
MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E RITARDO DIAGNOSTICO

Marco Tuccori, Irma Convertino, Sara Ferraro, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa

Rosa Gini, Claudia Bartolini, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Francesco Costa, Lorenzo Bertani, Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

DOMANDA

Quanti pazienti hanno mostrato una potenziale mancata diagnosi precoce in un periodo precedente l'inizio della terapia per malattie croniche infiammatorie intestinali, e quanto può essere stato il potenziale ritardo?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le malattie croniche infiammatorie intestinali (MICI) sono caratterizzate da infiammazione cronica del tratto gastrointestinale e si suddividono in due disordini principali: la colite ulcerosa e la malattia di Crohn. La prevalenza stimata è di 0,3-0,5% e risulta molto maggiore nei paesi occidentali [1]. Inoltre, negli ultimi dieci anni, prevalenza e incidenza delle MICI hanno mostrato un incremento, destinato a crescere esponenzialmente anche nella prossima decade sia a causa di una maggiore incidenza della malattia nella popolazione giovanile, sia a causa di una maggiore durata della vita della popolazione affetta da MICI [2]. Il trattamento di prima linea delle MICI prevede l'impiego di mesalazina e/o budesonide orale, mentre in seconda linea si impiegano principalmente farmaci biologici anti-TNF [3].

Le MICI possono condurre allo sviluppo di sintomi severi che spesso richiedono ospedalizzazioni e/o chirurgia. Manifestazioni extra-intestinali sono riscontrate nei pazienti con MICI sia prima che dopo la diagnosi; colpiscono le articolazioni, la pelle, il tratto epatobiliare nonché gli occhi, e necessitano di specifici trattamenti [4].

Nel contesto clinico delle MICI, il ritardo diagnostico è una comune realtà dovuta principalmente alla difficoltà nel riconoscere la malattia durante il lungo periodo prodromico in cui il paziente manifesta sintomi addominali aspecifici e spesso confusi, ad esempio, con la sindrome dell'intestino irritabile. La diagnosi tempestiva tuttavia è cruciale per una gestione ottimale dei pazienti affetti da MICI. Di fatto, il ritardo diagnostico delle MICI potrebbe essere correlato all'aumento del rischio di stenosi e resezione ileocolica, mentre una puntuale diagnosi della malattia permetterebbe il ricorso a trattamenti farmacologici in tempi ristretti, rallentando il processo infiammatorio degenerativo responsabile della severità delle complicazioni [5].

Studi condotti in Europa descrivono un tempo alla diagnosi che si estende dai 5 ai 34 mesi. Fattori, quali le differenze fra i vari sistemi sanitari, le caratteristiche dei pazienti e il grado della malattia, influenzano la variabilità nel tempo alla diagnosi. Tuttavia, la correlazione fra ritardo diagnostico e decorso della malattia necessita di ulteriori approfondimenti [5].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Metodi

Attraverso i dati presenti nei database amministrativi sanitari della regione Toscana è stata condotta un'analisi descrittiva, di tipo retrospettivo, della popolazione in studio. Sono stati utilizzati i registri degli accessi in pronto soccorso e i registri delle schede di dimissione ospedaliera. In particolare sono stati utilizzati i codici ICD-9 relativi a: interventi chirurgici localizzati a livello anale, indagini endoscopiche ed eventi gastroenterologici tipo diarrea, dolore addominale, perdita di peso, emorroidi, fistole, ascessi, stenosi rettale.

La coorte di studio è stata selezionata attraverso l'inclusione di pazienti adulti (età superiore ai 18 anni) naïve al trattamento con mesalazina e budesonide orali (prima linea nel trattamento delle MICI). Sono stati inclusi tutti i pazienti con prima prescrizione di mesalazina e budesonide orali (data indice, proxy di prima diagnosi) dal 1 gennaio 2012 al 31 dicembre 2015 (periodo di entrata nella coorte), e con almeno 5 anni di periodo di riferimento storico (periodo di *look-back*), definendo così un periodo di osservazione dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2018.

