

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
MEDICINA E CHIRURGIA

Anno accademico 2021-2022



VALUTAZIONE OUTCOME CLINICI DELLE MALATTIE
INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN CENTRO DI
TERZO LIVELLO

Relatore:

Prof.ssa Giorgia Bodini

Candidato:

Martina Ambrosini

INDICE

1	INTRODUZIONE	4
1.1	Panoramica sulle IBD: il Morbo di Crohn e la Colite Ulcerosa.	4
1.2	Il morbo di Crohn (CD)	6
1.2.1	Epidemiologia.....	6
1.2.2	Eziologia e fattori di rischio.....	7
1.2.3	Anatomia patologica	9
1.2.4	Clinica.....	11
1.2.5	Storia naturale e attività di malattia	12
1.2.6	Percorso diagnostico	15
1.3	La Colite Ulcerosa (UC)	19
1.3.1	Epidemiologia.....	19
1.3.2	Eziopatogenesi e fattori di rischio	20
1.3.3	Anatomia patologica	21
1.3.4	Clinica.....	23
1.3.5	Storia naturale e attività di malattia	25
1.3.6	Percorso diagnostico	26
1.4	Colite Indeterminata o Aspecifica	27
1.5	Diagnosi differenziale tra CD e UC	28
1.6	Manifestazioni extra-intestinali	30
1.7	Terapia delle IBD	32
1.7.1	Terapia medica.....	32
1.7.1.1	Terapia tradizionale.....	32
1.7.1.2	Terapie biologiche.....	36
1.7.2	Terapia e gravidanza	41
1.7.3	Terapia chirurgica	41
1.7.3.1	Interazione farmaci biologici e chirurgia	43

1.8	Prognosi	43
2	STUDIO: VALUTAZIONE OUTCOME CLINICI DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN CENTRO DI TERZO LIVELLO	46
2.1	Introduzione e obiettivo	46
2.2	Pazienti e metodi	51
2.3	Risultati	53
2.3.1	Caratteristiche baseline	53
2.3.2	Analisi delle visite totali per CD e UC	55
2.3.3	Approccio terapeutico nei pazienti UC.....	57
2.3.4	Approccio terapeutico nei pazienti CD.....	58
2.3.5	Terapia combinata.....	59
2.3.6	Visite con malattia attiva in pazienti CD	60
2.3.7	Visite con malattia attiva in pazienti UC	60
2.3.8	Switch terapeutici totali	61
2.3.9	Chirurgia ed endoscopia	62
2.4	Discussione e conclusioni	64
2.4.1	Valutazione dei pazienti UC	64
2.4.2	Valutazione dei pazienti CD	66
2.4.3	Terapia combinata.....	67
2.4.4	Valutazione dell'attività di malattia.....	67
2.4.5	Rifiuto dei farmaci biologici e COVID-19	68
2.4.6	Conclusioni	69
	Bibliografia	70

1 INTRODUZIONE

1.1 PANORAMICA SULLE IBD: IL MORBO DI CROHN E LA COLITE ULCEROSA.

Le *IBD* (Inflammatory Bowel Disease) o *MICI* (Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali) sono patologie croniche ad andamento recidivante e remittente, caratterizzate da un'inflammatione cronica in vari tratti dell'apparato gastrointestinale, che provoca prevalentemente diarrea e dolore addominale, anche se possono manifestarsi sintomi extraintestinali.

Tipicamente, con il termine IBD si fa riferimento al Morbo di Crohn (CD) e alla Colite Ulcerosa (UC), anche se in una minoranza di casi il quadro non è ben distinto e definito (Colite Indeterminata).

L'inflammatione è dovuta ad un'anomala risposta immunitaria linfocitaria della mucosa gastrointestinale.

Sebbene la precisa eziologia rimanga tutt'ora poco chiara, le evidenze suggeriscono come la normale flora intestinale sembri innescare il rilascio di mediatori infiammatori (citochine e TNF) nei pazienti con una predisposizione genetica multifattoriale.

Il fattore genetico sembra essere più influente per il CD: la componente genetica è suggerita dall'aumento del rischio in familiari di primo grado di pazienti con IBD. (1) I geni implicati sembrano essere coinvolti in alterazioni delle barriere epiteliali e delle difese immunitarie della mucosa, come nel caso del gene NOD2, il quale codifica per la proteina CARD15, in grado di legarsi a frammenti di peptidoglicani batterici a livello intracellulare e attivare NF- κ B, determinando una risposta immunitaria anomala verso i microrganismi presenti a questo livello. (2)

Altri potenziali fattori patogenetici comprendono gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*, ANCA), presenti nel 70% dei pazienti con UC (ma solo nel 5-10% di quelli con CD) e gli anticorpi anti-

Saccharomyces Cerevisiae (ASCA), riscontrati nel 70-80% dei pazienti con CD (nonché nel 10-15% dei pazienti con UC e nel 5% dei soggetti sani di controllo).

Non sono state identificate specifiche cause ambientali, alimentari o infettive. (3)

Anche se simili, nella maggior parte dei casi il CD e la UC sono distinguibili: tuttavia, circa il 10% dei casi di colite rimane inclassificabile anche post-chirurgicamente. Si parla, in questo caso, di colite indeterminata. (1)

In Italia, l'incidenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali è medio-alta, così come nel resto del Nord Europa e del Nord America: attualmente si stima che in Italia siano circa 250mila le persone affette da IBD. (3)

È un campo di ricerca ancora in via di sviluppo, e nei confronti della quali l'assistenza ai pazienti non si mostra uniforme sul territorio: il paziente con IBD deve essere seguito e accompagnato in un percorso terapeutico personalizzato, tenendo anche conto di come queste malattie infiammatorie abbiano un notevole impatto sulla quotidianità del soggetto affetto (assenza dal lavoro e dalla scuola, difficoltà nelle relazioni personali, discriminazione e depressione).

1.2 IL MORBO DI CROHN (CD)

La malattia di Crohn (CD) è una malattia infiammatoria cronica transmurale che colpisce, di solito, la parte distale dell'ileo e il colon, ma può localizzarsi in qualunque parte del tratto gastrointestinale, dalla zona perianale alla porzione gastroesofagea.

La parete intestinale si presenta ispessita, con ulcerazioni lineari ed edema della sottomucosa che conferisce il caratteristico aspetto “*ad acciottolato*” (sollevamento della mucosa sana, a causa dell'edema infiammatorio sottostante, che va ad alternarsi alle ulcerazioni e all'assottigliamento delle porzioni patologiche). (1)

L'interessamento è tipicamente discontinuo, con aree indenni, e gli aspetti istologici caratteristici comprendono: flogosi transmurale, granulomi (spesso assenti), fissurazioni e fistole. (1)

La malattia prende il nome dal gastroenterologo statunitense Burrill Bernard Crohn che nel 1932, insieme a due colleghi, ha descritto per primo una serie di pazienti con infiammazione dell'ileo terminale (solitamente, appunto, la zona più colpita).

I sintomi principali sono legati a diarrea (più spesso non ematica), dolore addominale e febbre, ma possono sorgere ascessi, fistole interne ed esterne ed occlusione intestinale.

