



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE
MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in:
Infermieristica

**TERAPIE BIOLOGICHE: RISCHIO D'INFEZIONE E
MALIGNITA' NEI PAZIENTI CON MALATTIA
INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE.
RESPONSABILITÀ INFERMIERISTICHE, PDTA
E RUOLO DELL'INFERMIERE CASE MANAGER.**

Relatore:
Dr. Adoriano SANTARELLI

Tesi di Laurea di:
Sonila ARAPI

Correlatore:
Dr. Pasquale PALUMBO

A.A. 2019/2020

A MIO PADRE

“Non c’è in un’intera vita
cosa più importante da fare che chinarsi
perché un altro, cingendoti il collo,
possa rialzarsi”. (L. Pintor)

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
CAPITOLO 1. FARMACI BIOLOGICI.....	4
1.1 Utilizzo dei farmaci biologici.....	5
1.2 Meccanismo d’azione dei farmaci biologici.....	5
1.3 Farmaci biologici attualmente in uso	5
1.4 Effetti collaterali dei farmaci biologici.....	6
1.5 Farmaci biologici in trattamento dei MICI.....	7
CAPITOLO 2. Rischio d’infezioni e malignità nei pazienti affetti da Mici in trattamento con farmaci biologici	13
2.1 Infezioni severe	14
2.2 Infezioni opportunistiche	15
2.3 Neoplasie.....	16
CAPITOLO 3. Responsabilità infermieristiche.....	17
3.1 L’assistenza infermieristica nelle MICI.....	17
3.2 L’assistenza infermieristica avanzata, l’infermiere Case Manager	19

CAITOLO 4.Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA)	
nelle MICI.....	21
4.1 La Diagnosi	23
4.1.1 La gestione del sospetto clinico di MICI nelle cure	
Primarie.....	23
4.1.2 Visita gastroenterologica o Internistica.....	25
4.1.3 Diagnostica di laboratorio	26
4.1.4 Diagnostica strumentale	26
4.1.5 Diagnostica istopatologica.....	26
4.1.6 Diagnostica per immagini.....	26
4.2 Consulenza nutrizionale	27
4.3 consulenza oculistica	28
4.4 Consulenza reumatologica.....	28
4.5 Consulenza dermatologica.....	29
4.6 Consulenza psicologica	29
4.7 Malattia di Crohn approccio terapeutico	30
4.8 Colite Ulcerosa approccio terapeutico.....	32
4.9 La sorveglianza del cancro coloretale nelle MICI	34
Conclusioni	35
Bibliografia	37
Sitografia.....	42
Ringraziamenti	43

INTRODUZIONE

La citazione di L. Pintor con inizio la mia tesi è a mio avviso una delle frasi più belle che conosco per il senso profondo di umanità ed il valore che viene dato al prossimo. Questo senso di umanità mi ha fatto da guida nella scelta del mio percorso di vita, per arrivare ad oggi con tanto sacrificio e dedizione. Proprio questo senso mi guida anche nella scelta del mio argomento di tesi: ma perché proprio i farmaci biologici? Perché la necessità di avere delle terapie in grado di dare una svolta a malattie importanti, salvaguarda non solo la salute dei pazienti ma anche il loro benessere interiore e i rapporti sociali. La scelta di trattare l'argomento dei farmaci biologici nasce dal desiderio di approfondire la conoscenza su questi farmaci sin dal primo approccio avuto durante il tirocinio clinico e anche dal fatto che questi farmaci, essendo in ulteriore sviluppo, rappresentano una buona percentuale dei farmaci presenti sul mercato; per questo ritengo che il loro approfondimento sia molto importante ed attuale. I farmaci biologici sono il risultato delle conoscenze raggiunte in campo biotecnologico e per questa ragione è più appropriato il termine "farmaci biotecnologici". Tali farmaci vengono ottenuti attraverso moderne e sofisticate tecnologie ricombinanti. La loro formulazione parte da proteine presenti nei organismi viventi che vengono modificate in laboratorio. Si possono modificare o riprogrammare anticorpi (ma non solo) in modo tale da permettergli di agire su un determinato bersaglio. I farmaci biologici disponibili sono utilizzati nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali, contro malattie autoimmuni come per esempio la psoriasi ed nel trattamento di alcuni tumori. L'utilizzo delle sostanze normalmente presenti nel nostro organismo come materiale di partenza per il trattamento delle patologie (insulina per la cura del diabete) ebbe inizio dal secolo scorso fino ad arrivare ai più recenti studi sui farmaci biotecnologici. I farmaci biologici principali sono: gli anticorpi monoclonali, i fattori di crescita, le

interleuchine, gli interferoni e i vaccini. Ognuno di questi prodotti presenta svariate applicazioni ed io ho considerato in particolare gli studi condotti sull'utilizzo di tali farmaci nell'trattamento delle malattie croniche intestinali e il rischio di infezioni e malignità legato al loro utilizzo. L'obiettivo che mi pongo con questa tesi è di approfondire la conoscenza dei farmaci biologici, il loro approccio innovativo nel trattamento delle MICI e in quali casi aumenta il rischio di infezioni e malignità.

Le MICI sono malattie croniche con caratteristiche cliniche tali che impongono una gestione multidisciplinare ed un percorso continuo di diagnosi e cura. La presa in carico complessiva del paziente affetto da MICI sin dal suo ingresso in ospedale, consente di gestire correttamente ogni fase della patologia, dalla diagnosi alla remissione, alle eventuali complicazioni ed riacutizzazioni che dovessero presentarsi.

Il ruolo di professionisti specializzati nel trattamento e nella gestione di pazienti con malattie croniche è di vitale importanza. Le nuove frontiere della medicina sentono l'esigenza di professionisti specializzati, nel nostro caso infermieri case manager che fanno parte del IBD Unit.

Materiali e metodi: La ricerca bibliografica fa riferimento ai farmaci biologici, ai loro effetti collaterali nei pazienti con Malattia Infiammatoria Cronica Intestinali (MICI), PDTA e ruolo del infermiere Case Manager. Gli articoli sono stati reperiti sulla banca dati PubMed, Google Scholar, motore di ricerca Google materiale in pdf, sito del Istituto Superiore della Sanità (ISS), sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

PICO: P= pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale

I = interventi, sottoposti a trattamenti con farmaci biologici

C= confronto, rispetto a nessun altro tipo di trattamento

O= outcome, hanno un aumento del rischio di infezioni e malignità?

Parole chiave: Malattia infiammatoria cronica intestinale, Farmaci Biologici rischio di infezioni e malignità, linee guida PDTA nelle malattie croniche intestinali, responsabilità infermieristiche, infermiere Case Manager.

Sono stati inclusi i dati pertinenti al nostro obiettivo, riferimenti a tre aree:

- Conoscenza sui farmaci biologici
- Rischio di infezioni e malignità nei pazienti affetti da MICI
- Responsabilità infermieristiche(PDTA, Infermiere Case Manager)

Conclusioni: Lo studio ha messo in evidenza il ruolo e l'importanza della terapia innovativa con i farmaci biologici nella gestione dei pazienti con MICI, la necessità di un PDTA ed un approccio multidisciplinare di diverse figure professionali comprese l'infermiere case manager, una figura di riferimento nei ultimi anni per i pazienti MICI nelle IBD-UNIT.

CAPITOLO 1

FARMACI BIOLOGICI

Sono considerati farmaci biologici tutti quei medicinali che contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico.^[1] Sono molecole proteiche complesse, prodotte in laboratorio al interno di sistemi viventi(come le cellule). La struttura molecolare dei farmaci biologici è molto più grande e complessa dei farmaci di sintesi chimica, ed rappresenta una diversa stabilità del prodotto finale e profilo delle impurezze. I processi di produzione spesso si caratterizzano dall'uso di sistemi viventi con la possibilità di variazioni strutturali rilevanti nel prodotto finale, che possono dar luogo a differenze importanti a livello immunogenico.^[1] Tale processo è legato alla caratteristica dei farmaci biologici sia per la variabilità intrinseca delle molecole che la complessità delle tecniche di produzione, che operano su sistemi viventi è non può prescindere da esso. Nel caso dei farmaci biologici il processo di produzione è talmente caratterizzante da poter affermare che “ il prodotto è il processo di produzione”.^[1]

Le categorie che fanno parte dei farmaci biologici sono: ormoni, enzimi, emoderivati, sieri, vaccini, immunoglobuline, allergeni, anticorpi monoclonali. Per comodità i farmaci biologici si possono dividere in due tipologie, sulla base del processo di produzione:^[2]

1. Farmaci biologici classici che vengono ottenuti utilizzando processi estrattivi da materiale di partenza biologica non necessariamente purificata. Tale materiale può essere costituito da colture di cellule procariote e eucariote non modificate, plasma, prodotti naturali (derivati da tessuti vegetali, animali o umani).
2. Farmaci biotecnologici sono una sottoinsieme dei farmaci biologici. Differenziano dal processo di produzione. Si ottengono mediante processi di estrazione e purificazione di substrati cellulari con tecnologie di

ingegneria genetica di DNA ricombinante (inserzione del gene di interesse o modifica tramite fusione cellulare, linee continue, monoclonali).

I primi che hanno generato gli anticorpi monoclonali sono Georges Kohler^[3] e César Milstein^[4](nel 1975), utilizzando la tecnologia degli ibridomi. Nel 1984 hanno vinto i Nobel per la Medicina sul sviluppo di anticorpi monoclonali. Da allora sono stati scoperti più di 70 anticorpi monoclonali, approvati dalla FDA.

