

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE
"MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI"

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 40 del 12/10/2023



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE

Regione Toscana

“Malattie infiammatorie croniche intestinali ”

Coordinatori: Stefano Milani; Monica Milla

Gruppo di lavoro:

Siro Bagnoli (AOU-Careggi), Francesco Costa (AOU-Pisa), Monica Milla (AOU-Careggi)

Con il contributo di:

Lorenzo Bertani (ASL Nord Ovest), Marco Biscontri (ASL Sud-Est), Francesca Calella (ASL Toscana centro), Linda Ceccarelli (AOU-Pisa), Federico Corti (ASL Nord-Ovest), Francesca de Nigris (ASL Toscana centro), Alessandro Di Piero (ASL Nord Ovest), Matteo Franceschi (AOU Pisa), Stefano Gozzi (ASL Sud-Est), Natalia Manetti (ASL Toscana centro), Moira Minciotti (ASL Nord Ovest), Silvia Rentini (AOU Siena), Jenny Roselli (ASL Toscana centro) Stefano Scaringi (AOU Careggi)

Sommario

1. INQUADRAMENTO GENERALE.....	3
2. SCOPI ED OBIETTIVI.....	6
PREMESSA.....	6
OBIETTIVI GENERALI:	7
OBIETTIVI SPECIFICI:	7
LINEE DI INTERVENTO ORGANIZZATIVE:	7
OBIETTIVI DI RISULTATO	8
3. MODALITA DI ACCESSO AL PERCORSO	8
CRONOPROGRAMMA	8
FASE 1 – DIAGNOSTICA.....	8
I. <i>Inquadramento diagnostico</i>	8
II. <i>Criteri di selezione dei pazienti in base a segni o sintomi definiti “red flags”</i>	9
III. <i>Conferma diagnostica e presa in carico</i>	11
IV. <i>Diagnosi della manifestazioni extra-intestinali e delle comorbidità</i>	14
V. <i>Classificazione di malattia e stratificazione del rischio</i>	15
VI. <i>Counseling</i>	17
VII. <i>Vaccinazioni</i>	18
FASE 2- FASE TERAPEUTICA	19
I. <i>La terapia medica</i>	19
Aspetti generali.....	19
Principi di prescrizione terapeutica	20
Ambulatorio terapeutico	25
II. <i>La chirurgia</i>	25
Aspetti generali.....	25
Il percorso chirurgico	26
Ambulatorio congiunto medico-chirurgico	26
III. <i>Aspetti nutrizionali</i>	27
IV. <i>Valutazioni multidisciplinari di casi complessi</i>	27
FASE 3- FASE DI FOLLOW – UP	28
I. <i>Monitoraggio e “patient engagement”</i>	28
II. <i>Aspetti psicologici</i>	28
III. <i>Le riacutizzazioni cliniche</i>	29
FASE 4 ORGANIZZATIVA	29
I. <i>Ruolo del MMG</i>	29
II. <i>Ruolo dell’infermiere dedicato</i>	30
III. <i>Funzioni dei centri e modelli innovativi di servizio</i>	30
IV. <i>La transizione pediatrica nelle MICI</i>	32
V. <i>Medicina digitale</i>	33
RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI	34

1. INQUADRAMENTO GENERALE

Con il termine “Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali” (MICI o IBD-Inflammatory bowel disease) si definiscono essenzialmente due patologie: la Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa.

Sono patologie caratterizzate da un processo infiammatorio cronico che nella Colite Ulcerosa (RCU) vede una diffusa infiammazione mucosa limitata al colon, mentre nella Malattia di Crohn (MC) l'infiammazione è transmurale, segmentaria potendo interessare potenzialmente qualunque segmento del tratto gastrointestinale.

Il decorso di entrambe le patologie è caratterizzato da fasi di attività intervallate da periodi di remissione, con un variabile rischio di complicanze nel corso del tempo, un rischio di ricorso alla chirurgia e di sviluppo di disabilità.

Queste malattie, oggi ancora non definite dal punto di vista eziologico, rientrano nell'ambito delle patologie a genesi immuno-mediata e, come queste, sono state nel corso degli ultimi decenni in costante crescita a livello “globale”, non solo nei paesi occidentali ma anche in aree emergenti di nuova industrializzazione come l'Est Europa, il Sud America, l'Asia e l'Africa.

Se infatti nel primo dopoguerra le MICI erano esclusivo appannaggio dei paesi anglosassoni e dei paesi del Nord Europa, nei decenni successivi si è assistito prima ad un netto incremento di incidenza nei paesi dell'Europa mediterranea e continentale e successivamente ad un incremento anche nei paesi in via di industrializzazione.

Attualmente i dati di incidenza appaiono stabili nel cosiddetto “*western world*” mentre risultano in aumento nei paesi a nuova industrializzazione.

I dati di prevalenza sono invece in costante aumento anche nei paesi occidentali: si stima che dal 2030 la prevalenza potrà raggiungere valori superiori all' 1% della popolazione generale in molti paesi occidentali, con un incremento di prevalenza di oltre il 200% rispetto al 2010.

Applicate nel nostro Paese queste stime portano a prevedere una popolazione prevalente in Italia di circa 590.000 pazienti con MICI nel 2030.

L'aumento di prevalenza delle MICI è verosimilmente legato alla cronicizzazione, in assenza di un significativo eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale e all' assenza di terapie capaci di porre termine alla malattia.

Purtroppo in Italia, la mancanza di un Registro nazionale rende difficile una valutazione epidemiologica precisa, che si basa oggi prevalentemente sui dati provenienti dalle Regioni attraverso i codici di esenzione. Questi dati, sicuramente sottodimensionati, stimano in circa 250.000 le persone affette da MICI in Italia.

Anche in Toscana si è assistito ad un aumento costante di incidenza e prevalenza delle MICI. I primi dati epidemiologici nell'area metropolitana Fiorentina riportavano tassi di incidenza estremamente bassi nel 1978 (0.6/100.000 per la Malattia di Crohn, 1.5/100000 per la Colite ulcerosa), tassi che erano già aumentati nel 1992 quando l'incidenza nell'area metropolitana fiorentina era salita a 2.5 nella MC e a 7.4 nella CU. La prevalenza delle MICI risultava nello stesso anno di 161/100000 residenti, prevalenza che aumentava a 186/100000 se stimata con il metodo di cattura-ricattura.

A livello regionale, gli ultimi dati di prevalenza elaborati nel 2022 dall' Agenzia regionale di sanità, mostrano una costante crescita, e con un'analisi di estrapolazione dei dati che si basa anche su altri indicatori di patologia oltre le note esenzioni, stimano la cifra di 31.188 pazienti adulti affetti da MICI, ben 3000 pazienti in più rispetto al 2019 (+ 12%).

Malati cronici di malattie infiammatorie intestinali

Tasso standardizzato per età (x 1000) - Totale

Fonte: RT Anagrafe Assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie Croniche (MACRO Malattie infiammatorie intestinali)

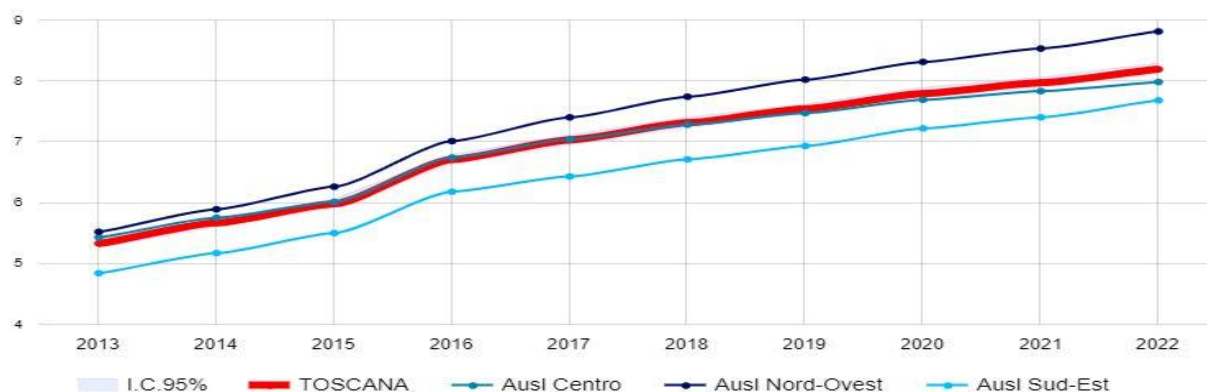


Figura 1 – Tasso di incidenza MICI in Toscana dal 2013 al 2022

Notoriamente considerate malattie con prevalente incidenza nell'età giovane adulta, tra i 20 e 40 anni, assistiamo oggi anche ad un significativo aumento di nuove diagnosi oltre i 60 anni o in età ancora più avanzata.

In considerazione del loro minimo impatto sull'aspettativa di vita si stima che nel prossimo decennio circa un terzo di tutte le persone affette da MICI avrà più di 60 anni di età.

Malati cronici di malattie infiammatorie intestinali

Tasso grezzo (x100) - Anno 2022 - Totale

Fonte: RT Anagrafe Assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie Croniche (MACRO Malattie infiammatorie intestinali)

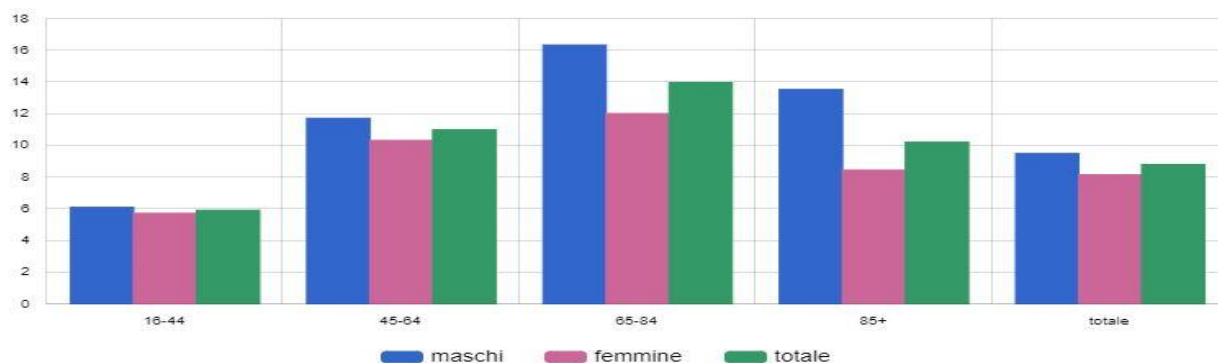


Figura 2 – Tasso di prevalenza MICI per età in Toscana

Di estrema importanza è il dato relativo all'esordio in età pediatrica che rappresenta circa il 25 % di tutti i casi di MICI con un 30% di casi con insorgenza al di sotto dei 10 anni.

Queste patologie sono un esempio importante di “malattie complesse” che si caratterizzano per una estrema variabilità individuale del grado di severità dell'infiammazione, localizzazione ed estensione a livello intestinale ma anche per la diversa modalità di esordio clinico, di decorso nel tempo e per la differente risposta alla terapia.

Nel corso della loro storia naturale possono presentare, in una percentuale variabile e fino al 50%, un coinvolgimento “sistemico”, con patologie localizzate in altre sedi ed organi, che possono precedere anche di anni la diagnosi di MICI ma che più frequentemente si evidenziano nel corso della storia

naturale della malattia.

Il ritardo diagnostico, in particolare per la Malattia di Crohn, rappresenta ancora oggi un problema importante; sappiamo infatti che nei primi due anni della malattia (*early disease*) sembra essere presente una miglior risposta alla terapia medica e come il ricorso precoce alle terapie biologiche possa indurre un quadro di remissione più profonda.

Viene quindi introdotto il concetto di “*finestra terapeutica*” che rappresenta oggi la strategia più efficace a modificare il decorso, riducendo il rischio di complicanze, la necessità di ricovero e il ricorso alla chirurgia.

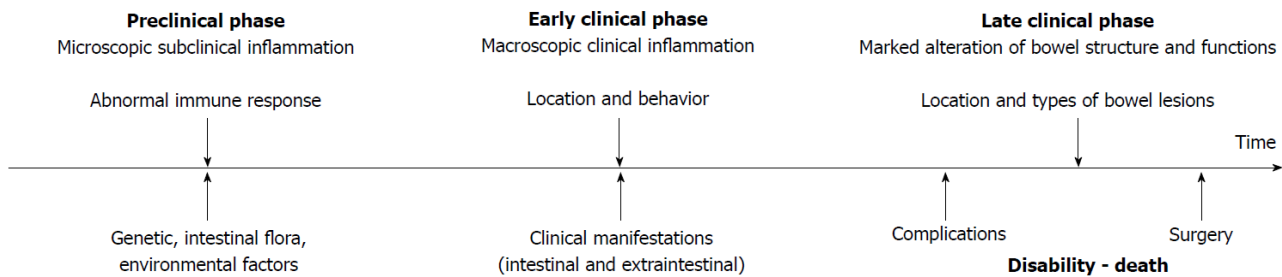


Figura 3 – Decorso naturale delle IBD (Latella G et al. World J Gastroenterol 2012)

Va detto come, nonostante il miglioramento delle conoscenze relative alla loro storia naturale ed ai notevoli risultati terapeutici derivanti dall'introduzione, ormai dalla metà degli anni 90, dei farmaci biologici, ancora oggi, si raggiunge una risposta e una remissione clinica solo nel 30-60% dei casi, obiettivi questi ritenuti ancora non ottimali e purtroppo non stabili nel tempo.