Le manifestazioni extraintestinali del CD sono prevalentemente localizzate a livello oculare, cutaneo, articolare e del metabolismo osseo. (2)

1.2.1 Epidemiologia

C'è una grande evidenza in letteratura di variazione di incidenza e prevalenza del CD basata su regione geografica, ambiente, migrazione e gruppi etnici (per esempio, è 2-6 volte maggiore nelle popolazioni di origine ebraica). (4)

L'incidenza annuale del CD in Nord America è di 3.1-20 su 100.000 con una prevalenza di 200/100.000 abitanti. (4)

In Italia è stata stimata un'incidenza di 3,7-4,2/100000/anno ed una prevalenza di 50-54/100000 abitanti. (2)

Il picco di incidenza è tra 20 e 40 anni, senza differenza tra uomini e donne. (1)

1.2.2 Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia sembra essere complessa, con l'implicazione di diversi fattori di rischio genetici ed ambientali che interagiscono tra loro. (3)

Fino al 15% dei pazienti con CD riportano una storia familiare di IBD (soprattutto CD, ma anche UC) e il rischio relativo di sviluppare IBD nei parenti di primo grado degli affetti è del 5-8% a seconda della popolazione. (5)

Se entrambi i genitori sono affetti il rischio di avere un figlio affetto è stimato al 33% e la concordanza tra gemelli è del 20-50% tra monozigoti e del 10% per gli eterozigoti, il che suggerisce una significativa ma non completa eziologia genetica. (6) Ciò è testimoniato anche dal fatto che tra gli stessi gemelli ci possono essere variazioni del tipo di IBD e del corso della malattia, anche a seconda di altri fattori esterni (es. fumo).

Vari geni sono stati studiati per il loro coinvolgimento con CD e l'associazione più forte è stata riscontrata con i geni NOD2, IL23R e ATG16L1: pazienti con eterozigosi dei geni NOD2/CARD15 hanno un rischio 2-4 volte aumentato di sviluppare malattia rispetto a quelli con omozigosi. (7)

Il gene IL23R è implicato nella differenziazione dei linfociti Th17, e una sua alterazione sfocia in una produzione di citochine fuori controllo: i linfociti Th-17 secernono IL-17, interleuchina chiave nella patogenesi di colite. (8)

Ad oggi la valutazione genetica per CD rimane in ambiti di ricerca e non ha ruolo in termini di diagnosi, prognosi o trattamento.

Il fumo (anche quello passivo) rappresenta un fattore di rischio modificabile ormai ben noto, che si associa a un rischio aumentato di sviluppare CD. Questo fattore sembra essere associato con esordio precoce e decorso più aggressivo (più interventi chirurgici, necessità di maggiore immunosoppressione e di maggior numero di recidive). (9)

Si è visto come il fumo vada ad alterare il tono della muscolatura liscia, la funzione endoteliale (tramite la produzione di ossido nitrico), l'integrità della mucosa intestinale e la composizione del microbiota, causando allo stesso tempo stress ossidativo. (10)

La dieta è coinvolta soprattutto in termini protettivi per quanto riguarda l'assunzione di fibre (soprattutto da frutta), dal momento che queste vengono metabolizzate dai batteri intestinali in acidi grassi a corta catena (*Short Chain Fatty Acids*, SCFA) che inibiscono la trascrizione di fattori pro-infiammatori.

Sembrano inoltre essere in grado di mantenere il trofismo epiteliale mantenendo l'integrità della mucosa e riducendo la traslocazione batterica attraverso la parete. (11)

Anche lo stile di vita in generale sembra avere un effetto sul CD: sonno, esercizio fisico e stress sembrano collegati ad attività di malattia in modo bidirezionale. (3)

L'associazione con appendicectomia è controversa e dibattuta: in particolare se svolta per perforazione sembra legata a un rischio aumentato di sviluppare CD, mentre se eseguita per altre cause lo è per un rischio diminuito. (12)

È stato inoltre dimostrato come i pazienti con CD abbiano una minore eterogeneità del microbiota intestinale se comparati con individui sani, e questo sembra essere più rilevante per CD che per UC. (13)

A sua volta, la variabilità del microbiota dipende da una serie di altri fattori, prima di tutti la dieta, ma anche altri come l'esposizione ad animali, stress e allattamento al seno materno. (14)

Anche l'utilizzo di antibiotici e FANS sembra essere correlato a un maggior rischio di sviluppare malattia, in particolare per l'utilizzo di antibiotici nei primi anni della vita, in cui il microbiota è particolarmente sensibile (uno studio evidenzia come il 58% dei pazienti pediatrici abbia ricevuto antibiotici nel primo anno di vita, contro il 39% dei controlli). (15)

C'è una forte associazione tra l'utilizzo di FANS e CD, specialmente ad alte dosi e per lunghi periodi, tanto che hanno dimostrato poter indurre recidiva in un terzo dei pazienti che ne fanno utilizzo (16): questo effetto è ritenuto responsabilità dell'inibizione non selettiva delle ciclo-ossigenasi (COX), dal momento che gli inibitori selettivi di COX-2 hanno dimostrato di ricoprire un ruolo minore in questo senso. (17)

Anche l'uso di contraccettivi orali ha dimostrato un aumento di 1.5 volte del rischio rispetto alle donne che non li assumono. (18)

Bassi livelli di vitamina D sono associati con aumento del rischio di sviluppare malattia e di andare incontro ad ospedalizzazione, così come l'integrazione della vitamina stessa migliora l'infiammazione sopprimendo l'espressione di geni pro-infiammatori (incluso TNF). (3)

1.2.3 Anatomia patologica

Il CD, a differenza della UC, è caratterizzato da un'infiammazione cronica estesa a tutti gli strati della parete intestinale, con interessamento anche del mesentere e dei linfonodi regionali.

La mucosa intestinale viene interessata in modo discontinuo: infatti, segmenti di mucosa gravemente danneggiati si alternano ad altri in cui la mucosa ha un aspetto apparentemente normale ("*skips areas*"). Nel 50% dei casi circa di CD a livello colico il retto è risparmiato. (1)

Nel CD il processo infiammatorio interessa a tutto spessore la parete intestinale fino a coinvolgere la sierosa e il mesentere, spiegando in tal modo il caratteristico sviluppo di fistole e raccolte ascessuali.

Come conseguenza dell'infiammazione della sierosa, anse intestinali adiacenti tendono a aderire tra loro fino a costituire una massa palpabile, più frequentemente in fossa iliaca destra. (3)

Microscopicamente il reperto di granulomi è l'elemento diagnostico più utile per differenziare il CD dalle altre forme di malattia infiammatoria dell'intestino, soprattutto dalla colite ulcerosa in cui tale reperto è assente. (19)

Le caratteristiche microscopiche più tipiche del CD sono:

- L'infiammazione transmurale cronica: è la caratteristica più frequente ed utile, con aggregati linfoidei sottosierosi che formano un "rosario" (stringa di perline) sotto la muscolare propria;
- L'infiltrato linfo-monocitario predominante a livello della tonaca sottomucosa; (20)
- Infiammazione della mucosa: la lesione iniziale sembra essere l'infiltrazione focale di granulociti neutrofili dello strato epiteliale. Con la cronicizzazione dell'infiammazione si osservano alterazioni architetturali della mucosa: i villi diventano atrofici e diminuiscono in dimensioni e numero, può comparire metaplasia.
- Ulcerazioni: possono essere superficiali, infiltrare la mucosa adiacente o penetrare in profondità nella parete intestinale. Il passaggio dalla mucosa ulcerata a quella normale è spesso improvviso. (21)
- Granulomi non necrotizzanti o caseosi: in circa la metà dei casi si possono formare granulomi simil-sarcoidosici in tutti gli strati del viscere, sia nelle zone con malattia attiva sia in quelle non colpite. Questi granulomi sono stati infatti osservati lungo tutto il tratto gastrointestinale. I granulomi appaiono come piccoli ammassi di istiociti (cellule grandi con abbondante citoplasma e grande nucleo pallido), con cellule giganti multinucleate e un orletto circostante di

linfociti. Sebbene siano una caratteristica patognomonica di CD, essi sono riscontrabili solo in meno del 10% delle biopsie endoscopiche e in circa la metà dei segmenti intestinali resecati. (1)

Questi sono più spesso correlati ad ulcerazioni più piccole perché in quelle più profonde gli elementi epitelioidi che li formano sono completamente distrutti.

