

PROTOCOLLO DI STUDIO

ISCHEMIA INTESTINALE: INCIDENZA, RICONOSCIMENTO PRECOCE E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Table of Contents

1. ABSTRACT.....	1
2. BACKGROUND	2
3. VISION & MISSION	2
4. OBIETTIVI DELLO STUDIO	3
5. PIANO DELLO STUDIO	3
5.1 STUDIO RETROSPETTIVO.....	3
5.1.1 DISEGNO DELLO STUDIO.....	3
5.1.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO	3
5.1.3 RACCOLTA DATI.....	4
6. VALUTAZIONE DEI RISULTATI	5
7.GESTIONE DEI DATI ED ANALISI STATISTICA	5
7.1 GESTIONE DEI DATI.....	5
7.2 ANALISI STATISTICA	6
8. PROCEDURE AMMINISTRATIVE.....	6
8.1 COORDINAMENTO DELLO STUDIO E CONTATTI	6
8.2 NORME DI BUONA PRATICA CLINICA.....	6
8.3 EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO O OGNI ALTRA MODIFICA ALLA CONDUZIONI DELLO STUDIO	6
8.4 COMITATI ETICI.....	6
8.5 CONSENSO INFORMATO	6
9. CONCLUSIONI	6
10. CONTATTI	7
11.REFERENCES	7

1. ABSTRACT

L'ischemia mesenterica acuta (IMA) è considerata una patologia rara la cui incidenza aumenta con l'età ed in caso di comorbidità per patologia cardiovascolare con aumentato rischio embolico-ischemico. La sua presentazione clinica aspecifica e la scarsa accuratezza diagnostica degli esami di primo livello, sia quelli di laboratorio che quelli strumentali, rendono questa patologia difficilmente identificabile. Tuttavia essa presenta un alto tasso di mortalità (80-100%) se non trattata tempestivamente(<1h dal suo riconoscimento). Una rapida identificazione diventa quindi un elemento cruciale per impostare un adeguato approccio terapeutico. Ad oggi il *gold-standard* diagnostico che permette una valutazione appropriata sia del circolo

splancnico che delle anse intestinali è rappresentato dalla TC ADDOME con m.d.c. Occorre quindi un forte sospetto clinico, basato più sull'esperienza personale che non su solide evidenze scientifiche, per procedere all'esecuzione di tale esame con quesito diagnostico specifico. In assenza di strumenti diagnostici aggiuntivi vi è quindi il rischio di mancare la diagnosi di ischemia intestinale, soprattutto nelle fasi più precoci della sua insorgenza.

Scopo primario di questo progetto di ricerca è quello di identificare gli elementi clinico-laboratoristici che possano permettere una rapida e precoce identificazione dei pazienti con IMA.

Scopo secondario è quello di stabilire, sulla base dei dati ottenuti, un *work-up* decisionale nei pazienti con sospetta ischemia intestinale acuta attraverso l'identificazione e successiva verifica di uno *score* diagnostico appropriato (ultima parte possibile evoluzione dello studio).