1.1 Utilizzo dei farmaci biologici

Essendo che i farmaci biologici hanno un elevato costo di produzione ed gli effetti collaterali di tali farmaci nel utilizzo a lungo termine ancora oggi non sono ben definiti, fa sì che l'introduzione della terapia con farmaci biologici normalmente avviene in un secondo tempo nei pazienti che non rispondono alla terapia tradizionale. L'utilizzo di tali farmaci può essere fatto in combinazione con i FANS(antinfiammatori steroidei) e con i farmaci cortisonici; possono essere associati ad altri farmaci per potenziare l'effetto.^[5]

1.2 Meccanismo d'azione dei farmaci biologici

Il meccanismo d'azione dei farmaci biologici è legato all'inibizione delle citochine infiammatorie TNF- α e IL-1 che nei pazienti con patologie croniche sono prodotte in grosse quantità.^[5] Le citochine sono sostanze prodotte da alcune cellule del organismo, causando infiammazione e danno in diverse sedi del corpo. Nelle patologie infiammatorie esiste uno squilibrio tra le citochine ad attività anti-infiammatoria e quelle ad attività infiammatoria. I farmaci biologici sono stati messi appunto per bloccare la loro attività. Loro agiscono su un determinato bersaglio inibendo parzialmente il sistema immunitario.^[5]

1.3 Farmaci biologici attualmente in uso

I farmaci biologici attualmente in uso sono diversi, noi ne elenchiamo quelli i più importanti.^[5]

L'infliximab un anticorpo monoclonale chimerico (murino /umano) in grado di bloccare l'attività del TNF- α . Si somministra per via endovenosa in strutture ospedaliere sotto sorveglianza medica. Altri farmaci biologici si somministrano per via sottocutanea attraverso iniezioni nel sottocute. Fanno parte di questa categoria: l'Etanercept(Enbrel) un recettore del TNF- α ,viene somministrato con iniezioni sottocutanee due volte alla settimana; l'Adalimumab (Humira) è un anticorpo monoclonale anti TNF- α e viene somministrato ogni due settimane; Anakinra (Kineret)è un antagonista del recettore dell'interleuchina IL-1. La somministrazione del farmaco è giornaliera. Recentemente sono stati aggiunti nuove molecole, che agiscono sul infiammazione e modulano la risposta del sistema immunitario, con meccanismi diversi d'azione. Alcuni di questi farmaci sono: il Mabthera (Rituximab)un anticorpo anti-CD20 e viene somministrato per via infusione in un ciclo di due infusioni a distanza di 15 giorni l'una dal altra e va ripetuto dopo 6 mesi; l'Abatacept (Orencia) un modulatore selettivo della co-stimolazione dei linfociti T, viene somministrato per via endovenosa mensilmente; Il Golimumab è un nuove anticorpo monoclonale umanizzato di ultima generazione diretto contro il fattore di necrosi tumorale (TNF- α), e viene somministrato per via sottocutanea; Il Tocilizumab è un inibitore della IL-6, una importante citochina pro-infiammatoria.

1.4 Effetti collaterali dei farmaci biologici

Gli effetti collaterali dei farmaci biologici possono essere locali o sistemici. I più comuni effetti collaterali sono le reazioni nel sito d'iniezione: rossore, bruciore e prurito nella sede d'iniezioni.^[5] Alcuni farmaci principalmente quelli somministrati per via infusione (es.Infliximab) durante l'infusione possono determinare reazioni allergiche: prurito, evidenza di macchie e bolle sulla pelle, possibili alterazioni dei valori della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, affanno. E opportuno per prevenire la comparsa di queste reazioni utilizzare gli farmaci biologici in

associazione con altri farmaci. L'aumento del rischio d'infezioni di ogni tipo sono gli effetti collaterali più rilevanti. Il rischio della riattivazione di una tubercolosi latente durante la terapia con farmaci biologici è possibile come conseguenza del blocco dell'attività del TNF- α .^[5] È opportuno sottoporre tutti i pazienti prima di terapia con farmaci anti TNF- α ai test adatti ad evidenziare il contatto con il bacillo tubercolare (radiografia del torace e reazione di Mantoux). In caso di infezione attiva, presenza di febbre o somministrazione di antibiotici la terapia con farmaci biologici non va somministrata. In base al caso la somministrazione di tali farmaci va interrotta definitivamente o temporaneamente. In casi più rari si possono verificare complicanze neurologiche correlate all'uso di farmaci anti-TNF- α , soprattutto nei pazienti con malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla, per questo motivo la terapia con farmaci biologici è controindicata.^[5] L'attività dei farmaci biologici inibisce parzialmente il sistema immunitario, importantissimo nel combattere la possibilità che un tumore si sviluppa. L'uso di questi farmaci per lunghi periodi e ad alti dosi, teoricamente può aumentare la probabilità di frequenza dei tumori. In base ai dati attualmente disponibili tale effetto collaterale risulta molto raro. Nel caso di pazienti con insufficienza cardiaca grave la somministrazione di anti-TNF- α è controindicata perché può aggravare la malattia. In soggetti sani, dal punto di vista cardiologico, in terapia con farmaci biologici non si verifica insufficienza cardiaca.^[5] Per quanto riguarda pazienti in stato di gravidanza e allattamento l'uso di questi farmaci va evitato. È importante controllare periodicamente durante terapia con farmaci biologici la funzionalità epatica e l'emocromo, come solito fare con altri farmaci.^[5]

1.5 Farmaci Biologici nell' trattamento dei MICI

La Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale è una condizione clinica cronica caratterizzata dall'infiammazione distruttiva del intestino, comprese le sue due forme principali Colite ulcerosa e Malattia di Crohn. I farmaci biologici

rappresentano una classe di terapie che interviene sul sistema immunitario bloccando la cascata pro-infiammatoria che innesca l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T a livello intestinale ristabilendo un equilibrio tra messaggi pro e antinfiammatori. I 7 principali farmaci biologici che mostrano effetto nelle MICI sono anticorpi monoclonali. Nei pazienti con MC e CU si verifica un aumento delle citochine pro-infiammatorie come IL-1,IL-6,IL-8,IL-23, e TNF-ALFA. Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol e Golimumab sono anticorpi monoclonali anti TNF- α , Natalizumab e Vedolizumab sono integrine antagonisti, Ustekinumab interleuchina antagonisti.^[6]

I primi farmaci prescritti quando un paziente comincia terapia biologica sono gli inibitori del TNF. Sono i più accessibili e spesso i meno costosi, ed hanno una storia più lunga di evidenza clinica perché sono stati più a lungo a disposizione. Sono somministrati per via endovenosa e sottocutanea.

Infliximab

Anticorpo Principale: Infliximab^[7]

E' un anticorpo monoclonale chimerico murino/umana (di cui 25% è una sequenza di topo) IgG1 contro il TNF- α . Creato alla fine dei anni 80 si è dimostrato efficace nel ridurre l'infiammazione intestinale nel Malattia di Crohn. La FDA(Food and Drug Administration – Agenzia per gli alimenti e i medicinali) l'ha approvato nel 1998. E' il primo inibitore del TNF approvato, utilizzato nel trattamento dell'Artrite Reumatoide ,Spondilite Anchilosante e Malattia di Crohn.

Adalimumab

Articolo principale: Adalimumab^[7]

Adalimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 anti-TNF completamente umanizzato. Poiché adalimumab non contiene una sequenza peptidica di topo, si prevede che sia meno immunogenico e tollerabile di infliximab. E' il primo anticorpo monoclonale interamente umano che si lega specificamente al TNF- α e blocca la sua interazione con i recettori TNF endogeni per modulare

l'inflammation. Viene utilizzato nel trattamento dell'Artrite Reumatoide, Artrite Psoriatice, Malattia di Crohn e Colite Ulcerativa. Approvato dal FDA nel 2002, Adalimumab ha dimostrato efficacia in pazienti con la Malattia di Crohn come terapia alternativa per i pazienti che hanno perso la reattività o sviluppato intolleranza all'infliximab, comunque inferiore a esso.

Golimumab

Articolo principale: Golimumab ^[8]

Golimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 pienamente umano. Approvato dalla FDA nel 2009. Inizialmente viene usato per trattare l'Artrite reumatoide, successivamente Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante e la Colite Ulcerosa da moderata a gravemente attiva. La sua somministrazione sottocutanea mensile rappresenta un vantaggio nella compliance del paziente, rispettivamente al Infliximab (endovenoso) e Adalimumab (due dosi al mese). L'impossibilità di aumentare la dose o ridurre la frequenza delle somministrazioni e la debolezza della molecola che a volte spinge i medici a usare un altro anti-TNF. Dati preliminari riportano anche l'efficacia di Golimumab nella Malattia di Crohn con dosi più elevate rispetto alla Colite Ulcerosa con un profilo di sicurezza accettabile. Sono necessari ulteriori studi per confermare i risultati iniziali.