Ogni qualvolta questi vengano identificati è comunque fondamentale escludere tubercolosi, Yersinia e linfoma. (22)

- Col passare del tempo si sviluppano fenomeni di fibrosi. (20)

1.2.4 Clinica

Il CD può coinvolgere qualsiasi parte del tratto gastrointestinale, dalla bocca alla regione perianale: in termini di distribuzione di malattia, il 25% dei pazienti ha ileite, 25% ha colite e 50% ha malattia a localizzazione ileo-colica.

Circa 1/3 dei pazienti presenta malattia perianale e 5-15% ha coinvolgimento del tratto gastrointestinale alto (stomaco ed esofago). (3)

La diarrea (prevalentemente non ematica) è il sintomo più comune di malattia attiva: è causata soprattutto dalla riduzione dell'assorbimento d'acqua e dall'aumento della secrezione di elettroliti, ma anche dall'*overgrowth* batterico caratteristico di malattia ostruttiva e dal malassorbimento di acidi e sali biliari in tratti resecati. (3)

Nell'ileocolite i sintomi possono mimare un'appendicite acuta con dolore nei quadranti addominali destri bassi, febbre e diarrea.

Forme di malattia estensiva possono esitare in malassorbimento e steatorrea.

L'intensità della febbre è correlata a manifestazioni diverse: se di basso grado può essere semplicemente manifestazione di attività di malattia, mentre se è elevata può essere spia, ad esempio di un ascesso o di una manifestazione penetrante.

È comune una perdita di peso del 10-20% nel paziente con diagnosi di CD, in parte dovuta a malassorbimento e in parte alla riduzione dell'introito orale.

Le più comuni manifestazioni extraintestinali del CD sono: artrite delle grandi articolazioni, uveite, irite, episclerite, eritema nodoso e pioderma gangrenoso. (3)

1.2.5 Storia naturale e attività di malattia

Il CD è una malattia cronica ad andamento recidivante in cui circa la metà dei pazienti raggiunge la remissione clinica: circa il 13% dei pazienti ha un decorso libero da recidive, il 20% ha una recidiva all'anno e il 67% alterna anni di remissione e anni di recidive. (23)

La prima classificazione internazionale venne proposta a Roma nel 1991: si basava sulla distribuzione anatomica, sulla storia e sul comportamento delle lesioni. Questa venne sostituita nel 1998 dalla classificazione di Vienna che considerava anche l'età all'esordio. (24)

Nel 2005 venne, infine, proposta la Classificazione di Montréal (che sostanzialmente era una revisione di quella di Vienna), che tutt'oggi viene utilizzata in ambito clinico e di ricerca. (25)

Questa valuta essenzialmente tre parametri:

- Età alla diagnosi;
- Localizzazione di malattia;
- Comportamento delle lesioni (infiammatorio, stenosante, fistolizzante).

A: età alla diagnosi	A1: < 16aa
	A2: 17-40aa
	A3: > 40aa
L: localizzazione	L1: ileale
	L2: colica
	L3: ileocolica

L: localizzazione	L4: alto apparato digerente (esclusiva o aggiuntiva a una delle altre localizzazioni)
B: comportamento	B1: non stenosante/non penetrante
	B2: stenosante
	B3: penetrante
	+ P: presenza di malattia perianale

Tabella 1: Classificazione di Montréal per CD.

Il Lémann Index (LI) è utilizzato, invece, per quantificare il danno gastrointestinale globale mediato dal CD in un certo periodo di tempo: può essere utilizzato per stratificare i pazienti con malattia aggressiva, indolente e responsiva a terapia. (26)

Nella maggior parte dei trial clinici l'attività di malattia è definita dal Clinical Disease Activity Index (CDAI) per valori maggiori di 220.

L'indice CDAI è dato dalla somma di 8 componenti, (P1-P8) a ciascuno dei quali viene assegnato un peso specifico: numero di evacuazioni, presenza di dolore addominale e benessere soggettivo del paziente valutati nell'arco di una settimana, presenza di complicanze, necessità di assunzione di antidiarroici, presenza di massa addominale, ematocrito, BMI e sue variazioni.

Negli studi più recenti si utilizza una combinazione tra CDAI > 220 e PCR > 10 mg/l. (27)

Le linee guida ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) categorizzano l'attività in:

- Lieve (per CDAI tra 150 e 220): non ci sono evidenze di complicanze (come ostruzioni, disidratazione, ascessi). Il paziente è gestito a livello ambulatoriale, mangia e beve autonomamente, con una perdita di peso minore del 10%.
- Moderata (per CDAI tra 220 e 450): si caratterizza per perdita di peso maggiore del 10%, vomito intermittente e tensione addominale, ma senza evidente occlusione;
- Severa (CDAI maggiore di 450): il paziente ha sintomi persistenti nonostante il trattamento, BMI < 18, c'è evidenza di occlusione o ascesso. (28)

La risposta a terapia è considerata per riduzione del CDAI di 100 punti, la remissione per CDAI minore di 150 per almeno 12 mesi. (29)

La riaccensione di malattia si definisce con il ripresentarsi della sintomatologia e si conferma con parametri sierologici, imaging, endoscopia: nei trial clinici si utilizza come parametro un CDAI maggiore di 150 con incremento di almeno 70 punti dal precedente. (29)

L'andamento delle recidive può categorizzarsi in: infrequente (meno di una recidiva/anno), frequente (più di 2 recidive/anno) o continuo (CD persistentemente attiva). (3)

In contrasto con il CDAI, l'indice di Harvey-Bradshaw è costituito solo da parametri clinici (benessere generale, dolore addominale, numero di feci liquide, presenza di massa addominale e di complicanze) con un punteggio quantitativo per ogni parametro positivo. (30)

L'indice è dato dalla somma dei 5 singoli punteggi: un punteggio inferiore a 5 viene generalmente considerato come remissione clinica, tra 5 e 7 come attività lieve, tra 8 e 16 come attività moderata e maggiore di 16 come attività severa. (31)

A livello endoscopico, invece, il CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) è un indice per la determinazione del grado di severità con l'obiettivo di indagare la correlazione fra i risultati clinici, biologici ed endoscopici e per valutare l'efficacia del trattamento. Le variabili vengono, quindi, collegate e valutate sulla base delle visualizzazioni endoscopiche.

