alla 0, 2, 6 e 14 settimana (e poi ogni 8 settimane, con studi fino alla 46 sett) ad infusione lenta.

HUMIRA (ADALIMUMAB)

Meccanismo d'azione: anticorpo monoclonale umano anti-TNF alfa.

Indicazione terapeutica: ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE, SPONDILOARTRITE ASSIALE, ARTRITE PSORIASICA, PSORIASI, IDROSADENITE SUPPURATIVA, MALATTIA DI CROHN, RETTOCOLITE ULCEROSA, UVEITE.

Modo di somministrazione: via sottocutanea

Posologia: induzione → dose di 160 mg/40mg sottocute a T0 (a seconda della indicazione terapeutica), dose successiva di 80 mg/40 mg s.c. a T1, poi dosi di 40 mg ogni 14 giorni con possibilità di ottimizzare il dosaggio a 40 mg ogni 7 giorni.

SIMPONI (GOLIMUMAB)

Meccanismo d'azione: anticorpo monoclonale umano anti-TNF alfa.

Indicazione terapeutica: ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA, SPONDILOARTRITE ASSIALE, RETTOCOLITE ULCEROSA

Modo di somministrazione: via sottocutanea

Posologia: Colite Ulcerosa

Induzione → dose di 200 mg a T0, dose successiva di 100 mg a T1 (15 giorni), poi continui con la dose di 100 mg/50 mg (a seconda del peso corporeo, se > o < di 80 kg) ogni 28 giorni.

Artrite psoriasica, Spondilite anchilosante o Spondiloartrite assiale non radiografica

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese. Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12- 14 settimane dall'inizio del trattamento (dopo 3-4 dosi).

Pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, nei pazienti con AR, AP, SA o SpA assiale nr con un peso superiore ai 100 kg, che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di golimumab fino a 100 mg una volta al mese, considerando l'aumentato rischio di alcune reazioni avverse gravi al farmaco con la dose da 100 mg rispetto alla dose da 50 mg.

ENTYVIO (VEDOLIZUMAB)

Meccanismo d'azione: Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG1 che si lega all'integrina $\alpha 4\beta 7$ umana ed è prodotto a partire da cellule di ovaio di criceto cinese.

Indicazione terapeutica: MALATTIA DI CROHN, RETTOCOLITE ULCEROSA

Modo di somministrazione: via endovenosa



Posologia: 300 mg da somministrarsi mediante infusione endovenosa a zero, due e sei settimane e successivamente ogni otto settimane.

ETANERCEPT (Enbrel-Benepali)

Meccanismo d'azione: recettore anti-TNF alfa umano.

Indicazione terapeutica: PSORIASI ED ARTROPATIA PSORIASICA

Modo di somministrazione: via sottocutanea (fl da 25 mg o 50 mg)

Posologia: Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica.

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta alla settimana. Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di Enbrel è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Enbrel deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

STELARA (USTEKINUMAB)

Meccanismo d'azione: anticorpo monoclonale anti- IL-12\23.

Indicazione terapeutica: PSORIASI A PLACCHE DI GRADO MODERATO-SEVERO, PSORIASI ARTROPATICA

Modo di somministrazione: via sottocutanea

Posologia: dose iniziale di 45 mg, seguita da una dose successiva dopo 4 settimane e, poi ogni 12 settimane

N.B. Ai pazienti con peso corporeo >100 kg possono essere somministrate dosi di 90 mg

COSENTYX (SECUKINUMAB)

Meccanismo d'azione: anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano selettivo per

l'interleuchina-17A

Indicazioni terapeutiche

Cosentyx è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica.

Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 300 mg di secukinumab mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale settimanale alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile dalla settimana 4.

Ogni dose da 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 150 mg. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non abbiano



mostrato una risposta in 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con una risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 16 settimane.

Modo di somministrazione: iniezione sottocutanea.

ALLEGATO 6.18

CHECK LIST E SCREENING FARMACI SISTEMICI

Schema Riassuntivo follow-up Reumatologico

Indagini laboratoristico-strumentali durante il follow up	Cadenza
AZATIOPRINA: emocromo, GOT, GPT, gamma-GT	Mensilmente fino a dose stabile da 6 mesi, poi ogni 3 mesi
AZATIOPRINA: creatinina, azotemia, elettroliti, esame urine	Ogni 6 mesi
CICLOSPORINA: emocromo, GOT, GPT, gamma-GT	Mensilmente fino a dose stabile per 3 mesi, poi ogni 3 mesi
CICLOSPORINA: elettroliti sierici e creatinina	mensilmente.
LEFLUNOMIDE: emocromo, GOT, GPT, gamma-GT	Mensilmente per 6 mesi, poi ogni 2 mesi
METHOTREXATE: emocromo, GOT, GPT, gamma-GT, creatinina, azotemia, esame urine, elettroliti	Mensilmente fino a dose stabile da un anno, poi riduzione della frequenza delle analisi in base alle condizioni cliniche del paziente.
SULFASALAZINA: emocromo, GOT, GPT, GAMMA-GT	Mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi.
RX MANI, PIEDI E BACINO	Al baseline e successivamente annualmente
RMN articolari ed ecografie articolari	Qualora indicato