Oggi sappiamo che è possibile raggiungere obiettivi più ambiziosi e questo potrà essere fatto soltanto con un'azione sinergica mirata a modificare a tutto campo diversi aspetti della gestione della patologia.

In particolare gli elementi da implementare per ottimizzare la gestione della malattia sono i seguenti:

- Diagnosi precoce
- Corretta valutazione del grado di severità per la stratificazione del rischio e la corretta prognosi del paziente
- Messa in atto di strategie terapeutiche mirate non più al solo controllo dei sintomi ma soprattutto alla risoluzione del processo infiammatorio
- Definizione di specifici obiettivi terapeutici
- Monitoraggio della risposta terapeutica e valutazione del suo profilo di sicurezza.
- Coinvolgimento del paziente attraverso l'educazione e l'empowerment, per una migliore compliance, aderenza e autogestione; ciò, anche attraverso l'interazione continua con le Associazioni maggiormente rappresentative dei pazienti

Questi obiettivi possono essere raggiunti solo con un modello organizzativo di gestione del percorso clinico che superi l'approccio prettamente "biologico" incentrato su un singolo organo, per arrivare ad una strategia di presa in carico di tipo globale che vede la persona nella sua interezza bio-psico-sociale

La complessità clinica del paziente con MICI, così come per altre patologie croniche, richiede quindi modelli organizzativi articolati dove è indispensabile l'integrazione delle attività in ambito multidisciplinare con il coinvolgimento, in momenti diversi e con ruoli diversi, di più figure

professionali.

I ruoli centrali nella gestione del paziente sono svolti dal MMG e dallo specialista Gastroenterologo sia nella diagnosi che nel follow up con il supporto indispensabile dell'Anatomopatologo, del Radiologo e dell'Infermiere esperto in MICI .

Il Chirurgo poi riveste un ruolo fondamentale nella gestione di entrambe le patologie per il trattamento delle forme refrattarie alla terapia medica, in presenza di complicanze addominali e di patologia perianale, spesso intervenendo alla diagnosi e talora più volte nel decorso della malattia.

La stretta collaborazione medico – chirurgica rappresenta un cardine centrale del percorso di queste patologie ed in particolare per la gestione dei casi complessi.

Nel team multidisciplinare, la presenza del chirurgo dovrebbe essere precoce, in quanto **la decisione farmacologica può condizionare la prognosi di una eventuale chirurgia** e dovrebbe essere decisa in accordo fin dall'inizio (soprattutto per i farmaci biologici, immunosoppressori).

Le manifestazioni extra intestinali (MEI) richiedono poi la collaborazione di diversi altri specialisti, tra i quali, il Reumatologo, il Dermatologo, l'Oculista, il Nutrizionista, spesso lo Psicologo, per citarne solo alcuni.

Per tutte queste caratteristiche le MICI fanno parte dell'elenco delle patologie croniche attenzionate nel “Piano nazionale della cronicità “ del Ministero della Salute.

Appare quindi oggi più chiaro come sia necessario intraprendere nuove strategie di management clinico-terapeutiche ed organizzative con la creazione di un percorso di presa in carico del paziente affetto da MICI che miri all' unicità del “progetto di cura”, con il passaggio da un approccio multiprofessionale a quello “interprofessionale” cioè ad un modello nel quale i diversi componenti lavorano in modo integrato coordinato e costantemente aggiornato, insieme al paziente e alla sua famiglia.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali sono anche un esempio importante di patologie complesse multifattoriali per le quali l'applicazione di un programma di medicina “*personalizzata*” alla luce delle attuali conoscenze, già oggi deve essere messo in atto, per incidere positivamente nella scelta delle diverse strategie di diagnosi e trattamento, portando ad una riduzione del rischio di eventi avversi e dei costi relativi. Lo sviluppo quindi di una strategia di approccio globale alla prevenzione, diagnosi e cura basata sulle caratteristiche del singolo paziente MICI rappresenta una sfida importante nel modello organizzativo dei centri MICI a livello regionale

2. SCOPI ED OBIETTIVI

Premessa

La variabilità individuale dell' esordio, del decorso, della gravità e della risposta alla terapia nelle Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) richiede che vengano sviluppati criteri uniformi per la diagnosi e la presa in carico di questi pazienti sul territorio regionale.

La potenziale frammentarietà degli interventi, con un approccio non sempre omogeneo e definito a fronte di una elevata complessità della patologia, possono costituire per il paziente la mancanza di un punto di riferimento preciso , con conseguente inefficacia dell' assistenza e potenziale spreco di risorse.

Le complessità legate alle caratteristiche dei pazienti affetti da MICI e il corretto utilizzo delle risorse diagnostiche e terapeutiche (molteplici esami diagnostici necessari e da non duplicare; terapie convenzionali da ottimizzare; terapie con farmaci biologici) rendono necessario individuare un percorso di diagnosi e cura di questi pazienti che coniughi efficacia e sostenibilità ed esiti nella presa in carico da parte dello specialista gastroenterologo.

Condividere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale non vuol dire comunque perdere autonomia e flessibilità bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e degli interventi necessari, spesso multi professionali e multidisciplinari.

Al tal fine è necessario promuovere l'eccellenza di tutti i Centri che assistono i pazienti MICI e tale processo richiede lo sviluppo di criteri condivisi a livello clinico, organizzativo ed assistenziale a cui certamente lo strumento del **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)** può contribuire.

Obiettivi generali:

- Definire sul territorio regionale criteri omogenei e condivisi per la diagnosi, per la terapia e per l'assistenza al fine di uniformare i comportamenti dei professionisti ed avvicinarli con sempre maggior aderenza alle raccomandazioni Nazionali ed internazionali;
- Definire in termini di appropriatezza le strategie di assistenza e trattamento;
- Creare integrazione e migliorare la comunicazione tra ospedale e territorio e tra le diverse strutture e i professionisti, con l'utilizzo di strumenti e linguaggi comuni.

Obiettivi specifici:

- Diagnosi precoce
- Appropriately nell'inquadramento clinico con corretto utilizzo delle classificazioni degli score e delle definizioni;
- Appropriately delle prestazioni al fine di evitare/ridurre tutti gli interventi impropri, duplicati e/o mal condotti;
- Stratificazione dei pazienti in base ai fattori di rischio di decorso più aggressivo al fine di adottare differenti strategie terapeutiche;
- Appropriately prescrittiva basata sulla definizione degli obiettivi da raggiungere in una logica di personalizzazione della cura;
- Appropriately prescrittiva in merito alle terapie biologiche, al corretto inquadramento dello screening pre-terapia, al monitoraggio dell'efficacia e sicurezza della trattamento;
- Promozione dell'autogestione consapevole della malattia e del percorso di cura da parte del paziente
- Prevenzione delle riacutizzazioni, delle complicanze, delle comorbidità e della disabilità

Linee di intervento organizzative:

- Miglioramento del collegamento tra cure primarie e specialistica
- Presa in carico del paziente evitando la frammentazione del percorso
- Equità di accesso ai trattamenti sul territorio regionale
- Definizione dei criteri per l'individuazione degli standard di qualità delle prestazioni erogate dai Centri ospedalieri, pubblici o convenzionati
- Creazione di un team multidisciplinare
- Formazione continua attraverso riunioni di gruppo, processi di auditing e sviluppo di tecnologie informatiche
- Sviluppo della comunicazione medico-paziente con percorsi di Educazione sanitaria coinvolgenti le Associazioni dei pazienti
- Sviluppo del processo di *"patient engagement"*
- Sviluppo della figura professionale dell'Infermiere dedicato
- Maggiore sostenibilità del Sistema Sanitario Regionale

Obiettivi di risultato

- Riduzione dei giorni persi al lavoro o allo studio
- Riduzione di accessi al PS
- Riduzione dei ricoveri e dei ricoveri impropri
- Riduzione interventi in urgenza/emergenza/incongrui o alla diagnosi
- Stima delle riduzioni delle riacutizzazioni cliniche con richiesta di visite urgenti fuori dal percorso ambulatoriale
- Riduzione di prestazioni specialistiche, strumentali ed endoscopiche improprie nell'indicazione, nel timing dell'esame o nella metodologia di esecuzione
- Controllo della spesa farmaceutica con monitoraggio della prescrizione dei farmaci biologici in relazione all'appropriatezza prescrittiva
- Monitoraggio degli eventi avversi dei farmaci con implementazione del numero delle segnalazioni degli eventi avversi
- Implementazione delle telemedicina

3. MODALITA DI ACCESSO AL PERCORSO

CRONOPROGRAMMA



FASE 1 – DIAGNOSTICA

I. Inquadramento diagnostico

La diagnosi di Colite Ulcerosa o di Malattia di Crohn si basa sulla combinazione di dati clinici, endoscopici, istologici e radiologici.

Purtroppo ancora oggi, si verifica un ritardo diagnostico, in particolare nella Malattia di Crohn, in quanto la sintomatologia può essere talora subdola e frequentemente confusa con una sindrome dell'intestino irritabile

Il precoce invio allo specialista per un immediato ed appropriato work-up diagnostico ed un rapido accesso alle terapie farmacologiche, rappresenta oggi un aspetto fondamentale della gestione di tali malattie.

La diagnosi di MICI può essere sospettata sulla base di segni e/o sintomi più o meno specifici *“red flags”*, che portano il paziente al Medico di Medicina Generale (MMG), talora al Pronto soccorso o da altri specialisti nel caso di coesistenti comorbidità.

Il Medico di Medicina Generale è il professionista che coordina tutti gli interventi sanitari e socio-assistenziali del singolo paziente per tutte le patologie e condizioni di cui è portatore e certamente rappresenta il primo referente del paziente in caso di nuova sintomatologia.

All'esordio, il MMG è preposto ad individuare i sintomi di allarme e stabilirne la gravità, indirizzando correttamente il paziente verso un percorso ambulatoriale o ospedaliero. In entrambi i casi, in assenza di corsie preferenziali di accesso allo specialista, si riscontra spesso un ritardo nella diagnosi della malattia nelle forme lievi o della complicità nelle forme di grado moderato o grave.

II. Criteri di selezione dei pazienti in base a segni o sintomi definiti “red flags”

- Dolore addominale e/o diarrea cronica (da oltre 4 settimane)
- Dolore addominale e/o diarrea notturni
- Diarrea non alleviata dalla evacuazione
- Ematochezia o rettorragia
- Anemia cronica (non altrimenti giustificata)
- Febbre o febbre non altrimenti giustificabile
- Dimagrimento oltre il 5% negli ultimi 3 mesi non altrimenti giustificabile
- Tenesmo rettale
- Familiarità di I° grado per MICI
- Fistola o ascesso perianale o altre lesioni perianali (con esclusione di emorroidi)

Possono essere presenti anche sintomi correlati alle manifestazioni extraintestinali (prevalentemente muscolo-scheletriche, dermatologiche, oculari) che in alcuni casi possono precedere l'esordio della malattia intestinale.

L'anamnesi dovrà quindi essere mirata a:

- Periodo dall'insorgenza dei sintomi e/o pregressi episodi analoghi;
- Recenti viaggi ed uso di farmaci (in particolare antibiotici e FANS);
- Fattori di rischio: fumo di sigaretta, familiarità per MICI, familiarità per CRR;
- Ricerca di possibili manifestazioni extraintestinali a carico di cute, bocca, occhi, articolazioni;
- Storia anche pregressa di ascessi e/o fistole perianali.

L'esame obiettivo dovrà comprendere:

- Parametri vitali (PA e FC), temperatura, peso ed indice di massa corporea (BMI);
- Esame obiettivo dell'addome: distensione o tensione, dolore/dolorabilità, presenza di tumefazioni/masse palpabili, peristalsi;
- Ispezione perianale, esplorazione rettale.

In caso di segni o sintomi di allarme (diarrea acuta ematica, pallore, tachicardia, dolore addominale, segni di occlusione, febbre elevata) il paziente dovrà essere inviato al PS.

Negli altri casi è consigliato iniziare direttamente la diagnostica oppure in alternativa inviare il paziente direttamente alla visita gastroenterologica con attribuzione di corretti codici di priorità :

Esami di laboratorio di 1° livello:	Emocromo con formula, Sideremia, Ferritina, PCR, VES, proteine totali ed elettroforesi, indici di funzionalità epatica e renale, Calprotectina fecale, Esame Copro-parassitologico delle feci. Ricerca Clostridioides difficile: antigene e tossina.
Esami strumentali di 1° livello:	Colonscopia con ileoscopia e campionamento biptico Ecografia dell'addome con studio delle anse intestinali (precisando nelle note “studio delle anse intestinali”)

E' molto importante indicare sempre nelle richieste, il sospetto diagnostico di MICI, così da meglio orientare i diversi operatori a mettere in atto, da subito, metodologie specifiche di svolgimento degli esami (es: adeguato campionamento biptico, studio ecografico delle anse intestinali).

