iGUT

www.igut.it

ISSN 3103-2478 ANNO II NUMERO 2 GIUGNO 2026

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

AGGEI
Associazione Giovani Gastroenterologi ed Endoscopisti Italiani

EDITORIALE
Dalle evidenze alle scelte: il valore dell'appropriatezza

Appropriatezza diagnostico-terapeutica nelle patologie acido-correlate

Sintomi *IBS-like* nelle IBD: epidemiologia, meccanismi e gestione clinica

Intelligenza artificiale in endoscopia digestiva: responsabilità medico-legale e *governance*. Cosa deve sapere l'endoscopista

L'asse intestino-cuore

mediAbout

iGOUT

Anno II, N. 2 - Giugno 2026

Registrazione presso Tribunale di Milano
numero 47 del 07-04-2025

ISSN 3103-2478

EDITORE
Mediabout S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
info@mediabout.it - www.mediabout.it

DIRETTORE RESPONSABILE
Mauro Rissa

DIRETTORE SCIENTIFICO
Giovanni Marasco

COMITATO SCIENTIFICO
Giovanni Marasco
Loris Riccardo Lopetuso
Olga Maria Nardone

COMITATO EDITORIALE
Pasquale Apolito
Brigida Barberio
Federica Borrelli
Leonardo Frazzoni
Manuele Furnari
Marco Guarracino
Marcello Maida
Danilo Paduano
Silvia Pecere
Carlo Petruzzellis
Stefania Piccirelli
Franco Scaldaferri
Costantino Sgamato
Pierfrancesco Visaggi
Alberto Zanetto

SEGRETERIA DI REDAZIONE
Mediabout S.r.l.

IMPAGINAZIONE
Mediabout S.r.l.

STAMPA
Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano



© Copyright 2026 MEDIABOUT S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

iGUT

SOMMARIO

EDITORIALE
Dalle evidenze alle scelte: il valore dell'appropriatezza — PAG. 4

Il Comitato Editoriale

Appropriatezza diagnostico-terapeutica nelle patologie acido-correlate — PAG. 6

Elisa Marabotto, Nicola De Bortoli, Ignazio Grattagliano, Giancarlo Sarnelli, Cesare Tosetti, Edoardo Vespa, Edoardo Savarino

Sintomi *IBS-like* nelle IBD: epidemiologia, meccanismi e gestione clinica — PAG. 24

Pierluigi Puca, Giovanni Marasco, Franco Scaldaferri, Loris Lopetuso

Intelligenza artificiale in endoscopia digestiva: responsabilità medico-legale e *governance*. Cosa deve sapere l'endoscopista — PAG. 31

Stefano Kayali

L'asse intestino-cuore — PAG. 42

David Meacci, Giovanni Marasco

EDITORIALE

Dalle evidenze alle scelte: il valore dell'appropriatezza

Cari Colleghi,
nella pratica gastroenterologica, la disponibilità di nuove conoscenze, strumenti diagnostici e opzioni terapeutiche rende sempre più importante la capacità di scegliere. Ogni avanzamento ci chiede di valutarne l'utilità nel singolo paziente, di riconoscerne i limiti e di inserirlo in un percorso di cura coerente. È attorno a questa responsabilità che si sviluppa il secondo numero del 2026 di iGUT, attraverso quattro contributi che affrontano ambiti diversi, accomunati dall'attenzione alla qualità delle decisioni cliniche.
Il tema dell'appropriatezza emerge anzitutto nella gestione delle patologie acido-correlate, condizioni di riscontro quotidiano nelle quali persistono incertezze diagnostiche e abitudini prescrittive difficili da modificare. Il contributo dedicato a questo argomento richiama la necessità di collegare l'interpretazione dei sintomi alle indicazioni degli esami e alla scelta delle terapie, rivalutandone nel tempo efficacia e necessità. In questo percorso, il confronto tra medicina generale e specialistica rappresenta un presupposto essenziale per assicurare continuità assistenziale e tradurre le raccomandazioni in comportamenti condivisi.
La relazione tra sintomo, meccanismo e trattamento assume particolare rilievo anche nelle malattie infiammatorie croniche intestinali. La persistenza di dolore, gonfiore o alterazioni dell'alvo in un paziente con malattia in remissione pone una domanda clinica che merita ascolto e approfondimento.
Il contributo sui sintomi *IBS-like* nelle IBD invita a riconoscere le diverse componenti del disturbo, dopo un'adeguata valutazione dell'attività infiammatoria e delle possibili complicanze strutturali. La qualità di vita entra così pienamente nella valutazione dell'esito terapeutico e orienta una presa in carico capace di integrare interventi differenti.
Anche l'intelligenza artificiale in endoscopia digestiva richiede scelte consapevoli. Alla valutazione delle prestazioni dei sistemi si affiancano questioni che riguardano l'informazione al paziente, la formazione degli operatori, la documentazione e l'organizzazione del servizio.
Il contributo dedicato alle responsabilità medico-legali e alla *governance* porta questi aspetti nella quotidianità dell'unità di endoscopia.
Il valore dell'innovazione dipende anche dalla capacità di comprenderne il funzionamento, verificarne l'affidabilità nel contesto d'uso e mantenere una supervisione clinica competente.
Lo sguardo si amplia infine all'asse intestino-cuore, che propone una lettura delle patologie gastrointestinali nelle loro relazioni con la salute sistemica. Microbiota, barriera intestinale, infiammazione e vie metaboliche delineano un campo di ricerca di grande interesse.
La sua evoluzione richiede una lettura rigorosa delle evidenze, distinguendo le associazioni osservate dai rapporti causali e dalle possibilità terapeutiche ancora da dimostrare.
È un invito al dialogo tra discipline, sostenuto dalla consapevolezza delle domande tuttora aperte.

Questi percorsi riportano al centro un compito comune: dare alle conoscenze un significato concreto per la persona che abbiamo di fronte. L'appropriatezza prende forma nella scelta di un esame, nella rivalutazione di una prescrizione, nell'ascolto di un sintomo persistente e nell'introduzione responsabile di una tecnologia.

Con questo numero, iGUT intende offrire occasioni di aggiornamento e strumenti di riflessione utili a sostenere tali scelte, alimentando il confronto tra ricerca, esperienza clinica e bisogni dei pazienti.

Buona lettura.

Il Comitato Editoriale

Appropriatezza diagnostico-terapeutica nelle patologie acido-correlate

Elisa Marabotto[1,2], Nicola De Bortoli[3], Ignazio Grattagliano[4], Giancarlo Sarnelli[5], Cesare Tosetti[6], Edoardo Vespa[7], Edoardo Savarino[8]

[1] *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova, Genova*
[2] *IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana Policlinico San Martino, Genova*
[3] *Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa*
[4] *MMG e Vicepresidente SIMG, Monopoli*
[5] *Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli, Napoli*
[6] *MMG SIMG e gastroenterologo, Bologna*
[7] *U.O.S.D Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, ASL Roma 5, Roma*
[8] *Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova, Padova*

INTRODUZIONE

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), in inglese *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD), e i disturbi del tratto gastrointestinale superiore rappresentano una delle principali cause di consulto sia in medicina generale sia in ambito specialistico, con un impatto rilevante sulla qualità di vita dei pazienti. Nonostante la disponibilità di Linee Guida nazionali aggiornate, pubblicate nel 2025 su *Digestive and Liver Disease*, nella pratica clinica persistono aree di incertezza legate all'iter diagnostico, all'appropriatezza terapeutica e alla gestione a lungo termine dei pazienti, in particolare per quanto riguarda l'uso cronico degli inibitori di pompa protonica (PPI), le strategie di de-prescrizione e il corretto posizionamento delle terapie alternative o complementari. Le più recenti evidenze scientifiche hanno contribuito a ridefinire il ruolo delle diverse opzioni terapeutiche, evidenziandone il razionale fisiopatologico, l'efficacia e il profilo di sicurezza, sia nelle fasi pre-diagnostiche sia come *add-on* o alternativa ai PPI in specifici sottogruppi di pazienti.

Tuttavia, la trasposizione di tali evidenze nella pratica clinica quotidiana risulta ancora disomogenea, anche a causa delle differenze tra le formulazioni disponibili e di una non sempre chiara definizione di indicazioni, timing e modalità di utilizzo. In questo contesto si inserisce un progetto formativo intersocietario patrocinato da AIGO, SIGE, SIMG e SINGEM, con il coinvolgimento di un Board Scientifico nazionale multidisciplinare coordinato dal Prof. Edoardo Savarino.
L'iniziativa nasce con l'obiettivo di favorire un approccio condiviso, *evidence-based* e orientato alla pratica clinica nella gestione della MRGE e dei disturbi correlati, attraverso l'integrazione tra specialisti e medici di medicina generale (MMG). Al fine di ottenere una fotografia attuale della pratica clinica nell'ambito della gestione delle condizioni acido-correlate, il Board Scientifico ha sviluppato una survey nazionale, finalizzata a esplorare approcci diagnostici, scelte terapeutiche e aderenza alle Linee Guida. I risultati della survey hanno documentato, a fronte di una crescente diffusione delle Linee Guida, la persistenza di aree di variabilità clinica nella gestione dei pazienti con sintomi acido-correlati.

In particolare, nell'inquadramento dei sintomi extra-esofagei, nell'appropriatezza prescrittiva dei PPI, nell'accesso alla diagnostica fisiopatologica e nella corretta collocazione delle terapie alternative o complementari, con una gestione non sempre appropriata della terapia a lungo termine e una non chiara distinzione tra alginati e protettori mucosali. Queste evidenze sottolineano la necessità di strumenti pratici che favoriscano l'implementazione delle raccomandazioni nella pratica quotidiana, promuovendo percorsi condivisi tra territorio e specialistica, appropriatezza terapeutica e strategie di gestione personalizzate. Questo documento mira, pertanto, a fornire uno **strumento operativo per la gestione personalizzata e sostenibile del paziente con MRGE**, alla luce delle recenti Linee Guida e novità regolatorie, tra cui l'aggiornamento della Nota AIFA 01.

1. MRGE: DEFINIZIONI E INQUADRAMENTO CLINICO

Nel corso degli anni è emersa la necessità, sia in ambito clinico che di ricerca, di disporre di una definizione condivisa di MRGE e di una chiara caratterizzazione dei sintomi. Un primo passo fondamentale è stato compiuto con il *Montreal Consensus* del 2006, che definiva la MRGE come una condizione in cui il refluito gastrico si porta in esofago determinando sintomi fastidiosi e/o complicanze (1). Per "sintomi fastidiosi" si intendevano manifestazioni lievi-moderate presenti almeno due volte a settimana o sintomi severi anche solo una volta a settimana, in grado di compromettere la qualità di vita del paziente.
Tradizionalmente, i sintomi venivano distinti in esofagei (pirosi, rigurgito, dolore toracico non cardiaco) ed extra-esofagei (1). Questi ultimi includevano manifestazioni con associazione consolidata (tosse cronica, asma da reflusso, laringite, erosioni dentali) e altre con associazione solo ipotizzata con MRGE. Parallelamente, la malattia poteva presentarsi con o senza danno mucosale evidente all'endoscopia, che nei casi più avanzati si manifesta come esofagite erosiva, stenosi peptica, esofago di Barrett o adenocarcinoma.
Un cambiamento sostanziale è stato introdotto con il *Lyon Consensus* (aggiornato nel 2024), che ha ridefinito il paradigma diagnostico della MRGE: non è più sufficiente basarsi esclusivamente sui sintomi, ma è necessario integrarli con evidenze oggettive derivanti da endoscopia e test di fisiopatologia digestiva (2). In questo contesto è stato introdotto il concetto di *actionable GERD*, ovvero la MRGE documentata da esami diagnostici che consente di impostare interventi terapeutici mirati e appropriati.
Secondo questo approccio, **pirosi, rigurgito e dolore toracico non cardiaco rientrano pienamente tra i sintomi tipici. Rimangono rilevanti anche i sintomi extra-esofagei, ma la loro interpretazione richiede maggiore cautela, soprattutto in assenza di sintomi esofagei associati**.

2. ARMAMENTARIO TERAPEUTICO: OBIETTIVI E OPZIONI DI TRATTAMENTO

Gli obiettivi del trattamento della MRGE mirano alla risoluzione dei sintomi, alla prevenzione di complicanze e recidive e al miglioramento della qualità di vita del paziente (3), fino alla guarigione mucosale e al mantenimento della remissione nel lungo termine nei pazienti con esofagite erosiva (Figura 1).

2.1 Modifiche dello stile di vita

In tutti i pazienti, le modifiche dello stile di vita rappresentano un pilastro fondamentale della gestione e includono: riduzione del peso corporeo, evitare pasti abbondanti nelle ore serali e non coricarsi nelle 2-3 ore successive ai pasti, sospensione del fumo, limitazione dei cibi trigger ed elevazione della testiera del letto. Evidenze cliniche supportano il ruolo della dieta e della riduzione del peso corporeo nell'indurre una riduzione della sintomatologia e della necessità di fare uso di terapie farmacologiche.

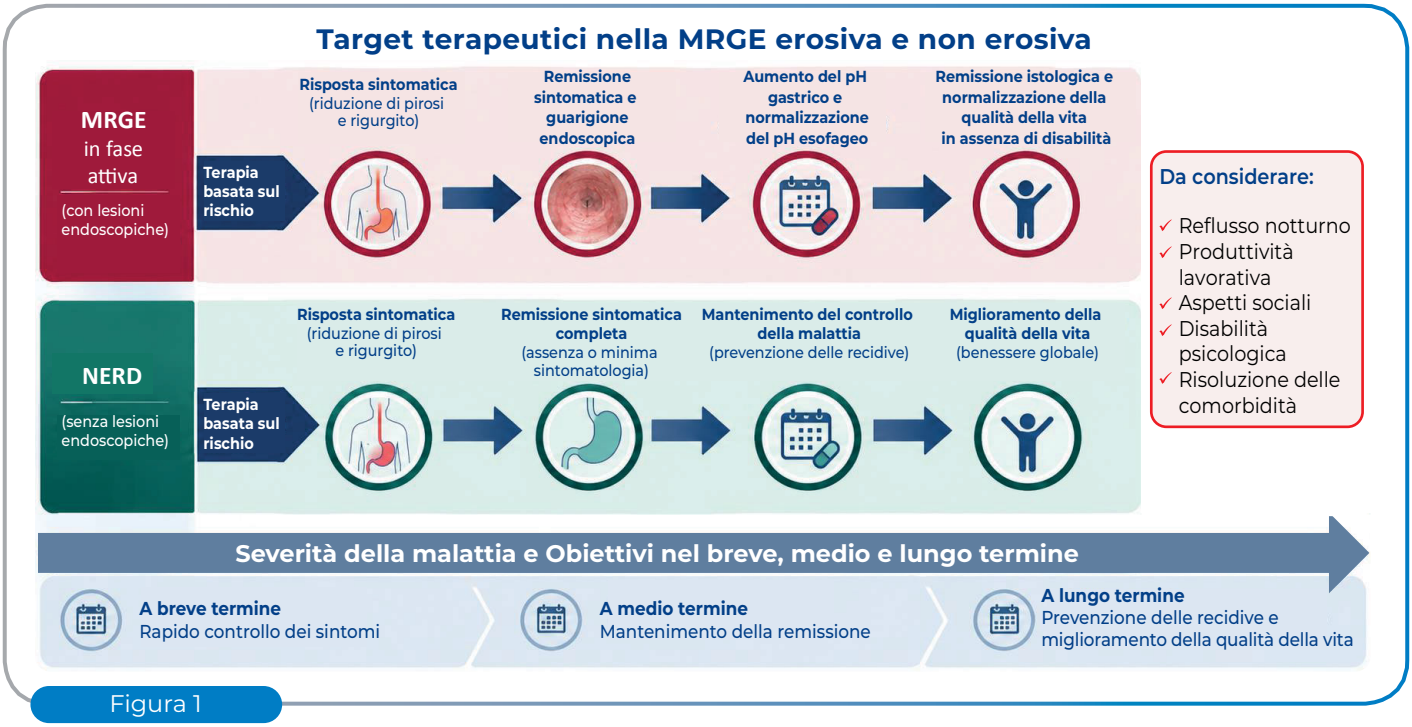


Figura 1

L'utilizzo di un diario alimentare può aiutare a identificare fattori scatenanti individuali e migliorare il controllo dei sintomi (4). Un'anamnesi accurata, così come l'identificazione degli alimenti trigger, può migliorare i sintomi indipendentemente dalla terapia farmacologica adottata.

2.2 Terapia acido-soppressiva

Il cardine terapeutico nella MRGE è rappresentato dai PPI, che riducono efficacemente la secrezione acida gastrica e, di conseguenza, l'esposizione esofagea all'acido, strettamente correlata alla comparsa dei sintomi (5,6). Tuttavia, la loro efficacia è variabile a seconda del quadro clinico: elevata nelle forme erosive e nella MRGE non erosiva, più limitata nei sintomi come il rigurgito e ancora inferiore nei quadri extra-esofagei (7,8). È importante sottolineare che le diverse molecole non sono sovrapponibili in termini di potenza e metabolismo (9), e che la somministrazione in doppia dose o "*split dose*" può migliorare il controllo sintomatologico (10,11). Tra le alternative farmacologiche, gli antagonisti dei recettori H2 mantengono un ruolo come terapia *add-on*, soprattutto per il controllo della secrezione acida notturna, sebbene il loro utilizzo sia limitato dal fenomeno della tachifilassi (12,13). I *potassium-competitive acid blockers* (P-CAB) rappresentano una promettente evoluzione della terapia acido-soppressiva, grazie a un'azione più rapida, potente e indipendente dall'assunzione di cibo; tuttavia, al momento non sono ancora disponibili in Europa (14–16). Gli antiacidi tradizionali possono essere impiegati nel trattamento *on-demand* dei sintomi episodici, ma il loro utilizzo deve essere ponderato alla luce dei potenziali effetti collaterali (es. alterazioni elettrolitiche, disturbi gastrointestinali).

2.3 Alginati: controllo del reflusso e protezione mucosale

Gli alginati occupano oggi una posizione centrale nella gestione delle forme lievi o intermittenti di MRGE, nella terapia *add-on* ai PPI e nelle strategie di de-prescrizione. In ambiente acido gastrico, l'alginato precipita formando un gel viscoso ("*raft*") che galleggia sul contenuto gastrico e si posiziona a livello della giunzione esofago-gastrica, creando una barriera meccanica che ostacola la risalita del refluito. **Questo effetto non si limita al reflusso acido, ma si estende anche ai reflussi debolmente acidi e non acidi, con un impatto rilevante soprattutto nei pazienti con sintomi persistenti non completamente controllati dalla sola soppressione acida.**

Numerosi studi fisiopatologici hanno dimostrato che **gli alginati riducono il numero degli episodi di reflusso e l'esposizione esofagea all'acido, oltre a dislocare la cosiddetta "*acid pocket*" postprandiale** (17–19). Dal punto di vista clinico, in studi randomizzati controllati condotti in ambito di medicina generale, gli alginati hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile a quella dei PPI nel trattamento della NERD (20,21). Una recente metanalisi ha inoltre confermato come, nel setting della NERD, **gli alginati si collochino tra le opzioni terapeutiche più efficaci per il controllo dei sintomi sia nelle prime settimane sia nel follow-up a lungo termine** (≥4 settimane), con un profilo di sicurezza favorevole (22).