2. BACKGROUND

L'ischemia mesenterica acuta (IMA) si presenta in circa l'1% dei pazienti che accedono all'osservazione medica per dolore addominale acuto ed è diagnostica in 1/1000 pazienti che accedono al sistema dell'emergenza.¹ L'incidenza nella popolazione generale si attesta intorno tra il 4,5% e il 44% su 100.000 abitanti l'anno, questa aumenta in modo molto netto nella popolazione anziana con età >75 anni.^{2,3,4} Il genere femminile sembra essere colpito più frequentemente rispetto a quello maschile, dato tuttavia da attribuire alla minor longevità di quest'ultimo.⁵ Pazienti >65 anni e con comorbidità risultano essere più colpiti rispetto alla popolazione generale.⁶ In particolare pazienti con patologie potenzialmente emboligene e quelle di tipo ateromascio possono fornire degli indizi riguardo alla fisiopatogenesi dell'insulto ischemico. Pazienti con fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco cronico, arteriopatia obliterante periferica (AOP) hanno aumentato rischio di sviluppare IMA.⁷ Nonostante si siano progressivamente sviluppate possibilità di riconoscimento repentino dell'insulto ischemico irreversibile, l'identificazione dell'IMA in fase precoce risulta molto difficoltosa a causa della presentazione clinica aspecifica. Il dolore addominale acuto è il sintomo di presentazione più frequente (circa 96% dei casi), altri sintomi riportati con varie percentuali sono vomito, diarrea, stitichezza.⁸ Una presentazione clinica ad esordio improvviso è prevalentemente legata ad una causa occlusiva (OMI: Occlusive Mesenteric Ischemia), l'insorgenza graduale e più subdola dei sintomi è prevalentemente legata ad un quadro non occlusivo (NOMI: Non Occlusive Mesenteric Ischemia). Nonostante i progressi fatti per giungere ad una rapida diagnosi, la mortalità rimane alta (40-70%, >80% in caso di trattamento iniziato dopo la prima ora).^{9,10} Gli esami di laboratorio si sono mostrati aspecifici nella fase acuta mentre rilevanti nelle fasi tardive,¹¹ quando però ormai l'insulto ischemico è diventato irreversibile determinando la necrosi della mucosa intestinale.^{12,13} Così la TC ADDOME *multi slice* con m.d.c. ha oggi assunto il ruolo di *gold standard* per la diagnosi di IMA,¹⁴ sia per le forme occlusive che per quelle non occlusive.^{15,16} Quest'esame infatti, completato con lo studio dei vasi splancnici nella fase arteriosa, capillare e venosa, ha mostrato il massimo grado di accuratezza diagnostica sia rispetto a tutte le altre metodiche di imaging¹⁷ che alle indagini di laboratorio.¹⁸ Sono stati testati diversi approcci terapeutici la cui efficacia è tuttavia legata ad riconoscimento precoce, associata altrimenti ad uno scarso *outcome*.^{19,20}

3. VISION & MISSION

L'Ischemia Mesenterica Acuta potrebbe rilevarsi una patologia fortemente sottostimata, soprattutto nella popolazione anziana e con comorbidità per patologia cardio-vascolare.

Garantire a questa popolazione maggiormente a rischio un rapido riconoscimento e trattamento significa ridurre in modo significativo la mortalità per questa patologia.

Mettere in atto delle strategie diagnostiche che rendano possibile un rapido riconoscimento dell'IMA e che possano supportare il sospetto clinico nel richiedere un esame di secondo livello come la TC ADDOME con m.d.c. per la valutazione dei vasi mesenterici.

Questo risultato potrebbe essere raggiunto con l'identificazione di uno "score diagnostico" derivante dall'analisi di tutti gli aspetti clinico/anamnestici che entrano in gioco nella valutazione di questi pazienti.

4. OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Valutare la reale incidenza della patologia ischemica intestinale nella popolazione italiana e negli accessi al DEA
- Individuare quanti dei pazienti che presentano una diagnosi di dimissione ospedaliera di "ischemia intestinale acuta/subacuta" siano stati identificati nelle strutture di Pronto Soccorso/OBI/Medicina d'Urgenza
- Analizzare le variabili che maggiormente correlano con tale diagnosi (comorbidità, fattori di rischio, parametri emodinamici, esami di laboratorio, esami strumentali)
- Creazione di uno score per la stratificazione del rischio

5. PIANO DELLO STUDIO

Studio di tipo osservazionale retrospettivo, coinvolgente le strutture di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza di diverse regioni Italiane. Le informazioni richieste saranno inviate dai singoli centri al centro coordinatore in forma anonima. I dati saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

5.1 STUDIO RETROSPETTIVO

5.1.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale retrospettivo di tipo compilativo per l'analisi dei pazienti che siano stati dimessi dall'ospedale con diagnosi d'ischemia intestinale e/o infarto intestinale acuto o cronico. Si valuterà quanti di questi sono stati ricoverati direttamente da Pronto Soccorso e se ne analizzeranno le caratteristiche.

I dati così ottenuti verranno riportati in forma anonima un unico file excel distribuito dal Centro Coordinatore ad ogni singolo centro. Al termine della raccolta dati ogni Centro Partecipante invierà al Centro Coordinatore il file con i dati e provvederà alla sua analisi ed elaborazione.