Alla luce degli esami effettuati, nel sospetto o conferma di MICI, il paziente viene inviato allo Specialista gastroenterologo con codici di priorità per un immediato ed appropriato accesso alle terapie farmacologiche che rappresenta oggi un aspetto fondamentale della gestione di tali malattie.

L'accesso all'Ambulatorio avviene con prescrizione medica, redatta dal MMG o da altro specialista con prenotazione tramite l'applicativo CUP 2.0 con slots dedicati.

E' sempre indicato porre nella richiesta la diagnosi o il sospetto diagnostico di MICI.

All'Ambulatorio possono afferire anche pazienti inviati dal DEA, dai reparti di degenza, da altri ospedali o su richiesta specifica di altri specialisti.



In caso di pazienti con sintomi suggestivi per MICI o con diagnosi certa riacutizzata, che accedono al DEA o che si trovino ricoverati nei reparti, anche per altre ragioni, potranno essere valutati in Consulenza dal Gastroenterologo che, in base alle necessità, potrà valutare il trasferimento nel reparto di riferimento del Centro MICI per proseguire l'iter diagnostico, verso la Chirurgia dopo valutazione collegiale, o indirizzare, alla dimissione, verso gli ambulatori specialistici per la presa in carico.

III. Conferma diagnostica e presa in carico

La prima Visita Gastroenterologica potrà essere svolta in Ambulatorio Gastroenterologico o direttamente in quello dedicato alle MICI se la diagnosi è certa.

All' accesso all'Ambulatorio verranno effettuate:

- Visita generale e raccolta anamnestica dettagliata
- Valutazione degli esami di laboratorio e strumentali di 1° livello già effettuati o da richiedere:

Laddove necessario, sia per la conferma diagnostica che per l'approfondimento dell'inquadramento della patologia MICI accertata, possono essere richiesti ulteriori accertamenti di secondo o terzo livello.

Esami di laboratorio di 2° livello:	Glicemia, profilo lipidico, transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina, attività protrombinica, PTT attivato, fibrinogeno, calcio, vit. B12, folati, PTH, 25-OH vitamina D3, creatinina, screening celiachia, TSH, screening infettivologico ed immunologico, anche per eventuali terapie immunosoppressive/biologiche)
Esami strumentali di 2° livello:	Colonscopia con ileoscopia e campionamento bioptico, Esofagogastroduodenoscopia, ecografia dell'addome con studio delle anse intestinali, Entero RM/TC, RM pelvi
Esami strumentali di 3° livello:	Enteroscopia Videocapsula endoscopica

Cenni di appropriatezza delle indicazioni e modalità di esecuzione:

Ileo-colonscopia con o senza sedazione/anestesia e campionamento bioptico.

E' fortemente raccomandato da Linee Guida Nazionali ed Internazionali che l'esame endoscopico sia esteso fino all'ileo terminale e che i prelievi bioptici siano eseguiti nei diversi segmenti intestinali con almeno due biopsie per ciascuna delle cinque sedi del grosso intestino, del retto e dell'ileo.

Inoltre, è raccomandato raccogliere campioni rappresentativi di ogni anomalia e irregolarità della mucosa nonché di eventuali lesioni rilevate, piatte, depresse e ulcerate le biopsie saranno inviate al laboratorio di anatomia patologica insieme a tutte le notizie cliniche (segni e sintomi, uso di farmaci, eventuale pregressa diagnosi di MICI) indispensabili ad una corretta refertazione.

Solo nelle forme gravi, sospette o accertate per RCU l'esame deve essere limitato al retto ed al sigma distale, condotto senza preparazione e con minima insufflazione di aria. In questi casi, la tipologia delle lesioni mucosali e la loro evoluzione hanno valore prognostico ed il prelievo bioptico del retto permette di identificare la presenza di eventuali inclusi cellulari da Citomegalovirus.

Il rispetto di queste modalità di esecuzione dell'esame endoscopico è la base per formulare una corretta diagnosi di MICI.

Il rispetto di queste indicazioni, derivate dalle linee guida nazionali ed internazionali, è necessario a livello di tutti i Servizi di endoscopia ospedalieri o privati convenzionati

Esofagogastroduodenoscopia: non obbligatoria nell'adulto ma indicata laddove siano presenti sintomi digestivi alti. Sono previsti almeno due prelievi bioptici nei seguenti settori: esofago distale,

cardias, corpo-fondo, antro-angulus e duodeno nelle sue componenti.

Ecografia addominale: con studio delle anse intestinali, con mdc per os (SICUS), con mdc ev (CEUS).

Studio radiologico del digiuno-ileo con Entero RM / Entero TC per definire l' estensione di malattia e l'eventuale presenza di fistole/stenosi/ascessi intra-addominali

RM pelvi in caso di patologia perianale.

Videocapsula Endoscopica nei casi di elevato sospetto MC con negatività degli esami endoscopici. E' proponibile un esame preliminare con capsula di prova (patency) nel caso di sospetto di stenosi intestinale.

Enteroscopia per la valutazione del piccolo intestino e campionamento bioptico

Tali esami sono richiesti direttamente dallo Specialista gastroenterologo con impegnativa specifica e prenotati tramite CUP oppure, organizzati mediante attivazione di PACC dedicati alle MICI in ambito di Day Service della UO Gastroenterologia o di Day Hospital (nel caso di esami di 3° livello).

Tale percorso è gestito dall' infermiere dedicato (se presente nella struttura) o dal personale infermieristico afferente al Day Service che comunicano direttamente con il paziente, con i familiari e con i medici di riferimento.

La visita di rivalutazione sarà programmata direttamente con inserimento nelle agende dedicate all'Ambulatorio MICI.

A conclusione della visita, se viene esclusa la diagnosi di MICI e non vi è la necessità di eseguire ulteriori accertamenti, il paziente viene inviato al curante ed esce dal percorso.

Se la diagnosi è confermata il paziente, verrà redatta al paziente l'attestazione di malattia al fine di ottenere l'esenzione per patologia ed , in funzione della severità del quadro clinico, verrà avviato al percorso più idoneo:

- Ambulatoriale, con prescrizione di terapie ed esami da eseguire a domicilio;
- Ricovero, quando le condizioni cliniche sono tali da non consentire una sicura gestione a domicilio. In questa categoria possono rientrare i pazienti con Colite Ulcerosa Severa, i pazienti con malattia di Crohn complicata da sub-occlusione o occlusione intestinale, con ascessi endoaddominali e/o con fistole e/o grave malnutrizione.
- Ambulatorio terapeutico, con prescrizione di terapia infusiva (biologici, steroidi, ferro etc).
- Ambulatorio chirurgico anche nel caso di patologia fistolizzante perianale attiva, per valutazione, stadiazione, indicazione a chirurgia maggiore e/o trattamento di bonifica in previsione della patologia perianale per eventuale successivo impiego di terapie biologiche.

Presa in carico del paziente presso l' Ambulatorio MICI

Medico di medicina generale, Gastroenterologo ed infermiere esperto nella gestione delle MICI rappresentano il **core-team** di questa fase assistenziale.

Il Medico di Medicina generale è il professionista che coordina tutti gli interventi sanitari e socio-assistenziali del singolo paziente per tutte le patologie e condizioni di cui è portatore .

Il Gastroenterologo è lo specialista che in genere stabilisce o conferma la diagnosi, indica la terapia , il follow up ed i controlli clinico strumentali con tempi e modalità specifiche

L'infermiere esperto è la figura professionale che insieme al gastroenterologo ed in forte integrazione con esso, segue il paziente per gli aspetti assistenziali, organizzativi e di counseling nei confronti del paziente e della famiglia. Rappresenta oggi un elemento strategico ed indispensabile nell'ambito del team multi professionale, sia nella costruzione di relazioni stabili e costanti con il paziente sia per il mantenimento della continuità assistenziale in ogni fase della malattia .

Nel caso di conferma di diagnosi di MICI verrà compilata una cartella clinica ambulatoriale (cartacea o informatica) con la raccolta dei dati anamnestici, gli accertamenti effettuati, le visite di controllo e tutte le informazioni necessarie alla gestione clinico terapeutica, con particolare riferimento a:

- Sintomi all'esordio, caratteristiche, durata, andamento
- Storia familiare di MICI
- Storia familiare di CCR
- Storia personale e familiare di patologia autoimmuni
- Storia di patologia perianale, interventi chirurgici, neoplasie, infezioni maggiori
- Manifestazioni extra-intestinali o possibili sintomi correlabili ad esse
- Abitudine al fumo e alcol
- Terapie farmacologiche in atto o pregresse (relative alle MICI)
- Comorbidità e terapie in atto
- Gravidanze, aborti, tipo di parto
- Contraccezione
- Vaccinazioni e storia di comuni esantemi
- Allergie

Alla fine della visita verranno richiesti gli accertamenti di laboratorio e programmati quelli strumentali e/o visite specialistiche. Ove emergano elementi clinici di acuzie il medico potrà disporre di un ricovero diretto od un invio al PS.

In tale sede verrà formulata la strategia terapeutica medica e concordate eventuali valutazioni chirurgiche (tramite invio all'Ambulatorio chirurgico o visita congiunta) e visite specialistiche multidisciplinare per la diagnosi/controllo di patologie extra-intestinali.

In questa fase deve essere posta anche particolare attenzione alla valutazione dello screening riguardante il rischio di infezione, lo stato di immunizzazione e la storia oncologica al momento della diagnosi di MICI e successivamente anche all'inizio di un trattamento immunosoppressivo/biologico.

Di seguito:

Screening

- Anamnesi relativa a precedenti infezioni batteriche, virali e fungine (in particolare tubercolosi, HSV, VZV, HIV, epatite A, B e C)
- Storia di viaggi, soggiorno all'estero o intenzione di viaggiare in aree con infezioni endemiche
- Stato vaccinale relativo alle vaccinazioni raccomandate (difterite, tetano, pertosse, MPR, HPV, epatite B meningite B e C) e vaccini annuali (influenza, pneumococco, Covid 19)
- Esami di laboratorio: emocromo completo con formula leucocitaria, proteina C-reattiva, analisi delle urine (se i sintomi lo indicano), sierologia dell'epatite B e C, sierologia CMV ed EBV, test HIV, screening tubercolosi (quantiferon, Mantoux, radiografia del torace), screening dell'HPV (donne)
- Visita dermatologica annuale
- Screening oncologico secondo le linee guida di prevenzione regionali (mammografia.

Al termine di questo percorso sarà comunicato al paziente la data della visita di controllo, fornita contattare il Centro da remoto (recapiti telefonici e contatti mail).

IV. Diagnosi della manifestazioni extra-intestinali e delle comorbidità



Figura 4 - Interazioni fra specialisti afferenti al PDTA

La diagnosi delle manifestazioni extra-intestinali rappresenta un passaggio molto importante per la corretta gestione del paziente e della sua terapia poiché, se misconosciute o non correttamente

diagnosticate e trattate, possono influire sul decorso delle MICI e peggiorare la qualità della vita del paziente.

Vi è la necessità di integrare quindi nel disegno assistenziale, oltre allo specialista specifico, una rete di altri specialisti sia all'interno della struttura a cui afferisce l' Ambulatorio MICI, sia a livello territoriale.

Una “rete specialistica multidisciplinare” quindi all'interno della quale il paziente possa circolare, attivamente indirizzato, verso i contesti che siano in grado di rispondere meglio alle esigenze specifiche, guidato dal proprio percorso di cura e non su base occasionale (*usual care*). Nel contempo, il team professionale così creato e dedicato, opera in modo coordinato attorno ai bisogni del paziente MICI, elaborando procedure condivise e periodicamente revisionate.

Il team multiprofessionale e multidisciplinare opera all'interno di un Centro MICI ed interviene sia con modalità programmate che sulla base delle necessità emergenti, in ogni fase del percorso assistenziale, affiancando il professionista di riferimento al fine di garantire una assistenza globale. Il team multiprofessionale effettua la presa in carico personalizzata ai bisogni del paziente ed opera, anche in regime di consulenza, nelle diverse fasi e setting di cura in relazione all'attività di malattia.

Il personale “esperto” è un valore aggiunto per l'assistenza, non solo per l'acquisizione di maggiori competenze, e, quindi, di potenziale maggiore efficacia, ma anche perché la “visibilità” e “riconoscibilità” degli operatori da parte dei pazienti rappresentano una prerogativa di risultato.

V. Classificazione di malattia e stratificazione del rischio

La “storia naturale” di malattia rappresenta la “guida” per la programmazione degli interventi perché è grazie alla sua conoscenza ed alla valutazione dei potenziali fattori di rischio per ogni singolo paziente che si è in grado di fare una scelta terapeutica appropriata e gestire precocemente le situazioni più critiche.