Certolizumab Pegol

Articolo principale: Certolizumab pegol^[9]

Certolizumab Pegol, commercializzato come Cimzia^R, è attualmente l'unico biologico anti-TNF ALFA PEGilato approvato per il trattamento dell'Artrite Reumatoide e del Morbo di Crohn. Il prodotto è un frammento legante l'antigene umanizzato (Fab') di un anticorpo monoclonale che è stato coniugato al polietilenglicole. Ha dimostrato un effetto rapido e duraturo sui segni e sintomi. Si differenzia dagli altri inibitori del TNF in quanto è PEGilato. La PEGilazione è utilizzata per migliorare la farmacocinetica e la biodisponibilità dei farmaci. La persistenza del farmaco nel tessuto infiammato è superiore per Certolizumab Pegol rispetto a Infliximab e

Adalimumab. Certolizumab Pegol è stato approvato per il trattamento del Morbo di Crohn nel 2007 in Svizzera e negli Stati Uniti nel 2008.

Gli antagonisti del recettore integrina differenziano dagli inibitori del TNF perché bloccano i recettori trans-membrana chiamate integrine invece di citochine come nel TNF. Le integrine mediano l'adesione, la segnalazione e la migrazione in diversi tipi cellulari. L'integrina antagonisti bloccano l'interazione e impediscono la migrazione delle cellule infiammatorie nei siti della malattia.

Natalizumab

Articolo principale: Natalizumab ^[10]

È un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4, inibisce l'integrina alfa 4 umana, di integrina Alfa4 Beta1 e l'integrina Alfa4 Beta7. Viene utilizzato come fattore immunologico nel trattamento della Sclerosi Multipla Ricadente-Remittente e della Malattia di Crohn. Ha ricevuto l'approvazione della FDA nel 2004 per il trattamento della malattia di Crohn come il primo antagonista del recettore integrina successivamente ritirato dal mercato dal suo produttore dopo essere collegato a diversi casi di Leucoencefalopatia Progressiva Multifocale(PML). Viene reintrodotta nell'ottobre 2009 dal FDA perché i suoi benefici erano superiori al rischio. Si somministra per infusione endovenosa ogni 28 giorni.

Vedolizumab

Articolo principale: Vedolizumab ^[10]

È un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 (simile a natalizumab) ed agisce specificamente sul Alfa4 Beta7 integrina, che si trova principalmente nelle cellule del tratto gastrointestinale, ma non le interazioni del Alfa4 Beta1.

È il primo farmaco biologico fatto specificamente per la malattia infiammatoria intestinale. L'attività selettiva intestinale di Vedolizumab è stata confermata da diversi esperimenti.

Antagonisti di interleuchina

Le interleuchine sono citochine che svolgono un ruolo importante nel sistema immunitario. IL-12 e IL23 aiutano nella attivazione e nella differenziazione delle cellule Natural Killer e T-CD4+linfociti, entrambi agiscono positivamente sull'infiammazione. Interleuchina antagonisti sono la classe più recente di farmaci biologici nel trattamento del IBD.

Ustekinumab

Articolo Principale: Ustekinumab^[11]

Ustekinumab è un anticorpo immunoglobulinico monoclonale completamente umano che prende di mira la subunità P40 condivisa dell'interleuchina IL-12 e IL-23. Approvato nel 2009 dal FDA inizialmente per il trattamento della Psoriasi a Placche e dell'Artrite Psoriasica, successivamente per il trattamento della Malattia di Crohn da moderatamente a gravemente attiva nei pazienti adulti che erano intolleranti o nei casi in cui la malattia non rispondeva al trattamento con immunomodulatori o corticosteroidi.

I Biosimilari

I biosimilari sono farmaci definiti dalla Food and Drug Administration (FDA) come “un prodotto biologico altamente simile e presenta differenze clinicamente significative da un prodotto di riferimento approvato dalla FDA esistente”.^[12] Attualmente gli unici due trattamenti biologici per IBD che hanno approvato i biosimilari sono Adalimumab e Infliximab.^[12]

Secondo l'Istituto Superiore della Sanità (ISS) un biosimilare è un farmaco simile ad un farmaco biologico di riferimento (originatore), già autorizzato nell'Unione Europea, di cui è scaduta la copertura brevettuale. Il termine “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni.^[2] Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono la stessa sostanza biologica, anche se possono essere differenze minori dovute al loro processo di produzione e struttura complessa. Quindi un biosimilare è il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti

mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.^[2]

Parliamo di farmaco generico quando il periodo di brevetto di un farmaco si conclude e con piccole molecole farmacologiche convenzionali è possibile creare un generico, che è la stessa come l'originale. Questo è possibile nei farmaci di sintesi che sono caratterizzati da piccole molecole farmacologiche, perché possono essere caratterizzati fino a un singolo atomo. La struttura dei farmaci biologici è molto più complessa e non può essere completamente caratterizzata con tecniche analitiche attuali. Pertanto non è possibile dimostrare che due biologici sono identici in ogni aspetto. Non ci sono versioni generiche dei farmaci biologici, invece ci sono i biosimilari.^[12]

CAPITOLO 2

RISCHIO D'IFEZIONI E MALIGNITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MICI IN TRATTAMENTO CON FARMCI BIOLOGICI

Nei ultimi decenni l'utilizzo dei farmaci biologici ha modificato in maniera radicale la gestione dei pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, principalmente rappresentate dalle due forme più diffuse: Morbo di Crohn e la Colite Ulcerosa. Comunque anche se la loro efficacia è stata comprovata, rimangono dubbi sul loro profilo di sicurezza a lungo termine e all'ottimizzazione del loro utilizzo, soprattutto nell'ottica di una individualizzazione della terapia.^[13]

L'uso di tali farmaci ha reso possibile introdurre un terzo "goal terapeutico", che rappresenta l'induzione e il mantenimento della guarigione mucosale e istologica.^[14] Attualmente in Italia esistono in commercio farmaci biologici per le MICI che comprendono: gli anticorpi monoclonali diretti anti TNF-alfa come infliximab, adalimumab, golimumab, ed il più recente vedolizumab, anticorpi monoclonali anti-integrina alfa4beta7 con azione selettiva contro il traffico linfocitario.^[15] Il profilo di sicurezza di questi farmaci risulta accettabile, ed i risultati osservati dei loro effetti collaterali sono rappresentati dalle reazioni di ipersensibilità, acute o ritardate, legate a fenomeni di immunogenicità. I Farmaci biologici agiscono sul sistema immunitario di conseguenza rendono l'organismo maggiormente suscettibile nei confronti dei agenti infettivi, principalmente opportunisti. In caso di terapia concomitante con agenti immunosoppressori tale rischio aumenta in modo esponenziale. Essendo l'immunosoppressione un fattore favorevole per i processi di tumorigenesi, l'uso della terapia biologica aumenta il rischio di sviluppare neoplasie.^[16]

2.1 Infezioni Severe

Per valutare il rischio di infezioni severe sull'uso di farmaci biologici nelle MICI sono fatti diversi studi.^[13] In una metanalisi che ha valutato 44 trials i risultati non hanno evidenziato un aumento significativo del rischio di sviluppare infezioni severe. Dall'analisi non è emersa correlazione ne con la patologia (morbo di crohn o colite ulcerosa) ne con il tipo di farmaco somministrato.^[17] In una recente metanalisi è stato confermato non solo l'efficacia ma anche la sicurezza del uso dell'Adalimumab nella Colite Ulcerosa.^[18] In uno studio di pazienti con Colite Ulcerosa (1064) trattati con Glomumab i tassi d'infezioni grave sono stati 1.8% e 0,5% rispettivamente nei gruppi placebo e golimumab.^[19]

Casistica di studi fatti su pazienti affetti con MICI in terapia con Infliximab sono diversi: in uno studio spagnolo condotto su 152 pazienti, con follow-up a 9 anni, si evidenziano solo 11 casi di infezioni virali e/o batteriche con necessita di ospedalizzazione dei pazienti.^[20] In un altro studio su 734 pazienti con MICI in terapia con Infliximab non sono immersi dati significativi relativi alle infezioni, prendendo in considerazione sia la terapia con farmaci biologici che non. La differenza maggiore è stato sul uso concomitante di farmaci steroidei.^[21]

Uno studio danese condotto su 1719 pazienti con colite ulcerosa, ha dimostrato una maggiore incidenza di infezioni severe in quei pazienti in terapia con adalimumab rispetto ad infliximab. Ulteriori dati arrivano da studi fatti in Australia e Nuova Zelanda su 5000 pazienti, dove è emerso una percentuale di infezioni severe pari a 2,2%, includendo anche due casi infezione primaria di Varicella Zoster. Lo studio ha evidenziato l'importanza della vaccinazione dei pazienti prima di iniziare la terapia biologica.^[22]

Un gruppo di ricercatori italiani, ha evidenziato dati importanti in uno studio condotto su pazienti con MICI in terapia con farmaci biologici, riguardo fattori predisponenti in relazione alle infezioni severe. L'unica variabile indipendentemente associata alle infezioni severe è l'età avanzata dei pazienti.^[23]

La maggior parte di questi dati provengono da trials clinici randomizzati controllati, svolti in un ambiente protetto e spesso di breve durata. Per avere dati completi si necessitano ulteriori studi condotti in situazioni diverse fuori da un ambiente protetto, tenendo conto che le condizioni d'utilizzo dei farmaci possono essere influenzati da più fattori, di conseguenza può cambiare il loro profilo di sicurezza.^[13] Anche se da diversi metanalisi è emerso un buon profilo di sicurezza dei farmaci biologici, comunque è necessario eseguire ulteriori studi a lungo termine per caratterizzare meglio il fenomeno.^[24]