5.1.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Saranno presi in esame tutti gli accessi di PS in un intervallo temporale di 48 mesi (gennaio 2012-dicembre 2015).

5.1.2.1 Criteri di INCLUSIONE

- Soggetti DIMESSI da ciascun nosocomio con quadro di ISCHEMIA INTESTINALE/OCCLUSIONE MESENTERICA/TROMBOSI MESENTERICA/INFARTO INTESTINALE nel periodo sopra indicato.

Riferimenti ICD-9 da utilizzare:

452 Trombosi della vena porta :Ostruzione della portale (vena)
557.0 Insufficienza vascolare acuta dell'intestino
<ul style="list-style-type: none">• Acuta: colite, enterite o enterocolite ischemica enterocolite emorragicanecrosi massiva dell'intestino

• Embolia dell'arteria mesenterica
• Enterocolite fulminante
• Enteropatia emorragica dell'ileo terminale
• Gangrena intestinale
• Infarto dell'appendice epiploica Infarto intestinale Infarto intestinale (acuto) (di origine ignota) (emorragico) (non occlusivo)
• Infarto mesenterico (embolico) (trombotico)
• Necrosi emorragica dell'intestino
• Necrosi intestinale massiva
• Trombosi delle arterie mesenteriche
• Insufficienza vascolare cronica dell'intestino
557.1 Insufficienza vascolare cronica dell'intestino
• Angina abdominis Angina mesenterica Colite, enterite o enterocolite ischemica cronica Insufficienza vascolare mesenterica
• Ostruzione ischemica intestinale
• Sindrome dell'arteria mesenterica superiore
557.9 Insufficienza vascolare dell'intestino, non specificata
• Insufficienza vascolare dell'intestino, non specificata
• Colite, enterite o enterocolite ischemica SAI
• Dolore post-alimentare, da insufficienza vascolare

- Accesso ospedaliero tramite Dipartimento d'Emergenza e Accettazione (DEA).

5.1.2.2 Criteri di ESCLUSIONE

- Età <18anni
- Condizione di ischemia intestinale legata ad un evento traumatico
- Pazienti ricoverati direttamente nei reparti in regime di elezione

5.1.3 RACCOLTA DATI

Per ogni paziente che corrisponde ai criteri d'inclusione verranno ricercate e ove possibile raccolte le seguenti informazioni:

- "Bacino d'utenza" di ciascuna struttura partecipante intesa come popolazione territoriale teorica servita e come numero di accessi/anno ai DEA della popolazione >18anni;
- Dati anagrafici: sesso, età, razza;
- Data e ora dell'accettazione (per valutare eventuali influenze stagionali)

- Sintomi di presentazione: dolore addominale/diarrea/costipazione/proctorragia (con possibile indicazione se sintomi di “prima presentazione”, peggioramento ultime settimane/giorni, problema cronico);
- Indicazioni riguardanti le comorbidità, soprattutto quelle derivanti da malattia cardiovascolare (cardiopatía ischemica/cerebropatía vascolare/AOP/ateromasia carotidea/FA)
- Fattori di rischio: fumo/diabete/ipertensione/iperlipemia/familiarità/diatesi trombotica
- Specifica segnalazione in caso di assunzione di farmaco antiaggregante o anticoagulante, possibilmente del numero e tipo di farmaci concomitanti (nome commerciale)
- Parametri vitali rilevati in PS: pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca(FC), saturazione arteriosa (SatO2), frequenza respiratoria (FR), temperatura corporea(TC).
- Primi esami di laboratorio rilevati in PS: lattati, LDH, mioglobina, amilasi, CPK, leucocitosi, neutrofilia, D-dimero.
- Indicazione ed esito degli esami strumentali di primo livello effettuati in PS (ECOGRAFIA ADDOME/RX DIRETTA ADDOME/TC ADDOME,) indicando eventuali segni riferibili ad ischemia intestinale;
- Laddove sia stato effettuato, riportare i risultati dell’esame ECOGRAFICO DELLE ANSE INTESTINALI e/o ECO-COLOR-DOPPLER mirato all’analisi dei vasi mesenterici: anse intestinali (spessore parietale, presenza di segnale color doppler, presenza di peristalsi); tronco celiaco, arteria mesenterica superiore e arteria mesenterica inferiore riportando della flussimetria la velocità di picco sistolico e la velocità di fine diastole (in cm/sec).
- Esito di eventuali indagini diagnostiche aggiuntive (COLON/GASTROSCOPIA, ANGIOGRAFIA VASI MESENERICI)
- Outcome: osservazione breve intensiva (OBI), reparto di ricovero, decesso, altro (specificare)
- Complicanze durante la permanenza in PS/OBI: perforazione/emorragia/shock/decesso
- Data e diagnosi di dimissione da PS-OBI-Medicina d’Urgenza
- Unità Operativa del ricovero (se più di una indicarle tutte);
- Eventuali altri dati da raccogliere solo nei pazienti ricoverati:
 - Durata della degenza presso l’Unità Operativa ove è avvenuto il ricovero al fine di ottenere una valutazione del costo;
 - Specificare eventuale intervento terapeutico: chirurgia/intervento endovascolare/terapia farmacologica
 - Esito finale: dimissione, decesso, altro (specificare)