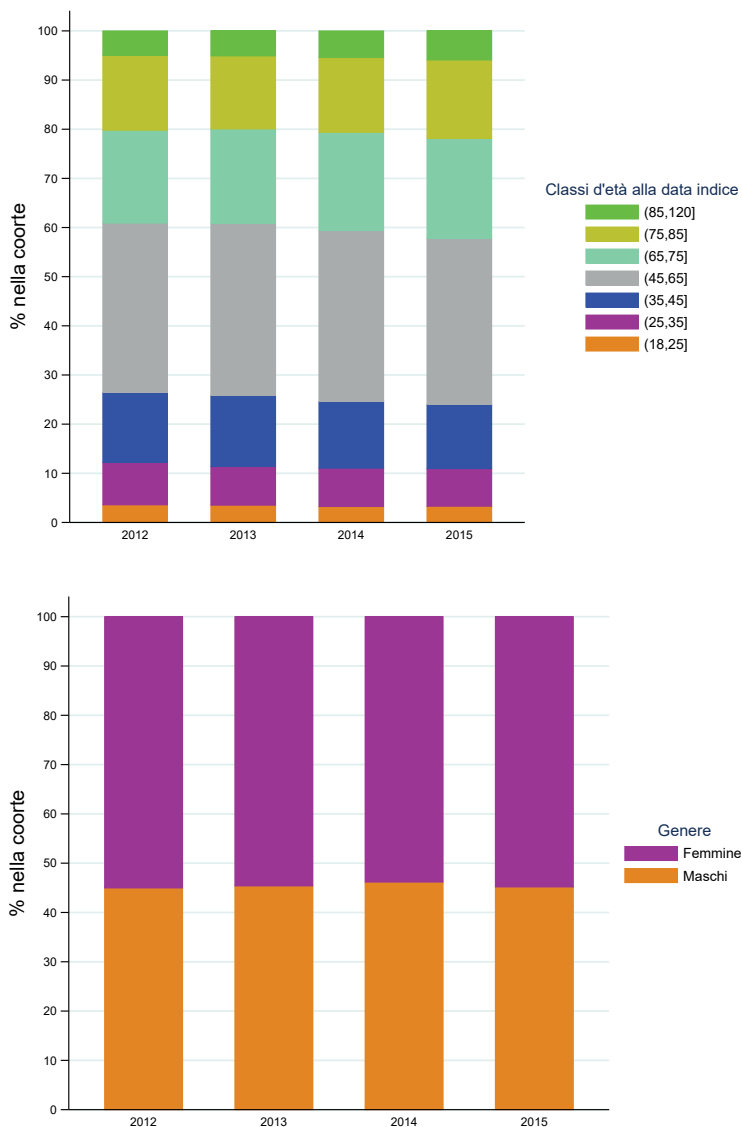
Gli eventi oggetto dell'osservazione sono stati:

- chirurgie anali nel periodo di *look-back*
- accessi in pronto soccorso per eventi gastrointestinali stratificati nei seguenti periodi: un anno, 3 anni e 5 anni precedenti alla data indice
- accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni per cause gastrointestinali nel periodo di *look-back*
- visite endoscopiche in SSN stratificate in periodi temporali di sei mesi (0-6 mesi, 7-12 mesi, 13-18 mesi) nei 18 mesi precedenti la data indice

Risultati

Descrittiva della popolazione

Sono stati inclusi nella coorte 40.526 pazienti (**Figura 1**).

Figura 1**Distribuzione dei pazienti nella corte secondo anno di entrata, età e sesso**

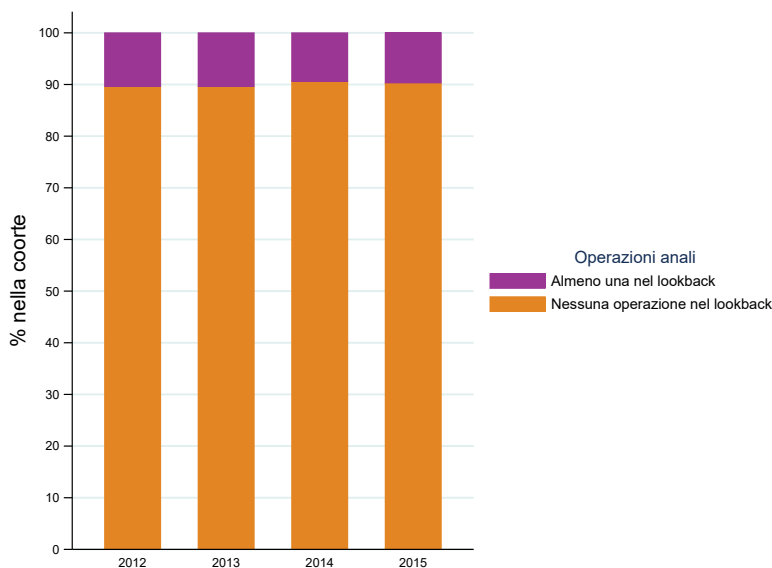
Eventi di chirurgia anale

Meno del 10% dei pazienti della corte in studio è stata sottoposta almeno una volta ad un intervento di chirurgia anale nel periodo di *look-back* (**Figura 2**). La percentuale

di pazienti con almeno un evento di interesse rimane costante nei diversi anni di entrata nella coorte ed è di circa 8%.