2.2 Infezioni Opportunistiche

I dati finora disponibili relativi allo sviluppo di infezioni opportunistiche nei pazienti con MICI, anche se relativamente pochi, evidenziano come variabili principali l'età avanzata, la malnutrizione, le comorbilità associate, la nutrizione parenterale totale e l'intervento di chirurgia intestinale.^[25] L'esposizione ad agenti biologici aumenta significativamente il rischio di infezioni opportunistiche nei pazienti affetti da MICI.^[17] Sono coinvolti diversi microrganismi, e i più comunemente registrati sono: la riattivazione di herpesvirus, HBV, tubercolosi, affezioni del tratto respiratorio e infezioni fungine.^[26]

In corso di terapia con immunosoppressori è comune la riattivazione subclinica del Cytomegalovirus (CVM), anche se raramente porta a quadri clinici di infezione complicata tali da richiedere trattamento con farmaci antivirali per via parenterale con lo scopo di prevenire la comparsa di complicanze come meningoencefalite o polmonite.^[27]

Nei pazienti affetti da MICI in trattamento con anti-TNF alfa, soprattutto se in associazione con steroidi e tiopurine, può aumentare il rischio di sviluppare herpes zoster e polmoniti.^[28-29]

Nei pazienti in terapia con infliximab affetti da MICI anche se sieronegativi per HBV è fortemente raccomandato la vaccinazione prima di iniziare la terapia, per evitare la riattivazione virale. Tale rischio rimane alto anche nella riattivazione

della tubercolosi nei pazienti in terapia con farmaci biologici, da intendersi come una riattivazione del microrganismo presente nell'individuo in forma latente.^[13]

Prima del inizio della terapia biologica è importante effettuare un attento screening che deve comprendere: anamnesi, radiografia del torace, test Mantoux o IGRA test, accompagnato sempre nei casi di tubercolosi latente di profilassi con isoniazide sotto stretto monitoraggio clinico, essendo un farmaco potenzialmente epatotossico.^[13]

2.3 Neoplasie

I dati relativi al rischio di neoplasie sono spesso contrastanti, e uno dei fattori caratterizzanti comprende le diverse condizioni con cui sono condotti i studi. La presenza di bias di selezione e di rilevazione è un frequente fattore limitante nei trials clinici, di conseguenza porta a una sovrastima del rischio di cancro.^[13] Gli studi che rappresentano popolazioni su cortei di pazienti non selezionati, sono più affidabili del reale rischio di cancro nei pazienti con MICI. Una meta-analisi che comprende 23 studi, per un totale di 9455 pazienti, il rischio di neoplasie nei pazienti con MICI in trattamento con anti-TNF alfa non ha avuto un incremento significativo.^[17] In uno studio di coorte danese condotto su 56.146 pazienti con MICI in terapia con anti-TNF alfa non è stato associato ad un rischio di neoplasie ematologiche.^[30] Dati provenienti da studi fatti su popolazioni pediatriche in terapia con infliximab non si associano allo sviluppo di neoplasie.^[31] Dai studi che riguardano le neoplasie della pelle non si può supporre che i farmaci biologici espongono ad un maggior rischio.^[32]

CAPITOLO 3

RESPONSABILITÀ INFERMIERISTICHE

3.1 L'assistenza infermieristica nelle MICI

L'infermiere è responsabile dell'assistenza infermieristica (preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa – di natura tecnica, relazionale ed educativa) con le funzioni di prevenzioni delle malattie, assistenza dei malati ed educazione sanitaria attraverso l'identificazione dei bisogni di assistenza infermieristica e la partecipazione all'identificazione dei bisogni di salute della persona, pianificazione degli interventi assistenziali, e la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostiche-terapeutiche, sia individualmente che in collaborazione con altre figure professionali.^[33] In base a questo profilo si possono identificare le seguenti attività assistenziali:

1. La partecipazione all'identificazione dei bisogni di salute comprende l'affidamento al personale infermieristico la funzione di filtro/triage/selezione dei pazienti che necessitano di visita specialistica gastroenterologica, sia nel primo accesso che nei follow-up in caso di recidiva della malattia. Tale funzione in Italia è prevista sia dal codice deontologico dell'infermiere^[34] che dalle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria^[35].
2. Identificazione dei bisogni di assistenza infermieristica è il punto di partenza del processo diagnostico infermieristico (di nursing) che include sia l'infermiere che il paziente, ed insieme valutano i bisogni relativi ai diversi ambiti di salute che lo riguardano come persona (approccio olistico) ma anche in relazione al percorso di diagnosi e cura. Si cercherà di dare risposta a domande come: di quale assistenza ha bisogno questa persona? Un esempio può essere il bisogno di informazioni sulla patologia, sui trattamenti medici,

esami diagnostici nei pazienti in qui viene diagnosticata per la prima volta una diagnosi di MICI.

3. La pianificazione e la gestione degli interventi assistenziali comprende la progettazione dell'assistenza stessa: ad ogni bisogno di assistenza corrispondono degli obiettivi, ad ogni obiettivo corrispondono degli interventi necessari per il loro raggiungimento, e la valutazione degli outcome per mezzo di strumenti di misurazione da applicare con un'idonea tempistica.^[39] Nell'esempio che precede nel altro paragrafo, la pianificazione e gestione potrebbe definirsi nella formulazione di un percorso informativo/formativo di educazione sanitaria mediante una serie di incontri infermiere-paziente, nella consegna del materiale predisposto dall'equipe, nel coinvolgimento di associazioni di pazienti, nella valutazione dell'efficacia di tali interventi mediante somministrazione di test di apprendimento durante e alla fine del percorso.
4. La corretta applicazione delle prescrizioni diagnostiche-terapeutiche, sia individualmente che in collaborazione con altre figure professionali, si può descrivere per esempio: nell'accompagnamento del paziente durante il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale definito dall'equipe multidisciplinare, come nel caso del case-management;^[39] l'infermiere prende in affidamento sia per una funzione di organizzazione che per una di supporto, il paziente è il suo PDTA personalizzato con la responsabilità di garantire la sua gestione/applicazione (come la pressa in carico e la gestione dei pazienti in terapia immunosoppressiva o in terapia biologica). La pressa in carico da parte del infermiere di queste responsabilità dipende da alcuni fattori: le risorse da parte della struttura assistenziale (unità operativa, servizio, ambulatorio) ovvero dal numero di unità di personale infermieristico rispetto ai carichi di lavoro assistenziale; dall'esperienza e dalla formazione/aggiornamento del personale stesso nel campo delle MICI. La formazione per alcune attività più specialistiche come nel caso di triage e

case-management dovrebbe prevedere una preparazione post base per mezzo di percorsi informativi (master di primo livello), formazione sul campo, protocolli e linee guida che descrivano tali attività.^[39]

3.2 L'assistenza infermieristica avanzata, infermiere Case Manager

L'assistenza infermieristica avanzata o specialistica da parte dei infermieri viene acquisita mediante formazione post-base, che comprende conoscenze cliniche avanzate. Tale informazione post-base è stata individuata nella laurea magistrale in scienze infermieristiche ed ostetriche.^[36] I laureati magistrali hanno ulteriormente approfondito gli studi della disciplina e della ricerca specifica.^[37] Le loro competenze sono avanzate in campo educativo, preventivo, assistenziale, riabilitativo, palliativo e complementare. I ruoli infermieristici avanzati nel ambito delle MICI, che sono stati individuati a livello europeo sono molteplici: gestione di help-line telefoniche e di servizio a rapido accesso/triage, case management e dimissioni protette, gestione della terapia, ambulatori di transizione (Pediatria-Gastroenterologia per adulti), educazione sanitaria e counselling.

In base alle raccomandazioni della N-ECCO^[38] “Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn’s disease or ulcerative colitis”, l’infermiere specialista clinico che si occupa di MICI è un esperto clinico, autonomo, responsabile per la valutazione dei pazienti affetti della malattia di Crohn o Colite Ulcerosa, e per la pianificazione, l’erogazione e la valutazione dell’assistenza, e fornisce informazioni pratiche, educazione sanitaria e sostegno emotivo per i pazienti. Si limita ad esercitare la sua professione in base alle sue competenze professionali e di responsabilità, con il supporto di protocolli e linee guida. L’assistenza infermieristica avanzata nelle MICI include la formazione, la ricerca, lo sviluppo di servizi e la leadership. Lavora come parte dell’equipe multidisciplinare, fornendo un’assistenza efficiente, olistica e accessibile.

L’advance IBD Nurse è una figura professionale specializzata. Tale figura nasce al inizio negli anni 90 nel Regno Unito, in risposta alle nuove esigenze assistenziali a

causa del aumento dell'incidenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali. La N-ECCO^[38] (European Crohn's and Colitis Organisation of Nursing), è un'associazione inglese no-profit che descrive bene il ruolo: è un esperto clinico autonomo, in grado di fornire un supporto educativo, emotivo, informazioni pratiche ed è responsabile dell'accertamento e della preparazione di un piano assistenziale basato sull'evidenza scientifica. Fa parte del suo ruolo anche la ricerca continua, conosce approfonditamente gli aspetti delle MICI, la loro fisiopatologia con lo scopo di coordinare e organizzare le attività di sostegno e controllo della patologia. Facilita l'accesso alle cure specifiche, e un'ottima figura di sostegno nella fase della remissione della malattia. L'integrazione di questa figura professionale nel *équipe* multidisciplinare, oltre ad essere una figura centrale per il paziente, ha effetti positivi sui tempi di inizio della terapia in caso di riacutizzazione del problema, migliorando il processo di cura.