Il centro coordinatore invierà ai singoli centri una medesima scheda raccolta dati (CRF) e un file excel in cui riportare i dati (vedi allegati).

6. VALUTAZIONE DEI RISULTATI

I dati così raccolti dai singoli centri verranno inseriti in un unico database generale per l’analisi multivariata di ogni singolo fattore in relazione alla diagnosi di patologia ischemica intestinale.

Si potrà calcolare l’incidenza della patologia ischemica intestinale in relazione a tutta la popolazione che affrisce ai DEA partecipanti.

Per i pazienti che siano stati ricoverati da Pronto Soccorso si procederà al calcolo del rischio relativo legato ad ogni singola variabile (dati anagrafici, storia clinica, fattori di rischio, parametri vitali, esami laboratoristico/strumentali di primo livello).

7.GESTIONE DEI DATI ED ANALISI STATISTICA

7.1 GESTIONE DEI DATI

Il personale designato dallo Sperimentatore dei centri satellite riporterà le informazioni di ogni singolo centro partecipante sulla Scheda Raccolta Dati (CRF). I singoli centri partecipanti opereranno quindi in qualità di responsabili del trattamento dei dati.

Ai pazienti verrà assegnato un codice identificativo (numero centro + numero progressivo del paziente). Le CRF verranno inviate al centro coordinatore. I dati di ogni singola CRF verranno inseriti centralmente da personale designato dallo Sperimentatore del centro coordinatore mediante singolo data entry con verifica elettronica dei dati. Gli elementi di testo (es. commenti) verranno verificati manualmente.

7.2 ANALISI STATISTICA

Calcolo dell'incidenza e prevalenza dell'ischemia intestinale della popolazione generale e della popolazione afferente ai DEA.

Oltre alla statistica descrittiva di base, verranno effettuate analisi per sottogruppi (pazienti a rischio cardiovascolare, comorbidità, parametri vitali ed esami di laboratorio alterati in Pronto Soccorso).

Inoltre si procederà ad analisi logistica multivariata per individuare le variabili maggiormente correlate alla diagnosi di ischemia intestinale.

Da questa verranno individuate quelle da inserire in uno "score" per la stratificazione del rischio.

8. PROCEDURE AMMINISTRATIVE

8.1 COORDINAMENTO DELLO STUDIO E CONTATTI

Il Centro Coordinatore sarà l'AOU San Martino di Genova che provvederà alla prima approvazione da parte del Comitato Etico, alla preparazione delle CRF e files excel per la raccolta dati, ai contatti con i centri partecipanti e all'analisi definitiva dei dati.

8.2 NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice (GCP) [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

8.3 EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO O OGNI ALTRA MODIFICA ALLA CONDUZIONI DELLO STUDIO

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

8.4 COMITATI ETICI

Il protocollo di studio e ogni emendamento del protocollo dovranno essere approvati dal Comitato Etico di ogni singolo centro partecipante.