Si ritiene che lo score endoscopico sia la valutazione migliore per determinare l'andamento effettivo della malattia. (32)

Lo score CDEIS applica 4 parametri (ulcere profonde, ulcere superficiali, superficie coinvolta da malattia e superficie coinvolta da ulcere), valutati in 5 segmenti predefiniti del colon (ileo, colon ascendente, colon trasverso, colon discendente e ansa sigmoidea, retto).

Il punteggio può essere calcolato anche in caso di indagini incomplete, in quanto i risultati dei singoli segmenti vengono divisi per il numero dei segmenti indagati.

La presenza di stenosi, a seguito di ulcera o no, aumenta il punteggio al termine del computo.

In base al risultato della somma dei quattro parametri divisa per il numero dei segmenti, otteniamo un risultato ascrivibile a diverse categorie di attività endoscopica di malattia:

- Minore di 3: remissione;
- Compreso tra 3 e 8: attività endoscopica lieve;
- Compreso tra 9 e 12: attività endoscopica moderata;
- Maggiore di 12: attività endoscopica grave.

Per lo score CDEIS, è stato recentemente proposto come rilevante dal punto di vista prognostico un calo del 50% del punteggio. (32)

1.2.6 Percorso diagnostico

Il percorso diagnostico tiene conto della sintomatologia, dei reperti fisici e delle anomalie di laboratorio.

I fattori chiave per la diagnosi di CD comprendono la combinazione di radiografia, endoscopia e reperti anatomopatologici dimostranti infiammazione granulomatosa asimmetrica e transmurale.

La colonscopia con ileoscopia retrograda e la gastroscopia rappresentano gli esami di prima scelta: sono utilizzate di routine per confermare la diagnosi di CD tramite il prelievo di materiale bioptico. L'aspetto endoscopico del CD è altamente variabile e cambia notevolmente con l'attività di malattia e la durata. (3)

In fase iniziale di malattia lieve, la mucosa appare normale con qualche ulcera aftoide puntiforme: queste sono dovute all'espansione di follicoli linfoidi sottomucosi. (3)

Nella malattia moderata, invece, le ulcere aftoidi convergono in ulcere più ampie, che possono assumere un aspetto a stella (ulcere stellate). (3)

Man a mano che la severità aumenta, le lesioni e l'edema della sottomucosa possono esitare in aspetto ad acciottolato (più tipico del CD che della UC). (1)

Nei casi più gravi possono essere presenti ulcere lineari o serpiginose che si spingono in profondità. (3)

Possono essere presenti aree risparmiate da malattia che sono, sia a livello endoscopico che istologico, sostanzialmente normali: parliamo di malattia localizzata se coinvolge tratti minori di 30 cm, estesa se il tratto è maggiore di 100 cm. Nei valori intermedi siamo in una zona grigia di difficile definizione. (3)

A livello endoscopico, CD e UC possono essere difficilmente distinguibili, ma la colite del CD tipicamente risparmia il retto ed è più severa nel cieco e nel colon destro. (3)

Tuttavia, il limite principale della colonscopia è rappresentato dall'invasività della metodica e dalla difficoltà di visualizzare l'ileo distale, la cui esplorazione, quando possibile, è in genere limitata agli ultimi centimetri. (33)

Inoltre, in caso di lesioni stenosanti, il superamento della valvola ileo-ciecale o dell'anastomosi ileo-colica, in pazienti resecati, è spesso impossibile.

Numerose metodiche radiologiche, quali l'esame radiologico seriato dell'intestino tenue (*small bowel follow-through*, SBFT), il clisma del tenue (*Small Bowel Entroclysis*, SBE), l'esame ecografico delle anse intestinali e le più recenti metodiche quali l'entero-TC o l'entero-RM, rappresentano tecniche complementari all'endoscopia nella definizione corretta della sede ed estensione delle lesioni del CD. Consentono di rilevare irregolarità di parete, ulcerazioni interposte ad aree normali, con tipico aspetto ad acciottolato, adesione tra le anse, stenosi e fistole. Sono tuttavia influenzati dall'esperienza dell'operatore e non sono in grado di rilevare la presenza di lesioni più superficiali quali le ulcere aftoidi. (33)

La radiografia tradizionale gioca ancora un ruolo chiave nell'individuazione di dilatazione delle anse, ostruzioni, perforazioni e ispessimenti. I vantaggi principali risiedono in facilità di esecuzione, comodità, basso costo, bassa esposizione. (34)

A tali metodiche convenzionali si sono aggiunte, nel corso degli ultimi anni, metodiche alternative di imaging dell'intestino tenue, come l'enteroclisi TC ed RM.

L'entero-TC (con somministrazione endovenosa di contrasto iodato e distensione dell'intestino tenue mediante contrasto orale), e la entero-RMN (con somministrazione endovenosa di gadolinio e contrasti intraluminali), rappresentano metodiche complementari o addirittura superiori agli esami con bario nella definizione della sede ed estensione di malattia. A differenza degli esami radiologici convenzionali, le enteroclisi TC ed RM forniscono informazioni relative non solo alla componente luminale (rilevando l'eventuale presenza di stenosi e dilatazioni prestenotiche) ma anche l'eventuale sviluppo di complicanze extramurali quali ascessi e fistole. (33)

L'esofagogastroduodenoscopia è necessaria in caso di sintomi quali nausea, vomito, epigastralgia: l'esame endoscopico, in ogni caso, deve essere supportato dalla valutazione istologica delle lesioni. (33)

L'esame ecografico delle anse intestinali, in mani esperte, e in particolare con l'aggiunta di un mezzo di contrasto orale, è una metodica non invasiva in grado di rilevare ispessimenti patologici delle anse ileali, alterazioni del calibro del lume e complicanze quali fistole e ascessi. (33)

La colonscopia virtuale non trova ancora, ad oggi, uno spazio diagnostico nella pratica clinica del CD, non essendo in grado di visualizzare lesioni mucose quali le ulcere. Tuttavia, può essere indicata nei pazienti con stenosi del colon non superabili dal colonscopio per la valutazione del tratto prestenotico. (34)

L'introduzione nella pratica clinica della video-capsula endoscopica ha fornito uno strumento non invasivo in grado di consentire la visualizzazione diretta delle lesioni

muose. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi allo scopo di definirne il ruolo nell'algorithm diagnostico.

Inoltre, nel sospetto e nel CD noto è opportuno porre attenzione all'eventuale presenza stenosi e ostruzioni allo scopo di evitarne la ritenzione. (33)

In aggiunta alle tecniche di imaging, per la diagnosi e per il monitoraggio dell'andamento della malattia infiammatoria intestinale, è utile la sierologia dei valori correlati all'infiammazione (emocromo con formula, VES, PCR, assetto marziale), sebbene questi ne siano un indice aspecifico. (3)

Possiamo, inoltre, ricorrere al dosaggio della *calprotectina fecale* (FC): questa molecola liberata dai granulociti neutrofili attivati, rappresenta sì un marker aspecifico di infiammazione, ma sicuramente con localizzazione a livello intestinale.

Negli adulti sani il valore medio di FC è di circa 25 µg/g. Se nel campione di feci ne viene riscontrata una concentrazione superiore a 50 µg/g, il risultato viene considerato positivo. (35)

1.3 LA COLITE ULCEROSA (UC)

La Colite Ulcerosa (UC) è, come il CD, una malattia infiammatoria cronica dell'intestino: a differenza del CD, la UC causa, però, un'infiammazione mucosale superficiale che coinvolge prevalentemente il retto e il colon, con estensione variabile. Anch'essa si caratterizza per andamento cronico-remittente. (1)

Venne descritta per la prima volta nel 1859 da Samuel Wilks.