CAPITOLO 4

IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) NELLE MICI

Le MICI rappresentano delle vere e proprie “malattie sociali”, ed hanno un grande impatto sia individuale nei confronti del paziente che economico con costi rilevanti.^[39] Il ritardo diagnostico comporta non soltanto la persistenza dei disturbi invalidanti, ma può progredire verso forme più gravi ed estese, influenzando la qualità della vita del paziente sul aspetto sociale, personale e lavorativo. È importante utilizzare tutti gli strumenti di “Governance” in modo di poter rispondere a tutte le criticità legate ai pazienti, garantendo una qualità ed uniformità di cure su tutto il territorio nazionale.^[39] Quando si parla di patologie croniche lo strumento con maggior efficienza a rispondere a queste esigenze è rappresentato dal Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA).^[39] Il PDTA non è altro che un piano interdisciplinare creato con lo scopo di rispondere alle esigenze di salute del cittadino, promuovendo la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione fra gli operatori. Si basa su prove scientifiche evidenti (EBM), utilizzando le risorse disponibili. Il PDTA riduce le problematiche connesse al passaggio del paziente nei diversi setting assistenziali, dal ospedale ai servizi territoriali ed alla medicina di base. Offre garanzie di semplificazione ad un iter diagnostico-terapeutico già organizzato, evitando perdita di tempo e inutili contatti con altri servizi non pertinenti, evitando spese inutili al Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il PDTA rappresenta uno strumento di “Clinical Governance”, definisce gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento; garantisce chiarezza nelle informazioni fornite ai pazienti e nei compiti assegnati agli operatori; in modo da

migliorare la qualità, la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate; aiuta a ridurre i rischi e le complicanze; facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto multidisciplinare. Attraverso la misura delle attività definite nel PDTA e degli esiti di cura, è possibile valutare la congruità del PDTA rispetto agli obiettivi e validare o aggiornare il documento stesso offrendo agli operatori delle linee guida attendibili per la gestione del paziente.

Il PDTA è uno strumento importante che consente attraverso una collaborazione multidisciplinare e multi professionale di:

- Condividere le informazioni tra professionisti e comprendere le differenze dei ruoli delle figure coinvolte;
- Identificare le figure partecipati ed i rispettivi ruoli al interno del percorso di cura;
- Definire le attività da svolgere e gli indicatori di monitoraggio;
- Ridurre i tempi di attesa delle procedure e le liste di attesa.

I termini “diagnostico”, “terapeutico”, e “assistenziale” consentono la presa in carico totale del paziente – dalla prevenzione alla riabilitazione. La realizzazione del PDTA consente di definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di:

- Garantire un diagnosi precoce;
- Effettuare una valutazione multidimensionale del bisogno di salute;
- Integrare gli interventi;
- Garantire l'appropriatezza delle prestazioni;
- Migliorare la qualità del assistenza;
- Garantire la presa in carico del paziente senza frammentazione del percorso;
- Gestire la patologia correttamente riducendo le complicazioni;
- Garantire equità di accesso ai trattamento sul territorio nazionale;
- Garantire una maggiore sostenibilità al Sistema Sanitario Nazionale;

4.1 La Diagnosi

La diagnosi di Colite Ulcerosa o di Malattia di Crohn si basa su identificazione di dati clinici, endoscopici e radiologici. Il precoce invio dallo specialista ed un immediato accesso alla terapia farmacologica, rappresenta un importante aspetto per quanto riguarda la gestione della malattia.^[39] L'invio alla visita specialistica come inizio del iter diagnostico, è un momento delicato ed rivela la necessita del PDTA. La sensibilizzazione del medico curante alle caratteristiche delle MICI e della loro modalità di diagnosi eviterebbe lunghi ritardi diagnostici che i pazienti con MICI affrontano.

4.1.1 La gestione del sospetto clinico di MICI nelle cure Primarie

In ambito della medicina di base il numero di pazienti con Mici che ogni Medico di Medicina Generale (MMG) segue è relativamente basso. Comunque rappresentano un carico non indifferente per i MMG essendo patologie croniche recidivanti che colpiscono particolarmente soggetti socialmente attivi, ed sono associati a comorbilità e complicanze. Nell'ambito di una gestione multidisciplinare delle MICI, l'attività del medicina generale è strategica ai fini di una diagnosi precoce, gestione integrata delle terapie, dei follow-up della terapia cronica, nella prevenzione e nel supporto socio-assistenziale.

Malattia di Crohn

È una patologia caratterizzata da una infiammazione cronica transmurale dell'intestino,^[40] e può interessare qualunque segmento gastrointestinale. I sintomi più comuni all'esordio sono dolore addominale, diarrea cronica (di durata superiore a 6 mesi), perdita di peso, malessere generale, anemia, anoressia, febbre. Nei bambini si può avere crescita ritardata, anemia e disturbi simili a quelli dell'intestino irritabile (IBS). Meno frequenti sono sangue, muco nelle feci e le manifestazioni extraintestinali (principalmente muscolo-scheletriche,

dermatologiche, oculari). Le fistole perianali possono essere la prima manifestazione del MC e sono presenti nel 10% dei pazienti.

L'anamnesi comprende la valutazione di: insorgenza dei sintomi e presenza di sintomi notturni; recenti viaggi; uso di farmaci in particolare antibiotici e FANS; fattori di rischio; pregressa appendicectomia; fummo di sigaretta; familiarità per MICI; gastroenterite recente.

L'esame fisico comprende: ricerca di manifestazioni extraintestinali a carico di cute, bocca, occhi, articolazioni; pressione arteriosa, polso, temperatura, peso ed indice di massa corporea (BMI); esame obiettivo dell'addome- distensione, tensione, dolorabilità, presenza di masse; ispezione perianale, esplorazione rettale.

I test di laboratorio di primo livello comprendono: emocromo completo, velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), azotemia, creatinemia, transaminasi, sideremia, ferritinemia, calprotectina fecale. Viene raccomandato la coprocultura per escludere una diarrea infettiva delle feci.

I pazienti con sintomi suggestivi di MICI, specie se giovani e con fattori di rischio e alterazioni obiettivi e di laboratorio correlate a questa malattia devono essere inviati alla visita gastroenterologica o internistica entro 7-10 giorni. Le manifestazioni cliniche acute come sub-occlusione, occlusione, perforazione o addome acuto richiedono accesso diretto ai reparti di emergenza.

La Colite Ulcerosa

È una malattia infiammatoria cronica che causa una infiammazione continua della mucosa colica a partire dal retto con estensione variabile nel colon.^[41]

Sintomi tipici della CU sono: diarrea e rettorragia, urgenza nella defecazione, tenesmo rettale, defecazione notturna, dolore addominale crampiforme. Nelle forme più gravi si presenta con malessere generale, febbre, anemia. Le manifestazioni extraintestinali sono presenti nel 10% dei soggetti (prevalentemente articolari, eritema nodoso, oculari, dermatologici).

Fattori di rischio - uso di FANS non selettivi; familiarità per MICI; recente sospensione di fummo in forti fumatori.

L'anamnesi comprende: analisi dettagliata dei sintomi, recenti viaggi a rischio, contatto con soggetti con infezioni intestinali, uso di farmaci (antibiotici, FANS), fumo, storia familiare di MICI, tumori del retto colon, pregressa appendicectomia.

L'esame fisico comprende: pressione arteriosa, polso, temperatura corporea, peso e BMI, esame del addome, ispezione perianale, esplorazione rettale, ispezione orale, ricerca di patologie a carico di occhi, cute, articolazioni.

Test di laboratorio di primo livello comprendono: emocromo completo, VES, azotemia, creatinina, elettroliti, transaminasi, sideremia, ferritinemia, PCR, calprotectina fecale, coprocultura per escludere una diarrea infettiva.

I pazienti con esordio grave della malattia (più di 6 evacuazioni /die con sangue) e un sintomo sistemico alterato (FC>90bpm, TC>37.8, Hb>10, VES>30, PCR>30) devono essere ricoverati immediatamente.

I pazienti con sintomi lievi vanno inviati a visita specialistica entro 7-10 giorni.

4.1.2 Visita gastroenterologica o internistica

Anamnesi nella visita gastroenterologica di primo livello deve essere ben approfondita e deve evidenziare: familiarità con malattie gastroenteriche (soprattutto MICI, neoplasie, celiachia) e altre malattie autoimmuni; età al menarca/menopausa, regolarità del ciclo mestruale, gravidanze, aborti, fumo, alcol, eventuali intolleranze; comorbilità recenti e pregresse; attuale o pregressa malattia perianale (fistole ragadi, ascessi); terapie in corso (in particolare antibiotici o FANS); recenti viaggi al estero, momento di esordio della sintomatologia; presenza di febbre; calo ponderale; caratteristiche del dolore: sede, intensità, durata, risoluzione con farmaci o senza, dolore notturno, correlazione con l'evacuazione o i pasti, associazione a nausea/vomito/febbre; caratteristiche della diarrea: numero di evacuazioni, se presenti notturni, consistenza delle feci, presenza di melena, evacuazioni di solo sangue, evacuazione dolorosa, presenza di tenesmo; rilevazioni di manifestazioni extraintestinali (cute, dolori articolari, problemi orali e oculari).