8.5 CONSENSO INFORMATO

Il Consenso Informato non sarà necessario, una volta ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico, poiché non vi è alcun coinvolgimento del paziente in prima persona, si tratta di raccolta dati compilativa con ciò che è stato riportato nella cartella clinica/software aziendali.

9. CONCLUSIONI

Lo sviluppo di questo progetto di ricerca potrà fornire dati più precisi riguardo l'incidenza reale della patologia ischemica intestinale rispetto alla popolazione generale ed a quella afferente ai DEA.

Si avranno maggiori informazioni sull'iniziale presentazione del paziente con ischemia intestinale che deve essere prontamente riconosciuta perché il trattamento precoce ne riduce la mortalità. Sarà così possibile valutare quanti di questi pazienti siano stati correttamente inquadrati in Pronto Soccorso e quali siano stati gli elementi che più hanno aiutato una corretta diagnosi.

Infine la possibilità di creare uno "score" per la stratificazione del rischio permetterà di riempire il "vuoto" diagnostico/decisionale riguardante il paziente con sospetta ischemia mesenterica acuta in Pronto Soccorso.

10. CONTATTI

Dott. Stefano Sartini, Dirigente Medico presso ASL 3 GENOVESE, Ospedale Villa Scassi
e-mail: stefano.sartini83@gmail.com
cell: +39 3402638395

11. REFERENCES

-
- ¹Brandt L, Boley S, Goldberg L et al. Colitis in the elderly. A reappraisal. *Am J Gastroenterol* 1981; 76:239-245
 - ²Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:729—38.
 - ³Baixauli J, Kiran RP, Delaney CP. Investigation and management of ischemic colitis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70:920—1
 - ⁴Acosta S, Ogren M, Sternby NH et al. Incidence of Acute Thrombo-Embolic Occlusion of the Superior Mesenteric Artery—A Population-based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27, 145–150
 - ⁵Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054-1062
 - ⁶Reginelli A, Pezzullo MG, Scaglione M, et al. Gastrointestinal disorders in elderly patients. *Radiologic clinics of North America* 2008, 46(4):755-71.
 - ⁷Trompeter M, Brazda T, Remy CT et al. Non occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol* 2002; 12: 1179-87.
 - ⁸Kougias P, Lau D, El Sayed HF et al. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia, *Journal Of Vascular Surgery*, 2007; 46 (3): 467-474
 - ⁹Kassahun WT, Schulz T, Richter O et al. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 163-171
 - ¹⁰Wyers M, Acute mesenteric ischemia: Diagnostic approach and surgical treatment. *Semin Vasc Surg* 2010; 23:9-20.
 - ¹¹Block T, Nilsson TK, Björck M et al. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68:242–248
 - ¹²Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis.* 2012; 33:355–361
 - ¹³Sreenarasimhaiah J, Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *BMJ* 2003;326:1372–6
 - ¹⁴Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006;113:e463–e654.
 - ¹⁵Menke J, Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2010; 256: 93-101
 - ¹⁶Tsunoyama T, Pham TD, Fujita T et al. Identification of intestinal wall abnormalities and ischemia by modeling spatial uncertainty in computed tomography imaging findings. *Computer Methods and*

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.05.003>

¹⁷ Mazzei MA, Guerrini S, Cioffi Squitieri N et al. Magnetic resonance imaging: Is there a role in clinical management for acute ischemic colitis? *WJ Gastroenterol* 2013; 19(8): 1256-1263.

¹⁸ Van den Heijkant TC, Aerts B, Teijink JA et al. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World J of Gastroent.* 2013; 19(9): 1338–1341

¹⁹ Schoots E, Levi MM, Reekers J et al. Thrombolytic Therapy for Acute Superior Mesenteric Artery Occlusion. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:317–329.

²⁰ Yun WS, Lee KK, Cho J et al. (2013): Treatment Outcome in Patients With Acute Superior Mesenteric Artery Embolism. *Ann Vasc Surg.* 2013, 27 (7): 613-620.