I sintomi cardine sono rappresentati da diarrea ematica associata a tenesmo e dolore addominale, soprattutto nei quadranti addominali bassi di sinistra. (2)

Come per il CD, la sua eziologia non è del tutto definita e si ritiene sia dovuta a una patogenesi multifattoriale, prevalentemente autoimmune. (1)

La UC di lunga durata si associa ad un più elevato rischio di sviluppare adenocarcinoma del colon rispetto a corrispettivo CD. (36)

1.3.1 Epidemiologia

La UC è maggiormente diffusa del CD a livello mondiale, e la sua distribuzione rispecchia la stessa del CD.

Non sembrano esserci differenze legate al sesso, e si individuano due picchi di incidenza: il primo in 2°-3° decade e il secondo tra i 50 e gli 80 anni. (37)

La differente incidenza tra etnie diverse (maggiore nel Nord Europa e in Nord America) sembra essere maggiormente correlata a diverse influenze ambientali piuttosto che ad effettive differenze genetiche. Anch'essa, come il CD, risulta quindi più diffusa nei paesi industrializzati ed in aumento in Sud Asia. (38)

In Italia si stima che circa 100.000 persone siano affette da UC. (2)

1.3.2 Eziopatogenesi e fattori di rischio

L'esatta eziopatogenesi della UC non è conosciuta, tuttavia l'ipotesi patogenetica include il ruolo di un'inappropriata risposta immunitaria nei confronti di antigeni presenti nel lume intestinale. (2)

L'alterazione delle tight-junctions dello strato epiteliale determina un aumento della permeabilità dell'epitelio intestinale, con conseguente maggior assorbimento degli antigeni luminali ed attivazione di macrofagi e cellule dendritiche, che riconoscono come patogeni batteri che in realtà non lo sono (ossia il microbiota) attraverso i recettori TLR: cambiano, così, il loro stato funzionale da un fenotipo tollerante ad uno attivato. (39)

L'attivazione di NF- κ B stimola la trascrizione di geni pro-infiammatori, con conseguente aumento della produzione di citochine (TNF- α , interleuchine 12, 23, 6 e 1b).

Dopo la processazione, i macrofagi e le cellule dendritiche presentano gli antigeni alle cellule T CD4 naive, promuovendone la differenziazione in cellule Th2, caratterizzate dalla produzione di IL-4. (39)

L'up-regulation di chemochine infiammatorie, come CXCL1, CXCL3 e CXCL8 porta ad un reclutamento di leucociti che perpetuano l'infiammazione, rappresentata quindi da un'esagerata risposta Th2 che provoca iperreattività nei confronti del microbiota. (39)

Circa l'8-14% dei pazienti riporta una storia familiare di IBD. (3)

I loci genetici individuati, legati al rischio di sviluppare la UC, sono molteplici: il fattore nucleare epatico-4 α , CDH1 e laminina- β 1 codificano per proteine che giocano un ruolo chiave nell'adesione delle cellule epiteliali, sottolineando l'importanza dell'alterazione della funzione di barriera nella patogenesi della malattia. (39)

Polimorfismi di HLADR29 e HSP70 sembrano associarsi a severità di malattia. (40)

I fattori di rischio che si associano alla genetica sono:

- Et : la malattia ha distribuzione bimodale con due picchi di distribuzione tra 20-30 e tra 50-80 anni;
- Etnia: le popolazioni di origine ebraica hanno rischio tre volte maggiore delle popolazioni non ebreo;
- Fumo: al contrario del CD, il fumo ha un'associazione inversa con il rischio di attivit  di UC. In uno studio prospettico, il rischio di UC sembra aumentare 2-5 anni dopo la sospensione dal fumo e rimanere elevato fino a 20 anni dopo, mentre nei pazienti che fumano la malattia sembra svilupparsi pi  tardi e in maniera pi  lieve. Questa azione non sembra essere dovuta direttamente alla nicotina. (40)
- Dieta: l'alimentazione corrisponde all'introduzione di antigeni ambientali, l'associazione con cibi tipicamente occidentali (alimenti processati, raffinati, etc) si correla a un rischio maggiore. In particolare, l'allergia alle proteine del latte contratta durante l'infanzia sembra particolarmente implicata in questo senso (21% dei pazienti contro solo il 3% dei controlli). (41)
- Microbiota: numerosi studi evidenziano come il dismicrobismo intestinale (alterata composizione della flora batterica commensale) porti ad un'alterazione della risposta immune verso gli antigeni batterici stessi, fatto che sembra essere molto pi  incisivo nel CD che nella UC. (3)
- Appendicectomia: cos  come il fumo, anche l'appendicectomia sembra avere ruolo contrario in CD e UC.

Il rischio aumenta per CD, mentre diminuisce di circa 55% per UC nei soggetti che l'hanno subita entro i 20 anni per cause infiammatorie. (42)

1.3.3 Anatomia patologica

A livello macroscopico, la malattia mostra classicamente un'inflammatione cronica diffusa e continua, che coinvolge solitamente il retto e diffonde prossimalmente, coinvolgendo, per , solo gli strati pi  superficiali della parete (mucosa e sottomucosa). La variabilit  dell'attivit  macroscopica pu  far pensare alla presenza di aree colpite

alternate a zone indenni, ma anche le biopsie delle zone di mucosa apparentemente normale sono di solito patologiche: pertanto, durante l'esame endoscopico, è importante eseguire biopsie multiple sulla mucosa apparentemente normale. (1)

La mucosa ha un aspetto tipicamente granulare (dovuto alla flogosi essudativa) e friabile: sono frequenti ulcerazioni estese in superficie ma poco in profondità.

Nella malattia con decorso più grave, la mucosa si presenta edematosa e facilmente sanguinante. (2)

Nella malattia di lunga durata si riscontrano spesso polipi infiammatori (pseudopolipi) quale risultato di rigenerazione epiteliale: la mucosa può assumere un aspetto normale nelle fasi di remissione, mentre nell'attività di lunga durata appare atrofica. (1)

Le biopsie mostrano un'inflammazione che può essere confinata nella mucosa o diffondersi nella parte superficiale della sottomucosa. (43)

A livello microscopico, la UC è caratterizzata da:

- diffusa infiltrazione di cellule infiammatorie nella mucosa, con plasmocitosi basale;
- modificazione dell'architettura delle cripte: criptite, diminuzione della densità, distorsione, ascessi ed atrofia della cripta;
La distorsione della cripta è usata per distinguere tra UC ed altre coliti acute ed è considerato il più forte indicatore della cronicità dell'inflammazione;
- riduzione delle cellule caliciformi secernenti muco.

Può essere presente congestione vascolare mucosa, con edema ed emorragia focale. (43)

Nei pazienti con UC di lunga durata (maggiore di 8 anni) si può sviluppare displasia, di basso o di alto grado: il riscontro di displasia di grado severo rappresenta un'indicazione ad intervento di proctocolectomia, atto a prevenire lo sviluppo di adenocarcinoma. (1)

Per questo motivo, i pazienti con malattia di lunga durata necessitano di sorveglianza

endoscopica, che dovrebbe essere eseguita ogni 1-5 anni. (44)

1.3.4 Clinica

L'insorgenza della UC è spesso insidiosa: la malattia può presentarsi con episodi intermittenti o come un attacco grave (in circa il 15% dei casi) con sintomi sistemici, tra cui la perdita di peso, febbre e tachicardia, nausea e vomito. (3)

Il principale segno di presentazione è il sangue nelle feci (viene riportato da oltre il 90% dei pazienti).