Figura 2

Distribuzione dei pazienti con almeno un intervento di chirurgia anale nel periodo di *look back*, secondo anno di entrata nella coorte



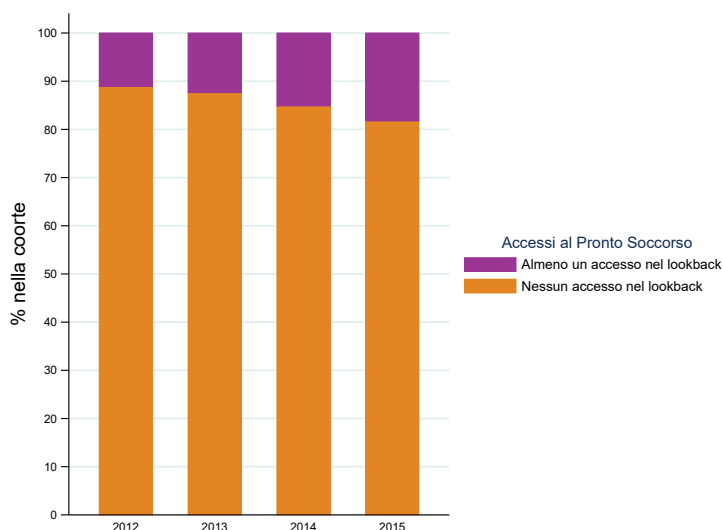
Accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali

I dati estratti permettono di fornire un confronto nel tempo degli accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali durante il periodo di *look-back* in cui, complessivamente, una percentuale di pazienti compresa fra l'11% (anno 2012) e il 18% (anno 2015) ha effettuato almeno un accesso al pronto soccorso per cause gastrointestinali (**Figura 3**). Nel dettaglio, le **Tabelle 1, 2 e 3** mostrano il numero di pazienti stratificati per numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali precedenti l'ingresso nella coorte.

Nei 5 anni precedenti l'ingresso nella coorte, l'11% dei pazienti ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali. Una percentuale compresa fra il 9% (anno 2012) e il 13% (anno 2015) ha avuto un solo accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali e una percentuale compresa fra l'1% (anno 2012) e il 3% (anno 2015) ha avuto due accessi. I pazienti con 3 accessi sono limitati ad una percentuale compresa tra lo 0,4-0,7% (anni 2012-2015).

Figura 3

Distribuzione dei pazienti con almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali secondo anno di entrata nella coorte

**Tabella 1**

Stratificazione dei pazienti in accordo al numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali nei 5 anni precedenti l'entrata nella coorte, secondo anno di entrata nella coorte

2012		2013		2014		2015	
Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza
0	8407	0	9008	0	8958	0	8311
1	896	1	1061	1	1252	1	1386
2	124	2	196	2	250	2	330
3	42	3	40	3	48	3	72
4	7	4	14	4	19	4	31
5	4	5	1	5	12	5	11
6	1	6	4	6	6	6	7
9	1	7+	3	8+	8	7+	16

Nei 3 anni precedenti l'ingresso nella coorte, il 13% dei pazienti ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali. Una percentuale compresa fra il 9% (anno 2012) e il 12% (anno 2015) ha avuto un solo accesso in pronto soccorso per

cause gastrointestinali e una percentuale compresa fra l'1% (anno 2012) e il 3% (anno 2015) ha avuto due accessi. I pazienti con 3 accessi sono limitati ad una percentuale 0,4-0,5% (anni 2012-2015).

Tabella 2

Stratificazione dei pazienti in accordo al numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali nei 3 anni precedenti l'entrata nella coorte, secondo anno di entrata nella coorte

2012		2013		2014		2015	
Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza
0	8411	0	9063	0	9143	0	8545
1	896	1	1036	1	1139	1	1254
2	120	2	173	2	191	2	267
3	42	3	35	3	48	3	54
4	7	4	13	4	15	4	21
5	4	5	2	5	6	5	10
6	1	6	3	6	3	6	6
9	1	7	2	7+	8	8+	7

Nell'anno precedente l'ingresso nella coorte il 10% dei pazienti ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali. Una percentuale compresa fra l'8% (anno 2012) e il 10% (anno 2015) ha avuto un solo accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali e una percentuale compresa fra circa l'1% (anno 2012) e l'1,5% (anno 2015) ha avuto due accessi. I pazienti con 3 accessi sono limitati ad una percentuale inferiore allo 0,3% (anni 2012-2015).