Esame obiettivo valutazione delle condizioni generali del paziente (magrezza, pallore, bassa statura); pressione arteriosa e frequenza cardiaca; peso corporeo e calcolo del BMI; esame completo dell'addome con evidenza di eventuali dolorabilità; ispezione perianale e esplorazione rettale; valutazione dei sintomi (oculari, articolari, dermatologici, ecc..) a quanto riferito dal paziente per le manifestazioni extraintestinali.

4.1.3 Diagnostica di laboratorio E' importante identificare gli esami per la diagnosi e per i follow-up del paziente. Rappresenta una documentazione importante per documentare la presenza di uno stato infiammatorio, malnutrizione, danno a carico di altri organi, effetti collaterali dei farmaci. Alcuni esami sono fondamentali per la diagnosi e il monitoraggio della malattia.

4.1.4 Diagnostica strumentale Le procedure endoscopiche tradizionali (endoscopia) sono fondamentali nella diagnosi e nella gestione delle MICI.^[42] Ulteriori esami di diagnostica strumentale sono: ileocolonscopia; enteroscopia; enteroscopia mediante Video-capsula (VCE).

4.1.5 Diagnostica istopatologica delle MICI ottenuta da campioni prelevati durante l'esame endoscopico è importante per: per confermare la presenza o diagnosi di infiammazione acuta cronica; identificare fasi iniziali verso la displasia ed eventuale trasformazione neoplastica. Di solito si eseguono due biopsie per ogni segmento del colon ed ileo più eventuali biopsie su lesioni dubbie.^[43]

In caso di diagnosi iniziale dubbia o conferma diagnostica, si deve ripetere un secondo campionamento dopo un adeguato intervallo temporale ed eventualmente richiesto il parere di un altro anatomopatologo esperto di MICI.

4.1.6 Diagnostica per immagini

L'ecografia delle anse intestinali ha una buona sensibilità per individuare le lesioni della Malattia di Crohn, per questo motivo è utilizzata come screening nel evidenziare le complicanze (stenosi, ascessi, fistole).^[44] Questa metodica non è invasiva, a basso costo e facilmente reperibile, ma è operatore-dipendente.

Altri esami di diagnostica per immagini sono: l'esame radiografico diretto (soprattutto in quadri acuti o complicazioni); **l'Entero TC** o **l'Entero RM** (nei casi di evidenziazione della malattia nel intestino tenue o nella diagnosi di complicanze.

La Entero RM rispetto al Entero TC non espone il paziente a radiazioni ionizzanti; L'Entero TC viene usato nei casi di urgenza-emergenza.

4.2 Consulenza nutrizionale

Le MICI sono spesso associate da malnutrizione, in parte correlata all'anoressia, come conseguenza dell'associazione cibo-sintomi (dolore, diarrea) ma anche al malassorbimento nel Morbo di Crohn. Nella fase attiva della malattia si riscontra un aumento del dispendio energetico dell'organismo. Per la relazione che si crea tra MICI e stato nutrizionale è importante:

- prevenire e correggere i deficit nutrizionali;
- adottare la nutrizione enterale/domiciliare nei pazienti post intervento chirurgico con intestino corto, per supportare lo stato nutrizionale non compensato.

Monitoraggio continuo dello stato nutrizionale, sia a livello ambulatoriale che in regime di ricovero, cominciando dall'altezza e il peso corporeo. Le linee guida^[45] consigliano di controllare lo stato nutrizionale mediante la misurazione del BMI (Body Mass Index- Indice di massa corporea). Come la rilevazione del BMI può non risultare sufficiente, è importante anche la rivelazione della Perdita Ponderale (PP). In casi estremi si può ricorrere al intervento specialistico presso il Centro di Nutrizione Clinica, soprattutto nei casi in cui la perdita ponderale è superiore al 10%, quindi lo stato di malnutrizione è considerato medio o grave.

4.3 Consulenza oculistica

Nei casi di iperemia/dolore/o calo dell'acuità visiva è consigliabile la visita specialistica oculistica. Le manifestazioni più frequenti sono: l'episclerite; sclerite; uveite; principalmente con sintomi come- dolore, bruciore, irritazione, sfumatura rosacea della sclera, calo dell'acuità visiva.

4.4 Consulenza reumatologica

La presenza di manifestazioni extra-intestinali di interesse reumatologico è importante coinvolgere lo specialista reumatologo. La valutazione reumatologica è indispensabile in presenza di:

1. lombalgia infiammatoria in soggetti <40 anni (non in corso di MICI); i sintomi hanno avuto un esordio insidioso; la sintomatologia dolorosa ha una durata superiore di 6-8 settimane (non in corso di MICI); se il paziente lamenta rigidità mattutina; se il dolore recede con i FANS; se il dolore migliora con il movimento; se il dolore è prevalentemente notturno/mattutino.
2. Presenza di sintomatologia imputabile a sacroileite: dolore monolaterale, bilaterale o basculante; dolore alla natica esteso posteriormente fino al cavo popliteo; dolore frequentemente accompagnato da lombalgia infiammatoria.
3. Sintomatologia imputabile ad artrite periferica rappresentata da: segni di un processo infiammatorio articolare (tumor, rubor, calor, functio lesa); dolore notturno e al risveglio; rigidità mattutina di durata superiore di 30 min.
4. Sintomatologia correlata ad entesite (processo infiammatorio delle entesi, le inserzioni ossee del tendine) in particolare tallonite e calcaneite.
5. Quando ci siano segni radiologici correlabili a sacroileite o spondilite.

Oltre alle malattie autoimmuni reumatologiche vanno rilevati anche altre malattie autoimmuni che spesso si riscontrano in corso di MICI come: Anemia Emolitica, Pancreatite, Polimiosite, Tiroidite, Vitiligine, Sindrome di Sjogren.....

4.5 Consulenza dermatologica

Le manifestazioni dermatologiche più frequenti in corso di MICI son rappresentate dall'eritema nodoso (comparsa improvvisa di uno o più noduli infiammatori dolorosi generalmente sulla parte anteriore delle gambe, a variazioni cromatiche) e dal pioderma gangrenoso (interessa gli arti inferiori, esordisce con una nodosa profonda infiammatoria o come vescicole- pustole circondato da una forte eritema, con evoluzione ulcerativa e dolorosa).

Altre manifestazioni dermatologiche in corso di micis sono: la psoriasi, eritema polimorfo o altre manifestazioni granulomatose.

4.6 Consulenza psicologica

La consulenza psicologica rappresenta una tappa importante del percorso e può avvenire già nelle fasi iniziali della diagnosi e del trattamento su consiglio dei medici o su richiesta dei pazienti, e può trasformarsi in una terapia vera e propria. Il paziente può essere indirizzato verso l'assunzione di farmaci come antidepressivi. La valutazione psicologica nei pazienti MICI deve essere suggerita dopo richiesta del paziente o se dal colloquio con il paziente si si nota un forte disagio. Questa valutazione si deve concentrare sulla vulnerabilità del paziente allo stress e sulle risorse psicologiche del paziente a fare fronte (coping). La somministrazione di questionari psicometrici e due colloqui psicologici di solito sono sufficienti a valutare il livello di personalità e la capacità di coping del paziente. L'indicazione alla terapia farmacologica o psicoterapia può emergere anche al momento della diagnosi. Durante il decorso della malattia, una valutazione di eventuali sintomi di disagio psicologico e la conseguente richiesta della terapia possono avvenire dal paziente stesso, dal medico curante o dal medico specialista gastroenterologo-internista. In base alla gravità dei sintomi, l'approccio terapeutico può essere farmacologico, psicoterapeutico, o integrato. Nel caso di disturbi di tipo ansioso o depressivo, la terapia farmacologica può essere imposta dal medico curante del

paziente. Viene consigliato anche la psicoterapia accanto alla terapia farmacologica. La scelta del terapeuta e del tipo di psicoterapia deve essere fatto insieme al paziente.

4.7 La Malattia di Crohn approccio terapeutico

- **La terapia farmacologica**

Prima di impostare la terapia farmacologica si raccomanda la sospensione del fumo. La valutazione della terapia farmacologica si fa in base al grado di localizzazione ed estensione della malattia ed anche della presenza di manifestazioni extraintestinali.^[46] In caso di malattia localizzata ileo-cecale di grado lieve la terapia con mesalazina a dosaggio non inferiore a 4gr da buoni risultati; nei casi non responsivi vanno trattati con budesonide. Nei casi in cui la terapia viene usata con lo scopo di ridurre la remissione, sempre in pazienti con grado lieve di malattia, l'importante è l'uso di antibiotici come rifaximina, metronidazolo e ciprofloxacina. Nelle forme lieve-moderate e moderate, la terapia di scelta è budesonide e gli steroidi sistemici. Nella localizzazione colica, la terapia nelle forme lievi o in presenza di manifestazioni extraintestinali può essere fatta con salazopirina; gli antibiotici come metronidazolo e ciprofloxacina sono da considerare nei casi di complicanze settiche; la nutrizione enterale è da prendere in considerazione come terapia primaria nelle forme pediatriche, mentre nell'adulto viene considerata terapia di supporto nutrizionale nei pazienti con malassorbimento. Nelle forme severe della malattia estesa digiuno-ileale e la localizzazione esofagea-gastroduodenale, la terapia contro la remissione clinica della fase acuta comprende l'uso di steroidi sistemici, mentre come terapia di mantenimento vengono usati gli immunosoppressori (tiopurine e methotrexate).