Questo li rende particolarmente utili in specifici sottogruppi di pazienti, quali anziani, donne in gravidanza o soggetti in politerapia, nei quali è opportuno limitare l'esposizione a farmaci sistemici. Ad esempio, un contesto clinico di interesse è rappresentato dai soggetti in trattamento con agonisti del recettore del GLP-1, il cui crescente impiego nel diabete tipo 2 e nell'obesità si associa alla possibile comparsa di sintomi gastrointestinali o compatibili con MRGE (23).

In tal caso, nell'ambito di una valutazione clinica complessiva, la terapia farmacologica può rappresentare un'opzione per il controllo sintomatico. È tuttavia importante sottolineare che non tutte le formulazioni sono equivalenti.

Le formulazioni farmaceutiche contenenti sodio alginato associato a bicarbonato di potassio e/o carbonato di calcio consentono la formazione di un *raft* più stabile e duraturo, con azione rapida e persistenza fino a circa quattro ore (24).

Tali caratteristiche permettono di controllare la sintomatologia non solo a livello esofageo, ma anche nelle manifestazioni che coinvolgono alte vie respiratorie e cavità orale (Figura 2).

2.4 Protettori mucosali

I protettori mucosali rappresentano una categoria distinta dagli alginati. Sebbene entrambi esercitino un effetto protettivo sulla mucosa, i protettori mucosali non possiedono il meccanismo antireflusso tipico degli alginati. I **dispositivi a base di acido ialuronico (HA), condroitin solfato o altri componenti bioadesivi**, formano un film protettivo sulla mucosa esofagea, favorendo la riparazione tissutale grazie alle proprietà dell'acido ialuronico e contribuendo a ridurre l'infiammazione locale e l'attività della pepsina (25–27).

Questi dispositivi risultano particolarmente interessanti nei pazienti con mucosa esofagea irritata o danneggiata, ipersensibilità esofagea o sintomi persistenti non completamente spiegati dall'esposizione acida.

Sebbene le evidenze cliniche siano ancora in fase di consolidamento, uno studio randomizzato controllato con placebo, condotto su pazienti con NERD, ha dimostrato che una formulazione orale bioadesiva a base di HA somministrata per 14 giorni è stata associata a una significativa riduzione della sintomatologia totale rispetto al placebo (95% vs 20% di *responder*), senza eventi avversi riportati (28).

Principali sintomi correlati al reflusso a livello esofageo, delle alte vie respiratorie e della cavità orale

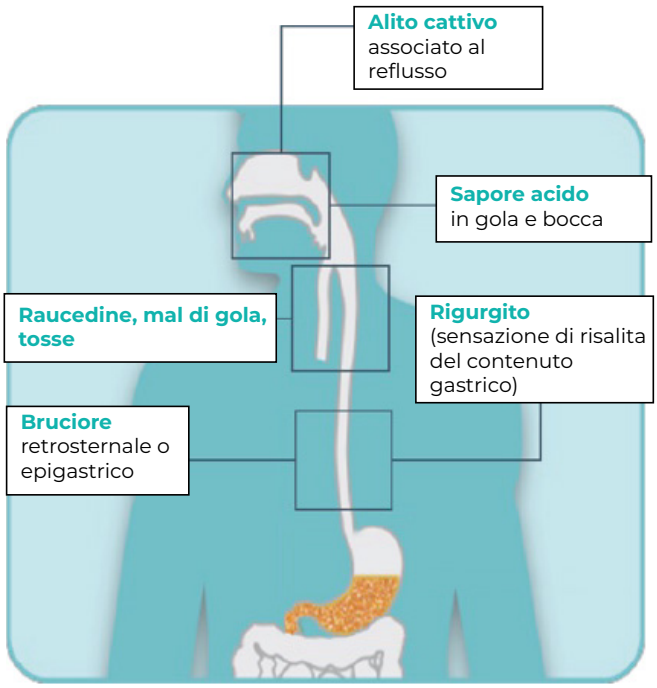


Figura 2

2.5 Procinetici, neuromodulatori e terapia interventistica

Nei pazienti con risposta inadeguata alla terapia standard, è possibile ricorrere a strategie integrate, comprendenti procinetici, terapie combinate e, nei casi selezionati, approcci neuromodulatori o comportamentali, particolarmente utili nei pazienti con ipersensibilità viscerale o disturbi dell'interazione intestino-cervello (3,10). La terapia chirurgica o endoscopica rappresenta un'opzione per pazienti accuratamente selezionati con MRGE documentata, refrattaria alla terapia medica o con indicazioni specifiche (29).

3. ALGORITMI TERAPEUTICI: *UNPROVEN* VS *PROVEN GERD*

Le più recenti Linee Guida italiane sulla MRGE distinguono due scenari clinici: la *unproven GERD,* in cui la diagnosi non è ancora stata confermata da evidenze strumentali, e la *proven GERD,* documentata mediante endoscopia o test di fisiopatologia digestiva (30).
Questa distinzione è cruciale per impostare un percorso terapeutico appropriato (Tabella 1).

POSIZIONAMENTO TERAPEUTICO ESPRESSO DAGLI ALGORITMI DELLE LINEE GUIDA ITALIANE 2025

Terapia medica	*Unproven GERD* (Forza di raccomandazione/livello di evidenza)	*Proven GERD* (Forza di raccomandazione/livello di evidenza)	Gravidanza e allattamento
PPI	In presenza di pirosi e/o rigurgito senza sintomi d'allarme, trattamento iniziale con PPI alla dose standard per 4–8 settimane. **Raccomandazione forte; livello di evidenza moderato.**	Trattamento dell'esofagite erosiva con PPI per 8 settimane. La terapia di mantenimento viene modulata in funzione della gravità della malattia e della ricorrenza dei sintomi. **Raccomandazione forte; livello di evidenza moderato.**	Da considerare in casi selezionati, dove il controllo dei sintomi non è adeguato con l'approccio di prima scelta
Alginati	Indicati per il controllo dei sintomi, soprattutto in presenza di disturbi lievi o intermittenti.	Utilizzabili per il trattamento sintomatico della MRGE; possono essere considerati anche in *add-on* ai PPI, in presenza di sintomi residui. **Raccomandazione forte; livello di evidenza moderato.**	Approccio di prima scelta, in associazione alle modifiche dello stile di vita. **Raccomandazione forte; livello di evidenza moderato.**
Protettori mucosali	Possono essere valutati come opzione sintomatica complementare, in funzione del quadro clinico.	Utilizzabili come trattamento *add-on* alla terapia della MRGE nei pazienti con danno mucosale o ipersensibilità. **Raccomandazione debole; livello di evidenza basso.**	-
Antiacidi	Utilizzabili al bisogno per il sollievo sintomatico occasionale.	Possibile impiego per il controllo dei sintomi, anche al bisogno. **Raccomandazione debole; livello di evidenza molto basso.**	Tra le opzioni farmacologiche di prima scelta, in associazione alle modifiche dello stile di vita e agli alginati. **Raccomandazione forte; livello di evidenza moderato.**
Procinetici	Non indicati di routine; da valutare in presenza di sintomi suggestivi di ritardato svuotamento gastrico o overlap dispeptico	Da considerare come trattamento *add-on* in presenza di sintomi suggestivi di ritardato svuotamento gastrico. **Raccomandazione condizionale; livello di evidenza moderato.**	-

Redatta dalle informazioni estrapolate da ref. (30)

Tabella 1

3.1 Gestione della *unproven GERD*

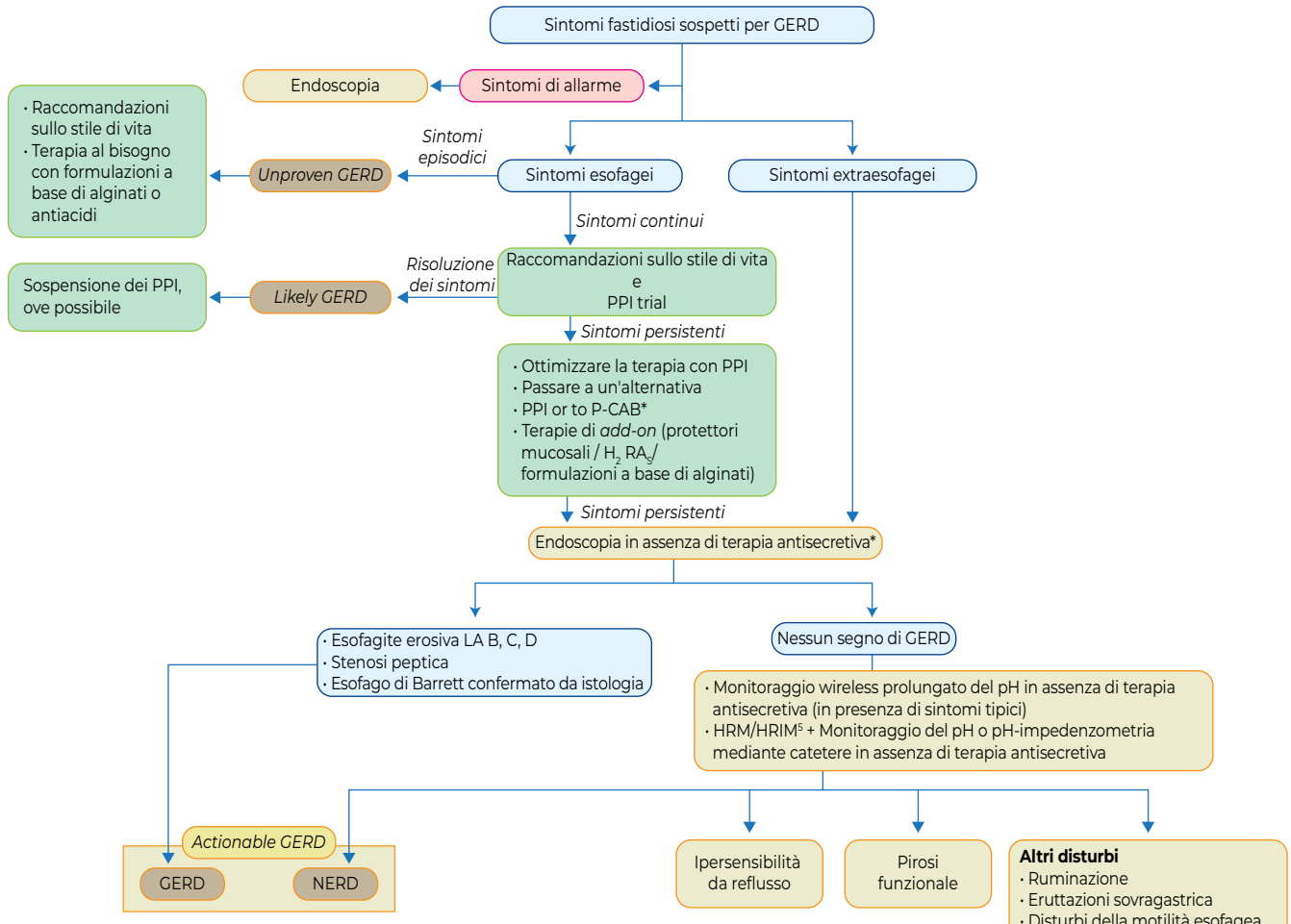
Nei pazienti con **sintomatologia episodica o lieve**, è possibile adottare un approccio iniziale conservativo, basato su modifiche dello stile di vita e sull'utilizzo di formulazioni a base di alginato (Figura 3), che ricevono una raccomandazione forte come trattamento dei sintomi episodici e come supporto durante il percorso diagnostico, grazie alla loro capacità di ridurre gli episodi di reflusso senza interferire con l'eventuale successiva valutazione fisiopatologica (30).

Gli antiacidi tradizionali possono essere utilizzati per il controllo occasionale dei sintomi, ma ricevono una raccomandazione più debole, principalmente per la breve durata d'azione e per l'assenza di un effetto diretto sulla dinamica del reflusso (30).

Nei pazienti con **sintomi tipici frequenti** è invece indicato un trial terapeutico a breve termine (< 8 settimane) con PPI (2), associato a modifiche dello stile di vita (Figura 3).

Tuttavia, è fondamentale sottolineare che la risposta alla terapia con PPI non è di per sé diagnostica. Sebbene circa il 70% dei pazienti con MRGE comprovata risponda al trattamento, una risposta clinica può essere osservata anche fino al 50% dei soggetti senza evidenza strumentale di malattia (31,32). In una metanalisi che valutava i diversi sintomi della MRGE, sensibilità e specificità risultavano migliori per il dolore toracico

Algoritmo di gestione della *unproven GERD*



*non eseguito in precedenza
*ove disponibile, in particolare in presenza di sintomi notturni o di esofagiti di grado C/D (classificazione di Los Angeles, LA)
*HRIM se si sospetta una ruminazione

Modificata da ref. (30)

Figura 3

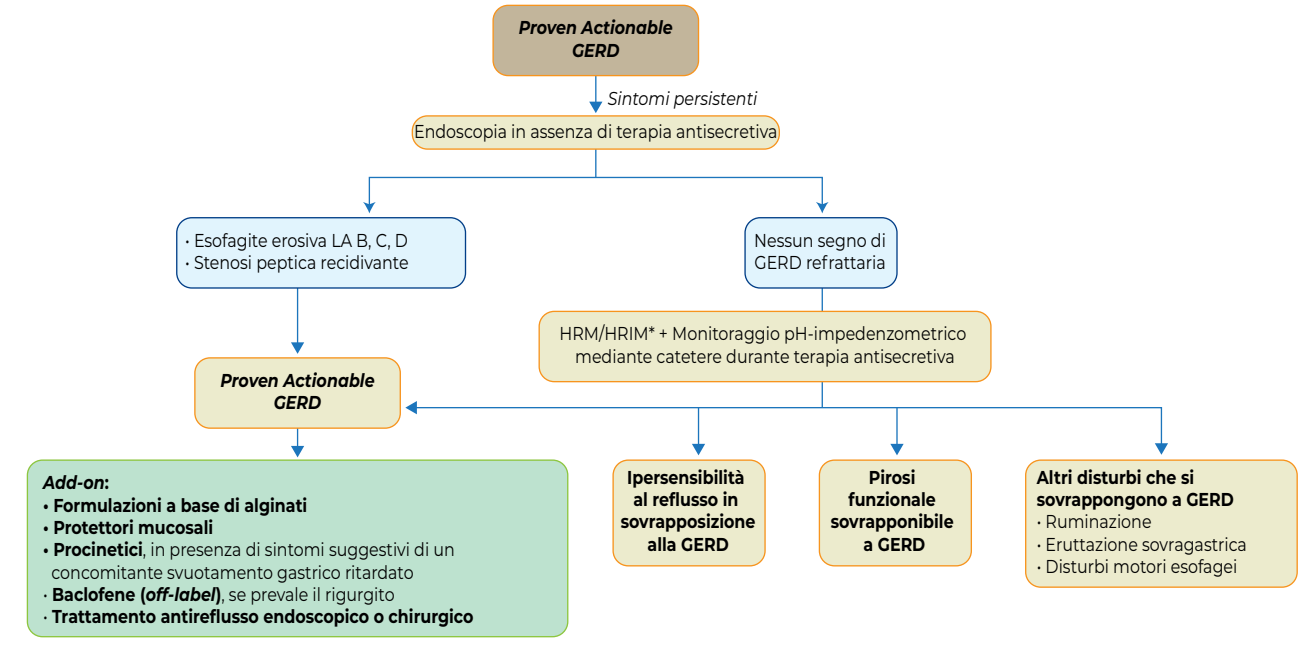
di origine non cardiogena, con una sensibilità e una specificità fino al 79% (33).
Tuttavia, ciò non garantisce una diagnosi precisa di MRGE. Emergono inoltre evidenze preliminari sull'utilizzo degli alginati come possibile test terapeutico, con dati che suggeriscono una sensibilità e specificità potenzialmente comparabili o superiori ai PPI (34), sebbene siano necessari ulteriori studi per confermarne il ruolo. Nei pazienti con sintomi extra-esofagei isolati, la probabilità di MRGE è bassa (circa 10–15%) e la risposta ai PPI è sovrapponibile al placebo (35,36); pertanto, anche in questi casi è fondamentale evitare trattamenti empirici prolungati e orientarsi verso una diagnosi oggettiva (37).
Questi aspetti limitano il valore diagnostico del cosiddetto "*PPI test*" e rendono necessario un corretto inquadramento per escludere condizioni (es. esofagite eosinofila, disturbi motori esofagei, patologie funzionali) che potrebbero mostrare una sintomatologia parzialmente sovrapponibile a quella della MRGE (3,38).
Nei soggetti con risposta incompleta è raccomandata una rivalutazione dell'aderenza terapeutica, del timing di assunzione e del dosaggio del PPI. In questa fase possono essere considerate strategie di ottimizzazione che includono: aumento della dose del PPI, *switch* verso un diverso PPI, associazione di alginati, associazione di protettori mucosali, impiego selettivo di procinetici in presenza di sintomi suggestivi di ritardato svuotamento gastrico.
Le Linee Guida riconoscono agli alginati una raccomandazione favorevole come terapia *add-on* ai PPI, soprattutto nei pazienti con rigurgito persistente o sintomi postprandiali (30).
I protettori mucosali, inclusi i dispositivi a base di HA e condroitin solfato, ricevono una raccomandazione positiva ma con un livello di evidenza inferiore rispetto agli alginati, potendo essere considerati soprattutto nei pazienti con persistenza dei sintomi nonostante adeguata soppressione acida o nei soggetti con ipersensibilità mucosale (30).
La persistenza dei sintomi richiede una rivalutazione diagnostica.

3.2 Gestione della *proven* GERD

Nel paziente con diagnosi documentata di MRGE (esofagite erosiva, esofago di Barrett o evidenza fisiopatologica di reflusso patologico), i PPI rappresentano il trattamento di prima scelta con la più elevata forza di raccomandazione per il controllo sintomatologico, la guarigione mucosale e la prevenzione delle recidive (Figura 4) (30). Nei pazienti con risposta soddisfacente, l'obiettivo diventa il mantenimento della minima terapia efficace e, ove possibile, l'avvio di strategie di de-prescrizione.
Gli alginati mantengono un ruolo rilevante anche nella *proven GERD* (Figura 4), ricevendo una raccomandazione favorevole sia come trattamento in *add-on* ai PPI sia durante le strategie di *step-down* e de-prescrizione. Il loro impiego è particolarmente utile nei pazienti con rigurgito persistente, sintomi postprandiali o sintomi residui non completamente controllati dalla sola soppressione acida (30).
Anche i protettori mucosali possono essere utilizzati come trattamento aggiuntivo nei pazienti con persistenza della sintomatologia, soprattutto quando si sospetta una componente di danno mucosale residuo o di ipersensibilità esofagea, sebbene il livello di evidenza a supporto sia inferiore rispetto agli alginati (30).
Gli antiacidi mantengono invece un ruolo marginale e prevalentemente occasionale come terapia di salvataggio per episodi sporadici di pirosi (30).

Nei pazienti con **sintomi persistenti nonostante terapia ottimizzata**, è necessario identificare le forme di MRGE refrattaria mediante endoscopia e monitoraggio pH-impedenzometrico eseguito in corso di terapia antisecretiva. In questo contesto, le Linee Guida suggeriscono un approccio multimodale comprendente ottimizzazione della terapia farmacologica, utilizzo di alginati e protettori mucosali e, nei casi selezionati, procinetici o baclofene (30).
Infine, nei pazienti con MRGE oggettivamente documentata e persistente nonostante terapia medica ottimale, oppure in coloro che desiderano evitare una terapia cronica, può essere

Algoritmo di gestione della *proven GERD*



** HRIM se si sospetta una ruminazione*

Modificata da ref. (30)

Figura 4

considerato il trattamento antireflusso endoscopico o chirurgico dopo adeguata caratterizzazione fisiopatologica (29,30).