Schema Riassuntivo follow-up Dermatologico

Indagini laboratoristico-strumentali durante il follow up	Cadenza
ACITRETINA: emocromo, creatinina, azotemia, transaminasi, gamma-GT, bilirubina totale e frazionata, trigliceridi, colesterolo totale e HDL, HBV, HCV, β -HCG	Al baseline (nelle donne in età fertile, adottare una adeguata contraccezione a partire da un mese prima dell'inizio del trattamento, durante il trattamento e per almeno due anni dopo la sospensione. Non donare sangue)
ACITRETINA: transaminasi, gamma-GT, trigliceridi, colesterolo totale e HDL, creatinina, uricemia, bilirubina totale e frazionata	Durante la Terapia (ogni 2-3 Mesi)
METHOTREXATE: emocromo, GOT, GPT, gamma-GT, creatinina, azotemia, esame urine, elettroliti.	mensilmente fino a dose stabile da un anno, poi riduzione della frequenza delle analisi in base alle condizioni cliniche del paziente.
RETINOIDI: assetto lipidico e funzionalità epatica	3 e 6 mesi
CICLOSPORINA: emocromo, GOT, GPT, gamma-GT	Mensilmente fino a dose stabile per 3 mesi, poi ogni 3 mesi
CICLOSPORINA: elettroliti sierici e creatinina	Mensilmente.



Schema Riassuntivo follow-up Gastroenterologico

Indagini laboratoristico-strumentali durante il follow up	Cadenza
Emocromo, VES, PCR, indici di funzionalità epatica, renale e pancreatico	Il calendario non è prestabilito, ma varia in relazione alla gestione clinica. <ul style="list-style-type: none"> • Ogni 2 mesi per i pz in terapia immunosoppressiva. • Ogni 6-8 mesi in pz non in tx immunosoppressiva. • Ogni 10 giorni per 3 volte, poi a 30, 60 e ogni 90 giorni in pz che avviano terapia con Azatioprina • In caso di riacutizzazione moderata-severa
Ricerca nelle feci della tossina A e B del Clostridium difficile	In caso di riacutizzazione moderato-severa di malattia
Ricerca di CMV-DNA con PCR su sangue intero	In caso di riacutizzazione severa di malattia del colon (Crohn o Rettocolite Ulcerosa)
Quantiferon, markers epatici maggiori	Annuale in pz in terapia immunosoppressiva
Visita dermatologica con mappa dei nei	Annuale in pz in terapia immunosoppressiva
Visita ginecologica e PAP test	Annuale in pz in terapia immunosoppressiva
Visita proctologica	Al baseline in pz con M. di Crohn perianale e successive rivalutazioni su indicazione specialistica a seconda della presenza di fistole o ascessi o al posizionamento di setone. Alla comparsa di tumefazioni in sede perianale o fistole drenanti.
RM pelvi	Al baseline in caso di malattia di Crohn perianale e al sospetto di eventuali complicanze (fistole perianali o extraintestinali/ascessi)
Colonscopia	Non esiste un calendario validato per tutte le situazioni: <i>IBD+CSP:</i> ogni anno dalla diagnosi <i>Chirurgia:</i> Dopo 6 mesi dall'intervento chirurgico <i>Nella tx immunosoppressiva:</i> il calendario è variabile in relazione alla valutazione del raggiungimento della guarigione mucosale <i>Sorveglianza CRC:</i> -dopo 7-8 anni dall'esordio di malattia per avere una stratificazione del rischio, quindi va ripetuta ogni 1 anno per pazienti ad alto rischio (pancolite, concomitante colangite sclerosante primitiva) e ogni 3-4 anni per pz a basso rischio.
RSS (+ biopsie per ricerca di CMV-DNA con PCR)	In caso di riacutizzazione severa di Rettocolite Ulcerosa
EGDS	In pz con M. di Crohn se si sospetta una localizzazione alta o in età pediatrica Dopo un anno, circa, di terapia immunosoppressiva in pz con nota localizzazione



	gastrica della patologia di base
Entero-RMN	In tutti i pazienti con Malattia di Crohn e in caso di localizzazione digiuno-ileale da ripetere ogni 1-3 anni o secondo valutazione clinica
Ecografia delle anse intestinali	Non esiste un calendario prestabilito, ma da ripetere nei pazienti con localizzazione ileale anche ogni 6 mesi, se necessario.
Ecografia addome completo	Ogni 1-2 anni
Colangio-RMN	Annualmente in pz con concomitante colangite