Nella genesi della diarrea della UC sono coinvolti meccanismi secretori, alterati scambi ionico-elettrolitici, alterazioni della motilità del colon ed essudazione intraluminale. (2)

La malattia si sviluppa in senso caudo-craniale in modo continuo (in assenza di “skip lesions”) fino a raggiungere, ma mai superare, la valvola ileocecale: a volte, comunque, il materiale infiammatorio può risalire prossimalmente alla valvola. Si parla in questo caso di “*backwash ileitis*”. (1)

La classificazione di Montréal per la UC tiene conto unicamente dell'estensione di malattia:

- E1 rappresenta proctite;
- E2 colite destra (distalmente alla flessura splenica);
- E3 pancolite (anche prossimalmente alla flessura splenica). (45)

E: estensione	E1: proctite
	E2: colite dx
	E3: pancolite

Tabella 2: Classificazione di Montréal per UC.

Tendenzialmente, ad estensione diversa corrisponde sintomatologia diversa.

I pazienti con una UC estesa attiva presentano diarrea cronica quasi sempre associata a sanguinamento rettale: questi pazienti descrivono anche urgenza rettale, tenesmo,

essudato mucopurulento, defecazione notturna e crampi addominali, o dolore principalmente in fossa iliaca sinistra alleviato dalla defecazione.

Al contrario, i pazienti con proctite di solito presentano sanguinamento rettale, urgenza, tenesmo e talvolta grave costipazione. (3)

Le lesioni anali e, in modo minore, lesioni perianali possono complicare la diarrea grave, ma sebbene fistole semplici possano verificarsi occasionalmente nella UC, fistole perianali ricorrenti o complesse devono sempre aumentare il sospetto di CD. (3)

In acuto possono verificarsi anche complicanze dovute ad attività di malattia:

- Megacolon tossico: si manifesta nel 5% delle fasi acute, soprattutto nelle pancoliti. Si tratta di una paralisi del colon, che tende a distendersi con perdita di motilità di parete, con conseguente occlusione dei vasi sanguigni (alimentata anche dall'edema infiammatorio), che può portare a necrosi dei tessuti e possibili perforazioni intestinali.

Inoltre, quando il colon perde la sua funzione, viene compromesso anche l'assorbimento di liquidi e di elettroliti, con ristagno di metaboliti tossici e possibile traslocazione attraverso la parete (stato tossiemico generalizzato);

- Perforazione;
- Emorragia. (46)

In cronico, i pazienti con UC di lunga durata presentano un aumentato rischio di sviluppare una displasia epiteliale e un carcinoma del colon. (1)

Il rischio di displasia aumenta con la durata (in particolare aumenta dopo 8 anni dalla diagnosi, ed è dell'8%, 10%, e 18% rispettivamente dopo 10, 20, 30 anni) e con l'estensione della malattia, ma anche con la presenza concomitante di PSC (Colangite Sclerosante Primitiva, rischio aumenta di 4 volte). (3)

1.3.5 Storia naturale e attività di malattia

Il full-Mayo score è comunemente utilizzato per determinare la severità di malattia e monitorare i pazienti durante il follow up.

Valuta frequenza di defecazione, sanguinamento rettale, giudizio complessivo del benessere globale del paziente e valutazione endoscopica: in particolare, in base alla presenza o meno del parametro endoscopico distinguiamo rispettivamente full e partial-Mayo score (PMS). Per ciascun componente il punteggio varia da zero (valore normale o patologia inattiva) a 3 (attività grave): lo score varia complessivamente da 0 a 12, con punteggi più alti che rappresentano malattia più severa. (47)

A livello endoscopico, il full-Mayo valuta l'aspetto della mucosa e permette di categorizzare eventuale malattia in lieve, moderata e grave:

- mucosa normale o esiti di guarigione;
- patologia lieve: eritema, riduzione del disegno vascolare, moderata friabilità;
- patologia moderata: eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità, erosioni;
- patologia grave: sanguinamento spontaneo, ulcerazioni. (47)

La ECCO classifica l'UC secondo gravità in malattia lieve, moderata e severa, sulla base dei criteri di Truelove-Witts. Questi valutano: il numero delle scariche diarroiche, la presenza e la quantità di sangue nelle feci, la presenza o meno di febbre, la frequenza cardiaca, i valori di VES e di emoglobina. (46)

Parliamo, quindi, di malattia:

- Lieve: meno di 4 evacuazioni/die con o senza sangue, non segni di tossicità sistemica, sierologia nella norma. I sintomi sono lievi (es. lieve dolore addominale crampiforme);
- Moderata: 4 o più evacuazioni/die associate a dolore addominale, possibile anemia e febbre. Solitamente l'alimentazione è mantenuta e non si ha perdita di peso;

- Severa: frequenti evacuazioni con abbondante sangue associate e severi crampi addominali, riscontro di tossicità sistemica e febbre, tachicardia (FC maggiore di 90 bpm), anemia, indici di flogosi sistemica aumentati. Di solito si ha perdita di peso concomitante. (46)

1.3.6 Percorso diagnostico

Il percorso diagnostico è del tutto sovrapponibile a quello del CD.

L'endoscopia gioca un ruolo chiave nella diagnosi di UC: le biopsie della mucosa sono utilizzate per confermare la diagnosi, e la colonscopia svolge un ruolo importante nella valutazione dell'estensione e della gravità della malattia. (48)

L'ecografia ha il vantaggio di essere a basso costo, facile da eseguire senza previa preparazione intestinale e non invasiva, ma la precisione è molto dipendente dalla perizia dell'operatore e presenta una bassa specificità per differenziare la UC dalle altre cause di infiammazione del colon. Tuttavia, l'ecografia addominale sembra essere utile nel monitoraggio del successo del trattamento e nella previsione del progresso della malattia. (49)

Nella UC, la tomografia computerizzata (TC) riveste un ruolo diagnostico meno importante rispetto all'endoscopia e al clisma opaco. (1)

1.4 COLITE INDETERMINATA O ASPECIFICA

È una patologia infiammatoria che colpisce esclusivamente il colon e che presenta caratteristiche che rendono difficile una sua classificazione come l'una o l'altra IBD.

Questa definizione è stata infatti introdotta nel 1978 quando fu descritta da ricercatori del St. Mark's Hospital di Londra. (50)

In una percentuale di casi di colite indeterminata (15-20%) la condizione, però, non è altro che una forma iniziale di una delle due malattie: nella maggioranza dei casi, infatti, la patologia evolve in CD o, più frequentemente, in UC. (51)

La vera diagnosi di colite indeterminata è sul pezzo operatorio, quando neanche in quel caso si riesce a differenziare tra UC o CD.

Il decorso clinico di questo tipo di colite non è chiaro e le indicazioni chirurgiche sono difficili, dal momento che oltre il 20% delle pouch fallisce, richiedendo l'ileostomia.