3.3 De-prescrizione dei PPI

Il tema della de-prescrizione dei PPI è di crescente interesse nella pratica clinica: attualmente, si stima che fino al 63% dei pazienti in trattamento con PPI non abbia una diagnosi documentata di MRGE. Le Linee Guida indicano di rivalutare periodicamente l'indicazione alla terapia e di considerare la de-prescrizione ogniqualvolta sia clinicamente possibile, soprattutto nei pazienti privi di un'indicazione documentata al trattamento continuativo.

La durata iniziale della terapia deve essere coerente con l'indicazione clinica, ovvero 4–8 settimane nei pazienti con pirosi e rigurgito senza segni di allarme e 8 settimane nei pazienti con esofagite erosiva (30).

La decisione di ridurre o sospendere il trattamento deve essere personalizzata, tenendo conto dell'indicazione iniziale, della risposta clinica, del rischio di recidiva e delle condizioni che richiedono una terapia di mantenimento. È inoltre opportuno richiamare le indicazioni contenute nelle più recenti FAQ AIFA relative alla Nota 01 e ai possibili rischi associati all'impiego non appropriato o prolungato dei PPI (39).

Sono disponibili evidenze cliniche che hanno valutato l'impiego degli **alginati come terapia di supporto durante la riduzione o la temporanea sospensione dei PPI** (40,41).

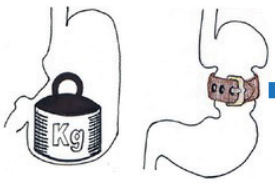
Tali evidenze suggeriscono che gli alginati possano contribuire al **controllo dei sintomi e favorire l'aderenza ai percorsi di *step-down* o *step-off*** (40,41). Nei casi in cui i sintomi persistano in assenza di MRGE, è opportuno considerare diagnosi alternative, in particolare i disturbi dell'interazione intestino-cervello, e valutare l'impiego di neuromodulatori (es. antidepressivi triciclici o SSRI) (42), sebbene le evidenze siano ancora limitate.

4. OVERLAP TRA MRGE E DISPEPSIA FUNZIONALE

Nella pratica clinica, i pazienti con sintomi da MRGE presentano frequentemente una concomitante sintomatologia dispeptica. Questa comprende un ampio spettro di disturbi localizzati in sede epigastrica, tra cui ripienezza postprandiale, sazietà precoce, dolore o bruciore epigastrico, associati talvolta a sintomi accessori quali gonfiore, nausea e vomito.
La dispepsia rappresenta una condizione ad elevata prevalenza, stimata intorno al 15% della popolazione italiana, ed è definita dalle più recenti Linee Guida italiane come un insieme di sintomi originati dalla regione gastroduodenale (43). Nell'ambito della dispepsia funzionale è possibile distinguere due principali sottotipi clinici (Figura 5): la *postprandial distress syndrome* (PDS), caratterizzata prevalentemente da sazietà precoce e ripienezza postprandiale, e la *epigastric pain syndrome* (EPS), dominata da dolore o bruciore epigastrico.
Questa distinzione non è solo descrittiva, ma ha importanti implicazioni terapeutiche e fisiopatologiche.
Dal punto di vista fisiopatologico, la condizione rientra nei disturbi dell'interazione intestino-cervello ed è sostenuta da alterazioni della motilità gastrica, dell'accomodazione fundica e della sensibilità viscerale. In particolare, uno svuotamento gastrico rallentato, osservato in circa il 30% dei pazienti, e un'alterata accomodazione postprandiale possono favorire la ritenzione del contenuto gastrico (Figura 6), aumentando la probabilità di rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore e quindi di episodi di reflusso.
L'immagine mostra, in alto a sinistra, la misurazione dello svuotamento gastrico mediante scintigrafia con pasto radiomarcato (*gold standard*). A destra, le immagini mostrano l'accomodazione gastrica post-prandiale: nel soggetto sano (Ctrl) e nel paziente con dispepsia funzionale (FD). Questi meccanismi contribuiscono a spiegare l'elevato grado di sovrapposizione tra

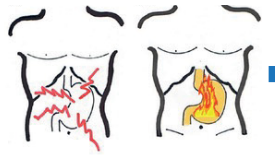
Principali sottotipi di dispepsia funzionale

PDS



Senso di ripienezza postprandiale e/o sazietà precoce: prendere in considerazione opzioni mirate alla motilità e/o al rilassamento del fondo gastrico

EPS

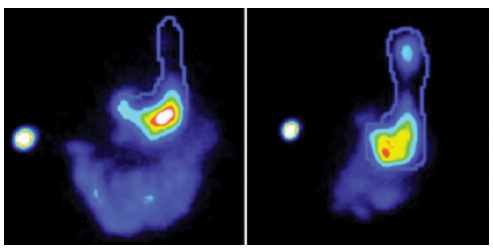


Dolore e/o bruciore epigastrico: valutare la soppressione acida e i neuromodulatori per il dolore viscerale

Figura 5

Valutazione dello svuotamento gastrico e accomodazione fundica nella dispepsia funzionale

Ritardato svuotamento gastrico



Alterata accomodazione gastrica

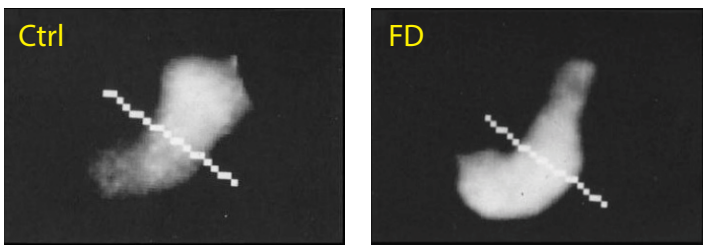


Figura 6

dispepsia funzionale e MRGE, nonché con altri DGBI, come la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) (44,45), presente fino a un terzo dei pazienti. La coesistenza di tali condizioni si associa generalmente a una maggiore severità dei sintomi e a una risposta meno favorevole alla terapia con PPI, soprattutto nei pazienti senza evidenza di reflusso patologico agli esami pH-impedenzometrici.

4.1 Implicazioni terapeutiche

Dal punto di vista terapeutico, la gestione deve essere personalizzata in base al fenotipo clinico (43).
Mentre gli interventi non farmacologici, quali modifiche dello stile di vita e delle abitudini alimentari, rappresentano la base del trattamento, nei pazienti con **sintomi lievi o intermittenti**, possono essere utilizzati **alginati e protettori mucosali**. Si ricorre a **farmaci antisecretori**, in particolare PPI, soprattutto nei pazienti con prevalenza di dolore o bruciore epigastrico.
Nei pazienti con **PDS**, il razionale terapeutico è orientato al miglioramento della motilità gastrica e dell'accomodazione fundica; in questi casi trovano indicazione i **procinetici, talvolta in associazione a protettori mucosali o antisecretori**. Nei pazienti con **EPS**, la strategia è più focalizzata sulla **riduzione della secrezione acida e sulla modulazione della sensibilità viscerale**.
Nei casi che non rispondono alla terapia di prima linea, l'approccio diventa progressivamente più articolato e spesso empirico, prevedendo l'utilizzo di terapie combinate, con l'obiettivo di agire su più meccanismi fisiopatologici contemporaneamente. Nei pazienti con sintomi persistenti e refrattari, può essere indicato l'impiego di neuromodulatori a basse dosi (come antidepressivi triciclici), soprattutto quando si sospetta un ruolo predominante dell'ipersensibilità viscerale o dell'alterazione dell'asse intestino-cervello.
Un aspetto cruciale della gestione è la rivalutazione periodica della risposta clinica e l'adozione di strategie di de-prescrizione, evitando trattamenti prolungati in assenza di chiara indicazione.
In questo contesto, un approccio graduale, integrato e centrato sul paziente rappresenta la strategia più efficace per ottimizzare gli outcome clinici.

APPROFONDIMENTO SU *RED FLAGS* E DIAGNOSTICA DI BASE

Un elemento centrale nella valutazione iniziale è rappresentato dall'identificazione dei cosiddetti *red flags*, che impongono un approfondimento diagnostico tempestivo (30).
Tra questi rientrano: età avanzata, familiarità per neoplasie del tratto gastrointestinale superiore, disfagia, odinofagia, calo ponderale involontario, anemia, melena o positività al sangue occulto fecale in presenza di sintomi suggestivi di patologia del tratto digestivo superiore.
L'iter diagnostico della MRGE si basa su un approccio graduale che integra endoscopia digestiva superiore e test di fisiopatologia esofagea (2,3,30). L'endoscopia rappresenta il primo step diagnostico nei pazienti con sintomi persistenti, refrattari, candidati a terapie a lungo termine o invasive (Figura 7) (2).
La presenza di esofagite erosiva di grado B, C o D secondo la classificazione di Los Angeles, così come di esofago di Barrett o stenosi peptica, è considerata diagnostica di MRGE.
Tuttavia, è importante ricordare che fino al 70% dei pazienti sintomatici presenta un'endoscopia normale. In questi casi, il secondo livello diagnostico è rappresentato dalla pH-metria o dalla pH-impedenzometria delle 24 ore, che consentono di quantificare l'esposizione acida esofagea e di valutare la correlazione tra sintomi e reflussi (Figura 8). La pH-impedenzometria è particolarmente utile nei pazienti con sintomi atipici, poiché consente di rilevare anche reflussi non acidi e la loro estensione prossimale (2,3,30).
Negli ultimi anni, l'accuratezza diagnostica della pH-impedenzometria è stata ulteriormente migliorata grazie all'introduzione di parametri avanzati quali la *mean nocturnal baseline impedance* (MNBI) e il *post-reflux swallow-induced peristaltic wave* (PSPW)-index, associati ad una risposta ai PPI con valori di AUC fino all'81% (46).
Anche la numerosità dei reflussi (≥80/24h) ha valore diagnostico e predittivo di risposta terapeutica, soprattutto nei pazienti con rigurgito (47).

Schema diagnostico della malattia da reflusso gastroesofageo

UNPROVEN GERD o MRGE non confermata
Endoscopia, monitoraggio del pH wireless, pH-metria o pH-impedenzometria delle 24 ore, HRM *off therapy*

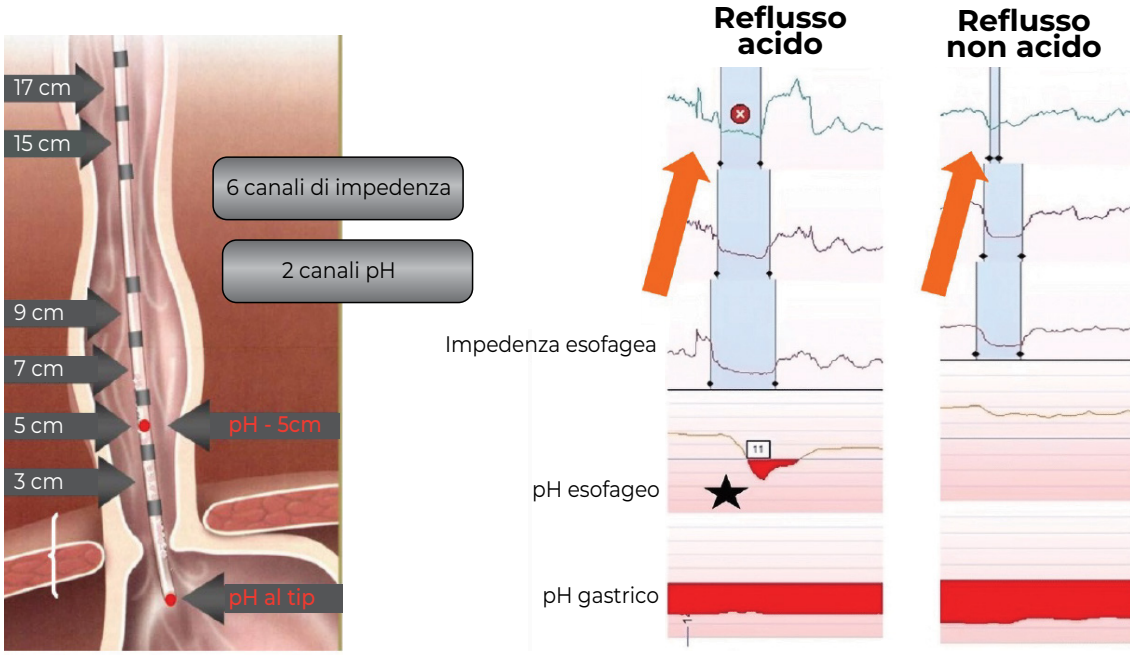
	Endoscopia	pH-metria o pH-impedenzometria	HRM
Prove consclusive di reflusso patologico	Esofagite di grado B, C e D secondo LA; mucosa di Barrett confermata da biopsia; stenosi esofagea peptica	AET>6% negli studi di 24 ore AET>6% in 2-4 giorni di studi wireless	
Risultati borderline o non conclusivi	Esofagite di grado A secondo LA	AET 4-6% negli studi di 24 ore AET 4-6% in 2-4 giorni di studi wireless Episodi totali di reflusso: 40-80/die	
Prove aggiuntive o di supporto	Ernia iatale Sistemi di punteggio istopatologico Microscopia elettronica di biopsie	Associazione reflusso-sintomi Episodi di reflusso totali >80/die MNBI< 1500 Ω	EGJ ipotensivo Ernia iatale IEM/contrattilità assente
Prove contrarie al reflusso patologico		AET<4% in ciascun giorno di esame** Episodi di reflusso totali <40/die MNBI>2500 Ω	

** fattori che accrescono la probabilità di un reflusso patologico quando le evidenze sono altrimenti borderline o inconcludenti*
*** Monitoraggio wireless del pH: <4% in tutti i giorni; pH-impedenzometria: devono essere soddisfatti tutti i criteri.*

Modificato da ref. (2)

Figura 7

Rappresentazione grafica di un esame pH-impedenzometrico



Il test permette di identificare sia i reflussi acidi che non acidi, integrando le informazioni impedenzometriche e pH-metriche: la pH-impedenzometria rileva la risalita del contenuto gastrico (tracce superiori), mentre la concomitante riduzione del pH al di sotto di 4 (traccia inferiore) identifica un reflusso acido. In assenza di tale viraggio, è possibile riconoscere reflussi debolmente acidi o non acidi.

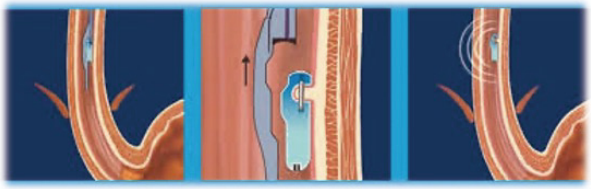
Figura 8

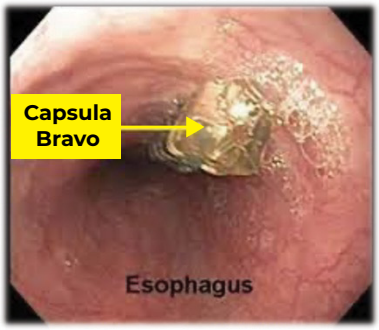
La pH-metria wireless mediante capsula Bravo® rappresenta un'evoluzione tecnologica della tradizionale pH-metria (Figura 9) che, sebbene non consenta l'analisi impedenzometrica, permette registrazioni dell'esposizione acida prolungate (fino a 96 ore) migliorando la sensibilità diagnostica. Per questo motivo è preferibile nei pazienti con sintomi tipici isolati.

Un aspetto cruciale riguarda il timing degli esami fisiopatologici: nei pazienti con *unproven GERD* i test devono essere eseguiti *off-therapy* da almeno 7 giorni, mentre nei pazienti con MRGE già documentata ma sintomi persistenti, gli esami devono essere eseguiti *on-therapy* per valutare una reale refrattarietà (2).

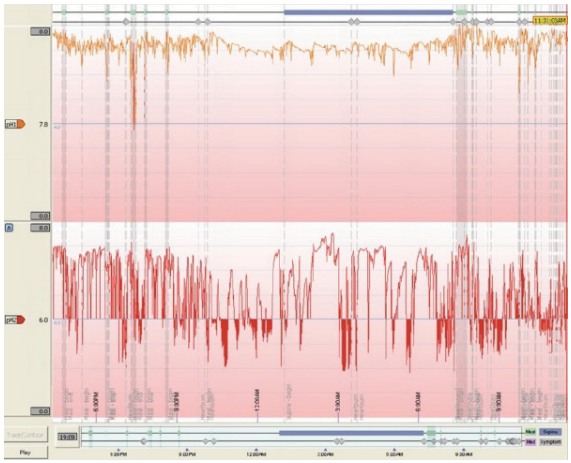
Infine, la manometria esofagea ad alta risoluzione (Figura 10) rappresenta un esame complementare utile per valutare la funzione motoria

Rappresentazione grafica della pH-metria wireless





Solo episodi di reflusso acido – nessuna impedenza

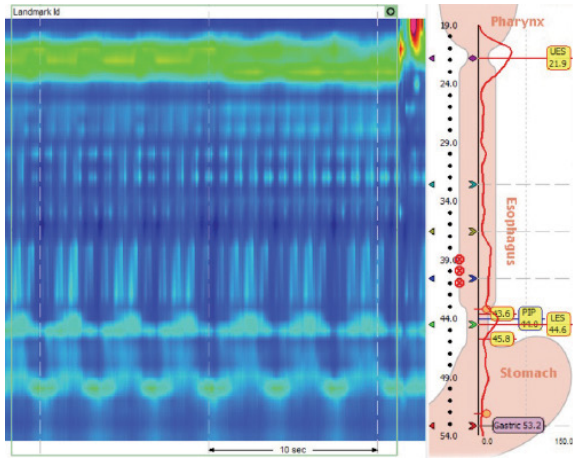


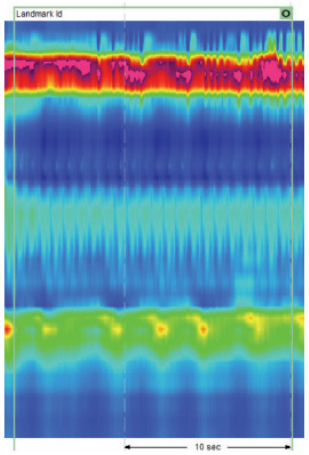
Nota: la capsula pH-metrica viene ancorata all'esofago per via endoscopica attraverso una piccola clip

Figura 9

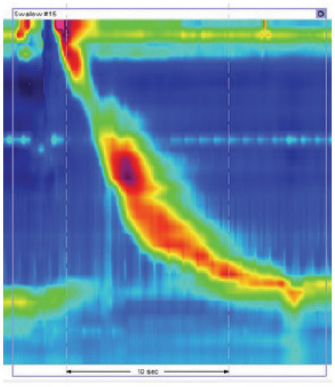
Rappresentazione grafica dei risultati derivanti da una manometria esofagea ad alta risoluzione

Morfologia e pressioni della giunzione esofago-gastrica





Peristalsi esofagea



A sinistra: giunzione esofago-gastrica ipotonica e con separazione fra sfintere esofageo inferiore e diaframma crurale, compatibile con ernia iatale; Al centro: giunzione normotonica e con normale morfologia; A destra: normale onda peristaltica esofagea.

Figura 10

esofagea, identificare eventuali alterazioni della giunzione esofago-gastrica e guidare il corretto posizionamento del sondino pH-metrico, soprattutto quello della pH-impedenzometria, che deve essere posizionato 5 cm sopra lo sfintere esofageo inferiore. In sintesi, la gestione diagnostica della MRGE si basa su un approccio graduale e integrato: nei pazienti con sintomi tipici e assenza di *red flags* è appropriato un trial empirico, mentre nei casi complessi o refrattari è necessario ricorrere a indagini strumentali per identificare una MRGE e guidare in modo appropriato le successive scelte terapeutiche.