La terapia con farmaci biologici anti-TNF

Nei pazienti con MICI il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) è uno dei elementi chiave della risposta infiammatoria. L'uso dei anti-TNF nel trattamento di queste malattie ha un ruolo importante. Generalmente tale terapia viene indicata nei casi in cui la malattia in trattamento con immunosoppressori o con steroidi sistemici rimane attiva (steroido resistenza); oppure si riattiva dopo la loro sospensione o riduzione del dosaggio (steroido dipendenza). Un uso precoce della terapia con anti-TNF può essere usata nei casi di una malattia con andamento aggressivo (garantisce risultati a breve e medio termine ma non sono conosciuti i benefici a lungo termine). Da evitare la combinazione di tiopurine e anti-TNF nei giovani per uso prolungato perché aumenta il rischio di linfoma T epato-splenica.

La profilassi della recidiva post chirurgica dopo Chirurgia Resettiva dell'intestino tenue, prevede la sospensione del fumo nei fumatori; inizio precoce della profilassi (dopo 2 settimane dal intervento) con mesalazina a dosaggio $>2\text{gr}$ e gli antibiotici imidazolici (metronidazolo, ma l'uso clinico degli antibiotici è limitato alla comparsa di effetti collaterali nel trattamento a lungo termine. Le tiopurine vengono usati nei pazienti ad alto rischio di recidiva, mentre gli anti-TNF nei casi con storia di malattia aggressiva e multipli interventi chirurgici e/o intestino corto.

Trattamento fistole perianali si basa sulla combinazione di terapia chirurgica e terapia medica. Il trattamento medico è importante nei casi in cui le fistole perianali non possono essere curate solo con terapia chirurgica. Nella malattia perianale complessa si raccomanda l'utilizzo dei farmaci anti-TNF come terapia di prima scelta, anticipato da una bonifica chirurgica della sepsi.

Terapia di mantenimento nel trattamento della remissione della malattia i farmaci che hanno dato beneficio sono le tiopurine, il metotrexato, gli anti-TNF. Il

metotrexato è usato come terapia di seconda linea nei pazienti intolleranti ai altri due trattamenti. In casi più rari non viene usata nessuna terapia di mantenimento.

- **La terapia chirurgica**

La probabilità del trattamento chirurgico nella malattia di Crohn aumenta con il tempo, passando dal 20% nel primo anno al 70% nei anni successivi.^[46] La terapia biologica sembra che ritardi ma non riduce il ricorso al intervento chirurgico.^[47] La terapia chirurgica è stata posta al termine dell'algoritmo terapeutico (strategia "step-up"), nei casi delle complicanze occlusive o settiche, o come ultima chance dopo una terapia medica inefficace, in presenza di displasia severa e cancro, o per il ritardo di crescita in età pediatrica. La terapia chirurgica offre un periodo di remissione clinica maggiore rispetto a quella medica, pertanto va preso in considerazione anche precocemente dopo una attenta valutazione multidisciplinare. In generale, l'intervento chirurgico tende al risparmio dell'intestino, con resezioni limitate al tratto stenotico e/o stritturoplastiche in caso di stenosi multiple.

4.8 La Colite Ulcerosa approccio terapeutico

- **La terapia farmacologica**

La Colite Ulcerosa viene classificata in relazione all'estensione ed il grado di attività: lieve-moderata-grave, per definire la terapia farmacologica più opportuna.^[48] Il principale obiettivo della terapia nei pazienti affetti da Colite Ulcerosa è quello di indurre e mantenere la remissione libera da steroidi; la guarigione delle lesioni a carico delle mucose del colon con un ridotto tasso di recidiva; un ridotto rischio chirurgico e un ridotto rischio di cancro colon-retale.

Proctite: mesalazina topica, mesalazina topica ed orale, corticosteroidi, immunosoppressori in relazione al grado di attività.

Colite sinistra: mesalazina orale e topica, corticosteroidi (beclometasone dipropionato), corticosteroidi sistemici, in relazione al grado di attività.

Colite estesa: mesalazina orale e topica, corticosteroidia bassa biodisponibilità e sistemici, immunosoppressori in relazione al grado di attività.

Nei casi di Colite Ulcerosa grave di qualsiasi estensione, una condizione patologica potenzialmente a rischi di mortalità, deve essere ospedalizzata per poter effettuare un regime terapeutico intensivo.

Terapia di mantenimento viene decisa in base all'estensione, al decorso, al fallimento o intolleranza di precedenti terapie, alla gravità della precedente recidiva ed al trattamento utilizzato per indurre la remissione nella precedente recidiva: mesalazina, tiopurine, anti-TNF alfa.

- **La terapia chirurgica**

La terapia chirurgica nei pazienti affetti da Colite Ulcerosa viene effettuata in elezione o in urgenza. L'intervento gold standard oggi è la Proctocolectomia Restaurativa. Le manifestazioni acute quali il megacolon tossico, l'emorragia non controllabile e la perforazione sono urgenze che necessitano di un intervento chirurgico resettivo.^[48] In urgenza e nei casi a più elevato rischio l'intervento di scelta è la colectomia totale addominale con ileostomia, lasciando in situ un moncone rettale o retto-colico. La ricostruzione può essere posticipata in un secondo tempo in elezione, dopo una adeguata preparazione del paziente, eseguendo la proctectomia del moncone residuo e ricostruendo una ileoanostomosi con una ileostomia di protezione. La funzione di rezervoir del retto viene svolta tramite il confezionamento di un "pouch ileale", una tasca realizzata ripiegando ed anastomizzando l'ileo terminale. Da tenere in considerazione le complicanze settiche pelviche nel postoperatorio della pouch. In alcune situazioni particolari in cui la procedura di sphincter saving è controindicata da un punto di vista oncologico, persone anziane con risultati modesti, coloro con deficit neurologico sfinteriali, l'intervento di scelta è la proctocolectomia con ileostomia definitiva.

4.9 La sorveglianza del cancro coloretale nelle MICI

Nei pazienti affetti di Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn del colon, con una storia lunga della malattia, la probabilità di rischio di cancro del colon retto (CCR) è più elevata rispetto al resto della popolazione.^[49] Ulteriori fattori di rischio sono l'estensione della infiammazione nel colon, storia familiare di CCR, e la presenza di colangite sclerosante. Possibili co-fattori sono l'insorgenza in giovane età, presenza di pseudopolipi, la persistente infiammazione cronica istologica o endoscopica e la terapia medica incostante. Il principale metodo di sorveglianza del CCR è la valutazione endoscopica ed istologica. Le attuali linee guida^[49] prevedono:

- Colonscopia di screening con biopsia dopo 8 anni dall'inizio dei sintomi;
- Sorveglianza come il resto della popolazione per pazienti con proctite Ulcerosa o interessamento di un solo segmento di colon con Malattia di Crohn;
- Colonscopia ogni anno per pazienti a rischio;
- Colonscopia ogni 2-3 anni per pazienti a rischio medio;
- Colonscopia ogni 5 anni per gli altri pazienti;
- Colonscopia con endoscopi ad alta risoluzione e cromoendoscopia, e biopsia mirata su ogni lesione piatta o rilevata sospetta. In mancanza di questi dispositivi si può eseguire endoscopia con filtri digitali e/o biopsie random (4 ogni 10 cm), ma i risultati sono inferiori.
- Il riscontro di displasia deve essere confermato da un altro anatomopatologo con esperienza specifica nelle MICI.

Il riscontro confermato di displasia modifica drasticamente la gestione clinica.

CONCLUSIONI

“Può sembrare strano affermare che il primo requisito di un ospedale dovrebbe essere quello di curare gli ammalati e di non arrecare nessun danno” (Florence Nightingale,1863)

L'infermiere, come previsto dalla legge del 26 febbraio del 1999, n° 42, dal Profilo Professionale nel Decreto Ministeriale 14 settembre 1994, n° 739 e dal nuovo codice deontologico, gode di una propria autonomia e responsabilità per la salute del paziente. La capacità di tutti i professionisti della salute di fornire un elevato standard di assistenza e cura, garantisce e migliora il benessere fisico, psichico e sociale dei pazienti.

Il ruolo del infermiere Case Manager, l'infermiere specialista clinico nella gestione dei pazienti MICI, risulta di vitale importanza in tutte le pratiche di natura preventiva-curativa-palliativa e riabilitativa. La sua figura professionale fa parte di un piano interdisciplinare e interprofessionale rappresentato dal Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA). La necessita del PDTA nelle MICI nasce dall'esigenza di gestire queste malattie a carattere cronico ed recidivanti, sia nella cura che nella prevenzione e gestione delle eventuali complicanze. La prevenzione delle infezioni e delle neoplasie e risultato di vitale importanza per il paziente con

MICI. Dallo studio è emersa la necessità di ulteriori studi per approfondire l'argomento per quanto riguarda il rischio di infezioni e malignità nei pazienti in terapia con farmaci biologici a lungo termine. In conclusione possiamo affermare che con l'uso di farmaci biotecnologici il rischio di avere:

1. infezioni severe.....non è aumentato
2. infezioni opportunisticheè aumentato
3. neoplasie.....non è aumentato

E' molto importante nella prevenzione del rischio di infezioni e malignità, valutare prima di iniziare una terapia con farmaci biologici la presenza di:

- Tubercolosi Attiva o Latente
- Infezione Cronica da HBV

visto il rischio indotto della riattivazione della patologia con l'uso di tali farmaci, che può risultare fatale per il paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Farmaci Biologici | Agenzia italiana del Farmaco, in Wikipedia (URL=<https://www.aifa.gov.it/farmaci-biologici>)
2. Farmaci Biologici- Istituto Superiore della Sanita, in Wikipedia (URL=https://www.iss.it/farmaco-biologico/-/asset_publisher/PdVIhWHdVL4e/contenet/i-farmaci-biologici)
3. Danon, YL (1996). "[Gli anticorpi monoclonali: George Kohler]". *Harefuah* . 130 (2) (pubblicata 15 gennaio 1996). pp. 108-9. PMID
4. Onneby, M. (1984). "Immunology in theory and practice. Nils K Jerne shares the Nobel prize in medicine with Georges JF Köhler and Cesar Milstein". *Nordisk Medicin*. 99 (11): 300, 304. PMID 6393048
5. Salvarani. C. Bosi. S. Framaci Biologici (URL=https://www.amrer.it/farmaci_biologici.pdf)
6. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res*. 2014 Jun; 163(6):533-56. doi: 10.1016/j.trsl.2014.01.002 Epub 2014 Jan 7. PMID:24467968.
7. Naamura K, Honda K, Mizutani T, Akiho H, Harada N. Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease: Selective inhibition of cytokines and adhesion molecules. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 7;12(29):4628-35, doi: 10.3748/wjg.v12.i29.4628. PMID:16937430.