L'estensione anatomica della Colite ulcerosa incide sulla scelta terapeutica, sulla modalità di somministrazione di molti farmaci (orale o topica) e sui tempi di inizio e svolgimento del programma di sorveglianza.

Pertanto è raccomandato definire la Colite ulcerosa sulla base dell'estensione e la classificazione raccomandata è quella di *Montreal* che distingue in :

proctite (limitata al retto), **colite sinistra** (distale alla flessura splenica) e **colite estesa o pancolite**.

Oggi sappiamo che è molto importante definire l'attività e l'estensione anche a livello istologico, da qui la necessità di eseguire biopsie seriate anche su tratti di mucosa apparentemente sana .

Anche per la malattia di Crohn è raccomandata la classificazione di Montreal che suddivide i pazienti in base all'età alla diagnosi, alla localizzazione di malattia ed al comportamento del processo infiammatorio.

	Malattia di Crohn	Colite Ulcerosa
<i>Età alla diagnosi</i>	A1: < 17 anni A2: 17 – 40 anni A3: > 40 anni	
<i>Localizzazione</i>	L1: ileale terminale L2: colon L3: ileo – colica L4: tratto gastrointestinale superiore	E1: proctite E2: colite sinistra (distale) E3: pancolite
<i>Comportamento</i>	B1: infiammatorio B2: stenosante B3: penetrante P: malattia perianale	

Figura 5 – Classificazione di Montreal

Score clinici

Gli score clinici ed endoscopici sono un utile strumento e permettono di quantificare la severità della malattia uniformando il linguaggio fra specialisti.

Tuttavia, l'eterogeneità clinica di queste patologie rende gli score difficilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana e per questi motivi si ritiene più utile, in particolare per la malattia di Crohn, integrare clinica, localizzazione e l'estensione della malattia con gli indici laboratoristici e le metodiche strumentali precedentemente citate.

I principali strumenti oggi a disposizione per valutare l'attività di malattia sono:

HBI per la malattia di Crohn

CDAI malattia di Crohn

PRO (patient reported outcome) 2 score per la malattia di Crohn

Indice di Truelove & Witts nella severa

MAYO (parziale) per la colite ulcerosa

SCCA (Simple clinical colitis activity index)per la Colite ulcerosa

Score endoscopici:

CDEIS e SES-CD per la malattia di Crohn

MAYO endoscopico per la colite ulcerosa

RUTGEERTS per la recidiva post-chirurgica nella malattia di Crohn

Fra gli indici di attività endoscopica sopra descritti il CDEIS e il SES-CD sono gli score di riferimento per la Malattia di Crohn, ma anche in questo caso, vista la loro complessità di calcolo sono poco utilizzati; è raccomandata quindi almeno una accurata descrizione dei segmenti esplorati sia riguardo alle lesioni mucosali ed alla loro definizione, sia alla presenza di alterazioni del viscere. L'importanza di tale suggerimento deriva dal valore predittivo della gravità del quadro endoscopico.

Nel paziente post-chirurgico invece, l'uso dello score di Rutgeerts viene raccomandato in quanto semplice e già parte integrante della pratica clinica.

Per la Colite Ulcerosa più facile anche nella pratica clinica quotidiana, è l'utilizzo del punteggio di MAYO globale, che considera l'insieme dei parametri clinici (frequenza dell'evacuazioni,

sanguinamento rettale, valutazione globale del medico) ed endoscopici (Mayo endoscopico) e che prevede anche uno score parziale nel caso non sia necessario ripetere l'esame endoscopico. Ancora oggi indispensabile per la valutazione delle forme severe di Colite ulcerosa è l'uso dell'Indice di Truelove & Witts utile sia per la prognosi che per l'approccio terapeutico della malattia.

Per quanto riguarda la presenza di fattori prognostici negativi all'esordio, devono essere considerati:

Per la malattia di Crohn

- Giovane età alla diagnosi (< 40 anni)
- Coinvolgimento del tratto digestivo superiore
- Ampio coinvolgimento anatomico
- Coinvolgimento rettale
- Presenza di ulcerazioni profonde
- Presenza di malattia perianale
- Comportamento fistolizzante/stenosante
- Fumo di sigaretta

Per la Colite ulcerosa:

- Giovane età all'esordio
- Estensione pancolica
- Riacutizzazioni frequenti
- Uso di steroidi all'esordio
- Presenza di ulcerazioni profonde

Per entrambe le patologie, la presenza di colangite sclerosante aumenta il rischio di cancro del colon-retto.

VI. Counseling

Al momento della presa in carico e durante tutto il percorso di follow up, saranno fornite al paziente tutte le informazioni relative alla malattia, al suo decorso ed alla terapia; saranno inoltre fornite informazioni relative a particolari aspetti della salute quali la fertilità e la gravidanza, le vaccinazioni e gli stili di vita con **particolare rilievo alla sospensione del fumo nei pazienti con Malattia di Crohn.**

Smettere di fumare rientra nel piano terapeutico per la malattia di Crohn e rappresenta un investimento di salute a cui non si può rinunciare, sarà necessario quindi mettere in atto tutti gli strumenti a disposizione (Centri Anti- fumo, supporto psicologico etc) per accompagnare il paziente nel percorso di disassuefazione .

Auspicabile supportare le informazioni con opuscoli o brochure dedicati ai singoli argomenti, avvalendosi anche del supporto di quelli già presenti e redatti dall' Associazione dei pazienti.

In questo ambito trova massima espressione il ruolo dell'Infermiere esperto, una figura professionale che, specializzata mediante percorsi formativi specifici nella gestione delle MICI, può fornire una interfaccia con il paziente, risolvendo i suoi problemi di accesso alle cure, preparazione o programmazione di esami o accesso diretto in caso di quadri acuti.

VII. Vaccinazioni

I pazienti affetti da MICI sono a maggior rischio di sviluppare vari tipi di infezione, sia per la patologia che per le terapie impiegate.

A fronte di questo aumentato rischio, molti studi hanno però evidenziato come nei pazienti affetti da MICI i programmi vaccinali non siano applicati in modo corretto e molti pazienti non praticino addirittura alcuna forma di vaccinazione.

È quindi di fondamentale importanza porre il tema della vaccinazione al centro del percorso assistenziale, fin dal momento della diagnosi e presa in carico.

In sintesi abbiamo oggi a disposizione due categorie di vaccini:

Vaccini vivi in cui il microrganismo responsabile della malattia è vitale ed in grado di replicarsi, ma che ha perso la sua patogenicità (vaccini vivi e inattivati);

Vaccini costituiti da subunità proteiche o polisaccaridiche del microrganismo, capaci di stimolare il sistema immunitario dell'organismo a produrre una risposta anticorpale verso il microrganismo di partenza.

Per la loro capacità di replicarsi, i vaccini vivi attenuati non dovrebbero essere somministrati durante la terapia immunosoppressiva e per questo motivo, andrebbero somministrati prima dell'inizio della terapia, meglio se alla diagnosi, oppure dopo un congruo periodo di interruzione della terapia stessa (da 1 a 3-4 mesi in funzione dell'emivita del farmaco); è necessario poi attendere almeno un mese dalla vaccinazione per riprendere la terapia immunosoppressiva.

Di seguito altre considerazioni generali sul paziente da vaccinare:

- lo stato vaccinale e la storia infettiva del paziente che afferisce al Centro dovrebbero essere valutati già alla prima visita e poi rivalutati periodicamente;
- la vaccinazione dovrebbe essere eseguita durante i periodi di remissione di malattia e prima di iniziare una terapia immunosoppressiva (che potrebbe ridurre l'efficacia della vaccinazione stessa);
- i pazienti che devono vaccinarsi in corso di terapia immunosoppressiva, dovrebbero farlo nel periodo di minor immunosoppressione, che sarà diverso in base alle caratteristiche e all'emivita del farmaco stesso.

Oltre ai vaccini raccomandati per la popolazione generale (per esempio anti influenzale, anti Covid) alcune vaccinazioni sono particolarmente indicate nei pazienti con MICI soprattutto se candidati ad iniziare una terapia immunomodulante (Varicella Zoster Virus, HBV, anti pneumococco). Tra questi ricordiamo il vaccino per la VZV che, con il sempre maggior ricorso a terapie che aumentano il rischio di riattivazione di una infezione da Herpes Zoster (per esempio i farmaci anti JAK), dovrebbe essere sempre preso in considerazione prima di iniziare il trattamento immunosoppressivo.

Accanto al classico vaccino vivo ed attenuato per il VZV, recentemente è stato messo in commercio anche il vaccino ricombinante che ne consente l'utilizzo anche durante il trattamento immunomodulante.

Per ottenere la massima copertura vaccinale possibile è importante la collaborazione delle varie figure professionali che hanno in carico il paziente (MMG, specialista gastroenterologo, infermiere dedicato) al fine di ottenere la massima sensibilizzazione del paziente stesso e della famiglia.

Di analoga importanza è la creazione di percorsi agevolati con i Centri vaccinali territoriali e non ultimo la creazione all'interno delle Aziende ospedaliere, di Ambulatori vaccinali rivolti anche ad altri pazienti immunocompromessi.

Nella **tabella** sottostante si riportano i programmi vaccinali per i pazienti affetti da MICI secondo le linee guida ECCO sulla prevenzione, diagnosi e gestione delle infezioni nelle MICI.

Dosi, schedulazione e osservazioni		Tipo	Alla diagnosi	Alla diagnosi e durante il follow-up	Fortemente raccomandato prima del trattamento immunosoppressivo
Programma vaccinale per le MICI					
Anti-influenzale	Vaccinazione annuale raccomandata per tutti i pazienti in terapia immunosoppressiva, in accordo con le linee guida internazionali	Non vivo		Si	Si
Zoster ricombinante (RVZ)	Per tutti i pazienti > 50 anni. Considera nei pazienti < 50 anni ad alto rischio di infezione erpetica	Non vivo			Si
Zoster vivo attenuato	Da usarsi solo se non disponibile RVZ e il paziente è immunocompetente	Vivo attenuato			Si
Vaccino antipneumococco coniugato PCV13 e polisaccaridico PPSV23	Dose singola di PCV13 seguito da una dose di PPSV23 a 8 settimane, con successiva dose booster a 5 anni. Se PPSV23 viene usato prima, la seconda dose sarà di PCV13 dopo un anno e una dose booster di PPSV23 a 5 anni.	Non vivo	Si	Si	Si
Epatite A	Considera la vaccinazione contro l'HAV con dosi e schedulazione in accordo con le linee guida nazionali	Non vivo		Si	
Papillomavirus	Due o tre dosi in base all'età per i pazienti non vaccinati a prescindere dal sesso	Non vivo		Si	Si
Epatite B	Ciclo vaccinale costituito da 3 dosi ripetute. Un booster addizionale può essere necessario in accordo al titolo anticorpale raggiunto. Il titolo anticorpale va monitorato nel tempo	Non vivo	Si	Si	Si
Programma vaccinale per la popolazione generale					
Trivalente Tdap (tetano/difterite/pertosse)	Dopo il ciclo vaccinale primario (tre dosi a 0, 1 e 6-12 mesi) una singola dose di Tdap di richiamo ogni 10 anni	Non vivo	Si	Si	
Meningococco	Per pazienti ad alto rischio di malattia meningococcica invasiva. Schedulazione e dosaggio in accordo con le linee guida nazionali	Non vivo	Si	Si	
Trivalente MPR (Morillo/parotite/rossolia)	Adulti senza evidenza di immunità devono avere due dosi almeno a distanza di 28 giorni	Vivo-attenuato	Si		Si
Varicella	Due dosi a 4-8 settimane solo in pazienti senza storia di malattia, no precedenti vaccini e senza titolo anticorpale	Vivo-attenuato	Si		Si
Poliomielite	Schedulazione e dosaggio in accordo con le linee guida nazionali	Non vivo	Si	Si	
SARS-CoV-2	Schedulazione e dosaggio in accordo con le linee guida nazionali	Non vivo	Si		Si

Modificata da Kucharzik T et al, JCC 2021

FASE 2- FASE TERAPEUTICA

I. La terapia medica

Aspetti generali

Il Protocollo Terapeutico dei pazienti affetti da MICI è riportato da diverse aggiornate linee guida europee ed italiane e deve tenere conto di diversi fattori tra i quali:

- la stratificazione dei pazienti in base ai fattori di rischio di decorso sfavorevole al fine di adottare differenti strategie terapeutiche
- l'appropriatezza prescrittiva basata sulla definizione degli obiettivi da raggiungere
- l'appropriatezza prescrittiva in merito alle diverse terapie biologiche

- il monitoraggio accurato dell'efficacia della terapia e del suo profilo di sicurezza

Dalla fine degli anni '90 del secolo scorso il nostro armamentario terapeutico per il trattamento delle MICI si è notevolmente arricchito, grazie alla messa a punto di nuove molecole biotecnologiche che hanno radicalmente cambiato il nostro atteggiamento terapeutico. Nonostante ciò, i farmaci tradizionali (steroidi, mesalazina, immunosoppressori) continuano ad essere ampiamente utilizzati nel trattamento dei pazienti con MICI, spesso anche in modo incongruo, con indicazioni, posologie e periodi di trattamento errati.