APPENDICE 1: SURVEY NAZIONALE

Al fine di ottenere una fotografia attuale della pratica clinica nell'ambito della gestione delle condizioni acido-correlate, il Board Scientifico ha sviluppato una survey strutturata composta da 28 domande chiuse, con possibilità di risposta singola o multipla, finalizzate a esplorare approcci diagnostici, scelte terapeutiche e aderenza alle Linee Guida. La survey è stata completata da 86 medici di diversa formazione provenienti da tutto il territorio nazionale, con una composizione eterogenea: il 50% medici di medicina generale (MMG), il 18% gastroenterologi e il restante 32% rappresentato da altre specialità (medicina interna, otorinolaringoiatria, pneumologia, chirurgia endoscopica), frequentemente coinvolte nella gestione delle manifestazioni extra-esofagee della MRGE.

Profilo sintomatologico

Per quanto riguarda la sintomatologia osservata nella pratica clinica, i **sintomi tipici**, quali pirosi retrosternale (n=49/139 risposte, 35,5%) e rigurgito acido (n=26/139 risposte, 19%), rappresentano oltre la metà delle segnalazioni. Tuttavia, emerge con forza anche il peso dei sintomi extra-esofagei (n=48/139 risposte, 34,5%), a conferma della crescente attenzione verso manifestazioni atipiche della malattia. Il dolore toracico non cardiaco, pur meno frequente (n=16/139 risposte, 11%), rimane una presentazione clinica rilevante.

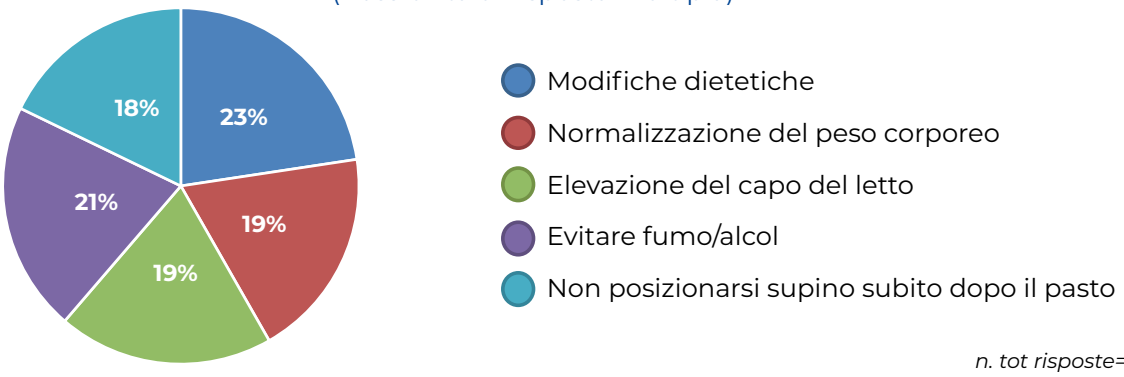
Tra i **sintomi extra-esofagei**, la tosse cronica (n=68/145 risposte, 47%) e la raucedine/disfonia (n=47/145 risposte, 32%) risultano i più frequentemente riportati, seguiti da globo faringeo (n=22/145 risposte, 15%) e sintomi respiratori assimilabili all'asma (n=8/145 risposte, 6%).
I sintomi notturni, particolarmente impattanti sulla qualità di vita, sono riferiti come frequenti o molto frequenti in oltre il 50% dei casi.
Quando i sintomi extra-esofagei coesistono con sintomi tipici, la probabilità di associazione con MRGE è elevata; al contrario, in presenza di sintomi esclusivamente extra-esofagei, bisogna fare molta attenzione al rischio di misdiagnosi e conseguente inappropriatezza terapeutica.

Approccio terapeutico iniziale

In assenza di segni di allarme, l'approccio iniziale più adottato dai partecipanti in caso di pirosi rilevante è il trial con PPI (49%), seguito dall'impiego di terapie alternative (alginati e protettori mucosali) (27%) e dalle modifiche dello stile di vita (17%); mentre, una minoranza ricorre precocemente a esami strumentali o all'invio allo specialista (7%).
La durata del trattamento iniziale con PPI è legata in parte alla tipologia del sintomo. In presenza di sintomi tipici, il 47% dei clinici opta per 4 settimane, il 34% estende a 6–8 settimane, mentre una quota minore adotta approcci più brevi o personalizzati in base alla risposta clinica (11% e 8%, rispettivamente).
Particolare interesse emerge per l'utilizzo crescente di alginati e protettori mucosali, sia come prima linea nei quadri lievi sia come opzione complementare o alternativa ai PPI.
In caso di pirosi lieve o intermittente, prevale invece un approccio più conservativo: il 61% dei rispondenti predilige un trattamento alternativo al PPI (es. alginati, protettori mucosali), il 31% le modifiche dello stile di vita, mentre il 6% e il 2% utilizzano PPI a basso dosaggio o PPI a dose standard, rispettivamente.
In Figura 11 sono mostrati gli interventi non farmacologici consigliati e in Figura 12 i vari contesti clinici in cui vengono più frequentemente prescritti i dispositivi di barriera/protettori mucosali.

Interventi non farmacologici consigliati in caso di sintomi lievi o intermittenti

(Possibilità di risposta multipla)

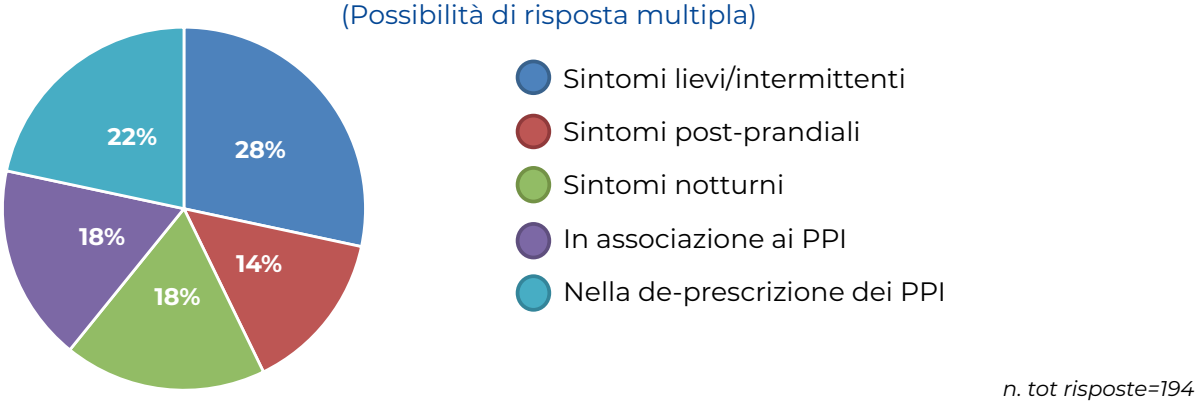


n. tot risposte=321

Figura 11

I contesti clinici in cui vengono più frequentemente prescritti i dispositivi di barriera (es. alginati)/protettori mucosali

(Possibilità di risposta multipla)



n. tot risposte=194

Figura 12

Gestione dei sintomi extra-esofagei

In caso di sintomi extra-esofagei isolati, le scelte risultano più eterogenee: il **37% dichiara di prediligere l'uso di trattamenti alternativi ai PPI (es. alginati, protettori mucosali)**, mentre il restante si distribuisce tra trial empirico con PPI (26%), valutazione specialistica differenziale (es. otorinolaringoiatrica o pneumologica) (27%).

Il 10% dei rispondenti opterebbe, invece, in egual misura per un esame strumentale o l'invio allo specialista gastroenterologo.

Questo orientamento riflette l'esigenza di una gestione più sostenibile e appropriata, soprattutto nei casi di MRGE non confermata endoscopicamente (*unproven GERD*), dove il trattamento è spesso empirico e la malattia presenta un profilo di severità generalmente lieve-moderato.

De-prescrizione e gestione dopo risposta ai PPI

Dopo una risposta clinica positiva ai PPI, la strategia più comune adottata dai partecipanti è la riduzione graduale della dose (60%), seguita dalla terapia "*on demand*" (31%), l'8% si distribuisce equamente tra mantenimento a dose piena o dimezzata, mentre il restante 1% sospende immediatamente la terapia.

Questi dati evidenziano l'importanza di integrare la fase di rivalutazione terapeutica nel percorso di gestione del paziente, evitando il prolungamento del trattamento in assenza di una chiara indicazione al mantenimento.

Invio allo specialista ed endoscopia

Per quanto riguarda l'invio allo specialista, i criteri ritenuti più appropriati sono: mancata risposta alla terapia (n=59/187 risposte, 32%), presenza di segni/sintomi di allarme (n=56/187 risposte, 30%), necessità di approfondimenti diagnostici (n=36/187 risposte, 19%), persistenza di sintomi extra-esofagei (n=34/187, 18%) e su richiesta del paziente (n=2/187 risposte, 1%).
Analogamente, l'indicazione all'EGDS è guidata principalmente da segni di allarme (n=47/117, 40%) refrattarietà alla terapia (n=45/117 risposte, 38%), sintomi atipici persistenti (n=16/117 risposte, 14%) e in tutti i pazienti con sospetta MRGE (n=9/117 risposte, 8%).
Gli **obiettivi attribuiti all'EGDS** secondo il target coinvolto sono prevalentemente l'identificazione di complicanze (es. esofagite o esofago di Barrett) (n=77/164 risposte, 47%) e l'esclusione di diagnosi alternative (n=47/164 risposte, 29%), in minor misura la conferma diagnostica della MRGE (n=30/164 risposte, 18%) e la valutazione dell'indicazione chirurgica (n=10/164 risposte, 6%).

Gestione della MRGE refrattaria e ruolo della pH-impedenzometria

Nei pazienti con EGDS negativa e sintomi persistenti nonostante terapia ottimizzata, il 52% dei clinici indica come step successivo la pH-impedenzometria, l'invio allo specialista riscontrato nel 37% dei casi, raddoppiare la dose di PPI nel 7%; mentre, il restante 4% si distribuisce tra prolungare la terapia o cambiare il PPI. La pH-impedenzometria è indicata soprattutto nei casi di MRGE refrattaria (n=62/144 risposte, 43%), ma anche nella diagnosi differenziale della pirosi funzionale (n=35/144 risposte, 24%), in caso di sintomi atipici (n=26/144 risposte, 18%) o prima della terapia chirurgica (n=21/144 risposte, 15%).
Relativamente alla gestione della pH-metria, l'84% dei rispondenti ritiene appropriata la sospensione dei PPI prima dell'esame. Tuttavia, permane un 16% dei partecipanti manterrebbe la terapia, oppure la sospenderebbe solo in caso di dosaggi dimezzati o in base alle preferenze del paziente.

Percezione dei rischi associati ai PPI

In generale, la percezione del rischio associato all'uso prolungato dei PPI è piuttosto elevata (>75%). Tra gli effetti collaterali dell'uso improprio dei PPI sono stati riportati: carenza di micronutrienti (n=67/163 risposte, 41%), infezioni intestinali da *C. difficile* (n=50/163 risposte, 31%), fratture ossee (n=25/163 risposte, 15%), insufficienza renale (n=11/163 risposte, 7%), aumento del rischio cardiovascolare o demenza (n=5/163 risposte, 3% ciascuno). Tuttavia, è importante sottolineare che, quando utilizzati in modo appropriato, il beneficio clinico dei PPI rimane superiore ai potenziali rischi, aspetto recentemente ribadito anche dalla Nota AIFA 01.

Appropriatezza prescrittiva e educazione del paziente

Dal punto di vista educativo, quasi tutti i partecipanti riconoscono l'importanza di condividere con il paziente informazioni su meccanismi d'azione e corretto utilizzo delle terapie. Circa il 70% si considera adeguatamente aggiornato sulle diverse categorie di dispositivi di barriera/protettori mucosali. In particolare, i dispositivi di barriera a base di alginato vengono utilizzati spesso da più del 60% dei partecipanti; mentre, i protettori mucosali dal 57%. Oltre il 50% dei rispondenti dichiara una buona conoscenza e applicazione delle Linee Guida sulla MRGE.
Naturalmente, permangono alcune aree di miglioramento. Le strategie ritenute più efficaci per aumentare l'appropriatezza includono: adozione condivisa di Linee Guida fra specialisti e MMG, percorsi diagnostico-terapeutici integrati (a livello territoriale) tra specialisti e MMG, maggiore formazione specifica, audit clinici e feedback.

Implicazioni per la pratica clinica e la formazione

In questo contesto, i percorsi diagnostico-tera-

peutici integrati a livello territoriale rappresentano un elemento chiave per uniformare la pratica clinica, mentre iniziative formative mirate risultano fondamentali per colmare le attuali aree di incertezza. Parallelamente, l'implementazione di sistemi di audit consente di monitorare e migliorare la qualità dell'assistenza: solo attraverso la misurazione sistematica delle pratiche cliniche è infatti possibile identificare criticità e promuovere un reale cambiamento.
Nel complesso, questa survey offre una fotografia attuale della pratica clinica sul territorio nazionale e costituisce un punto di partenza per orientare le successive attività formative e migliorare la gestione della MRGE in un'ottica sempre più *evidence-based* e centrata sul paziente.

APPENDICE 2: GLOSSARIO ESSENZIALE

- *Acid pocket:* Area di acido non tamponato che si forma dopo il pasto nella parte prossimale dello stomaco.
- *Acid Exposure Time* (AET): Percentuale del tempo in cui il pH esofageo è inferiore a 4.
- Alginati: Dispositivi o farmaci che formano una barriera galleggiante ("raft") sopra il contenuto gastrico, riducendo il reflusso.
- Dispepsia funzionale: Disturbo dell'interazione intestino-cervello caratterizzato da sintomi gastroduodenali in assenza di cause organiche.
- GERD/MRGE: Malattia da reflusso gastroesofageo.
- HA: Acido ialuronico.
- LA: classificazione di Los Angeles.
- *Mean Nocturnal Baseline Impedance* (MNBI): Parametro impedenziometrico che riflette l'integrità della mucosa esofagea.
- NERD: Malattia da reflusso non erosiva.
- *Potassium-Competitive Acid Blockers* (P-CAB): farmaci antisecretori di nuova generazione.
- PPI: Inibitori di pompa protonica.
- Protettori mucosali: Dispositivi che formano un film protettivo sulla mucosa e ne favoriscono la riparazione.
- pH-impedenzometria: Esame che identifica reflussi acidi e non acidi e ne correla la presenza ai sintomi.
- *Proven GERD*: MRGE documentata mediante endoscopia e/o test fisiopatologici.
- *Unproven GERD*: Sospetto clinico di MRGE non ancora confermato da esami strumentali.

CONCLUSIONE

La gestione moderna della MRGE richiede un approccio basato su stratificazione del rischio, appropriatezza diagnostica e personalizzazione terapeutica. Sebbene il trial con PPI rappresenti un'opzione iniziale nei pazienti con sintomi tipici non occasionali e in assenza di *red flags*, la risposta clinica non può essere considerata diagnostica. L'impiego dei test di fisiopatologia esofagea assume un ruolo centrale per confermare o escludere la presenza di una MRGE.
La distinzione tra *unproven* e *proven GERD* consente di identificare i pazienti che beneficiano realmente di una terapia a lungo termine e quelli nei quali è invece appropriato avviare un percorso di de-prescrizione.
Le terapie di barriera rappresentano un importante complemento dell'armamentario terapeutico. In particolare, gli alginati, grazie alla loro capacità di contrastare meccanicamente il reflusso e di proteggere la mucosa esofagea, trovano impiego sia nelle forme lievi e intermittenti, sia come *add-on* nei pazienti con risposta incompleta ai PPI e durante la riduzione o sospensione dei PPI, contribuendo a migliorare il controllo sintomatologico e l'appropriatezza prescrittiva.
Nei pazienti con MRGE documentata e refrattari alla terapia medica ottimizzata, o in presenza di complicanze, la terapia antireflusso endoscopica o chirurgica rappresenta un'opzione efficace, purché supportata da una corretta caratterizzazione fisiopatologica. L'obiettivo finale rimane quello di garantire il trattamento giusto al paziente giusto, evitando sia l'*undertreatment* della malattia documentata sia l'esposizione non necessaria a terapie croniche nei soggetti senza evidenza oggettiva di reflusso.

Bibliografia

1. Vakil N, van Zanten S V., Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900–20. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
2. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut 2024;73:361–71. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616.
3. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, Chang K, Kahrilas PJ, Katz PO, et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022;20:984-994.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025.
4. Tosetti C, Savarino E, Benedetto E, De Bastiani R, Belvedere A, Cottone C, et al. Elimination of Dietary Triggers Is Successful in Treating Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. Dig Dis Sci 2021;66:1565–71. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06414-z.
5. Joelsson B, Johnsson F. Heartburn--the acid test. Gut 1989;30:1523–5. https://doi.org/10.1136/gut.30.11.1523.
6. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2008;135:1383-1391.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.08.045.
7. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014;63:1185–93. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306393.
8. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020;18:767–76. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015.
9. Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric Acid Control With Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole: A Five-Way Crossover Study. American Journal of Gastroenterology 2003;98:2616–20. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x.
10. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. In: Moayyedi P, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003244.pub2.
11. BECKER V, BAJBOUJ M, WALLER K, SCHMID RM, MEINING A. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors – a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1355–60. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03529.x.
12. Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1351–6. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01050.x.
13. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. Gastroenterology 2002;122:625–32. https://doi.org/10.1053/gast.2002.31876.
14. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid Suppression Therapy: Where Do We Go from Here? 2006;24:11–46. https://doi.org/10.1159/000091298.
15. Savarino E, Martinucci I, Furnari M, Romana C, Pellegatta G, Moscatelli A, et al. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016;12:1333–41. https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1214714.
16. Patel A, Laine L, Moayyedi P, Wu J. AGA Clinical Practice Update on Integrating Potassium-Competitive Acid Blockers Into Clinical Practice: Expert Review. Gastroenterology 2024;167:1228–38. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.06.038.
17. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Parodi A, Iiritano E, Bilardi C, et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:29–34. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02298.x.
18. Savarino E. Alginate controls heartburn in patients with erosive and nonerosive reflux disease. World J Gastroenterol 2012;18:4371. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4371.
19. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJPM, Thomas E, Boeckxstaens GE. An Alginate-Antacid Formulation Localizes to the Acid Pocket to Reduce Acid Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013;11:1585–91. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.046.
20. Pouchain D, Bigard M-A, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. BMC Gastroenterol 2012;12:18. https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-18.
21. Chiu C-T, Hsu C-M, Wang C-C, Chang J-J, Sung C-M, Lin C-J, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:1054–64. https://doi.org/10.1111/apt.12482.
22. Barberio B, Visaggi P, Savarino E, de Bortoli N, Black CJ, Ford AC. Comparison of acid-lowering drugs for endoscopy negative reflux disease: Systematic review and network Meta-Analysis. Neurogastroenterology & Motility 2023;35. https://doi.org/10.1111/nmo.14469.
23. Facciorusso A, Giannini EG, Tacelli M, Zanetto A, Spada C, Boskoski I, et al. Practical management of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in gastroenterology: a position paper by the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). Digestive and Liver Disease 2026;58:737–46. https://doi.org/10.1016/j.dld.2026.02.018.
24. Savarino V, de Bortoli N, Frazzoni M, et al. Guida pratica per la gestione del paziente con reflusso gastroesofageo. SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche (2019).
25. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bodini G, Della Coletta M, Frazzoni M, et al. A review of pharmacotherapy for treating gastroesophageal reflux disease (GERD). Expert