Tabella 3

Stratificazione dei pazienti in accordo al numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali nell'anno precedente l'entrata nella coorte, secondo anno di entrata nella coorte

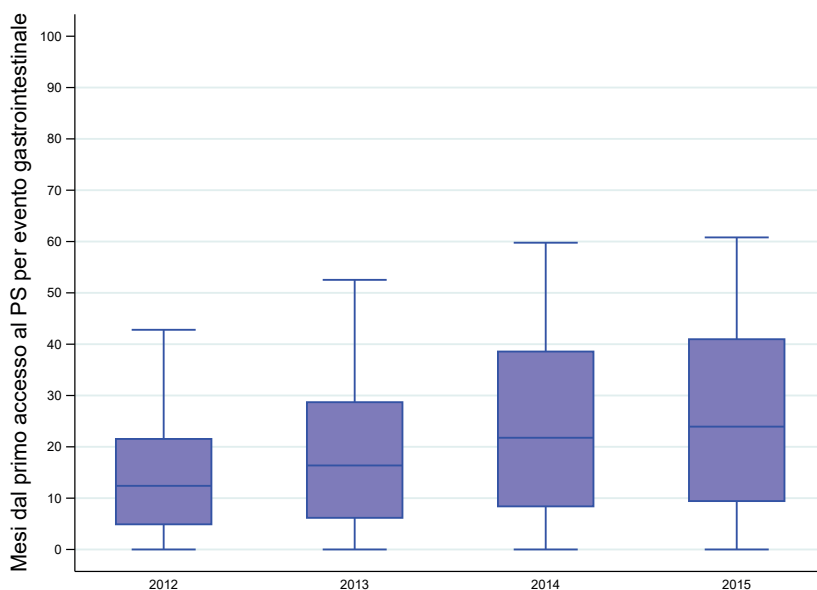
2012		2013		2014		2015	
Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza	Numero di accessi	Frequenza
0	8631	0	9364	0	9494	0	8948
1	741	1	832	1	912	1	1021
2	80	2	110	2	114	2	151
3	26	3	14	3	22	3	28
4	3	4	4	4	5	4	8
5	1	5+	3	5+	6	5+	8

Tempo medio intercorso al primo accesso in Pronto soccorso

Negli anni, la distribuzione del tempo medio intercorso tra il primo accesso al pronto soccorso e l'inizio della terapia con mesalazina e budesonide (proxy di prima diagnosi) risulta essere compresa in un range tra 12 e 24 mesi. In particolare, il trend del tempo medio dal primo accesso all'inizio della terapia negli anni è aumentato passando da 12 mesi nel 2012, a 24 mesi nel 2015 (**Figura 4**).

Figura 4

Distribuzione del tempo medio (in mesi) al primo accesso in Pronto soccorso stratificato per anno

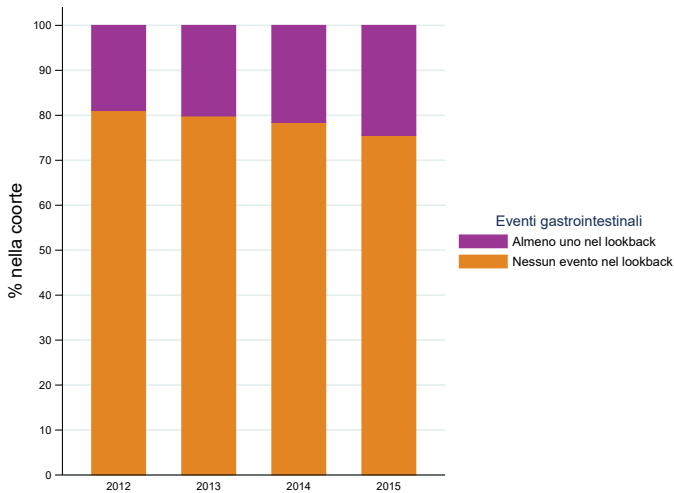


Accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni per cause gastrointestinali

Se consideriamo anche le ospedalizzazioni, circa un quinto dei pazienti della corte in studio ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso e/o un'ospedalizzazione per cause gastrointestinali nel periodo di look-back (**Figura 5**). Nel tempo, la distribuzione percentuale dei pazienti è aumentata progressivamente dal 19% (anno 2012) al 24,5% (anno 2015).