Nel rimandare alla consultazione della letteratura internazionale e delle principali linee guida delle maggiori Società scientifiche per una trattazione sistematica dei singoli farmaci (principi di farmacologia, effetti collaterali, algoritmi terapeutici), vogliamo qui riassumere le principali indicazioni e le modalità d'uso dei principali farmaci utilizzati nella terapia farmacologica delle MICI (sia quelli tradizionali che quelli innovativi).

Principi di prescrizione terapeutica

Aminosalicilati

La **mesalazina**, e il suo predecessore sulfasalazina, che è stato il primo farmaco utilizzato nel trattamento delle MICI, sono farmaci ancora ampiamente impiegati, anche per il loro buon profilo di sicurezza. Il farmaco è però spesso usato in setting non appropriati (per esempio nella malattia di Crohn dove le prove di efficacia sono praticamente assenti) e/o a dosi sub-ottimali che non assicurano il raggiungimento dell'effetto terapeutico.

Le indicazioni al trattamento con mesalazina sono essenzialmente due:

Terapia di attacco delle forme di colite ulcerosa ad attività lieve-moderata, a prescindere dalla estensione di malattia.

Terapia di mantenimento a lungo termine della remissione delle forme di colite ulcerosa non steroide-dipendenti. Il farmaco non dovrebbe essere utilizzato in modo indiscriminato nei pazienti con Malattia di Crohn, in quanto non ci sono forti evidenze di efficacia.

Solo nella remissione indotta dalla chirurgia, cioè nella prevenzione della recidiva dopo un intervento chirurgico resettivo e radicale, la mesalazina ha dimostrato un minimo effetto protettivo, ma l'entità di tale effetto è tale da non consigliarne un uso indiscriminato (dalla revisione sistematica della letteratura della Cochran Library il number needed to treat per prevenire una recidiva clinica era 13, cioè si deve trattare 13 paziente per impedire la comparsa di una recidiva clinica).

Trattandosi di un farmaco che agisce per contatto con la mucosa intestinale, ed avendo dimostrato che le concentrazioni del farmaco assunto per via orale diminuiscono progressivamente dal colon dx verso il retto, è consigliato, nelle forme "distali" di Colite ulcerosa, l'uso della mesalazina per via topica (clismi per le forme sinistre o supposte per le proctiti). La terapia combinata orale e topica viene consigliata nell'indurre la remissione delle forme sinistre o estese.

Per ottenere una adeguata risposta terapeutica sono però necessari un dosaggio corretto del farmaco ed una stretta aderenza nell'assunzione.

Per quanto riguarda la posologia la mesalazina va impiegata ai seguenti dosaggi:

- Nel trattamento delle forme attive sinistre o estese a dosi ≥ 2 g/die;
- Nel trattamento delle forme attive distali a dosi ≥ 1 g/die;
- Nel mantenimento delle forme sinistre o estese a dosi ≥ 2 g/die;
- Nel mantenimento delle forme distali a dosi di almeno 1 g 3 volte a settimana.

Per facilitare l'aderenza al trattamento può essere indicato l'uso di formulazioni a rilascio modificato per favorire una copertura più omogenea della superficie colica (mesalazina-MMX). Tali accorgimenti possono far ridurre il numero di compresse da assumere giornalmente o di preparati topici da assumere

settimanalmente, con un possibile effetto positivo appunto sull'aderenza al trattamento.

Inoltre, negli ultimi anni si è dimostrato l'efficacia della mono somministrazione orale della mesalazina, in modo che il paziente non sia più costretto ad assumere il farmaco in 3-4 occasioni diverse durante la giornata.

La sulfasalazina, per quanto non si sia mai dimostrata meno efficace della mesalazina, per i suoi maggiori effetti collaterali, non viene ormai quasi più utilizzata, se non nel trattamento delle forme di colite ulcerosa associate a sintomi lievi di artrite enteropatica.

Steroidi

Gli **steroidi sistemici**, per la loro rapidità di azione anti-infiammatoria, sono ancora oggi un farmaco ampiamente utilizzato nel trattamento delle forme di MICI ad attività moderata severa.

Gli steroidi hanno però due importanti limitazioni:

- Presentano un ampio spettro di effetti collaterali, sia nel breve che nel lungo termine;
- Perdono efficacia nel lungo termine.

Per tali motivi gli steroidi dovrebbero essere utilizzati solo in acuto, per brevi periodi, evitando, soprattutto in particolari categorie (pazienti fragili, anziani), un loro utilizzo prolungato.

Purtroppo, i pazienti trattati con steroidi presentano un alto grado di steroidodipendenza (che in alcune casistiche in era pre-biologica superava anche il 30% ad un anno), che li mette nella condizione di non essere in grado di sospendere il trattamento.

Secondo le linee guida ECCO per:

steroidodipendenza si intende infatti la impossibilità a scendere sotto il dosaggio giornaliero di 10 mg di metilprednisolone (o equivalenti) entro 3 mesi dall'inizio della terapia a causa della ripresa dei sintomi o la comparsa di recidiva precoce (entro 3 mesi) dalla sospensione del trattamento steroideo. Spesso la condizione di steroide-dipendenza è agevolata da un errato utilizzo del farmaco. Infatti sia un dosaggio sub-ottimale del cortisone in fase di attacco, sia un decalage troppo veloce nel tempo, ad intervalli preordinati senza attendere una adeguata risposta clinica, possono favorire lo sviluppo di tale situazione.

Pertanto lo steroide dovrebbe essere utilizzato nelle forme di MICI ad attività moderata-severa alla dose di 0.75-1 mg/kg/die e la sua risposta valutata entro 1-2 settimane dall'inizio; se in questo periodo si è assistito ad una sostanziale risposta si potrà iniziare un lento decalage, indicativamente di circa 4-8 mg a settimana per il metilprednisolone e di 5 mg a settimana per il prednisone.

Nei pazienti ospedalizzati per un attacco grave di colite ulcerosa la dose raccomandata è quella di 1 mg/kg di metilprednisolone somministrati per via endovenosa per una settimana. La risposta andrà comunque valutata entro 3-5 giorni dall'inizio della terapia, pronti ad iniziare una terapia di "salvataggio" volta a evitare una colectomia in urgenza in caso di refrattarietà al trattamento.

Negli ultimi anni si sono resi disponibili anche formulazioni orali di **steroidi a bassa disponibilità** (budesonide, budesonide MMX, beclometasone), che raggiungono bassi livelli ematici di farmaco e che pertanto possono essere utilizzati anche per periodi più prolungati rispetto agli steroidi sistemici. Nella Malattia di Crohn a localizzazione ileo-cecale e ad attività lieve-moderata la **budesonide** orale è il trattamento medico di prima scelta e viene utilizzata alla dose iniziale di 9 mg/die per circa 4 settimane per poi calare a 6 mg e successivamente (dopo circa altre 4 settimane) a 3 mg/die, per un ciclo complessivo di almeno 3 mesi di terapia.

Nella colite ulcerosa sinistra o estesa ad attività lieve-moderata possono essere utilizzati anche il **beclometasone** orale (alla dose di 5-10 mg/die) o la **budesonide MMX** (alla dose di 9 mg/die) per un periodo di circa 4-8 settimane.

I **preparati topici di steroidi** possono essere utilizzati nel trattamento di forme distali di colite ulcerosa, ma non sembrano essere più efficaci rispetto alla mesalazina topica. Solitamente tali formulazioni vengono utilizzate dopo il fallimento della terapia topica con mesalazina o in associazione a questa in caso di forme distali più aggressive.

Gli immunosoppressori

α) Le tiopurine

L'**azatioprina** e il suo profarmaco **6-mercaptopurina** sono utilizzati già dagli anni '60 del secolo scorso per il trattamento delle MICI. Per la loro efficacia sono ancora utilizzati nella gestione clinica delle MICI, ma per i loro effetti collaterali e per la disponibilità dei nuovi farmaci biotecnologici, il loro uso è attualmente ridotto.

L'indicazione principale delle tiopurine (azatioprina alla dose giornaliera di 2-2.5 mg/kg e 6-mercaptopurina alla dose di 1-1.5 mg/kg) è il trattamento delle forme steroidodipendenti di MICI. Per il loro meccanismo di azione, che richiede vari mesi per raggiungere il massimo della efficacia terapeutica, non sono indicati, per indurre la remissione clinica delle MICI.

Altre indicazioni per l'utilizzo delle tiopurine sono:

- In combinazione con l'Infliximab, sia nei pazienti naive agli immunosoppressori e con malattia particolarmente aggressiva, che come terapia adiuvante per i primi 6 mesi di trattamento per ridurre la formazione di anticorpi anti infliximab (in questo caso sono utilizzati solitamente dosaggi minori);
- Prevenzione della recidiva post-chirurgica della Malattia di Crohn nei soggetti ad alto rischio di recidiva (fumatori, con malattia estesa, plurioperati, con margini di resezione coinvolti da malattia) entro un mese dall'intervento di resezione ileo-colica.

Utilizzati in passato anche nel trattamento della malattia fistolizzante perianale nella malattia di Crohn, per tale indicazione oggi non vengono più utilizzati come unico trattamento.

Per i possibili effetti collaterali (mielo-depressione, epatotossicità, pancreatite acuta) richiedono un monitoraggio bioumorale periodico (essenzialmente emocromo e transaminasi, mentre gli enzimi pancreatici andrebbero controllati solo in caso di comparsa di sintomi suggestivi per pancreatite).

β) Metotrexate

Il **metotrexate** trova impiego quasi esclusivamente nel trattamento delle forme di Malattia di Crohn steroidodipendente, mentre i dati a favore di un suo utilizzo nella colite ulcerosa sono estremamente scarsi. Il farmaco, utilizzato con efficacia nel trattamento della spondiloartrite, viene anche utilizzato, da solo o in associazione all'infliximab, nei soggetti con MICI in cui la terapia biologica non riesce a controllare i sintomi articolari associati.

Inibitori della cicloneurina.

Il principale farmaco di questa categoria è la **ciclosporina**, utilizzato in passato anche per il trattamento della patologia perianale fistolizzante della Malattia di Crohn. Attualmente il farmaco trova impiego solo esclusivamente come terapia di salvataggio per l'attacco grave di colite ulcerosa steroidorefrattaria, in alternativa all'infliximab. Il farmaco viene utilizzato solitamente alla dose di 2 mg/kg/die per via endovenosa per un periodo di 10-14 giorni; in caso di risposta tale terapia viene poi convertita nella terapia orale ad un dosaggio di circa 4 mg/kg/die, da continuare in media per 3 mesi (massimo 6). Il mantenimento di tale forma viene quindi ottenuto o con l'azatioprina o, in caso di pregresso insuccesso delle tiopurine, con vedolizumab o ustekinumab.

La ciclosporina, per i suoi effetti collaterali (ipertensione, insufficienza renale acuta, convulsioni), andrebbe utilizzata in Centri di approvata esperienza.

Biologici

I farmaci biologici hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico alle MICI, consentendo di ottenere la remissione di forme particolarmente severe, di risparmiare l'uso di steroidi e di migliorare la qualità di vita dei pazienti. La loro particolare efficacia ha anche aiutato a comprendere l'importanza di nuovi obiettivi terapeutici (come la guarigione mucosale) e di nuove strategie terapeutiche (terapia precoce, "treat to target", etc). Purtroppo, pur essendo innegabili i vantaggi ottenuti dal loro impiego, le terapie

biologiche non hanno rappresentato, come sperato inizialmente, la cura definitiva delle MICI. Infatti, tutti i biologici introdotti in commercio hanno una percentuale di risposta intorno al 60%, risposta inoltre che tende a perdersi nel tempo o dopo la sospensione del trattamento.

Per tale motivo, per i loro costi elevati e i possibili effetti collaterali, tale terapia non può essere offerta alla totalità dei pazienti con MICI. E' quindi particolarmente importante stratificare il paziente in base alle sue caratteristiche cliniche focalizzando l'attenzione sulla presenza di fattori di rischio di decorso più aggressivo .

α) Inibitori del TNF-α

Si tratta dei primi biologici introdotti in commercio. Attualmente sono 3 i farmaci anti TNF-α disponibili in Italia: **infliximab**, **adalimumab** e **golimumab**. Il golimumab viene utilizzato solo nel trattamento della colite ulcerosa, mentre gli altri due sono utilizzati sia nella terapia della Malattia di Crohn che della colite ulcerosa. Il capostipite, l'Infliximab, è l'unico di questa classe ad essere somministrato per via endovenosa, sebbene possa essere utilizzato anche nella formulazione sc nel mantenimento. Il dosaggio degli anti-TNF-α è il seguente:

- Infliximab ev 5-10 mg/kg al tempo 0, 2 settimane, 6 settimane e quindi ogni 8 settimane;
- Infliximab sc 120 mg ogni 2 settimane (dopo aver terminato almeno il periodo di induzione con la formulazione ev);
- Adalimumab 40 mg 4 fl sc al tempo 0, 2 fl dopo 2 settimane e quindi 1 fl ogni 2 settimane;
- Golimumab 200 mg sc al tempo 0, poi 100 mg alla settimana 2, quindi 100 mg ogni 4 settimane (se paziente con peso > a 80 kg) o 50 mg ogni 4 settimane (se paziente con peso < a 80 kg).