Opin Pharmacother 2017;18:1333–43. https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1361407.
26. Scarpignato C, Hongo M, Wu JCY, Lottrup C, Lazarescu A, Stein E, et al. Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? Ann N Y Acad Sci 2020;1482:193–212. https://doi.org/10.1111/nyas.14473.
27. Hungin AP, Yadlapati R, Anastasiou F, Bredenoord AJ, El Serag H, Fracasso P, et al. Management advice for patients with reflux-like symptoms: an evidence-based consensus. Eur J Gastroenterol Hepatol 2024;36:13–25. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002682.
28. Ribaldone DG, Rajesh P, Chandradhara D, Astegiano M, Pellicano R. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of a novel oral bioadhesive formulation for the treatment of nonerosive reflux disease-related symptoms. Eur J Gastroenterol Hepatol 2021;32:163–70. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001888.
29. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. New England Journal of Medicine 2019;381:1513–23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811424.
30. Savarino EV, Barberio B, Scarpignato C, Savarino V, Barbara G, Bertin L, et al. Italian guidelines for the diagnosis and management of gastro-esophageal reflux disease: Joint consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), and General Medicine (SIMG). Digestive and Liver Disease 2025;57:1550–77. https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.04.020.
31. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors as a Test for Gastroesophageal Reflux Disease. Ann Intern Med 2004;140:518–27. https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011.
32. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. Gut 2010;59:714–21. https://doi.org/10.1136/gut.2009.200063.
33. Ghoneim S, Wang J, El Hage Chehade N, Ganocy SJ, Chitsaz E, Fass R. Diagnostic Accuracy of the Proton Pump Inhibitor Test in Gastroesophageal Reflux Disease and Noncardiac Chest Pain. J Clin Gastroenterol 2023;57:380–8. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001686.
34. Bordin DS, Masharova AA, Droxzdov VN, Firsova LD, Kozhurina TS. [Diagnostic value of alginate test in gastroesophageal reflux disease]. Eksp Klin Gastroenterol 2010:102–7.
35. de Bortoli N. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? World J Gastroenterol 2012;18:4363. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4363.
36. O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, Fouweather T, McGlashan J, MacKenzie K, et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ 2021:m4903. https://doi.org/10.1136/bmj.m4903.
37. Calabrese F, Pasta A, Bodini G, Furnari M, Zentilin P, Giannini EG, et al. Applying Lyon consensus criteria in the work-up of patients with extra-oesophageal symptoms – A multicentre retrospective study. Aliment Pharmacol Ther 2024;59:1134–43. https://doi.org/10.1111/apt.17934.
38. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. Expert Rev Clin Pharmacol 2018;11:1123–34. https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1531703.
39. AIFA. Q&A sull'applicazione della Nota AIFA N01 per la prescrizione dei farmaci inibitori di pompa protonica (IPP). 2026.
40. Coyle C, Symonds R, Allan J, Dawson S, Russell S, Smith A, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study. BJGP Open 2019;3:bjgpopen19X101651. https://doi.org/10.3399/bjgpopen19X101651.
41. Vales A, Coyle C, Plehhova K, Hobson A, Woodland P. Randomised clinical trial: the use of alginates during preinvestigation proton pump inhibitor wash-out and their impact on compliance and symptom burden. BMJ Open Gastroenterol 2023;10:e001026. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2022-001026.
42. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2018;154:302–18. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049.
43. Sarnelli G, Pesce M, Barbara G, de Bortoli N, Sario A Di, Esposito G, et al. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia – joint consensus from the Italian societies of gastroenterology and endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and motility (SINGEM), hospital gastroenterologists and endoscopists (AIGO), digestive endoscopy (SIED) and general medicine (SIMG). Digestive and Liver Disease 2025;57:1730–47. https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.06.012.
44. Geeraerts A, Van Houtte B, Clevers E, Geysen H, Vanuytsel T, Tack J, et al. Gastroesophageal Reflux Disease—Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? American Journal of Gastroenterology 2020;115:1167–82. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000619.
45. Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022;20:e89–101. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.011.
46. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, Tolone S, Furnari M, Martinucci I, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. Neurogastroenterology & Motility 2017;29. https://doi.org/10.1111/nmo.13116.
47. Rogers BD, Valdovinos LR, Crowell MD, Bell R, Vela MF, Gyawali CP. Number of reflux episodes on pH-impedance monitoring associates with improved symptom outcome and treatment satisfaction in gastro-oesophageal reflux disease (GERD) patients with regurgitation. Gut 2021;70:450–5. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321395.

Sintomi *IBS-like* nelle IBD: epidemiologia, meccanismi e gestione clinica

Pierluigi Puca[1,2], Giovanni Marasco[3,4], Franco Scaldaferri[1,2], Loris Lopetuso[2,5]

[1] *Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy*
[2] *Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy*
[3] *IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*
[4] *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna*
[5] *Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, Università degli Studi Link, Roma*

ABSTRACT

La persistenza di sintomi gastrointestinali nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD) non corrisponde necessariamente alla persistenza di attività infiammatoria. Dolore addominale, alterazioni dell'alvo e gonfiore possono infatti essere presenti anche in pazienti con malattia quiescente, configurando il fenotipo recentemente definito come "*IBD with irritable bowel syndrome-like symptoms*". Si tratta di una condizione frequente, riportata in circa un paziente su tre con IBD e ancora in circa un paziente su quattro quando la remissione viene documentata endoscopicamente o istologicamente. La patogenesi è multifattoriale e comprende ipersensibilità viscerale post-infiammatoria, alterazioni dell'asse intestino-cervello, disfunzione della barriera epiteliale, attivazione immunitaria di basso grado e modificazioni del microbiota intestinale. Il primo passaggio nella gestione consiste nell'escludere un'attività infiammatoria o un danno strutturale in grado di spiegare i sintomi.
Nei pazienti correttamente selezionati, il trattamento deve quindi essere orientato al sintomo predominante e può comprendere interventi dietetici, farmaci sintomatici e neuromodulatori, oltre alle *brain-gut behavioral therapies*.
Il riconoscimento di questo fenotipo è fondamentale per migliorare la qualità di vita del paziente e, allo stesso tempo, evitare un'inappropriata escalation della terapia antinfiammatoria.

Keywords: malattie infiammatorie croniche intestinali; sindrome dell'intestino irritabile; disturbi dell'interazione intestino-cervello; dolore addominale; dieta low-FODMAP.

INTRODUZIONE

Il controllo dell'infiammazione rappresenta uno degli obiettivi centrali della moderna gestione delle IBD. L'introduzione del paradigma *treat-to-target* ha progressivamente spostato l'attenzione dalla sola risposta clinica verso il raggiungimento di target oggettivi, quali la normalizzazione dei biomarcatori e la guarigione endoscopica (1).
Tuttavia, nella pratica clinica emerge frequentemente una apparente contraddizione: il paziente presenta biomarcatori rassicuranti e una malattia endoscopicamente controllata,

ma continua a lamentare dolore addominale, diarrea, stipsi o gonfiore. Attribuire automaticamente tali sintomi a una riattivazione della IBD può portare alla ripetizione di indagini invasive e, soprattutto, a un'inappropriata intensificazione della terapia immunomodulante. Al contrario, considerare ogni sintomo persistente come "funzionale" senza una valutazione adeguata rischia di sottostimare un'attività infiammatoria residua o una complicanza strutturale.
Una recente consensus congiunta della *Rome Foundation e dell'International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease* (IOIBD) ha proposto di definire questo fenotipo come "*IBD with IBS-like symptoms*", evitando di sovrapporre automaticamente una seconda diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS) alla IBD (2). Il termine comprende principalmente dolore o discomfort addominale, diarrea, stipsi o alvo misto e gonfiore, quando tali manifestazioni risultino sproporzionate o non completamente spiegate dall'attività infiammatoria o dal danno strutturale presente.
Questa definizione è clinicamente importante perché sposta la domanda da "la IBD è attiva oppure no?" a una valutazione più articolata: quanto dei sintomi osservati è effettivamente spiegato dall'infiammazione?

EPIDEMIOLOGIA: QUANTO SONO FREQUENTI?

I sintomi *IBS-like* rappresentano tutt'altro che una manifestazione marginale delle IBD. Una metanalisi di 27 studi ha mostrato una prevalenza complessiva di sintomi compatibili con IBS di circa il 32% nei pazienti con IBD in remissione, sebbene con una notevole eterogeneità tra gli studi (3).
La prevalenza apparente dipende fortemente da come viene definita la remissione. Nella revisione della letteratura effettuata per la recente consensus *Rome Foundation*-IOIBD, comprendente complessivamente 33 studi e 4357 pazienti, la prevalenza aggregata è risultata pari al 30,3% (2). Utilizzando criteri prevalentemente clinici o la valutazione globale del medico, la frequenza superava il 30%, mentre scendeva al 22,3% nei pazienti con guarigione endoscopica e al 25,8% in presenza di remissione istologica. In altre parole, anche adottando criteri molto stringenti per escludere un'attività infiammatoria residua, circa un paziente su quattro continua a presentare sintomi *IBS-like*.
Anche i criteri impiegati per definire l'IBS modificano le stime: la prevalenza riportata è risultata superiore con i criteri *Rome II* e *III* e più bassa, intorno al 22%, utilizzando i più restrittivi criteri *Rome IV* (2). Inoltre, i sintomi sembrano essere più frequenti nella malattia di Crohn rispetto alla colite ulcerosa.
Il problema non è esclusivamente quantitativo. I pazienti con IBD quiescente e sintomi *IBS-like* presentano una peggiore qualità di vita, maggiore compromissione del benessere generale e più elevati livelli di ansia e depressione rispetto ai pazienti in remissione senza sintomi.
Al contrario, i pazienti con remissione prolungata di tuti i sintomi non mostrano differenze con la popolazione generale (4). Ne deriva un carico di malattia che non viene necessariamente intercettato dagli strumenti tradizionali utilizzati per misurare l'attività infiammatoria.

DALL'INFIAMMAZIONE AI SINTOMI: CENNI DI PATOGENESI

La separazione tradizionale tra una malattia "organica", quale la IBD, e una malattia "funzionale", quale l'IBS, appare oggi eccessivamente semplicistica. I disturbi dell'interazione intestino-cervello (*Disorders of Gut-Brain Interaction*, DGBI) sono infatti il risultato di alterazioni biologiche che coinvolgono sensibilità viscerale, motilità, barriera epiteliale, microbiota, sistema immunitario e modulazione centrale degli stimoli gastrointestinali (5).
Nel paziente con IBD questi meccanismi possono essere innescati o amplificati dalla prece-

dente infiammazione intestinale, persistendo anche dopo la sua risoluzione.
L'ipersensibilità viscerale rappresenta uno dei principali meccanismi proposti. Dopo un episodio infiammatorio, le vie afferenti enteriche possono mantenere una maggiore responsività agli stimoli meccanici e chimici. Stimoli fisiologici, come la distensione intestinale correlata al pasto o al transito del contenuto luminale, possono quindi essere percepiti come dolorosi.
Nei pazienti con colite ulcerosa in remissione sono state dimostrate alterazioni della sensibilità rettale, associate in alcuni studi a un'aumentata attività mastocitaria (6). I mastociti localizzati in prossimità delle terminazioni nervose possono rilasciare istamina, proteasi e altri mediatori capaci di modulare l'eccitabilità neuronale, rappresentando un possibile punto di collegamento tra precedente infiammazione mucosale e persistenza del dolore.
Parallelamente, la percezione dello stimolo dipende dalla sua elaborazione centrale. Stress cronico, ansia, ipervigilanza verso i sintomi e fenomeni di *pain catastrophizing* possono amplificare la percezione delle sensazioni gastrointestinali. L'asse intestino-cervello non deve quindi essere interpretato come una spiegazione esclusivamente "psicologica", ma come un sistema bidirezionale nel quale segnali periferici e centrali interagiscono continuamente (7).
La remissione endoscopica non equivale necessariamente alla completa normalizzazione biologica dell'intestino. In alcuni pazienti con IBD quiescente e sintomi *IBS-like* sono stati osservati un aumento dei linfociti intraepiteliali, una maggiore espressione mucosale di mediatori pro-infiammatori e alterazioni della funzione della barriera epiteliale anche in assenza di marcatori convenzionali di attività di malattia (8).
Una maggiore permeabilità paracellulare può favorire l'interazione tra antigeni luminali, cellule immunitarie e terminazioni nervose, contribuendo alla persistenza della sensibilizzazione viscerale. Si delinea pertanto un continuum nel quale un livello di attività immunitaria insufficiente a produrre una vera riacutizzazione clinico-endoscopica potrebbe comunque contribuire alla generazione del sintomo (7).
Anche il microbiota rappresenta un possibile mediatore. La disbiosi caratteristica della IBD non scompare necessariamente con il raggiungimento della remissione (9). Nei pazienti con malattia di Crohn in remissione ma diarrea persistente sono state descritte una minore diversità microbica e una maggiore disbiosi rispetto ai pazienti asintomatici (10).
Alterazioni della composizione e della funzione del microbiota possono modificare la produzione di acidi grassi a corta catena, gas, acidi biliari e altri metaboliti, influenzando motilità, barriera intestinale e sensibilità viscerale (11,12).
Parimenti, in pazienti con IBD sono stati identificati specifici pattern di popolazioni microbiche (aumento di *Actinobacteria, Proteobacteria e Saccharibacteria* (TM7), riduzione di *Verrucomicrobia, Euryarchaeota* e *Tenericutes*) associate con aumentati livelli di ansia e depressione (13). È verosimile quindi che non esista un singolo meccanismo responsabile dei sintomi *IBS-like*, ma combinazioni differenti di alterazioni biologiche nei singoli pazienti.

PRIMA DELLA TERAPIA: ESCLUDERE CIÒ CHE NON È "FUNZIONALE"

La distinzione tra sintomi legati alla IBD e sintomi IBS-like rappresenta probabilmente il passaggio più importante dell'intero percorso.
Il principio generale è semplice: prima di aumentare la terapia della IBD è necessario dimostrare che vi sia effettivamente un target infiammatorio da trattare. La valutazione iniziale deve considerare caratteristiche e andamento dei sintomi, terapie assunte, interventi chirurgici precedenti e fenotipo della IBD.
Calprotectina fecale e proteina C-reattiva rappresentano strumenti non invasivi fondamentali, ma nessun biomarcatore deve essere interpretato isolatamente. La calprotectina, in particolare, possiede una buona correlazione con l'attività mucosale, in particolare con valori

>250 µg/g, ma valori normali non consentono di escludere con certezza la malattia del piccolo intestino o una recidiva post-chirurgica (14,15).
Quando il quadro clinico lo richiede, la valutazione deve quindi essere integrata con endoscopia, ecografia intestinale o *imaging cross-sectional*. Devono inoltre essere escluse condizioni alternative capaci di mimare un disturbo funzionale: infezioni gastrointestinali, stenosi, alterazioni anatomiche post-chirurgiche, sindrome dell'intestino corto e malassorbimento degli acidi biliari, particolarmente rilevante nella malattia di Crohn ileale o dopo resezione ileale (15).
Nella pratica clinica non esiste tuttavia una soglia universale di infiammazione oltre la quale un determinato sintomo possa essere attribuito con certezza alla IBD. È possibile, inoltre, che attività infiammatoria e meccanismi *IBS-like* coesistano nello stesso paziente. In questi casi le due componenti non sono mutuamente esclusive e possono essere trattate contemporaneamente (16).

TRATTAMENTO: DAL CONTROLLO DELL'INFIAMMAZIONE AL CONTROLLO DEL SINTOMO

Una volta esclusa una causa infiammatoria o strutturale dominante, la strategia terapeutica cambia sostanzialmente. L'obiettivo non è più modificare il decorso immunologico della IBD, ma identificare il sintomo predominante e intervenire sui meccanismi che lo sostengono (2).
Tra gli interventi dietetici, la dieta a basso contenuto di FODMAP rappresenta uno degli approcci più praticati nei pazienti con IBS (17). Nel principale trial randomizzato, Cox e collaboratori hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore dei sintomi gastrointestinali dopo una dieta low-FODMAP rispetto alla dieta di controllo, senza evidenza di un peggioramento dell'attività infiammatoria (18). L'intervento dovrebbe tuttavia essere limitato nel tempo, generalmente per alcune settimane, e seguito da una progressiva reintroduzione degli alimenti. Una restrizione protratta e non supervisionata può ridurre la varietà dietetica e modificare negativamente il microbiota, aspetto particolarmente rilevante nei pazienti con IBD (19).
Anche lo *psyllium* può essere utilizzato sia nella colite ulcerosa sia nella malattia di Crohn, purché non siano presenti stenosi clinicamente significative. Già studi precedenti avevano mostrato un miglioramento dei sintomi gastrointestinali nella colite ulcerosa quiescente (20). L'evidenza per altre fibre o per specifici regimi dietetici rimane invece insufficiente per formulare raccomandazioni dedicate.
Nei pazienti in remissione con diarrea persistente, dopo avere escluso infiammazione, infezioni e malassorbimento degli acidi biliari, possono essere utilizzati farmaci antidiarroici quali loperamide. La loro indicazione deve naturalmente essere limitata ai pazienti senza colite severa attiva e senza sospetto di stenosi (21).
Gli antagonisti del recettore serotoninergico 5-HT3 rappresentano un'altra possibilità nei pazienti con sintomatologia prevalentemente diarroica. In un piccolo trial randomizzato condotto in pazienti con IBD quiescente e *IBS-D-like*, ramosetron ha aumentato significativamente la risposta globale (35,5% vs 11,4%) e migliorato frequenza e consistenza delle evacuazioni rispetto al placebo (22). La disponibilità di questa molecola è tuttavia limitata geograficamente.
La rifaximina dispone invece di evidenze specifiche soprattutto nella malattia di Crohn. In uno studio randomizzato su pazienti con malattia di Crohn in remissione e sintomi secondo *Rome IV*, cicli intermittenti (3 corsi di 10 giorni intervallati da 20 giorni di interruzione) di rifaximina hanno migliorato dolore, gonfiore, qualità di vita e consistenza delle feci rispetto alla terapia antispastica al bisogno (23). Il dato rimane comunque preliminare e non giustifica l'impiego indiscriminato di antibiotici nei pazienti con IBD e sintomi funzionali.
Il dolore addominale persistente è spesso il sintomo più difficile da gestire perché può derivare

contemporaneamente da alterazioni della motilità, ipersensibilità viscerale e amplificazione centrale. Antispastici e olio di menta piperita possono essere utilizzati nei pazienti selezionati, sebbene gran parte delle evidenze derivi dalla popolazione con IBS piuttosto che da studi specifici nelle IBD (17).
Un ruolo crescente è attribuito ai neuromodulatori, utilizzati a dosaggi generalmente inferiori rispetto a quelli impiegati per il trattamento dei disturbi psichiatrici. Gli antidepressivi triciclici possono modulare la trasmissione nocicettiva e risultano particolarmente interessanti nei pazienti con dolore associato a diarrea. In una casistica di 81 pazienti con IBD in remissione o con minima attività infiammatoria e sintomi persistenti, circa la metà ha ottenuto un miglioramento clinicamente significativo con antidepressivi triciclici.
Questo trend era maggiormente evidente in pazienti con colite ulcerosa rispetto a quelli con malattia di Crohn (24). Anche SSRI e SNRI possono essere considerati, soprattutto in presenza di concomitanti sintomi ansioso-depressivi o di un differente pattern dell'alvo (25). Un recente trial nella colite ulcerosa in remissione con sintomi *IBS-like* ha mostrato un miglioramento della severità dei sintomi, della qualità di vita e dei sintomi ansioso-depressivi con paroxetina (26).
Infine, le *brain-gut behavioral therapies* rappresentano una componente terapeutica ancora sottoutilizzata. Comprendono principalmente terapia cognitivo-comportamentale gastrointestinale, interventi basati sulla mindfulness e ipnoterapia *gut-directed*. Il loro obiettivo non è semplicemente ridurre ansia o depressione, ma modificare processi quali ipervigilanza verso le sensazioni gastrointestinali, catastrofizzazione del dolore e comportamenti di evitamento che possono amplificare la percezione e l'impatto funzionale dei sintomi (27).
Una metanalisi di 25 trial randomizzati nelle IBD ha evidenziato, seppur solo per le malattie attive e senza dati sufficienti sulle malattie in remissione, benefici delle terapie psicologiche soprattutto sui sintomi ansioso-depressivi e sulla qualità di vita *disease-specific* (28). Nella popolazione con IBS, dove le evidenze sono più robuste, terapia cognitivo-comportamentale e *gut-directed hypnotherapy* determinano una riduzione significativa del dolore addominale (29).
La recente consensus *Rome Foundation*-IOIBD propone pertanto di non considerare questi interventi come una strategia di ultima linea riservata ai pazienti "refrattari", ma come una possibile componente precoce di un approccio multimodale (2).