Figura 5

Distribuzione dei pazienti con almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali secondo anno di entrata nella coorte

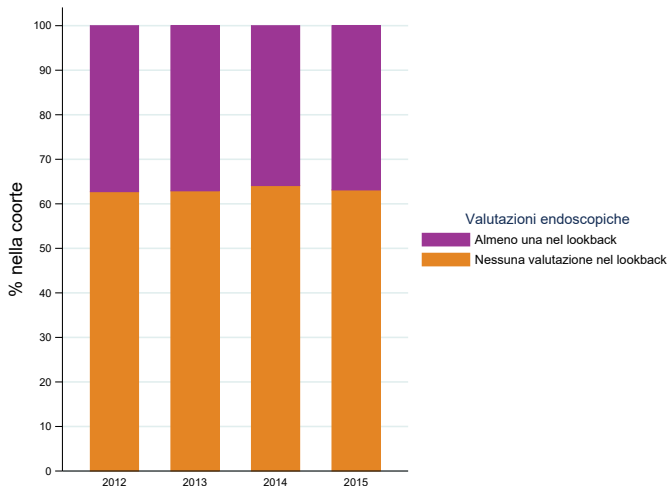


Valutazioni endoscopiche

Circa il 37% dei pazienti è stato sottoposto almeno una volta ad una valutazione endoscopica nel periodo di *look-back* (**Figura 6**). La percentuale di pazienti con almeno un evento di interesse rimane costante nei diversi anni di entrata nella coorte.

Figura 6

Distribuzione dei pazienti con almeno una valutazione endoscopica nel periodo di *look back*, secondo anno di entrata nella coorte



Nel dettaglio, le **Tabelle 4, 5 e 6** mostrano il numero di pazienti stratificati per numero di endoscopie in tre diversi periodi temporali precedenti l'ingresso nella coorte.

I primi 6 mesi precedenti l'ingresso nella coorte presentano la frequenza maggiore di valutazioni endoscopiche (18,5%). Nei periodi compresi tra i 7 e 18 mesi antecedenti l'inizio della terapia con mesalazina e budesonide (proxy di prima diagnosi) il numero di endoscopie rilevate decresce progressivamente.

Tabella 4

Frequenza di pazienti con endoscopia nei 6 mesi precedenti l'entrata nella coorte per anno di osservazione

2012		2013		2014		2015	
Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza
0	7710	0	8375	0	8692	0	8234
1	1598	1	1724	1	1682	1	1741
2	155	2	207	2	169	2	173
3+	19	3	21	3+	10	3+	16

Tabella 5

Frequenza di pazienti con endoscopia nei 7-12 mesi precedenti l'entrata nella coorte per anno di osservazione

2012		2013		2014		2015	
Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza
0	9125	0	9947	0	10146	0	9773
1	320	1	342	1	373	1	353
2	29	2	35	2	31	2	34
3+	8	3	3	3+	3	3	4

Tabella 6

Frequenza di pazienti con endoscopia nei 13-18 mesi precedenti l'entrata nella coorte per anno di osservazione

2012		2013		2014		2015	
Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza	Numero di endoscopie	Frequenza
0	9196	0	10005	0	10246	0	9866
1	264	1	302	1	278	1	282
2	20	2	18	2	29	2	13
3	2	3	2	-	-	3	3

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Circa il 20% dei pazienti osservati presenta almeno un accesso in pronto soccorso per eventi gastrointestinali nei cinque anni precedenti l'inizio della terapia con mesalazina e budesonide, con un potenziale ritardo diagnostico che risulta essere compreso tra i 12 e i 24 mesi. In circa il 60% dei pazienti affetti da MICI non è stata registrata alcuna indagine endoscopica a carico del Sistema sanitario nei 5 anni precedenti l'inizio della terapia. Dal momento che il referto endoscopico risulta essere cardine per la diagnosi di MICI, si suppone che la quota di pazienti precedentemente descritta abbia effettuato questo tipo di indagine in regime privato.

Riferimenti bibliografici

1. Bähler et al. Trends in prevalence, mortality, health care utilization and health care costs of Swiss IBD patients: a claims data based study of the years 2010, 2012 and 2014. *BMC Gastroenterology* (2017) 17:138
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:720–727.
3. Sandborn et al. The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 Jul;12(7):438–41.
4. Vadstrup et al. Cost Burden of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 10-Year Period Before Diagnosis—A Danish Register-Based Study From 2003–2015. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Nov 4.
5. Nguyen et al. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1825–1831.