L'indicazione principale degli anti-TNF-α è il trattamento delle forme di MICI ad attività moderata-severa che sono o scarsamente responsive alle terapie convenzionali o steroidodipendenti, oppure in caso di controindicazioni all'utilizzo della terapia convenzionale stessa.

Nella Malattia di Crohn sia l'infliximab che l'adalimumab sono utilizzati anche nel trattamento della patologia perianale complessa, dopo opportuna bonifica chirurgica.

Accanto a queste indicazioni canoniche ce ne sono anche altre che, sulla base delle evidenze accumulate negli ultimi anni, sono sempre di più prese in considerazione nella pratica clinica:

- il trattamento delle forme di MICI con particolari caratteri prognostici di gravità, che possano far pensare ad una evoluzione particolarmente aggressiva;
- la prevenzione della recidiva post-chirurgica dopo l'intervento di resezione ileo-colica. nella malattia di Crohn.

Nei pazienti naive agli immunosoppressori, con caratteri di malattia aggressiva, l'infliximab può essere utilizzato in combo-terapia con l'azatioprina, valutando attentamente il rapporto costi/benefici, essendo la combo-therapy gravata da maggiori effetti collaterali.

Per ridurre il rischio di formazione di anticorpi anti-infliximab, che potrebbero essere responsabili sia di reazioni allergiche che di perdita di efficacia del farmaco, l'infliximab per i primi 6 mesi di terapia può anche essere associato a bassi dosaggi di azatioprina (solitamente 50 mg/die).

Poiché il TNF-α è implicato nella patogenesi di molte altre patologie autoimmunitarie, tali farmaci sono da preferire nel caso di MICI associate a comorbidità (tipo AR o psoriasi) o a manifestazioni extra-intestinali (reumatologiche, dermatologiche, oculari)

Attualmente sono disponibili numerosi farmaci biosimilari di Infliximab e adalimumab, che si sono dimostrati essere ugualmente efficaci alla formulazione brand, ma a costi molto inferiori. Per tale motivo e per la loro particolare efficacia gli anti TNF-α sono i farmaci biologici utilizzati in prima battuta nel trattamento delle MICI. Non avendo a disposizione il biosimilare, il golimumab attualmente è utilizzato solo in casi particolari (di interesse reumatologico).

β) Vedolizumab e ustekinumab

Negli ultimi anni il panorama terapeutico delle MICI si è arricchito di altri due biologici appartenenti

a classi diverse rispetto agli anti-TNF- α . In primo luogo, è stato introdotto un farmaco anti-integrina, il **vedolizumab**, che agisce principalmente inibendo la tras migrazione dei linfociti T attivati dal circolo sanguigno ai tessuti intestinali, senza avere una attività immunomodulante sistemica; secondariamente è stato approvato l'utilizzo anche dell'**ustekinumab**, un anticorpo monoclonale che inibisce l'attività dell'interleuchina 12 e 23.

Entrambi i farmaci, pur con meccanismi di azione diversi, sono indicati nel trattamento delle forme moderate-severe di MICI che non hanno risposto alle terapie convenzionali o che sono steroidodipendenti. Solitamente sono utilizzati come farmaci di seconda linea, dopo il fallimento di un anti-TNF- α . Entrambi i farmaci sono approvati nel trattamento sia della Malattia di Crohn che della colite ulcerosa e sono caratterizzati da un ottimo profilo di sicurezza, soprattutto se confrontati con gli anti-TNF- α . Per tale motivo, in caso di presenza di fattori che possano sconsigliare l'uso di un anti-TNF- α (TBC latente, forti fumatori, patologia neoplastica recente), possono essere anche utilizzati in prima linea.

Il vedolizumab è anche indicato nel trattamento della pouchite cronica attiva ad attività moderata-severa che non ha risposto alla terapia antibiotica.

Tali farmaci non sono indicati per il trattamento delle forme fistolizzanti perianali della Malattia di Crohn.

Negli ultimi anni sono sempre più numerosi i dati a supporto dell'utilizzo di vedolizumab e ustekinumab nella prevenzione della recidiva post-operatoria della Malattia di Crohn, ma in tale setting i farmaci ancora più utilizzati sono gli anti-TNF- α .

Il dosaggio dei suddetti farmaci è il seguente:

- Vedolizumab 300 mg 1 fl endovena al tempo 0, dopo 2 settimane, dopo 4 settimane e quindi ogni 8 settimane;
- Vedolizumab sc 108 mg ogni 2 settimane, dopo aver terminato almeno il ciclo di induzione per via endovenosa;
- Ustekinumab endovena 260-520 mg (in base al peso) al tempo 0, quindi 90 mg sottocute dopo 8 settimane e quindi 90 mg sc ogni 8-12 settimane.

Small molecules

Gli ultimi farmaci introdotti nella terapia delle MICI sono gli **anti-JAK (inibitori delle Janus-chinasi)**, delle piccole molecole di sintesi, caratterizzate da tre principali aspetti: la formulazione orale, la rapidità di azione e la breve emivita. Per tale motivo si tratta di farmaci che hanno il vantaggio di essere facilmente somministrati, di dare risposte molto rapide (anche entro 2-3 giorni dall'inizio) e di non avere bisogno di un lungo periodo di wash-out qualora si dovesse intraprendere un altro tipo di terapia nel caso di insuccesso terapeutico.

I farmaci attualmente disponibili in Italia sono 3, tutti approvati esclusivamente per la colite ulcerosa:

- Il **tofacitinib**, che inibisce sia il tipo 1 che il tipo 3 di Janus-chinasi, utilizzato al dosaggio di induzione di 10 mg 2 volte al giorno per 8 settimane e quindi alla dose di mantenimento di 5 mg due volte al giorno;
- Il **filgotinib**, anti-JAK 1 selettivo, che viene utilizzato alla dose fissa di 200 mg/die in mono-somministrazione (100 mg/die in caso di insufficienza renale lieve);
- L'**upadacitinib**, anti-JAK 1 selettivo, che viene utilizzato alla dose di 45 mg/die per 2 mesi e quindi alla dose di mantenimento di 30 o 15 mg/die, sempre in mono-somministrazione.

Gli anti-JAK sono indicati nel trattamento della colite ulcerosa ad attività moderata-severa, che non abbia risposto ai trattamenti convenzionali o steroidodipendenti. Anche questi farmaci, come il vedolizumab e l'ustekinumab, si utilizzano a partire dalla seconda linea di terapia, dopo il fallimento della terapia con anti-TNF- α .

I farmaci appartenenti a questa classe sembrano aumentare il rischio di patologie tromboemboliche, soprattutto per quanto riguarda gli anti-JAK non selettivi (tofacitinib). Per tale ragione è importante individuare attentamente il paziente giusto da trattare, evitando di sottoporre a terapia pazienti anziani e/o con comorbidità cardiovascolari significative. L'AIFA, proprio per questo motivo, impone in

queste categorie di pazienti di utilizzare i suddetti farmaci solo dopo aver impiegato senza successo tutti gli altri farmaci biologici a disposizione.

Ambulatorio terapeutico

Come abbiamo sopra descritto, sempre più frequentemente nel corso della malattia, può rendersi necessario iniziare una terapia biologica o altre terapie farmacologiche che richiedono la somministrazione parenterale.

È indispensabile quindi per ogni Centro MICI l'adozione di un modello organizzativo che risponda a tali esigenze e che trova nell'Ambulatorio terapeutico la sua più semplice espressione.

L'accesso a tale servizio avviene su programmazione e richiesta specifica di prestazione e infusione di farmaci, da parte Gastroenterologo del centro.

La programmazione delle prestazioni viene effettuata direttamente dai medici prescrittori e/o dal personale infermieristico dedicato.

Nel caso di terapie biologiche viene redatto il Piano terapeutico, seguendo le attuali linee guida regionali per ogni singolo farmaco ed indicazione, modulo che sarà inviato alla Farmacia ospedaliera nel caso di prestazione ospedaliera o consegnato al paziente per l'acquisizione del farmaco presso le Farmacie ospedaliere del domicilio sanitario in caso di somministrazione domiciliare.

Per le terapie a somministrazione sottocute il paziente sarà dettagliatamente informato sulla modalità di esecuzione con training alla somministrazione utilizzando *device* dimostrativi. Il paziente effettuerà quindi la prima somministrazione al domicilio. Solo in casi particolari la terapia potrà essere effettuata in ambito ospedaliero, ambulatoriale, da parte del personale infermieristico, con farmaco richiesto dall'Ambulatorio infusione MICI direttamente alla farmacia Ospedaliera.

Il paziente candidato al trattamento con farmaci biologici o immunosoppressori, deve essere preventivamente sottoposto ad esami di **screening** come illustrato in precedenza.

II. La chirurgia

Aspetti generali

Nella RCU la chirurgia è una opzione terapeutica che interessa circa 1/3 dei pazienti; è riservata alle forme acute severe o alle forme croniche refrattarie alla terapia medica le quali sono spesso associate a gravi quadri di malnutrizione e deterioramento delle condizioni generali, noto fattore di rischio per l'outcome post-operatorio. La chirurgia in più stadi (procedura in 3 stadi ovvero colectomia subtotala con confezionamento di ileostomia, successivo confezionamento di ileo-pouch anastomosi e infine chiusura della ileostomia, oppure in 2 stadi: colectomia subtotala seguita dal confezionamento della pouch) minimizza lo stress operatorio e le complicanze post chirurgiche. Secondo le linee guida Ecco 2022 per il trattamento chirurgico della RCU la proctocolectomia con ileo-stomia terminale è una alternativa per alcuni pazienti ed ha bassa morbilità e comparabile qualità di vita.

Esistono parametri clinici e biochimici predittivi di fallimento della terapia medica dalla terza giornata di trattamento steroideo ev (3-8 evacuazioni die con presenza costante di sangue, PCR>45) che supportano il clinico nella scelta tra rescue therapy con IFX e colectomia: è pertanto fondamentale un approccio multidisciplinare già al momento del ricovero in reparto con la stretta collaborazione tra il gastroenterologo e il chirurgo e il nutrizionista.

Nonostante negli ultimi 20 anni, soprattutto a partire dalla introduzione dei farmaci biologici, le possibilità di un efficace controllo della flogosi intestinale siano significativamente aumentate, tuttora il 50% dei pazienti con malattia di Crohn va incontro ad uno o più interventi chirurgici nel corso della vita con importanti ripercussioni sistemiche; nei pazienti con malattia perianale complessa l'esito della chirurgia può essere rappresentato da condizione fisicamente e psicologicamente disabilitante come la ileostomia definitiva.

Esistono peraltro evidenze scientifiche relative a specifiche situazioni cliniche (localizzazione ileale di breve estensione) per le quali la resezione chirurgica precoce rappresenta una valida opzione terapeutica alternativa alla terapia con farmaco biologico in termini di costi e qualità di vita del paziente.

La estrema complessità della malattia di Crohn necessita pertanto, almeno quanto la RCU, di personale esperto e di un approccio multidisciplinare.

Da sottolineare anche in campo chirurgico, data la prevalenza relativamente bassa delle malattie infiammatorie croniche intestinali, l'ampia variabilità del decorso clinico e l'assenza di protocolli standardizzati, come sia fondamentale adottare un percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con MICI di tipo personalizzato; in caso di fallimento della terapia medica è quindi necessario che la chirurgia venga affidata a figure professionali selezionate con specifica e prolungata esperienza che comporta la necessità di centralizzazione dei pazienti complessi a pochi centri specializzati anche se questo limita di fatto in parte l'accessibilità alle cure del paziente.

Il percorso chirurgico

Con quanto sopra detto possiamo affermare che il percorso chirurgico di un paziente con malattia complessa dovrebbe avvenire verso i Centri di riferimento sedi di UO di Chirurgia dedicata.

L'integrazione del Team clinico per le MICI e quello Chirurgico dedicato rappresenta un punto di forza per la gestione integrata di questi pazienti con la discussione delle indicazioni chirurgiche, modalità di svolgimento, priorità e gestione nelle fasi pre e post operatoria.

Fondamentale è quindi la gestione di questi pazienti all'interno di strutture altamente specializzate capaci di prendere in carico anche i casi di maggiore complessità grazie all'esperienza acquisita e al lavoro in equipe multidisciplinari.

Tuttavia per questioni anche di tipo organizzativo, è possibile attivare presso i singoli Centri MICI un percorso chirurgico per trattare i casi con patologia chirurgica meno complessa od in situazioni di urgenza, avvalendosi comunque di personale dedicato e sedi definite per area vasta .