CONCLUSIONI

I sintomi *IBS-like* rappresentano una componente frequente e clinicamente rilevante della storia naturale delle IBD. Il raggiungimento della remissione infiammatoria non implica necessariamente la completa risoluzione dei sintomi gastrointestinali e circa un quarto dei pazienti continua a presentare dolore, alterazioni dell'alvo o gonfiore anche in presenza di remissione endoscopica o istologica.
Il concetto emergente è quello di un continuum nel quale infiammazione, barriera intestinale, microbiota, sistema nervoso enterico e modulazione centrale dei sintomi interagiscono in proporzioni differenti nel singolo paziente.
Di conseguenza, il primo obiettivo deve essere stabilire quanto dell'attuale burden sintomatologico sia effettivamente attribuibile alla IBD attiva.
Una volta esclusa un'attività infiammatoria o una complicanza strutturale capace di spiegare i sintomi, continuare a intensificare la terapia della IBD difficilmente rappresenta la soluzione. Dieta, farmaci sintomatici, neuromodulatori e interventi diretti all'asse intestino-cervello devono invece entrare a far parte dell'armamentario del gastroenterologo.
Il vero cambio di paradigma consiste quindi nel passare dal trattamento della sola infiammazione al trattamento del paziente e del suo sintomo predominante.

Bibliografia

1. A. R. Srinivasan, “Treat to target in Crohn’s disease: A practical guide for clinicians,” World J. Gastroenterol., vol. 30, no. 1, pp. 50–69, Jan. 2024, doi: 10.3748/wjg.v30.i1.50.
2. C. Ma et al., “Recommendations for the Evaluation and Management of Inflammatory Bowel Disease With Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms: A Joint Rome Foundation and International Organization for the Study of IBD (IOIBD) Consensus,” Gastroenterology, pp. S0016-5085(26)06758–2, Apr. 2026, doi: 10.1053/j.gastro.2026.04.008.
3. K. M. Fairbrass, S. J. Costantino, D. J. Gracie, and A. C. Ford, “Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis,” Lancet Gastroenterol. Hepatol., vol. 5, no. 12, pp. 1053–1062, Dec. 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(20)30300-9.
4. M. Simrén, J. Axelsson, R. Gillberg, H. Abrahamsson, J. Svedlund, and E. S. Björnsson, “Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors,” Am. J. Gastroenterol., vol. 97, no. 2, pp. 389–396, Feb. 2002, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05475.x.
5. G. Barbara et al., “Rome Foundation Working Team Report on overlap in disorders of gut-brain interaction,” Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., vol. 22, no. 4, pp. 228–251, Apr. 2025, doi: 10.1038/s41575-024-01033-9.
6. E. A. van Hoboken et al., “Symptoms in patients with ulcerative colitis in remission are associated with visceral hypersensitivity and mast cell activity,” Scand. J. Gastroenterol., vol. 46, no. 7–8, pp. 981–987, Jul. 2011, doi: 10.3109/00365521.2011.579156.
7. V. Calvez et al., “Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases,” Biomedicines, vol. 13, no. 2, p. 305, Jan. 2025, doi: 10.3390/biomedicines13020305.
8. M. Vivinus-Nébot et al., “Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation,” Gut, vol. 63, no. 5, pp. 744–752, May 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2012-304066.
9. F. Scaldaferri et al., “Impact of Psychopathology and Gut Microbiota on Disease Progression in Ulcerative Colitis: A Five-Year Follow-Up Study,” Microorganisms, vol. 13, no. 6, p. 1208, May 2025, doi: 10.3390/microorganisms13061208.
10. K. Boland et al., “Persistent Diarrhea in Patients With Crohn’s Disease After Mucosal Healing Is Associated With Lower Diversity of the Intestinal Microbiome and Increased Dysbiosis,” Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc., vol. 19, no. 2, pp. 296-304.e3, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.044.
11. F. Di Vincenzo et al., “Bile Acid-Related Regulation of Mucosal Inflammation and Intestinal Motility: From Pathogenesis to Therapeutic Application in IBD and Microscopic Colitis,” Nutrients, vol. 14, no. 13, p. 2664, Jun. 2022, doi: 10.3390/nu14132664.
12. C. Patteril et al., “Rewriting Inflammation in IBD: Lipidomics from Pathogenesis to Clinical Application,” Microorganisms, vol. 14, no. 7, p. 1432, Jun. 2026, doi: 10.3390/microorganisms14071432.
13. F. Scaldaferri et al., “Gut Microbiota Signatures Are Associated With Psychopathological Profiles in Patients With Ulcerative Colitis: Results From an Italian Tertiary IBD Center,” Inflamm. Bowel Dis., vol. 29, no. 11, pp. 1805–1818, Nov. 2023, doi: 10.1093/ibd/izad091.
14. T. Raine et al., “ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment,” J. Crohns Colitis, vol. 16, no. 1, pp. 2–17, Jan. 2022, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
15. G. W. Moran et al., “British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025,” Gut, vol. 74, no. Suppl 2, pp. s1–s101, Jun. 2025, doi: 10.1136/gutjnl-2024-334395.
16. E. Dajti et al., “Systematic review with meta-analysis: Diagnostic performance of faecal calprotectin in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome in adults,” Aliment. Pharmacol. Ther., vol. 58, no. 11–12, pp. 1120–1131, Dec. 2023, doi: 10.1111/apt.17754.
17. L. Colecchia et al., “Nutritional Management of Irritable Bowel Syndrome,” Nutrients, vol. 18, no. 4, p. 699, Feb. 2026, doi: 10.3390/nu18040699.
18. S. R. Cox et al., “Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial,” Gastroenterology, vol. 158, no. 1, pp. 176-188.e7, Jan. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.024.
19. Y. Khial et al., “Dietary patterns, gut microbiota, and gastrointestinal disorders: mechanistic insights into irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease,” Rev. Environ. Health, Jul. 2026, doi: 10.1515/reveh-2026-0041.
20. C. Hallert, M. Kaldma, and B. G. Petersson, “Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission,” Scand. J. Gastroenterol., vol. 26, no. 7, pp. 747–750, Jul. 1991, doi: 10.3109/00365529108998594.
21. P. Mainguet and R. Fiasse, “Double-blind placebo-controlled study of loperamide (Imodium) in chronic diarrhoea caused by ileocolic disease or resection,” Gut, vol. 18, no. 7, pp. 575–579, Jul. 1977, doi: 10.1136/gut.18.7.575.
22. T. Tomita et al., “Efficacy of Serotonin Type 3 Receptor Antagonist Ramosetron on Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D)-Like Symptoms in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” J. Clin. Med., vol. 11, no. 23, p. 6882, Nov. 2022, doi: 10.3390/jcm11236882.
23. C. Tocia, I. M. Dumitru, L. Alexandrescu, L. C. Petcu, and E. Dumitru, “Does rifaximin offer any promise in Crohn’s disease in remission and concurrent irritable bowel syndrome-like symptoms?,” Medicine (Baltimore), vol. 100, no. 1, p. e24059, Jan. 2021, doi: 10.1097/MD.0000000000024059.
24. H. N. Iskandar et al., “Tricyclic antidepressants for management of residual symptoms in inflammatory bowel disease,” J. Clin. Gastroenterol., vol. 48, no. 5, pp. 423–429, 2014, doi: 10.1097/MCG.0000000000000049.
25. A. M. D’Onofrio et al., “Beyond mood: the neurobiolo-

gical rationale for using SSRIs and SNRIs in the care of inflammatory bowel disease and disorders of gut-brain interaction," Minerva Gastroenterol., Aug. 2026, doi: 10.23736/S2724-5985.26.04180-X.
26. F. Safaei, S. Shahrokh, N. Naderi, R. Rastegar, and A. Shamsi, "Unveiling the efficacy of paroxetine and gabapentin in ulcerative colitis patients in remission with co-existing IBS-like symptoms: a single-blinded randomized clinical trial," Front. Med., vol. 11, p. 1468885, 2024, doi: 10.3389/fmed.2024.1468885.
27. G. Spagnolo et al., "Neurofeedback as a non-pharmacological strategy for pain and gut-brain axis disorders: clinical relevance in inflammatory bowel disease," Minerva Gastroenterol., Jun. 2026, doi: 10.23736/S2724-5985.26.04026-X.
28. C. Riggott, A. Mikocka-Walus, D. J. Gracie, and A. C. Ford, "Efficacy of psychological therapies in people with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis," Lancet Gastroenterol. Hepatol., vol. 8, no. 10, pp. 919–931, Oct. 2023, doi: 10.1016/S2468-1253(23)00186-3.
29. V. C. Goodoory et al., "Effect of Brain-Gut Behavioral Treatments on Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Network Meta-Analysis," Gastroenterology, vol. 167, no. 5, pp. 934-943.e5, Oct. 2024, doi: 10.1053/j.gastro.2024.05.010.

Intelligenza artificiale in endoscopia digestiva: responsabilità medico-legale e *governance*. Cosa deve sapere l'endoscopista

Stefano Kayali[1,2]

[1] *Department of Medicine and Surgery, University of Parma*
[2] *Gastroenterology and Endoscopy Unit, University Hospital of Parma, Parma, Italy*

ABSTRACT

Artificial intelligence (AI) is already used in gastrointestinal endoscopy for lesion detection and characterization, quality assessment, image selection, and reporting. Its introduction into clinical practice affects the relationship among physicians, patients, and healthcare institutions, with clinical, ethical, and legal implications. This article provides a framework for endoscopists by distinguishing the different applications of AI according to their function and their capacity to influence clinical management.
It examines the information to be provided to patients, the distinction between consent to the procedure and data processing requirements, the management of disagreement between clinical judgment and algorithmic output, the information to be included in the endoscopy report, and the allocation of responsibilities among healthcare professionals, healthcare institutions, and manufacturers. Particular attention is paid to the evolving standard of care. Current recommendations on the routine use of AI in gastrointestinal endoscopy remain inconsistent. However, failure to use AI could acquire medico-legal relevance if its use were recommended by international clinical practice guidelines in the future. Responsible use of AI requires appropriate oversight, proportionate patient information and documentation, operator training, local performance monitoring, and shared protocols. This article aims to provide endoscopists with the knowledge and practical guidance needed to determine what should be verified and documented before, during, and after an AI-assisted procedure.

Keywords: *artificial intelligence; gastrointestinal endoscopy; informed consent; reporting; medical liability; clinical guidelines.*

ABSTRACT

L'intelligenza artificiale (IA) è già impiegata in endoscopia digestiva per la rilevazione e la caratterizzazione delle lesioni, il controllo della qualità, la selezione delle immagini e la refertazione. Il suo ingresso nella pratica clinica modifica il rapporto tra medico, paziente e struttura sanitaria, con implicazioni cliniche, etiche e giuridiche.
Questo lavoro propone un inquadramento rivolto al medico endoscopista, distinguendo le diverse applicazioni dell'IA in base alla funzione svolta e alla sua capacità di influenzare la condotta clinica. Vengono esaminati il contenuto

dell'informazione al paziente, la distinzione tra consenso alla procedura e disciplina del trattamento dei dati, la gestione delle discordanze tra giudizio clinico e output algoritmico, gli elementi da riportare nel referto e la distribuzione delle responsabilità tra professionista, struttura sanitaria e produttore.
Particolare attenzione è dedicata all'evoluzione dello standard assistenziale. Le attuali raccomandazioni sull'impiego routinario dell'IA in endoscopia non sono concordi. Tuttavia il suo mancato utilizzo potrebbe acquisire rilievo medico-legale qualora, in futuro, il suo impiego fosse raccomandato da linee guida internazionali. L'utilizzo responsabile dell'IA richiede supervisione, informazione e documentazione proporzionate, formazione degli operatori, monitoraggio locale e protocolli condivisi. L'articolo intende fornire al medico endoscopista ciò che deve conoscere, verificare e documentare prima, durante e dopo una procedura assistita dall'IA.

Parole chiave: intelligenza artificiale; endoscopia; consenso informato; referto; responsabilità professionale; linee guida.

1. INTRODUZIONE

L'intelligenza artificiale (IA) è ormai parte della pratica clinica in endoscopia digestiva. I sistemi di rilevazione assistita delle lesioni, o *computer-aided detection* (CADe), ne costituiscono l'applicazione più consolidata. Sono inoltre in progressiva introduzione sistemi per la caratterizzazione ottica delle lesioni (CADx), il controllo automatico della qualità dell'esame, la lettura della enteroscopia con videocapsula e la generazione di parti del referto (1-3). La valutazione di queste tecnologie non può pertanto esaurirsi nella capacità di migliorare singoli indicatori di performance. Occorre definire come il loro contributo debba essere integrato in una procedura nella quale osservazione, interpretazione e decisione clinica avvengono in tempo reale.
Le applicazioni dell'IA differiscono per funzione e rilevanza clinica. Un CADe richiama l'attenzione su un'area dell'immagine; un CADx propone un'interpretazione; un algoritmo di prelettura seleziona le immagini della videocapsula sottoposte al medico; un sistema di refertazione trasferisce informazioni nella documentazione sanitaria. Quanto maggiore è la capacità dell'output di orientare la condotta, tanto più stringenti diventano le esigenze di supervisione, informazione e tracciabilità, e più complessa la ricostruzione delle responsabilità in caso di errore (4,5).
La letteratura ha affrontato soprattutto efficacia, accuratezza e regolamentazione dei dispositivi. Rimangono meno sviluppate le indicazioni pratiche per chi esegue l'esame. Questo lavoro intende chiarire questi aspetti, esaminando quali informazioni fornire al paziente, quali elementi documentare nel referto, come gestire una discordanza tra giudizio clinico e output algoritmico, come si distribuiscono le responsabilità in caso di errore e quali conseguenze potrebbero derivare dalla futura inclusione di specifiche applicazioni dell'IA nelle linee guida e negli standard assistenziali della pratica endoscopica.

2. DALLA FUNZIONE DELL'IA AL RISCHIO CLINICO

Per comprendere le implicazioni cliniche, etiche e giuridiche dell'IA in endoscopia non è sufficiente distinguere i sistemi in base al nome commerciale o alla tecnica impiegata.
È più utile chiedersi quale funzione svolgano nel percorso assistenziale e, soprattutto, quanto il loro output possa modificare la condotta dell'endoscopista (1,2).
Le applicazioni attuali possono essere ricondotte a queste funzioni principali: richiamare l'attenzione del medico, interpretare un riscontro endoscopico, selezionare informazioni o automatizzare la documentazione. Questa distinzione in sottofunzioni permette di graduare la rilevanza clinica dell'errore e l'intensità della supervisione necessaria.

2.1 IA che richiama l'attenzione o interpreta il riscontro endoscopico

I sistemi CADe analizzano in tempo reale il flusso video e segnalano un'area potenzialmente compatibile con una lesione, senza stabilire che cosa essa sia né quale trattamento debba essere eseguito (1,6). L'endoscopista conserva il compito di confermare o escludere il reperto, caratterizzarlo e decidere se intervenire. Il rischio non deriva soltanto dal falso negativo. Segnalazioni false ripetute possono distrarre l'operatore o indurre manovre non necessarie, mentre l'assenza di un segnale può essere scambiata per prova di normalità. L'esame deve pertanto rispettare gli standard ordinari di esplorazione, pulizia, distensione e osservazione: il CADe aggiunge un secondo livello di attenzione, ma non sostituisce il primo osservatore.

L'impatto cambia quando il sistema non si limita a evidenziare un'anomalia, ma ne propone la caratterizzazione. Un CADx può stimare la natura di un polipo e suggerire una previsione istologica, concorrendo a decisioni quali resecare la lesione, lasciarla in sede o applicare strategie di *resect and discard* e *diagnose and leave* (7).

Il medico rimane libero di accettare o respingere il risultato, ma il suggerimento può influenzarne direttamente l'interpretazione (4).

La scelta finale deve essere clinicamente motivata e la prudenza deve aumentare quando l'output può condurre a decisioni difficilmente reversibili, come la mancata resezione o il mancato invio all'esame istologico.

2.2 IA che seleziona, controlla la qualità o predispone un referto

Altri sistemi intervengono dopo l'acquisizione delle immagini. Ne sono esempi gli algoritmi che preselezionano le immagini nella videocapsula, verificano indicatori di qualità, identificano punti anatomici o generano elementi del referto (2-4). Queste applicazioni possono ridurre attività ripetitive, far risparmiare tempo e rendere più uniforme la documentazione, ma non sono prive di conseguenze cliniche. Possono tuttavia omettere un'immagine rilevante, attestare erroneamente la qualità dell'esame o trasferire nel referto informazioni non confermate. L'errore algoritmico diventa clinico quando l'output viene accettato senza controllo: la validazione del risultato e del documento finale rimane un atto professionale.

2.3 Impatto dell'output e supervisione clinica

Per il medico endoscopista risulta quindi cruciale comprendere quale effetto possa avere l'output del sistema IA sul paziente. Tale effetto dipende dalla funzione svolta, dalla probabilità che il medico si affidi al risultato, dalla possibilità di riconoscere un errore e dalla reversibilità delle conseguenze. La Tabella 1 sintetizza, per ciascuna funzione, i principali rischi e il livello di supervisione richiesto.

FUNZIONE DELL'IA, CONSEGUENZE DELL'ERRORE E SUPERVISIONE CLINICA

Funzione	Esempio endoscopico	Possibile conseguenza dell'errore	Supervisione richiesta
Richiamo dell'attenzione	Segnalazione CADe di un possibile polipo	Lesione non rivalutata o manovra non necessaria	Conferma visiva indipendente
Controllo di qualità	Riconoscimento di punti anatomici o parametri procedurali	Falsa attestazione di completezza o qualità	Verifica dell'operatore
Interpretazione	Caratterizzazione CADx di una lesione	Diagnosi ottica o strategia terapeutica inappropriata	Valutazione clinica motivata, soprattutto in caso di discordanza
Selezione o documentazione	Prelettura della videocapsula o referto automatizzato	Omissione di immagini o informazioni cliniche rilevanti	Controllo secondo protocollo e validazione finale

Tabella 1

Le possibili serie conseguenze dell'errore dell'IA sulla salute dei pazienti giustificano perché il regolamento europeo sull'intelligenza artificiale nel suo articolo 6 (Allegato 1) considera ad alto rischio i sistemi automatizzati che coinvolgono i dispositivi medici (8).
Tale qualificazione determina obblighi per i soggetti coinvolti nello sviluppo e nell'impiego del sistema, ma non stabilisce quale peso l'endoscopista debba attribuire a un determinato output nel corso della procedura. Sul piano clinico rimane quindi necessario identificare la fase nella quale l'IA è intervenuta e valutare se il suo risultato abbia influito sull'osservazione, sull'interpretazione del reperto, sulla decisione o sulla documentazione.