La terapia medica è comunque analoga a quella di UC e CD. (1)

1.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA CD E UC

Macroscopicamente, il CD si caratterizza per lesioni non continue con skip lesions di mucosa normale.

Le ulcerazioni tendono ad essere lineari e associate all'aspetto ad acciottolato della mucosa.

Inoltre, può colpire qualsiasi punto del tratto gastro-intestinale, dalla bocca all'ano. (2)

Microscopicamente, l'infiammazione delle due patologie può apparire simile, ma i granulomi non caseosi sono esclusivamente presenti nel CD (anche se reperto raro), in cui l'infiammazione è, inoltre, tipicamente transmurale.

Nella UC, invece, l'infiammazione è confinata agli strati più superficiali (mucosa e sottomucosa).

Non sempre la diagnosi differenziale è possibile e talvolta avviene solo nel post-operatorio sul campione chirurgico. (49)

È importante sottolineare come il tipico aspetto continuo della UC possa essere alterato dalla terapia, che può portare a un aspetto più discontinuo che può mimare CD: gli studi dimostrano come nel 44% dei casi si possa arrivare addirittura ad una risoluzione a livello rettale, con coinvolgimento esclusivo dei tratti più alti del colon. (52)

Ricordiamo, inoltre, che esistono casi in cui la condizione non è differenziabile (colite indeterminata).

Le differenze principali tra le due malattie sono riassunte in tabella 2.

CD	UC
Panintestinale	Coinvolge solo il colon
Lesioni alternate a mucosa normale (skip lesions)	Infiammazione continua
Infiammazione trasmurale	Infiammazione superficiale (mucosa e sottomucosa)
Granulomi non caseosi	No granulomi
Sanguinamento: non comune	Sanguinamento: comune
Fistole: comuni	Fistole: rare

Tabella 3: Principali differenze tra CD e UC (53).

1.6 MANIFESTAZIONI E COMPLICANZE EXTRA-INTESTINALI

Le manifestazioni extra-intestinali (MEI) si suddividono in: reumatologiche, dermatologiche, oculari ed epatobiliari.

Meno frequentemente, le MEI interessano anche i polmoni, il cuore, il pancreas o il sistema vascolare. (54)

Fino a un terzo dei pazienti con IBD presenta almeno una manifestazione extra-intestinale della malattia. (3)

Le MEI possono essere classificate in base al rapporto con l'attività della malattia intestinale sottostante:

- correlate all'attività di malattia: artropatia periferica tipo I (pauciarticolare), eritema nodoso, episclerite, ulcere aftose orali e sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta);
- indipendenti dall'attività di malattia: artropatia periferica tipo II (poliarticolare), spondilite anchilosante, sacroileite, psoriasi e uveite;
- con potenziale correlazione all'attività di malattia: colangite sclerosante primitiva (CSP), pioderma gangrenoso. (54)

Per quelle manifestazioni la cui attività rispecchia l'attività di malattia, il trattamento può essere parallelo a quello della malattia di base.

I precisi meccanismi alla base del legame patogenetico tra le manifestazioni extraintestinali e le IBD non sono chiari, ma sono probabilmente di origine multifattoriale secondari alla genetica (sono state dimostrate associazioni fra le MEI e i complessi maggiori di istocompatibilità, HLA) (55), sede anatomica, microbiologia, immunologia e ai traumi.

Una migliore comprensione delle caratteristiche delle manifestazioni extra-intestinali sarebbe utile nella diagnosi precoce e nel trattamento della sottostante malattie intestinali. (54)

Le complicanze extraintestinali sono causate, invece, principalmente dalla malattia stessa e includono condizioni come il malassorbimento (e conseguenti carenze di micronutrienti, osteoporosi, neuropatie periferiche, calcoli renali, calcoli biliari) e gli effetti collaterali correlati ai farmaci utilizzati. (56) Non sono legate a particolare meccanismo patogenetico ma sono, quindi, conseguenza della patologia stessa.

MEI correlate ad attività di malattia	<ul style="list-style-type: none"> - artropatia periferica tipo I; - eritema nodoso; - episclerite; - ulcere aftose orali; - sindrome di Sweet.
MEI indipendenti da attività di malattia	<ul style="list-style-type: none"> - artropatia periferica tipo II; - spondilite anchilosante; - sacroileite; - psoriasi; - uveite
Complicanze extraintestinali	<p>Malassorbimento e carenza di micronutrienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osteoporosi; - neuropatie periferiche; - calcoli renali; - calcoli biliari. <p>Effetti collaterali dei farmaci utilizzati.</p>

Tabella 4: Riassunto delle principali manifestazioni e complicanze extraintestinali.

1.7 TERAPIA DELLE IBD

1.7.1 Terapia medica

L'obiettivo della terapia nelle IBD è il prolungamento della remissione clinica e la prevenzione delle riacutizzazioni.

La scelta della terapia di mantenimento deve tenere in considerazione sede, estensione, decorso, frequenza e severità delle riacutizzazioni, risposta e la tollerabilità alle precedenti terapie. Bisogna anche tenere conto della presenza e delle gravità manifestazioni extra-intestinali. (57)

L'assunzione può avvenire per via sistemica o per via topica a livello direttamente locale (supposte e clismi).

Sono attualmente disponibili più classi di farmaci, tra cui 5-aminosalicilati (5-ASA), gli antibiotici, i glucocorticoidi, gli immunosoppressori (tiopurine e metotrexate), e i più nuovi farmaci biologici (anti-TNF alfa e anti-integrine).

1.7.1.1 Terapia tradizionale

1.7.1.1.1 Aminosalicilati

Gli aminosalicilati sono un gruppo di farmaci basati sul principio attivo acido 5-aminosalicilico (5-ASA o mesalazina): questo è attivo solo a livello endoluminale ed è rapidamente assorbito dalla parte prossimale del tenue. Deve, quindi, essere formulato ad assorbimento ritardato, quando somministrato per via orale: alternativa è l'applicazione topica, tramite supposte e clisteri, o l'utilizzo di profarmaci (come la sulfasalzina).

Si ritiene che l'azione antinfiammatoria sia dovuta non solo all'inibizione dell'enzima ciclossigenasi (COX), ma anche all'aumento dell'espressione del recettore PPAR α

(PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*), coinvolto anche nei meccanismi di proliferazione tumorale (ruolo ancora poco chiaro). Riducono, quindi, non solo l'infiammazione ma anche la potenziale proliferazione tumorale, rivestendo un ruolo protettivo. (58)

Sono stati ampiamente utilizzati con successo nella UC, ma la prova di beneficio nel CD è meno convincente, con studi che dimostrano risultati contrastanti. (59)

Nei pazienti con UC lieve o lieve-moderata la mesalazina induce remissione nell'80% dei pazienti, sebbene nel 25% dei casi si osservino lievi effetti collaterali del farmaco (lieve effetto epatotossico e nefrotossico, ulcere gastro-duodenali). (2)

La posologia va adattata al singolo paziente in base all'estensione ed alla gravità della malattia.

Lo schema indicativo è di 1-2 compresse da 400 mg (oppure 1 compressa da 800 mg) tre volte al giorno (per un totale di 2,4 g/die): la posologia può essere aumentata sino a 4 g/die in pazienti con forme gravi. (60)

La sulfasalazina è, invece, un profarmaco composto da sulfapiridina e mesalazina: le due molecole si separano a livello luminale ad opera del metabolismo batterico intestinale.