Il percorso chirurgico ha inizio con la valutazione multidisciplinare congiunta (in presenza o in teleconsulto) che definisce i criteri di complessità, priorità ed indirizzo all'interno della rete.

I pazienti con patologia acuta che necessitano di trasferimento presso i Centri di riferimento (attacco grave di RCU steroido-refrattaria, malattia di Crohn complicata con ascessi o fistolizzazione), dopo accordi collegiali tra i gli specialisti, potranno essere accolti direttamente in ambiente chirurgico, altrimenti nel reparto di Gastroenterologia, laddove esistenti anche problematiche di natura medica da risolvere in fase pre-operatoria (nutrizione etc.)

L'ottimizzazione del percorso dovrebbe prevedere la definizione di posti letto dedicati dove l'assistenza medico-chirurgica dei pazienti con malattia severa/complicata sia condivisa e costante.

Fondamentale, nei centri MICI dedicati, è anche la presenza dell'infermiere enterostomista (i centri ad altro volume dovrebbero avere anche pouch nurse dedicate) per la gestione pre e post operatoria per i pazienti possibili candidati a confezionamento di stomia e/o pouch.

Ambulatorio congiunto medico-chirurgico

L'ambulatorio congiunto con specialista gastroenterologo referente del paziente e chirurgo esperto in MICI è dedicato ai pazienti che devono essere sottoposti a intervento chirurgico oppure a valutazione post-chirurgica.

La valutazione dell'indicazione chirurgica deve essere preventivamente valutata in ambito multidisciplinare nel corso di riunioni periodiche che possono essere effettuate in sede di centro di

riferimento o tramite teleconsulto nel caso di pazienti seguiti presso altri Centro MICI.

Nel corso del colloquio il paziente sarà quindi edotto sull'indicazione e sulle modalità dell'intervento proposto, potrà ricevere tutte le informazioni sul suo stato di malattia ed al termine saranno compilati i moduli per inserimento nelle lista di attesa per la programmazione dell'intervento.

Il paziente sarà informato anche della necessità di ulteriori visite specialistiche od esami di approfondimento relative al quadro clinico, che saranno programmati direttamente dall'Ambulatorio. Nella fase post- chirurgica, in genere dopo circa un mese ed in casi particolari, il paziente potrà essere rivalutato sempre congiuntamente per valutare gli esiti dell'intervento e programmare la strategia terapeutica e di monitoraggio.

III. Aspetti nutrizionali

Frequentemente le MICI sono associate ad un aumentato rischio di malnutrizione che interessa in particolare i pazienti con malattia attiva e affetti da malattia di Crohn . La malnutrizione risulta in parte correlata alla difficoltà ad alimentarsi ed alla anoressia correlata alla sintomatologia (dolore, diarrea) in parte alla flogosi cronica che talora estesa può determinare un ridotto assorbimento ed un aumentato fabbisogno energetico e proteico.

E' indicato quindi effettuare una valutazione dello stato nutrizionale alla diagnosi ed in seguito a cadenza regolare, identificando gli eventuali deficit e fattori di rischio.

Un rischio nutrizionale "severo" è stato definito dal gruppo di lavoro ESPEN (2006) come la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- Perdita di peso >10-15% entro sei mesi
- BMI<18,5 kg/m²
- Albumina sierica <30 g/l (in assenza di evidenza di disfunzione epatica o renale)

Una volta documentata, la malnutrizione nei pazienti con MICI deve essere adeguatamente trattata, in quanto associata a peggior prognosi, aumentato tasso di complicanze, di mortalità e a peggior qualità della vita. Tali parametri richiedono l'attivazione della *consulenza nutrizionale* al fine di stabilire la strategia più idonea e personalizzata di supporto/integrazione. I pazienti con MICI dovrebbero essere sottoposti a screening periodico regolare per deficit di micronutrienti e le specifiche carenze dovrebbero essere prontamente corrette.

Particolare ambito è quello della gestione dei pazienti chirurgici a cui il supporto nutrizionale è indicato sia in presenza che in assenza di significativa malnutrizione, se si prevede che il paziente non sarà in grado di alimentarsi spontaneamente nel periodo peri operatorio. La malnutrizione ha un impatto negativo sul decorso clinico, sul tasso di complicanze postoperatorie e sulla mortalità. Pertanto, i pazienti con rischio nutrizionale elevato dovranno essere avviati, in ogni caso, a terapia nutrizionale prima di un intervento chirurgico maggiore.

IV. Valutazioni multidisciplinari di casi complessi

I casi clinici complessi che richiedono una valutazione multidisciplinare, possono essere discussi nel corso di riunioni periodiche a cui partecipano specialisti coinvolti nelle diverse fasi diagnostiche e terapeutiche del percorso MICI.

Le figure professionali più direttamente coinvolte sono quella del Chirurgo dedicato, del Radiologo, Anatomo-patologo, Infermiere, Reumatologo, Dermatologo, Nutrizionista ed altri specialisti laddove necessari.

Tali riunioni possono svolgersi periodicamente anche in modalità virtuale facilitando e favorendo la connessione tra i diversi Centri MICI e con i Centri di riferimento. L'esito della riunione trova nel

referto condiviso le indicazioni su eventuali approfondimenti diagnostici o decisioni terapeutiche/chirurgiche proposte.

Pazienti complessi, refrattari alle terapie, con complicanze e necessità di chirurgia (ad esempio RCU severa/non responsiva o MC complicata/complessa) dovrebbero afferire ai centri di riferimento per le terapie di “salvataggio” o chirurgiche con le facilities descritte nei paragrafi seguenti

FASE 3- FASE DI FOLLOW – UP

I. Monitoraggio e “patient engagement”

E' fondamentale sostenere il paziente in tutte le fasi del percorso di malattia che è influenzato dalla tipologia di malattia all'esordio e dalle fasi critiche che possono manifestarsi (riacutizzazioni, interventi , ospedalizzazioni).

In generale il follow-up di un paziente con malattia limitata per estensione , ad andamento indolente e stabile nel tempo può essere affidato, con specifiche istruzioni operative al MMG, per il monitoraggio clinico congiunto, il controllo della terapia in modo da poter cogliere tempestivamente segni e sintomi di un'eventuale riacutizzazione clinica.

Diversa è la gestione del paziente con malattia aggressiva o con manifestazioni extra-intestinali che necessita di un inquadramento multi-specialistico, medico e chirurgico, in base alla gravità del quadro clinico.

In questa fase del decorso della malattia, obiettivo irrinunciabile e parte del sistema di assistenza alle cronicità, è il raggiungimento di una buona consapevolezza e corresponsabilità della paziente nel processo di cura della sua malattia, obiettivo pratico realizzabile con l'applicazione del modello relazionale del “*patient engagement*”.

Conferme significative in tal senso, sono state ottenute da ricerche condotte dall' Associazione dei pazienti che evidenziano come per i pazienti con MICI una cura di qualità è caratterizzata soprattutto dalla presenza di capacità di ascolto e supporto durante il percorso di cura e assistenza.

II. Aspetti psicologici

Il Piano Nazionale della Cronicità ha sottolineato l'importanza dell'approccio biopsicosociale per il mantenimento del buon stato funzionale e la prevenzione della disabilità in molte patologie croniche tra cui le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI).

Numerosi studi riportati in letteratura hanno esaminato l'impatto delle MICI sulla qualità di vita dei pazienti, sulla sfera lavorativa , familiare e sociale, dimostrando un'alta prevalenza di sintomi ansioso-depressivi in circa 1/3 dei pazienti, condizione questa che può arrivare ad interessare fino al 50% dei pazienti, quando la malattia è in fase attiva. Nel contempo è noto come tale stato possa incidere negativamente sul decorso della malattia e sul raggiungimento di una buona consapevolezza e corresponsabilità della paziente nel processo di cura.

Il Team multidisciplinare deve includere lo Psicologo esperto in MICI , al fine di gestire le difficoltà emotive , individuare e trattare in fase precoce questi pazienti che dovrebbero avere accesso ad intervento di sostegno psicologico fin dalle prime fasi della malattia , durante il suo decorso, nei momenti di criticità e complessità della stessa e nei percorsi di transizione pediatrica.

Nella fase iniziale di presa in carico del paziente è raccomandato uno screening del distress psicologico attraverso strumenti validati quali l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). L'HADS è un questionario auto-somministrato utile a valutare la sintomatologia ansiosa e depressiva. Un punteggio >11 ad una delle due scale (Ansia o Depressione) da indicazione per un approfondimento psicodiagnostico e un colloquio psicologico.

III. Le riacutizzazioni cliniche

Il paziente con IBD in remissione può manifestare nuovi sintomi, digestivi ed extra digestivi, che richiedono un contatto non programmato con l'ambulatorio.

Non è sempre agevole la distinzione fra sintomi legati alla riattivazione della malattia infiammatoria o legati ad altre problematiche (disturbi funzionali, infezioni intercorrenti) ma questa distinzione appare di importanza cruciale per prendere le decisioni terapeutiche più appropriate.

Si dovranno quindi considerare, oltre ai sintomi clinici (febbre, calo ponderale, diarrea con sangue, tenesmo, sintomi notturni, dolore addominale) alcuni parametri bioumorali come gli indici di flogosi, la calprotectina fecale e la ricerca del Clostridioides difficile: tossina e antigene.

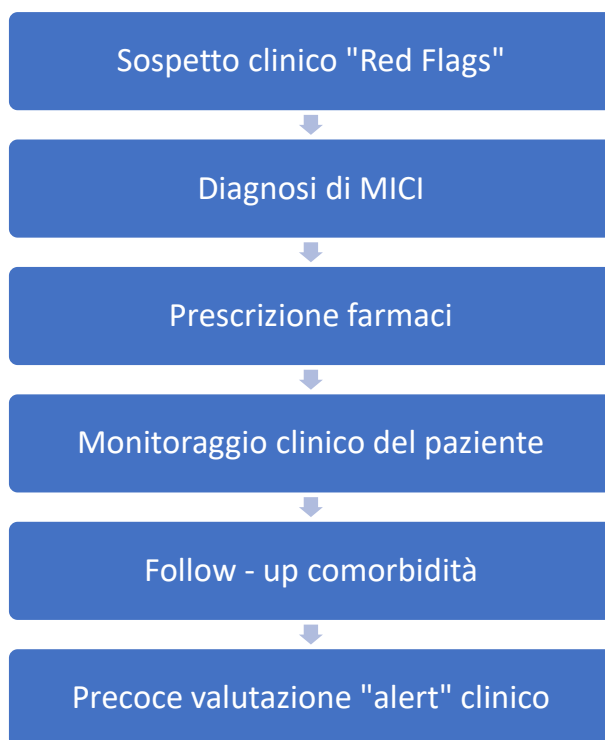
Talora può essere utile una valutazione mediante endoscopia con biopsie e/o "imaging radiologica".

In caso di riacutizzazione, dopo una prima valutazione da parte del MMG, il paziente potrà accedere a visita con richiesta e codice di priorità, oppure con richiesta dello specialista contattato tramite i canali specifici. In caso di urgenze non differibili il paziente potrà accedere al PS od essere ricoverato direttamente nei reparti afferenti all'Ambulatorio MICI.

FASE 4 ORGANIZZATIVA

I. Ruolo del MMG

All'esordio della patologia il Medico di medicina generale è chiamato ad individuare i sintomi di allarme ed a definirne la gravità, indirizzando il paziente verso un percorso ambulatoriale o ospedaliero. In entrambi i casi, in assenza di corsie preferenziali di accesso allo specialista, si riscontra spesso un ritardo nella diagnosi della malattia nelle forme lievi o della complicità nelle forme severe. Nella fase di follow up, modulata in base alla tipologia e grado di severità della malattia, il MMG ha il compito di monitorare la terapia assegnata, modulandola secondo necessità, e di cogliere tempestivamente segni e sintomi di un'eventuale riacutizzazione.



II. Ruolo dell'infermiere dedicato

L'infermiere esperto è la figura professionale che insieme al gastroenterologo ed in forte integrazione con esso, segue il paziente per gli aspetti assistenziali, organizzativi e di counseling nei confronti del paziente e della famiglia.

Rappresenta oggi un elemento strategico ed indispensabile nell'ambito del team multi professionale, di un Centro di riferimento , sia nella costruzione di relazioni stabili e costanti con il paziente sia per il mantenimento della continuità assistenziale in ogni fase della malattia .

Correttamente formato circa gli aspetti generali e terapeutici della malattia, segue tutto il percorso MICI con funzioni di gestione di help-line telefoniche e di servizi a rapido accesso/triage, case management, gestione della terapia, ambulatori terapeutici, di transizione, educazione sanitaria e counseling.

Oggi figure anche di *Infermiere Case-manager*, stanno emergendo come risposta organizzativa ai percorsi più complessi , in grado di garantire la miglior comunicazione e ottimizzare le cure, rendendo il paziente parte attiva del processo di cura.

Certamente Il complesso modello organizzativo di un Centro di riferimento MICI non può oggi prescindere dalla presenza dell'Infermiere esperto/ Case-manager .

.