3. INFORMAZIONE AL PAZIENTE E CONSENSO

3.1 Informare sull'utilizzo di IA nel modulo di consenso

In Italia l'obbligo di informare il paziente sull'impiego dell'IA ha un fondamento normativo nell'articolo 7 della Legge 23 settembre 2025, n. 132, che riconosce all'interessato il diritto di essere informato sull'impiego di tecnologie di IA in ambito sanitario (9). La norma si integra con i principi della Legge 22 dicembre 2017, n. 219, secondo cui il paziente deve ricevere informazioni complete, aggiornate e comprensibili sui benefici e sui rischi, sulle alternative e sulle conseguenze dell'eventuale rifiuto (10). L'uso dell'IA non dovrebbe quindi rimanere ignoto al paziente. Nella maggior parte delle applicazioni assistive è ragionevole integrare l'informazione nel consenso alla procedura, evitando la moltiplicazione di moduli che aggiunge firme senza migliorare la comprensione.

Non tutti i sistemi richiedono lo stesso dettaglio informativo. Per un CADe che segnala possibili polipi può essere sufficiente spiegare che si tratta di un supporto all'osservazione, che può produrre segnalazioni inesatte o non identificare alcuni reperti e che la valutazione conclusiva spetta al medico endoscopista. L'informazione deve essere più articolata quando l'output caratterizza una lesione o può modificare la condotta. Se un CADx viene impiegato in strategie che prevedono di non resecare o di non inviare una lesione all'esame istologico, il paziente dovrebbe sapere in quale modo il risultato dell'IA concorre alla scelta clinica.
Un analogo livello di chiarezza è opportuno per la selezione automatica delle immagini della videocapsula e per la refertazione automatizzata. Non è necessario spiegare l'architettura dell'algoritmo, il dataset di addestramento o tutte le metriche di validazione. Sono invece rilevanti la funzione, i limiti essenziali, il grado di supervisione medica e la possibile influenza sulla diagnosi o sul trattamento.

Possibile formulazione per il consenso informato

Nel corso della procedura sarà utilizzato un sistema di intelligenza artificiale con funzione di supporto all'endoscopista per l'identificazione, la caratterizzazione o la documentazione dei reperti. Il sistema può fornire segnalazioni non corrette o non identificare alcuni reperti. Le informazioni prodotte sono valutate dal medico, al quale restano affidate l'interpretazione dell'esame e le decisioni cliniche.

3.2 Uso clinico dell'IA e trattamento dei dati

L'informazione relativa all'impiego clinico dell'IA non deve essere confusa con quella riguardante il trattamento dei dati. Un sistema può limitarsi ad analizzare in tempo reale immagini necessarie all'assistenza oppure prevedere la memorizzazione dei video, il trasferimento dei dati a infrastrutture esterne, l'accesso del produttore o il riutilizzo per ricerca e sviluppo.
Il Regolamento generale sulla protezione dei dati consente, a determinate condizioni, il trattamento dei dati sanitari necessario alla diagnosi e all'assistenza sulla base di presupposti

giuridici diversi dal consenso dell'interessato (11). Il consenso alla procedura non costituisce quindi automaticamente la base giuridica di ogni trattamento dei dati, così come il consenso privacy non sostituisce il consenso sanitario.
Per finalità ulteriori rispetto all'assistenza, la struttura deve individuare la base giuridica, definire i ruoli dei soggetti coinvolti e fornire un'informativa adeguata, acquisendo il consenso quando richiesto. Il *consensus* della *World Endoscopy Organization* richiama la necessità di politiche chiare sulla titolarità e sull'impiego dei dati, soprattutto in presenza di fornitori commerciali (5). Si tratta di responsabilità istituzionali da condividere con direzione sanitaria, responsabile della protezione dei dati e servizi informatici.

3.3 Il paziente che rifiuta l'impiego dell'IA

La richiesta di eseguire l'esame senza IA deve essere discussa chiarendo la funzione del sistema e verificando se il rifiuto nasca da informazioni inesatte. Se si tratta di un supporto accessorio, disattivabile senza compromettere appropriatezza e sicurezza, l'esame può in genere essere condotto con tecnica convenzionale. Se invece l'IA è integrata nel percorso o concorre a una modalità ritenuta necessaria nel caso specifico, il medico deve valutare l'esistenza di un'alternativa appropriata. Il diritto all'autodeterminazione non obbliga il professionista a eseguire la procedura con modalità contrarie alle norme, alla deontologia o alle buone pratiche (10). Quando il rifiuto incide sulle modalità dell'esame, nella documentazione sanitaria dovrebbero risultare la richiesta, le informazioni fornite e la soluzione concordata.

4. LA DECISIONE CLINICA QUANDO INTERVIENE L'IA

L'IA introduce nel procedimento endoscopico una fonte aggiuntiva di informazione, ma nelle applicazioni attualmente disponibili non assume la decisione conclusiva.

La Legge n. 132/2025 qualifica l'IA sanitaria come supporto e rimette la decisione al medico (9). Anche l'articolo 14 dell'*AI Act* europeo richiede una supervisione umana effettiva e la possibilità di interpretare, ignorare o modificare l'output quando necessario (8). L'endoscopista deve pertanto conoscere lo scopo per cui il sistema è stato validato, riconoscere le condizioni che ne riducono l'affidabilità e valutare l'output insieme alle immagini, alla qualità dell'esame e al contesto clinico.
Il *consensus* della *World Endoscopy Organization* colloca tra le responsabilità del medico e della struttura l'impiego entro la destinazione d'uso e secondo una pratica ragionevole (5).

4.1 Concordanza e discordanza tra medico e IA

La concordanza è la situazione più semplice, ma non elimina la valutazione critica. Se sia il CADx sia il medico classificano come neoplastica una lesione, la decisione di resecarla deriva dall'insieme degli elementi disponibili, non dalla sola conferma dell'IA. Medico e sistema possono infatti sbagliare nella stessa direzione quando l'immagine è scadente, la preparazione inadeguata o la lesione atipica. Prima di accettare il risultato occorre verificare che l'immagine sia adeguata e che il caso rientri nelle condizioni per le quali il dispositivo è stato validato.
Se il CADe segnala una lesione non riconosciuta inizialmente, l'area deve essere riesaminata migliorando, se necessario, pulizia, distensione o imaging. Dopo la rivalutazione il medico può concludere che si tratti di un falso positivo. La soglia di prudenza aumenta, però, quando il reperto è plausibile, l'immagine è buona e le conseguenze di una mancata diagnosi sono rilevanti. In tal caso è opportuno acquisire immagini adeguate e ridurre l'incertezza mediante approfondimento, biopsia o resezione, quando indicati.
Viceversa, l'assenza di una segnalazione non prova la normalità. Un reperto sospetto riconosciuto dall'endoscopista non deve essere abbandonato sulla sola base di un output negativo: residui, visibilità parziale, posizione marginale o lesioni poco rappresentate nei dati di addestramento

possono non essere identificate (3). Lo stesso vale per la caratterizzazione ottica quando il medico ritiene neoplastica una lesione classificata dal CADx come non neoplastica, in tal caso la condotta deve seguire criteri prudenziali, soprattutto quando la mancata resezione o acquisizione di tessuto avrebbe conseguenze difficilmente reversibili.

4.2 Come valutare una discordanza

Una discordanza può dipendere da un errore umano, algoritmico o da un caso intrinsecamente incerto. La qualità della decisione dipende da come il suggerimento viene integrato: un'eccessiva fiducia può indurre ad accettare una classificazione errata, mentre una sfiducia sistematica annulla il beneficio del supporto (3,12). Non deve prevalere automaticamente né il medico né il sistema, quest'ultimo può richiamare correttamente l'attenzione su un errore dell'operatore così come il numero di immagini analizzate o delle prestazioni medie negli studi non garantiscono la superiorità assoluta dell'IA sul giudizio medico. Nel caso concreto l'endoscopista dovrebbe verificare se la funzione, la sede anatomica e la popolazione corrispondano alla destinazione d'uso; se la qualità dell'immagine consenta un'analisi affidabile; se esistano elementi clinici o morfologici indipendenti; quali siano le conseguenze dell'errore e quanto siano reversibili. All'aumentare della gravità e dell'irreversibilità della conseguenza, diminuisce la ragionevolezza di affidarsi a un singolo output, umano o algoritmico.

4.3 Quando non utilizzare il risultato dell'IA

Un sistema disponibile e funzionante può non essere appropriato quando sede, lesione, dispositivo endoscopico o popolazione non rientrano nella destinazione d'uso, oppure quando preparazione insufficiente, sanguinamento, residui o instabilità dell'immagine degradano l'input. In tali condizioni non va attribuito all'output un significato che non può sostenere. Se il Sistema IA non ha potuto essere utilizzato nonostante fosse previsto dal percorso assistenziale, la circostanza dovrebbe essere riportata nella documentazione. La funzione del referto non è registrare ogni segnale prodotto dall'algoritmo, ma consentire di comprendere quando e come l'IA abbia inciso sulla decisione finale.

5. REFERTO ENDOSCOPICO E TRACCIABILITÀ

Il referto deve descrivere i reperti, le procedure eseguite e le conclusioni del medico. Quando interviene l'IA, deve anche consentire di distinguere il contributo algoritmico dalla valutazione clinica. Il Codice di deontologia medica richiede completezza, chiarezza, diligenza e tracciabilità della documentazione (13).
La Legge n. 132/2025 non specifica quali dati sull'IA debbano comparire nel referto, ma riconosce il diritto del paziente a essere informato e attribuisce al medico la decisione (9). È quindi ragionevole documentare almeno l'avvenuto impiego e la funzione svolta.

5.1 Contenuto e validazione del referto

Il dettaglio deve essere proporzionato al ruolo clinico dell'algoritmo. Per un CADe impiegato come richiamo dell'attenzione è in genere sufficiente indicare la rilevazione assistita. Se il sistema caratterizza una lesione, seleziona immagini o influenza la condotta, il referto deve ricostruire l'output considerato, la discordanza clinicamente rilevante e la decisione finale. Non occorre descrivere ogni divergenza transitoria, ma soltanto quelle che hanno determinato un approfondimento o modificato una scelta.

Esempio in caso di discordanza clinicamente rilevante
Il sistema CADx ha fornito una classificazione non neoplastica. La valutazione endoscopica è risultata tuttavia sospetta per lesione neoplastica sulla base del pattern vascolare e superficiale. Si è pertanto proceduto a resezione e recupero del campione per esame istologico.

Un sistema automatizzato può trasferire nel referto dati incompleti o interpretazioni non confermate. Il medico che firma assume il contenuto clinico del documento e deve verificarne la corrispondenza con quanto osservato e compiuto durante la procedura (3,5).

Possibile formula di validazione
Parti del presente referto sono state generate mediante un sistema automatizzato di supporto alla documentazione. Il contenuto è stato revisionato e validato dal medico firmatario.

5.2 Referto clinico e registro tecnico

Il referto ricostruisce il percorso clinico del paziente. Il registro tecnico identifica invece sistema e versione, periodo di utilizzo, interruzioni, errori e aggiornamenti. Questi dati servono alla sorveglianza delle prestazioni, alla gestione degli incidenti e alla ricostruzione di un evento avverso. L'articolo 26 dell'*AI Act* prevede, per i *deployer* di sistemi ad alto rischio, la conservazione dei log sotto il loro controllo per un periodo di almeno sei mesi (8).
È un obbligo organizzativo che non richiede di riversare ogni dato tecnico nel referto. La procedura dovrebbe essere collegata a un registro istituzionale dal quale recuperare dispositivo e versione; nel referto tali dati sono necessari solo se non tracciabili altrove o rilevanti per comprendere un malfunzionamento.

6. RESPONSABILITÀ DI MEDICO, STRUTTURA E PRODUTTORE

L'impiego dell'IA aggiunge un ulteriore soggetto alla matrice delle responsabilità. Accanto all'endoscopista assumono rilievo la struttura, che seleziona il sistema e ne organizza l'impiego, e il produttore, che lo sviluppa, ne definisce la destinazione d'uso e ne sorveglia le prestazioni dopo l'immissione sul mercato.

In caso di evento avverso occorre individuare l'origine dell'errore, il soggetto che controllava quel fattore di rischio e il suo contributo causale al danno.

6.1 Principi generali e responsabilità del medico endoscopista

Nessun sistema diagnostico ha sensibilità e specificità assolute. Un falso negativo o un falso positivo può verificarsi anche in condizioni d'uso corrette e non dimostra, da solo, la colpa del medico. Bisogna stabilire se il sistema sia stato usato in modo appropriato, se l'errore fosse riconoscibile e se il medico abbia mantenuto il controllo richiesto dalla funzione dell'algoritmo. Anche il danno, da solo, non basta: devono essere identificati una condotta non conforme e un nesso causale con l'esito sfavorevole (4,14).
Poiché la decisione resta affidata al professionista, l'endoscopista non può giustificarla affermando soltanto di avere seguito il sistema (9). Deve usare il dispositivo per la funzione prevista, conoscerne capacità e limiti, mantenere una valutazione clinica indipendente, approfondire gli output plausibili quando ignorarli potrebbe produrre un danno evitabile e documentare le discordanze che hanno inciso sulla condotta.
Se una lesione non segnalata dal CADe era chiaramente visibile, l'output negativo non esclude la responsabilità del medico. Se invece l'errore non era riconoscibile e il sistema è stato utilizzato correttamente, acquistano rilievo le caratteristiche del dispositivo, le informazioni del produttore e il controllo della struttura. Analogamente, usare il sistema fuori destinazione, attribuirgli funzioni non autorizzate o omettere verifiche necessarie può fondare una responsabilità; discostarsi dall'output non costituisce invece colpa se la scelta è clinicamente motivata e proporzionata al rischio.

6.2 La responsabilità della struttura sanitaria e del produttore

La sicurezza non dipende soltanto dal singolo medico. La struttura decide quale sistema acquistare, come integrarlo, chi possa utilizzarlo e quali controlli svolgere.

Deve garantire formazione, manutenzione, aggiornamento, sicurezza informatica, gestione dei log e procedure per i malfunzionamenti. La Legge 8 marzo 2017, n. 24 distingue la sua responsabilità contrattuale da quella del sanitario che opera al suo interno, regolata, salvo obbligazione diretta, dall'articolo 2043 del codice civile (15). Nel contesto dell'IA una responsabilità organizzativa può derivare dalla scelta di un sistema non adatto alla popolazione assistita, dall'assenza di formazione o protocolli di supervisione, dalla mancata manutenzione, dal controllo insufficiente delle prestazioni o dall'impossibilità di ricostruire versione e incidenti. Sono aspetti sui quali il singolo endoscopista ha un controllo solo parziale.
Il produttore definisce la destinazione d'uso, valuta la sicurezza e fornisce le istruzioni. Il Regolamento europeo sui dispositivi medici gli attribuisce obblighi di gestione del rischio, valutazione clinica, sorveglianza post-commercializzazione e gestione degli incidenti (16). Può rispondere di difetti, istruzioni insufficienti, prestazioni difformi o mancata correzione di problemi noti. Le responsabilità possono concorrere: un difetto non esclude una carenza organizzativa, così come un sistema ben progettato non elimina le conseguenze di un uso improprio. Il *consensus* della *World Endoscopy Organization* richiede trasparenza su modifiche degli algoritmi, aggiornamenti e monitoraggio (5). La stessa denominazione commerciale non garantisce che la versione utilizzata oggi coincida con quella valutata negli studi iniziali.

6.3 Ricostruzione dell'evento avverso correlato all'IA

La ricostruzione dovrebbe partire da funzione e destinazione d'uso del sistema, quindi verificare versione, aggiornamento e funzionamento, recuperare l'output, stabilire come sia stato interpretato e chiarire quale decisione sarebbe stata assunta senza IA. Solo allora è possibile identificare la condotta alternativa appropriata e valutare se avrebbe evitato o ridotto il danno. Questa sequenza distingue l'errore del dispositivo dall'errore di supervisione e dalla carenza organizzativa, evitando di attribuire automaticamente l'intero evento al medico che ha firmato il referto.

7. LINEE GUIDA E FUTURO STANDARD ASSISTENZIALE

7.1 Scenario attuale e valore delle linee guida

Il ruolo delle linee guida diventerà centrale nella definizione della responsabilità connessa all'IA. Al momento, però, le principali società scientifiche internazionali hanno formulato indicazioni deboli e non concordi per l'utilizzo di IA nella pratica quotidiana. La *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) ha espresso una raccomandazione debole a favore del suo impiego nello screening e sorveglianza, riconoscendo benefici limitati sostenuti da evidenze incerte (6). La *living guideline* pubblicata sul *British Medical Journal* (BMJ) ha formulato una raccomandazione debole contro l'uso routinario (17), mentre l'*American Gastroenterological Association* (AGA) non ha raccomandato né a favore né contro (1). Non esiste quindi, allo stato attuale, uno standard clinico obbligatorio.
Nel sistema italiano l'articolo 5 della Legge n. 24/2017 attribuisce rilievo alle linee guida pubblicate nel Sistema nazionale per le linee guida e, in loro assenza, alle buone pratiche clinico-assistenziali, salvaguardando le specificità del caso concreto (15).
Linee guida nazionali, documenti ESGE, *consensus, position statement* e istruzioni del produttore possono concorrere alla valutazione della condotta, ma non hanno lo stesso valore. Una singola raccomandazione non crea un obbligo generalizzato e deve sempre essere riferita alla popolazione, all'indicazione e alle condizioni per le quali è stata formulata.

7.2 Quando il mancato utilizzo potrebbe assumere rilievo e quando potrebbe essere appropriato

In futuro l'omesso impiego dell'IA potrebbe essere considerato uno scostamento dalla con-

dotta appropriata se l'uso fosse raccomandato da linee guida internazionali, il dispositivo fosse disponibile, il caso rientrasse nella destinazione d'uso e mancasse una ragione clinica o tecnica per non utilizzarlo. Dovrebbe inoltre essere dimostrato che il danno era ragionevolmente prevenibile e che l'impiego avrebbe verosimilmente modificato la condotta. Nessuna condizione, isolatamente, è sufficiente.

La disponibilità del dispositivo non prova che avrebbe identificato quella lesione; la raccomandazione di una Società non dimostra che fosse indicato per quel paziente; una diagnosi oncologica successiva non consente di concludere che l'IA avrebbe evitato l'evento. Il miglioramento medio osservato negli studi non dimostra l'efficacia causale nel singolo caso.

Anche se una specifica applicazione divenisse raccomandata, potrebbero esistere ragioni legittime per non utilizzarla: indicazione o popolazione non comprese, immagini inadeguate, malfunzionamento, rifiuto informato del paziente, alternativa di efficacia equivalente o rischio individuale non compensato da un beneficio plausibile.

La discrezionalità clinica rimane, ma richiede una motivazione più solida quando ci si discosta da uno standard consolidato. Una generica preferenza personale o la sola esperienza dell'operatore sarebbero motivazioni sempre meno persuasive man mano che l'uso diventerà ordinario.