8. Dragtoni G, Le Grazie M, Orlandini B, Rogai F. Golimumab in inflammatory bowel diseases: present and future scenarios. *Clin J Gastroenterol*. 2019 Feb; 12(1);1-9. doi 10.1007/s12328-018-0906-9. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30206776.
9. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol MAbs. 2010 Mar-Apr;2(2):137-47. Doi: 10.4161/mabs.2.211271. PMID:20190560;PMCID: PMC2840232.
10. Lamb CA, O'Byrne S, Keir ME, Butcher EC, Gut-Selective Integrin-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn Colitis*. 2018 Aug 22;12(suppl_2):S653-S668. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy060. PMID:29767705.
11. Ustekinumab (Stelera) for Crohn's disease. *Med Lett Drugs Ther* 2017 Jan 2;59(1511);5-6. PMID:28026835.
12. EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications -Document September 2012 (EMA/940451/2011). Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (EMA/837805/2011)
13. Tiziana L. *La Sicurezza Dei Farmaci Biologici Per Il Trattamento Delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali MICI*. (URL([URL=http://www.fvcalabria.unicz.it/Relazioni/2017/pdf](http://www.fvcalabria.unicz.it/Relazioni/2017/pdf).)
14. Olesen CM, Coskun M, et al. Mechanisms behind efficacy of tumor necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Ther*. 2016;159:110-119
15. Coskun M, Vermeire S, et al. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2017; 38:127-142
16. Fiorino G, Bonovas S, Cicerone C, et al. The safety of biological pharmacotherapy for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16:437-443
17. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14:1385-1397

18. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver*. 2016; 10:262-274
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146:85-95
20. Zabana E, Domenech M, Manosa E, et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31:553-60
21. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58:501-508.
22. Lawrance IC, Radford-Smith GL, Bampton PA, et al. Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-factor-alpha therapy: An Australian and New Zealand experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25:1732-1738.
23. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:30-35
24. Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:100-110
25. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:107-112
26. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut*. 2008; 57:549-558

27. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:443-468
28. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37:420-429
29. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:240-248
30. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014; 311:2406-2413
31. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab Is Not Associated with Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Feb 11. pii: S0016-5085(17)30148-8
32. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated with the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients with a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol*. 2016; 152:164-172
33. Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere - Decreto ministeriale 14/09/1994, n. 739 – G.U. 9/01/1995.
34. Il Codice deontologico dell'Infermiere approvato dal Comitato centrale della Federazione con deliberazione n.1/09 del 10/01/2009 e dal Consiglio nazionale dei Collegi Ipasvi riunito a Roma nella seduta del 17/01/2009 - art 20 e 27 - <http://www.ipasvi.it/norme-e-codici/deontologia/il-codice-deontologico.htm>.
35. Atto di intesa tra Stato e regioni di approvazione delle linee guida sul Sistema di Emergenza Sanitaria 11/04/1996 in applicazione del decreto del presidente della repubblica 27/03/1992 - G.U. 17/05/1996

36. Determinazione delle classi delle lauree magistrali delle professioni sanitarie, ai sensi del decreto ministeriale 22 ottobre 2004, n. 270 - Decreto ministeriale 8/01/2009 - GU 28/05/2009, n. 270
37. Disposizioni in materia di professioni sanitarie - Legge 26/02/1999, n. 42 – GU 2/03/1999, n. 50
38. O'Connor M, Bager P, Ducan J, Yunge L, Dètrè P, Bredin F, Diblei L, N-ECCO, European Crohn's and Colitis Organisation of Nursing "Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis" J Crohns Clitis.2013 oct 1; 7(9):744-64
39. "Il PDTA nelle malattie infiammatorie croniche intestinali", www.cittadinanzaattiva.it/files/rapporti/salute/malattie.../rapporto-pdta-mici-2014.pdf (consultato il 15/07/2020)
40. Van Assche G et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn disease: Definition and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis (2010);Feb;4(1):7-27.
41. Dignass A et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and colitis(2012); Dec;6(10):965-90.
42. Anesse V et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2013; 7(12):982-1018.
43. Magro F, et al. Crohn's disease outcome in patients under azathioprine: A tertiary referral center experience. J Crohn's Colitis.2013 Dec 11.
44. Panes J, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohn's Colitis. 2013 Aug; 7(7):556-85.
45. Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE, Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;5(3):411-25.

46. Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):28-62.
47. Rungoe C et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. Gut-Published Online First: 20 09 2013-doi:10.1136/gutjnl-2013-305607.
48. Dignass et al. A, Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012 Dec;6(10):991-1030.
49. Annese V et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohn Colitis 2013, Dec;15;7(12):982-1018.

Sitografia

www.aifa.gov.it/farmaci-biologici (consultato il 17/05/2020)

www.iss.it/farmaco-biologico (consultato il 14/10/2020)

www.amrer.it (consultato il 20/01/2020)

<http://www.ipasvi.it/norme-e-codici/deontologia/il-codice-deontologico.htm>.

(consultato il 18/8/2020)

https://it.qwe.wiki/wiki/C%C3%A9sar_Milstein (consultato il 05/06/2020)

https://it.qwe.wiki/wiki/Georges_J._F._K%C3%B6hler (consultato il 05/06/2020)

<https://it.qwe.wiki/wiki/Adalimumab> (consultato il 10/06/2020)

<https://it.qwe.wiki/wiki/Infliximab> (consultato il 11/06/2020)

https://it.qwe.wiki/wiki/Certolizumab_pegol (consultato il 15/06/2020)

<https://it.qwe.wiki/wiki/Golimumab> (consultato il 22/06/2020)

<https://it.qwe.wiki/wiki/Vedolizumab>(consultato il 23/06/2020)

<https://it.qwe.wiki/wiki/Natalizumab> (consultato il 25/06/2020)

<https://it.qwe.wiki/wiki/Ustekinumab> (consultato il 04/07/2020)

<http://www.amiciitalia.net> (consultato il 14/07/2020)

<https://amiciitalia.eu/sites/default/files/RapportoPDTAMICI.pdf>

(consultato il 16/10/2020)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509908> (consultato il 27/07/2020)

Ringraziamenti

Vorrei esprimere un sincero ringraziamento al mio relatore, Dr. Adoriano Santarelli, per la professionalità e la disponibilità dimostratemi nella stesura della tesi, in tutto il mio percorso di studi e per gli insegnamenti e la passione trasmessi per questa professione. Un sincero grazie all' mio tutor Dr. Pasquale Palumbo, correlatore della mia tesi, per la disponibilità nell'illustrarmi le dinamiche e le innovazioni di questo progetto, e per l'impegno e professionalità con cui mi ha seguito in questi anni di formazione. Un ringraziamento speciale a tutti gli infermieri che mi hanno affiancato durante i tirocini presso l'ospedale di Torrette di Ancona per i loro preziosi insegnamenti professionali sia "tecnici" che "umani". Vorrei ringraziare con immenso affetto tutti i miei amici del corso di Laurea e in particolare Alice, Federico, Inna, Sara e Michele per tutti i momenti di studio condivisi in questi anni e soprattutto per la calorosa amicizia e il sincero affetto che mi hanno sempre dimostrato. Un grazie di cuore anche alle mie carissime amiche Sara e Giorgia del polo di Fermo, che hanno condiviso con me le gioie e le difficoltà del primo anno della mia esperienza universitaria a Fermo, per essermi state sempre vicine e per avermi sostenuta nella nuova scelta di percorso di studio. Un grazie di cuore ai miei genitori e a tutta la mia famiglia: con il loro affetto, la loro presenza e il loro sostegno e la costante fiducia nelle mie scelte, mi hanno aiutata a raggiungere

questo importante traguardo. Il ringraziamento più grande va a mio marito e mio figlio senza di loro tutto questo non sarebbe stato possibile. Un ringraziamento speciale va a mio Padre, grazie a lui che mi sono avvicinata alla professione infermieristica e proprio grazie a lui spero di diventare non solo una brava infermiera professionista dal punto di vista tecnico ma anche da quello relazionale e umano, assistendo ogni paziente con la stessa premura e lo stesso sorriso.