III. Funzioni dei centri e modelli innovativi di servizio

Le MICI rappresentano il paradigma della “cronicità complessa” che richiede, dal punto di vista organizzativo, lo sviluppo di una rete clinica costituita dai diversi centri attivi sul territorio regionale operanti con un approccio multidisciplinare a 360° sul paziente, dal momento della diagnosi a quello della scelta terapeutica, a quello del monitoraggio della terapia.

Il centro MICI rappresenta un'articolazione funzionale di ogni struttura di gastroenterologia, coordinato dal Gastroenterologo con l' infermiere esperto (non sempre possibile ma auspicabile) ed atto a garantire la presa in carico del paziente con interventi specialistici di secondo livello che vanno dalla diagnosi, all'impostazione terapeutica, alla gestione multi specialistica, al follow up e gestione delle riacutizzazioni. Interventi ed attività che devono poi essere integrate nel più ampio Piano Assistenziale, personalizzato sui bisogni di ogni singolo paziente affetto da MICI e sincronizzate con quelle necessarie per le eventuali altre comorbidità, condizioni e bisogni di tipo psico-socio assistenziali.

Attualmente la quasi totalità dei Centri che si occupano di MICI in Toscana, fanno parte delle UO di Gastroenterologia della Regione e rappresentano l'offerta specialistica possibile in ragione della tipologia di azienda sanitaria (ASL, Azienda Ospedaliero-Universitaria) in cui sono inserite.

Pertanto, ciascun Centro MICI beneficia delle condizioni operative che ogni contesto aziendale garantisce in ragione anche delle prestazioni che ciascuna azienda sanitaria eroga (ad esempio, differente case-mix di pazienti, accesso alle tecnologie diagnostiche ed alle competenze specialistiche multi-disciplinari).

Funzionalmente Il Centro MICI si avvale di tutti i servizi che fanno capo alla struttura ospedaliera dove opera ed in relazione a questi, dovrebbe dotarsi di slots relativi a prestazioni dedicate erogate dai servizi di diagnostica radiologica ed endoscopica e specialistica multidisciplinare.

Per lo svolgimento delle attività, oltre all'ambulatorio dedicato, trova particolare impiego la piattaforma del Day Service, sulla base di PACC attivabili sia dagli specialisti che dal medico di medicina generale.

Cure e percorso personalizzati, agende e professionalità dedicate rientrano nel modello organizzativo minimo di un Centro che si occupa di MICI ma perché ciò si realizzi è necessario disporre delle risorse mediche ed infermieristiche in grado di dare una risposta globale ed una presa in carico efficiente ed efficace.

Una vera e propria integrazione del Team clinico per le Malattie infiammatorie croniche intestinali e

la Chirurgia dedicata si trova nel modello organizzativo di un Centro di Riferimento che offre percorsi di cura altamente complessi e delicati fornendo assistenza multispecialistica in tutte le sue fasi anche attraverso strategie diagnostiche/terapeutiche innovative e cure con nuovi farmaci all'interno di protocolli sperimentali.

I punti di forza dei Centri di riferimento medico-chirurgico per le MICI, così delineati, dovrebbero essere indirizzati verso la creazione di strutture ben definite all'interno delle Aziende sanitarie (es. IBD UNIT) coordinate dalla figura del Gastroenterologo, con l'obiettivo di garantire e mettere a disposizione del paziente un percorso personalizzato ed agevolato delle cure.

Requisiti essenziali:

Centri MICI	Centri di Riferimento
<i>Modello di servizio:</i> • La diagnosi precoce e accurata di malattia • Il corretto monitoraggio clinico-strumentale • Interventi terapeutici tempestivi ed appropriati durante tutto il decorso della malattia • Accesso a competenze multi-specialistiche • Collegamento in rete con gli altri Centri e con i servizi territoriali <i>Modello organizzativo:</i> • Attività ambulatoriale dedicata • Servizio di Endoscopia • Ambulatorio Infusionale • Possibilità di ricovero ordinario nei posti letto della UO di riferimento (Gastroenterologia/medicina/chirurgia) • Servizio di Day-Hospital o Day Service e di fornire prestazioni ad alta specializzazione • Eventuale Percorso chirurgico dedicato di I° livello in base alla numerosità della casistica ed ai modelli organizzativi di Area	• Infermiere esperto/ Case - manager • Posti letto MICI dedicati • Reparto di Chirurgia dedicato con possibilità di afferenza di pazienti complessi dai Centri Periferici della Regione • Endoscopia digestiva diagnostica ed operativa dedicata • Servizio di Anatomia patologica con almeno un Patologo dedicato alle MICI, con funzione di "second opinion" • Ecografia gastroenterologica dedicata; • Radiologia dedicata (entero RM/TC); • Reparto/servizio di consulenze di nutrizione, reumatologia/dermatologia, oculistica • Laboratorio per analisi TDM • Ambulatorio enterostomista • Psicologia dedicata • Centro di riferimento gravidanze a rischio • Osservatorio epidemiologico • Farmaci innovativi • Ricerca scientifica e formazione • Ambulatorio di transizione pediatrica

I diversi Centri possono tuttavia sviluppare delle particolari e individuali specificità diagnostiche e terapeutiche (chirurgia dedicata, diagnostica radiologica, immunologica, ostetrico-ginecologica) che possono essere messe a disposizione degli altri Centri.

In un modello a rete orizzontale, quale di fatto esistente in Toscana, è quindi implicita l'autosufficienza del singolo Centro in ambito terapeutico, in quanto riconosciuto in grado di somministrare e monitorare tutti i farmaci per le MICI.

Possiamo tuttavia indicare da un punto di vista pratico un percorso del paziente all'interno della regione diversificato per grado di complessità della malattia.

I pazienti con patologia lieve, localizzata, responsiva ai primi livelli di terapia ed in remissione stabile possono, dopo diagnosi specialistica, essere riaffidati al MMG o seguiti presso ambulatori di gastroenterologia di primo livello.

I pazienti con patologia più complessa, non stabili, che necessitano anche di terapie immunosoppressive o biologiche, od interventi chirurgici di I° livello, saranno presi in carico e seguiti presso i centri MICI, che presentano le caratteristiche organizzative sopraelencate, e autorizzati alla prescrizione di tali farmaci.

Pazienti complessi, refrattari alle terapie, con complicanze e necessità di chirurgia (ad esempio RCU severa/non responsiva o MC complicata/complessa) dovrebbero afferire ai centri di riferimento per le terapie di "salvataggio" o chirurgiche con le facilities descritte nei paragrafi seguenti.

L'attività del centro MICI è anche e soprattutto trasversale tra ospedale e territorio e strettamente collegata in rete a livello regionale; esistono già canali di comunicazione informale tra professionisti dei diversi centri e delle Aziende Ospedaliere Universitarie sede dei centri di Riferimento, finalizzati ad un confronto clinico, ad un secondo parere e comunque ad una condivisione delle scelte difficili, nell'ambito di un percorso assistenziale che vede tutti gli operatori sanitari svolgere la propria fase nella consapevolezza di "correre" in un'unica direzione.

Su questo tema è necessario dotare i centri MICI e le reti cliniche di strumenti e procedure atte a migliorare i servizi offerti, utilizzando le potenzialità e le opportunità delle tecnologie informatiche. Appare oggi sempre più cruciale, anche in base ai trends epidemiologici, rafforzare la collaborazione fra i Centri che si occupano di MICI e fra questi e le Cure primarie e le altre figure professionali (sanitari e non), uniformando i comportamenti, fornendo indicazioni precise sulle azioni che devono essere intraprese.

IV. La transizione pediatrica nelle MICI

Il processo di transizione rappresenta il passaggio programmato di adolescenti e giovani adulti affetti da una patologia cronica da un sistema di assistenza pediatrica a uno rivolto agli adulti. L'aumento globale della prevalenza delle MICI e nello specifico delle MICI pediatriche, con circa il 25 % diagnosticate prima dei 18 anni, ha determinato un aumento considerevole dei pazienti che necessitano di trasferimento presso i centri dell'adulto. Il processo di transizione è certamente complesso e richiede una collaborazione stretta tra i diversi professionisti sanitari del team multidisciplinare, il paziente e la famiglia.

È un percorso che deve essere personalizzato al singolo giovane paziente e che dovrebbe avvenire tra i 16-18 anni in una fase di remissione di malattia.

Tuttavia, ad oggi, non esiste ancora una standardizzazione del programma di transizione dei pazienti pediatrici nei diversi Centri, ma in Toscana, grazie anche alla presenza del Centro di riferimento pediatrico per le MICI della Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, ormai da molti anni, è attiva una stretta collaborazione che ha portato alla definizione di un percorso di transizione così delineato:

Il team è costituito dal Gastroenterologo pediatra , Gastroenterologo dell'adulto e Infermiere dedicato e all'Ambulatorio afferiscono i giovani pazienti in carico all'AOU-Meyer dopo programmazione tra i professionisti. La visita congiunta si svolge presso gli Ambulatori della Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, in presenza del team medico-infermieristico, del paziente e dei famigliari ed ha lo scopo di:

- presentare il nuovo Specialista che si prenderà cura del giovane paziente
- riassumere la storia clinica e consegnare la relazione medica relativa a tutto il percorso diagnostico e terapeutico
- rispondere alle richieste di informazione da parte del paziente e/o dei genitori/famigliari
- fornire i recapiti per contattare il Centro MICI dell'adulto e possibilmente concordare la data del primo appuntamento.

È da sottolineare l'importanza, anche in questo percorso, della figura professionale dell'Infermiere dedicato, che in questo modello di gestione appare più che mai al centro del processo di cura e del processo assistenziale risultando ancora una volta anello fondamentale di comunicazione con il paziente e la sua famiglia.

V. Medicina digitale

Le malattie infiammatorie intestinali sono patologie croniche associate a significativa morbidità, elevato utilizzo dell'assistenza sanitaria, diminuzione della produttività lavorativa e disabilità. La cura delle MICI è quindi cronica, complessa e associata a costi sanitari significativi.

La telemedicina (televisita, teleconsulto, tele-coordinamento) potrà sostenere la rete clinica e la rete dei servizi in diversi ambiti: il consulto ed il confronto tra clinici e le diverse professioni, il follow up e la comunicazione con il paziente e la formazione.

L'innovazione tecnologica con le sue diverse modalità di applicazione (cartella condivisa, condivisione immagini etc) rappresenta un supporto fondamentale alla cronicità ed è un settore tutto da sviluppare ed implementare in ambito MICI .

La possibilità di poter avere a disposizione, in tempo reale, le osservazioni di tanti ed in particolare le segnalazioni strategiche di “alert” sia esse di tipo medico, infermieristico, psicologico, socio-ambientale, familiare, ecc. diventa tracciante e condizionate per le successive azioni intraprese ed anche uno strumento per il monitoraggio nel tempo del PDTA.

RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- Piano Nazionale della Cronicità (2016). Ministero della Salute
- XII Rapporto nazionale sulle politiche della cronicità "Permesso di cura" Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (pdta) nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattia di Crohn e colite ulcerosa elaborato dal Coordinamento nazionale Associazioni Malati Cronici-Cittadinanzattiva approvato da Conferenza Stato Regioni nel 2015
- Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults Gut 2019
- Burisch J. et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. Gut 2019
- Joana Torres et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis, 2020
- Singh S. American Gastroenterological Association Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology 2021
- Tim Raine et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2022
- Tim Raine, Silvio Danese. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? Gastroenterology, 2022 Apr;162(5):1507-1511
- Alastair Forbes et al. ESPEN guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease, Clinical Nutrition 36:321-47, 2017
- Bischoff S.C. et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease . Clinical nutrition january 13, 2023
- MACRO: la banca dati delle patologie croniche. ARS Toscana
- Profili F. Francesconi P. La gestione delle malattie croniche in Toscana 2022: l'ARS aggiorna il portale proter-macro
- Spinelli A et al . ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue 2, February 2022, Pages 179–189
- Adamina M. et al ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue 2, February 2020, Pages 155–168
- Maaser C. et al ,ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications Journal of Crohn's and Colitis, Volume 13, Issue 2, February 2019, Pages 144–164K,
- Barberio, B. et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2021 6(5), 359-370
- Kucharzik T. et al. ECCO guidelines on prevention, diagnosis, and management of infections in Inflammatory bowel disease . Journal of Crohn's and Colitis, Volume 15, Issue 6 June 2021, Pages 879-913
- Trallori G, Palli D, Saieva C et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). Scand J Gastroenterol, 1996; 31: 892-9
- Macaluso F.S. et al. Use of biologics and small molecule drugs for the management of moderate to severe ulcerative colitis: IG-IBD clinical guidelines based on the grade methodology digestive and liver disease , february 17, 2022
- Macaluso F.S. et al. Use of biologics for the management of Crohn's disease: Ig-IBD clinical guidelines based on the grade methodology. Digestive and liver disease, volume 55, issue 4 pages 429-562 2023
- Kaplan GG et al: The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory

bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021; 18:56-66

- Siew C Ng, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2017 dec 23; 390(10114): 2769-2778

Figura 5 - Flow-chart PDTA