7.3 Dall'uso facoltativo allo standard

La Tabella 2 descrive la possibile evoluzione dell'impiego dell'IA verso lo standard assistenziale. Non ogni sistema raggiungerà l'ultima fase: alcune applicazioni saranno limitate, sostituite o abbandonate. Lo standard deve quindi riferirsi a una funzione e a una popolazione definite, con un livello di evidenza dichiarato. Per l'endoscopista ciò implica seguire le linee guida, distinguere la forza delle raccomandazioni dalla disponibilità commerciale e motivare gli scostamenti rilevanti.

8. *GOVERNANCE* CLINICA NELL'UNITÀ DI ENDOSCOPIA

L'uso sicuro dell'IA non può dipendere da iniziative individuali. La *World Health Organization* ha ricondotto l'adozione responsabile dell'IA sanitaria a principi di autonomia, sicurezza, trasparenza, responsabilità, inclusività e sostenibilità (18). Nell'unità di endoscopia questi principi devono tradursi in formazione, verifica delle prestazioni, gestione delle versioni e un percorso chiaro per errori e incidenti.

8.1 Formazione degli operatori, monitoraggio post introduzione e aggiornamenti

Prima dell'uso autonomo, l'endoscopista deve conoscere destinazione e limitazioni, popolazio-

EVOLUZIONE POSSIBILE DELL'IA VERSO LO STANDARD ASSISTENZIALE

Fase	Significato clinico	Rilievo possibile dell'omissione
Evidenza preliminare	Beneficio incerto e impiego limitato	Generalmente ridotto
Impiego facoltativo	Scelta possibile tra alternative accettabili	Valutazione legata al contesto
Impiego raccomandato per indicazioni definite	Il sistema entra nel percorso appropriato per pazienti selezionati	Necessità di motivare lo scostamento
Standard consolidato e ampiamente disponibile	L'uso diventa parte ordinaria della prestazione	L'omissione non motivata può assumere maggiore rilievo

Tabella 2

ni incluse negli studi di validazione, significato degli output, condizioni che ne riducono l'affidabilità, gestione della discordanza, refertazione e procedura interna di segnalazione. L'ESGE ha proposto un curriculum specifico per un impiego sicuro ed efficace dell'IA in endoscopia (19). Un recente *consensus* dell'*American College of Gastroenterology* richiama formazione, validazione, trasparenza e controllo specialistico dell'implementazione (20). La struttura dovrebbe registrare la formazione e prevederne l'aggiornamento quando cambiano il software, la destinazione d'uso o il flusso operativo.
Le prestazioni devono essere monitorate nel tempo per rilevare perdita di efficacia, falsi positivi, problemi di integrazione o differenze tra sottogruppi (5,8,16). Ogni aggiornamento potenzialmente rilevante sul piano clinico deve essere identificato e valutato; vanno registrate versione, modifiche dichiarate, eventuali variazioni della destinazione d'uso, formazione richiesta e risultati della verifica successiva. Se cambiano output, soglie decisionali o popolazione di riferimento, possono essere necessari nuovi protocolli e una verifica locale.

8.2 Errori, incidenti e governo multidisciplinare

L'operatore deve poter segnalare falsi negativi, errori di classificazione, anomalie del referto e malfunzionamenti. In caso di errore clinicamente rilevante, la struttura deve conservare immagini e log disponibili, identificare sistema e versione, ricercare eventi analoghi, coinvolgere responsabile clinico, *risk management* e servizi tecnici, informare il produttore e valutare l'eventuale sospensione. Se il problema può riguardare procedure precedenti, vanno considerati il riesame dei casi e la comunicazione ai pazienti.
Per ciascun sistema è opportuno individuare un responsabile clinico senza concentrare su di lui ogni compito. L'unità di endoscopia definisce indicazione, protocollo e indicatori; ingegneria clinica e informatica curano compatibilità, manutenzione e sicurezza; titolare del trattamento e responsabile della protezione dei dati governano i flussi informativi; qualità aziendale, *risk management* e direzione sanitaria intervengono nel monitoraggio e negli eventi avversi. Prima dell'avvio routinario devono essere chiari destinazione d'uso, formazione, consenso, gestione della discordanza, refertazione, modalità alternativa in caso di guasto, indicatori da controllare, tracciabilità delle versioni e percorso di segnalazione.

9. CONCLUSIONI

L'utilizzo di IA in endoscopia introduce una fonte di informazione ulteriore in una procedura che rimane affidata alla responsabilità clinica del medico endoscopista. Per usarla correttamente occorre sapere quale funzione svolga, quali siano i suoi limiti e quanto il suo output possa incidere sulla cura. Prima della procedura il paziente deve ricevere un'informazione proporzionata e comprensibile. Durante l'esame l'output deve essere valutato insieme alla qualità delle immagini e al contesto clinico. Dopo la procedura il referto deve rendere riconoscibile il ruolo dell'IA e documentare le discordanze che hanno modificato la condotta, senza trasformarsi in un registro tecnico.
La responsabilità non è concentrata in un solo soggetto. Il medico risponde della decisione e della supervisione clinica; la struttura della scelta, dell'integrazione e del controllo del sistema; il produttore della sicurezza, delle prestazioni dichiarate e della sorveglianza del dispositivo.
La ricostruzione di un evento avverso richiede di distinguere questi livelli e di accertarne il contributo causale.
Le linee guida potranno modificare il peso giuridico dell'uso e del mancato uso dell'IA. Anche quando una tecnologia diventerà parte dello standard, resterà possibile discostarsene per ragioni cliniche, tecniche o legate al paziente, ma la motivazione dovrà essere proporzionata alla forza e all'applicabilità della raccomandazione.
L'introduzione responsabile dell'IA non dipende quindi dalla fiducia assoluta nella tecnologia né dal suo rifiuto pregiudiziale. Dipende dalla capacità di governarla. Un sistema clinicamente utile deve essere noto al paziente, comprensibile al medico e ricostruibile nella documentazione.

Bibliografia

1. Sultan S, Shung DL, Kolb JM, et al. AGA living clinical practice guideline on computer-aided detection-assisted colonoscopy. Gastroenterology. 2025;168:691-700. doi:10.1053/j.gastro.2025.01.002.
2. Messmann H, Bisschops R, Antonelli G, et al. Expected value of artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. Endoscopy. 2022;54:1211-1231. doi:10.1055/a-1950-5694.
3. El-Sayed A, Geelani S, El-Sayed S, Choudry HA, Lovat LB, Ahmad OF. Ethical and legal implications of implementing AI in gastrointestinal endoscopy. Dig Endosc. 2026;38:e70198. doi:10.1111/den.70198.
4. Elamin S, Duffourc M, Berzin TM, Geissler ME, Gerke S. Artificial intelligence and medical liability in gastrointestinal endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:1165-1169.e1. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.011.
5. Ahmad OF, Mori Y, Bretthauer M, et al. The legal and ethical framework for artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: a World Endoscopy Organization international consensus statement. Ann Intern Med. 2026;179:270-275. doi:10.7326/ANNALS-25-03415.
6. Bretthauer M, Ahmed J, Antonelli G, et al. Use of computer-assisted detection (CADe) colonoscopy in colorectal cancer screening and surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. Endoscopy. 2025;57:667-673. doi:10.1055/a-2543-0370.
7. Samarasena JB, Yang D, Berzin TM. AGA clinical practice update on the role of artificial intelligence in colon polyp diagnosis and management: commentary. Gastroenterology. 2023;165:1568-1573. doi:10.1053/j.gastro.2023.07.010.
8. Parlamento europeo e Consiglio dell'Unione europea. Regolamento (UE) 2024/1689 del 13 giugno 2024 che stabilisce regole armonizzate sull'intelligenza artificiale. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. 2024;L 2024/1689. In particolare: artt. 6, 14 e 26 e Allegato I.
9. Repubblica Italiana. Legge 23 settembre 2025, n. 132, articolo 7. Disposizioni e deleghe al Governo in materia di intelligenza artificiale. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
10. Repubblica Italiana. Legge 22 dicembre 2017, n. 219, articolo 1. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
11. Parlamento europeo e Consiglio dell'Unione europea. Regolamento (UE) 2016/679 del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e alla libera circolazione di tali dati. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. 2016;L119:1-88. In particolare: artt. 6, 9 e 13.
12. van der Zander QEW, Roumans R, Kusters CHJ, et al. Appropriate trust in artificial intelligence for the optical diagnosis of colorectal polyps: the role of human/artificial intelligence interaction. Gastrointest Endosc. 2024;100:1070-1078. doi:10.1016/j.gie.2024.06.029.
13. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di deontologia medica. Approvato il 18 maggio 2014 e successive modificazioni. In particolare: art. 26.
14. Price WN II, Gerke S, Cohen IG. Potential liability for physicians using artificial intelligence. JAMA. 2019;322:1765-1766. doi:10.1001/jama.2019.15064.
15. Repubblica Italiana. Legge 8 marzo 2017, n. 24, artt. 5, 6 e 7. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
16. Parlamento europeo e Consiglio dell'Unione europea. Regolamento (UE) 2017/745 del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. 2017;L117:1-175.
17. Foroutan F, Vandvik PO, Helsingen LM, et al. Computer aided detection and diagnosis of polyps in adult patients undergoing colonoscopy: a living clinical practice guideline. BMJ. 2025;388:e082656. doi:10.1136/bmj-2024-082656.
18. World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN 978-92-4-002920-0.
19. Mori Y, Kopylov U, Sinonquel P, et al. Curriculum for safe and effective use of artificial intelligence in endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. Endoscopy. 2026;58:202-210. doi:10.1055/a-2742-4342.
20. Gross SA, Shaukat A, Afzali A, et al. Artificial intelligence for gastroenterology practice: a modified Delphi consensus. Am J Gastroenterol. 2026;121:1017-1024. doi:10.14309/ajg.0000000000003944.

L'asse intestino-cuore

David Meacci[2], Giovanni Marasco[1,2]

[1] *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna*
[2] *IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità, e il loro sviluppo dipende da fattori che vanno oltre i tradizionali fattori di rischio. Il tratto gastrointestinale comunica con organi distanti attraverso vie immunitarie, metaboliche, ormonali e nervose.
Un numero crescente di evidenze epidemiologiche e sperimentali ha quindi richiamato l'attenzione sull'asse intestino-cuore e sul possibile ruolo cardiovascolare dei comuni disturbi gastrointestinali.

VIE BIOLOGICHE DI COMUNICAZIONE TRA INTESTINO E CUORE

L'intestino può influenzare la funzione cardiovascolare attraverso l'interazione tra vie microbiche, immunitarie, endocrine e nervose.
I batteri intestinali fermentano le fibre alimentari producendo acidi grassi a corta catena (SCFA), tra cui acetato, propionato e butirrato. Questi metaboliti contribuiscono a mantenere l'integrità della barriera epiteliale, regolano il metabolismo dell'ospite ed esercitano effetti antinfiammatori. Al contrario, la trimetilammina-N-ossido (TMAO), generata a partire dalla colina e dalla carnitina alimentari mediante metabolismo microbico ed epatico, è stata associata a ipertrofia e fibrosi miocardica, disfunzione endoteliale, attivazione piastrinica e aterogenesi. Anche prodotti microbici quali imidazolo propionato, indossilsolfato e acido indol-3-acetico possono favorire infiammazione o stress ossidativo, mentre alcuni metaboliti derivati dal triptofano potrebbero esercitare effetti protettivi.
Il microbiota modifica, inoltre, il pool degli acidi biliari. Gli acidi biliari primari vengono convertiti in forme secondarie dai microrganismi intestinali; entrambi possono attivare recettori quali FXR e TGR5, influenzando il metabolismo lipidico e glucidico, l'attività infiammatoria e la biologia vascolare. Quando le giunzioni serrate dell'epitelio sono compromesse, lipopolisaccaridi e altri componenti microbici possono attraversare la barriera ed entrare in circolo. Ciò può sostenere un'infiammazione sistemica di basso grado, compromettere la vasodilatazione dipendente dall'ossido nitrico e favorire la coagulazione e i processi aterosclerotici.
Gli ormoni intestinali e la segnalazione autonomica costituiscono ulteriori vie di comunicazione. Il GLP-1 può influenzare la sensibilità insulinica, la pressione arteriosa e la natriuresi; la gastrina può contribuire alla regolazione renale del sodio, mentre la colecistochinina influenza il flusso ematico splancnico e l'attività cardiaca.
Le vie vagali e simpatiche collegano i segnali viscerali alla regolazione centrale della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità. Nelle persone predisposte, la distensione gastrointestinale o le risposte postprandiali possono pertanto modificare il ritmo cardiaco o l'emodinamica.

DISTURBI GASTROINTESTINALI ED ESITI CARDIOVASCOLARI

I dati di popolazione suggeriscono un aumento del rischio cardiovascolare in presenza di diverse diagnosi gastrointestinali. In uno studio prospettico su 330.751 partecipanti della UK Biobank, Chen *et al.* hanno osservato un'associazione tra disturbi gastrointestinali e incidenza di malattie cardiovascolari (HR 1,37; IC 95% 1,34–1,41) (1).
L'associazione con la cardiopatia coronarica è risultata particolarmente evidente nelle donne più giovani con BMI ≥25. Trattandosi di uno studio osservazionale, il confondimento residuo e le differenze tra le diagnosi gastrointestinali limitano l'interpretazione causale; i risultati sostengono tuttavia l'opportunità di considerare le comorbilità gastrointestinali nella valutazione del rischio cardiovascolare.
Per la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), gli studi osservazionali descrivono un'associazione con l'infarto miocardico acuto, sebbene entità e coerenza dell'associazione siano variabili. Eisa *et al*. hanno analizzato una vasta coorte ricavata da database, comprendente 200.400 pazienti con GERD e 386.800 controlli. Dopo l'aggiustamento per i principali fattori di rischio cardiovascolare, la GERD è risultata associata a rischio più elevato di infarto miocardico (OR 1,11; IC 95% 1,08–1,13; p<0,001). Tra i meccanismi ipotizzati figurano l'infiammazione correlata al reflusso, lo stress ossidativo e le alterazioni dell'equilibrio autonomico. Gli effetti cardiovascolari degli inibitori di pompa protonica restano incerti: alcuni studi preclinici mostrano che l'assunzione in cronico di tali farmaci può portare ad un possibile danno endoteliale, mentre altri lavori portano a risultati opposti oppure inconcludenti.
La celiachia è stata associata alle malattie cardiovascolari e alla fibrillazione atriale in numerosi studi di coorte. In una coorte del Regno Unito, Conroy *et al.* hanno rilevato una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari nei pazienti celiaci. Inoltre, l'associazione persisteva dopo l'aggiustamento per lo stile di vita e i fattori di rischio tradizionali. Tra i vari fattori potenzialmente in grado di favorire il rischio cardiovascolare in questi soggetti, potrebbero contribuire l'attivazione immunitaria cronica, la disfunzione endoteliale, le carenze nutrizionali e la coesistenza di altre patologie autoimmuni. Inoltre, la dieta priva di glutine, terapia essenziale nella celiachia, non elimina necessariamente il rischio cardiovascolare. Infatti, tale dieta porta ad un elevato ricorso di prodotti senza glutine altamente processati che possono influenzare la salute metabolica, aumentando quindi il rischio cardiovascolare.
Nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), sussistono numerose evidenze che documentano un aumento del rischio di sindrome coronarica acuta, infarto miocardico e scompenso cardiaco in pazienti affetti da queste patologie. Meccanismi coinvolti nell'aumentare il rischio cardiovascolare in pazienti con MICI includono: l'infiammazione cronica, il danno endoteliale, la disbiosi, la riduzione dei batteri produttori di SCFA e l'alterazione della funzione di barriera. Inoltre, in tali pazienti il rischio cardiovascolare risulta essere maggiore in chi ha forme severe, nel sesso femminile e nei pazienti più giovani. A supporto di questo dato, uno studio di coorte di Aniwan *et al.* ha riportato tassi più elevati di infarto miocardico e scompenso cardiaco nei pazienti con MICI, con un rischio crescente all'aumentare della gravità della malattia. Questi dati sostengono l'importanza di monitorare i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali durante la gestione delle MICI, soprattutto nei pazienti con infiammazione persistente o malattia severa; sono tuttavia necessari studi prospettici per definire l'effetto dell'attività di malattia e dei trattamenti.

STRATEGIE DI MODULAZIONE DEL MICROBIOTA E IMPLICAZIONI CLINICHE

Gli studi osservazionali sul microbioma descrivono profili distinti nelle diverse condizioni cardiovascolari: l'aterosclerosi e la coronaropatia

sono state associate all'aumento di taxa potenzialmente sfavorevoli e alla riduzione di alcuni gruppi produttori di SCFA, mentre fibrillazione atriale e scompenso cardiaco sono stati collegati ad altre alterazioni microbiche associate alla malattia. Per questo motivo, sono state valutate diverse strategie di modulazione del microbiota intestinale, con l'obiettivo di migliorare gli esiti cardiovascolari. La dieta è un determinante importante della composizione microbica e fornisce substrati per la produzione di metaboliti microbici con potenziali effetti cardiovascolari. I modelli alimentari mediterranei e ricchi di alimenti vegetali possono favorire taxa produttori di SCFA e sono stati associati a miglioramenti di alcuni fattori di rischio cardiovascolare, tra cui pressione arteriosa, glicemia e profilo lipidico.

Gli interventi clinici diretti al microbiota sono ancora in fase preliminare. Piccoli studi su probiotici e sinbiotici nella coronaropatia e nello scompenso cardiaco hanno descritto variazioni dei marcatori infiammatori, della frazione di eiezione ventricolare sinistra o dei livelli di NT-proBNP. In un piccolo studio condotto in pazienti con sindrome metabolica, il trapianto di microbiota fecale (FMT) ha fornito un primo segnale di miglioramento della sensibilità insulinica, benché studi successivi non abbiano mostrato effetti coerenti sul peso o sugli esiti metabolici. La selezione del donatore, la via di somministrazione, le caratteristiche del ricevente e gli esiti valutati possono influenzare i risultati.

Sono necessari studi più ampi, con interventi standardizzati ed esiti clinicamente rilevanti.

Le evidenze disponibili sostengono quindi ulteriori ricerche sugli approcci alimentari e microbiota-diretti, ma non ne giustificano ancora l'impiego come terapie cardiovascolari consolidate. Nella pratica clinica, la salute gastrointestinale può essere considerata nell'ambito della valutazione cardiovascolare complessiva, in particolare nelle persone con malattia celiaca, MICI o GERD e nei sottogruppi il cui rischio potrebbe essere sottostimato dai fattori convenzionali.

Studi prospettici e interventistici ben progettati dovranno chiarire i meccanismi causali, individuare i pazienti che potrebbero beneficiare di una sorveglianza mirata e stabilire se la modulazione del microbiota possa migliorare gli esiti cardiovascolari.

Bibliografia

1. Chen J, Sun Y, Fu T, et al. Risk of incident cardiovascular disease among patients with gastrointestinal disorder: a prospective cohort study of 330,751 individuals. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2024;10(4):357–365. doi:10.1093/ehjqcco/qcad059.
2. Eisa M, Sandhu A, Prakash R, Ganocy SJ, Fass R. The risk of acute myocardial infarction in patients with gastroesophageal reflux disease. J Neurogastroenterol Motil. 2020;26(4):471–476. doi:10.5056/jnm19192.
3. Conroy M, Allen N, Lacey B, Soilleux E, Littlejohns T. Association between coeliac disease and cardiovascular disease: prospective analysis of UK Biobank data. BMJ Med. 2023;2(1):e000371. doi:10.1136/bmjmed-2022-000371.
4. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(10):1607–1615.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.031.
5. Qian B, Zhang K, Li Y, Sun K. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1059349. doi:10.3389/fcimb.2022.1059349.