Schema Riassuntivo ESAMI DI SCREENING E FOLLOW-UP PER PAZIENTI IN TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI (REUMATOLOGIA, DERMATOLOGIA, GASTROENTEROLOGIA)

Indagini laboratoristico-strumentali durante il follow up	Cadenza
FARMACI BIOLOGICI: emocromo, GOT, GPT, GAMMA-GT, creatinina, azotemia, VES, PCR, esame urine	Al baseline, mensilmente per i primi 3 mesi
FARMACI BIOLOGICI: emocromo, GOT, GPT, GAMMA-GT, creatinina, azotemia, VES, PCR, esame urine, colesterolo totale e frazionato, trigliceridemia, elettroforesi sieroproteica	Ogni 3 mesi dopo i primi 3 mesi
Test Quantiferon	Al baseline e successivamente ogni anno
HBsAg, anti-HBs con titolo, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM e IgG, anti-HCV	Al baseline
HBsAg, anti-HBs con titolo	Ogni 3 mesi in pazienti con pregressa infezione da HBV
FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI CON PREGRESSA EPATITE HBV CORRELATA E IN TERAPIA CON LAMIVUDINA: HBsAg	Mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi
FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI CON PREGRESSA EPATITE HBV CORRELATA E IN TERAPIA CON LAMIVUDINA: funzionalità renale, amilasi pancreatico, lipasi	Mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi
ISONIAZIDE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI E PREGRESSA TBC O TEST QUANTIFERON POSITIVO E ASSENZA DI TBC: transaminasi, gamma-GT	15 giorni, 1 mese, poi mensilmente
RX TORACE 2P	Al baseline e successivamente annualmente se Test Quantiferon positivo
HBV-DNA	Inizio terapia biologica nei pazienti HBsAg o anti-HBc +



ALLEGATO 6.19

LINEE GUIDA INTERNAZIONALI E NAZIONALI

- Taylor W. et al.; CASPAR Study Group. "Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study". *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
- Gossec L. et al. "European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update." *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
- Emery P. et al. "Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of clinical guide". *Ann Rheum Dis* 2002; 61:290-297.
- Sieper J. et al. "New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)". *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
- Rudwaleit M. et al. "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal". *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217. Epub 2009 Mar 17.
- Rudwaleit M. et al. "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection". *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Braun J. et al. "2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis". *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
- Foster HE. et al. "EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases." *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov 1. pii: annrheumdis-2016-210112. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112. [Epub ahead of print]
- Spadaro A. et al. "The adherence to ASAS classification criteria and to ASAS recommendations for the use of anti-TNF-alpha agents in axial spondyloarthritis." *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4):465-70. Epub 2014 May 21.
- G. Van Assche, A. Dignass, J. Panes et al. "The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis". *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 7-27
- A. Dignass, G. Van Assche, J.O. Lindsay et al. "The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management". *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 28-62
- G. Van Assche, A. Dignass, W. Reinisch et al. "The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations". *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 63-10



- A. Dignass, R. Eliakim, F. Magro et al. “The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative Colitis Part 1: Definitions and diagnosis”. Journal of Crohn’s and Colitis 2012; 6: 965-990
- Dignass, J.O. Lindsay, A. Sturm et al. “The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative Colitis Part 2: Current management”. Journal of Crohn’s and Colitis 2012; 6: 991-1030
- G.Van Assche, A. Dignass, B. Bokemeyer et al. “The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative Colitis Part 3: Special situations”. Journal of Crohn’s and Colitis 2012; 7: 1-33
- M. Harbord, V. Annese, S.R. Vavricka et al. “The first European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease”. Journal of Crohn’s and Colitis 2016; 239-254
- A. Orlando, A. Armuzzi, C. Papi et al. “The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease”. Digestive and liver disease 2011; 43:1-20
- I. Olivieri, F. Cantini, F. Castiglione et al. “Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease”. Autoimmunity Reviews 2014
- Chakravarty K. et al. “BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists”. Rheumatology (Oxford). 2008 Jun;47(6):924-5. Epub 2006 Aug 28.
- Nast A. et al. “European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015- Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC.” J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2277- 94.
- Gisondi P. et al. “Italian guidelines on the systemic treatments of moderate to severe plaque psoriasis” submitted to Journal of European Academy of Dermatology.