Si è dimostrata particolarmente efficace nel ridurre manifestazioni extraintestinali articolari delle IBD. (2)

Gli effetti collaterali sono principalmente riconducibili a cefalea, nausea, dolori addominali, peggioramento della diarrea ed eruzioni cutanee su base allergica: più raramente si registrano complicazioni epatiche, renali, polmonari, pancreatiche ed ematologiche. La loro frequenza, in generale, è maggiore nei composti sulfapiridinici.

1.7.1.1.2 Antibiotici

Gli antibiotici non hanno alcun ruolo nel trattamento della UC attiva o quiescente.

Tuttavia, la pouchite solitamente risponde al trattamento con metronidazolo e ciprofloxacina. (1)

Rivestono sicuramente un ruolo nel trattamento delle complicanze suppurative del CD, tra cui gli ascessi perianali ed intra-addominali e le fistole perianali. Gli antibiotici che sono stati storicamente utilizzati per la malattia di CD sono il metronidazolo e la ciprofloxacina, anche se studi più recenti hanno valutato il potenziale ruolo della rifaximina. (61)

1.7.1.1.3 Probiotici

Per quanto concerne i probiotici, l'E. coli Nissle 1917 (EcN) ha dimostrato invece la capacità di aumentare la barriera intestinale e di ridurre quindi la permeabilità dell'intestino. Si ritiene che, in questo modo, EcN moduli indirettamente l'esposizione del sistema immunitario mucosale al microbiota intestinale.

Un'ulteriore funzione dell'EcN è quella di stimolare la produzione di sostanze antinfiammatorie.

In accordo con tali caratteristiche, uno studio di efficacia comparativa in UC, ha dimostrato che EcN è equivalente alla mesalazina nel mantenimento della remissione. Entrambi i trattamenti risultavano inoltre essere ben tollerati con una frequenza di effetti indesiderati comparabile. (62)

1.7.1.1.4 Corticosteroidi

La terapia con corticosteroidi è una delle migliori scelte per il trattamento acuto delle esacerbazioni: tuttavia, la presentazione di effetti negativi, in particolare con la somministrazione sistemica ad alto assorbimento, rappresenta un importante limite al loro utilizzo costante. (59)

Pertanto, bisogna cercare di ridurre gli effetti sistemici utilizzando strategie come l'applicazione topica (soprattutto nella colite distale) o i cortisonici a basso assorbimento (budesonide). (1)

Per quanto riguarda il CD, il metilprednisolone (a somministrazione endovenosa o intramuscolare) o il prednisone (per os) 1 mg/kg inducono la remissione nel 65%-85% dei casi a 4 settimane.

Il 30- 40% va incontro a steroido-dipendenza: in questi casi è indicato l'uso di uno 35 steroide a ridotta disponibilità sistemica, la budesonide (9 mg/die), associato a minore induzione di effetti collaterali. (2)

Se i corticosteroidi vengono usati quotidianamente e a lungo termine, anche a basse dosi, vi è un aumento del verificarsi di effetti collaterali noti, come l'osteoporosi, la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari, infezioni, l'osteonecrosi, il glaucoma e la cataratta. (59)

I glucocorticoidi non dovrebbero, quindi, avere ruolo come terapia di mantenimento sia della UC che della CD. (1)

1.7.1.1.5 Immunosoppressori

Le tiopurine immunosoppressive, l'azatioprina (AZA) e la 6-mercaptopurina (6MP), sono farmaci fondamentali nel trattamento delle IBD e sono stati utilizzati in modo efficace per più di 40 anni per l'induzione e il mantenimento della remissione.

Sono indicati in pazienti con dipendenza ai corticosteroidi e come terapia per ridurre le recidive dopo la chirurgia in pazienti con CD. (59)

AZA è l'immunomodulante più comunemente usato nelle IBD. Tra gli effetti indesiderati che si manifestano più comunemente durante il trattamento ricordiamo: anoressia e nausea, maggiore incidenza di infezioni, diminuzione della funzionalità del midollo osseo, disfunzioni epatio-colestasiche, pancreatite, maggior incidenza di alcuni tipi di tumore.

Il metotrexato (MTX) è un antagonista dell'acido folico. Questa terapia è generalmente preferita nel CD.

Gli inibitori della calcineurina utilizzati in questo campo sono la ciclosporina e il tacrolimus. La ciclosporina (2-4 mg/kg/die per via endovenosa) è efficace, soprattutto, nel trattamento di UC grave e refrattaria ai glucocorticoidi. (59)

1.7.1.2 Terapie biologiche

La refrattarietà a terapie convenzionali, inclusi i corticosteroidi (20%), la steroido-dipendenza (30% dei pazienti responsivi) e l'insorgenza di effetti collaterali, ha portato alla ricerca di farmaci alternativi. (2)

Le nuove conoscenze relative ai meccanismi pato-fisiologici delle malattie infiammatorie croniche intestinali hanno portato allo sviluppo di farmaci in grado di interferire con il processo infiammatorio mediante la modulazione selettiva di mediatori solubili immunoregolatori, tra cui soprattutto il sistema delle citochine.

Gli anticorpi monoclonali anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab e Golimumab), anti-integrina (Vedolizumab) e anti-citochine 12-23 (Ustekinumab), hanno negli ultimi anni rivoluzionato l'approccio terapeutico delle IBD.

L'inibitore delle tirosin-chinasi (JAKi) Tofacitinib viene, invece, impiegato in seconda battuta, quando non vi è risposta o tolleranza agli anticorpi sopracitati.

1.7.1.2.1 Infliximab

La terapia con Infliximab, anticorpo monoclonale chimerico di tipo IgG, prevede induzione con un'infusione per via endovenosa 5mg/Kg (della durata di circa 2 ore) al tempo 0-2-6 settimane: il mantenimento prevede infusioni ripetute ogni 8 settimane. È efficace nell'indurre la remissione in circa i 2/3 dei pazienti. (59)

1.7.1.2.2 Adalimumab

Adalimumab viene somministrato per via sottocutanea (con biodisponibilità del 64%). Può essere utilizzato nei pazienti intolleranti all'Infliximab, poiché non ha sequenze murine nella sua struttura molecolare. (63)

Viene somministrato alla dose di induzione di 160 mg, seguita da 80 mg dopo 2 settimane e poi 40 mg ogni 2 settimane (dose di mantenimento standard, intervallo eventualmente riducibile a 1 settimana se risposta non ottimale).

1.7.1.2.3 Golimumab

L'antagonista del TNF-alfa Golimumab è omologato, nell'ambito delle IBD, solo per il trattamento di pazienti affetti da UC attiva di grado medio-elevato.

Il regime posologico di somministrazione di Golimumab prevede una prima iniezione sottocute di 200 mg (settimana 0) seguita dalla somministrazione di 100 mg a due settimane dal primo trattamento (settimana 2) e, successivamente, da 100 mg ogni mese (ogni 4 settimane). (64)

1.7.1.2.4 Vedolizumab

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce specificamente l'eterodimero $\alpha 4\beta 7$ integrina, e blocca selettivamente il traffico intestinale dei linfociti.

Si somministra mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti alla dose raccomandata di 300 mg a 0, 2 e 6 settimane, e successivamente ogni 8 settimane. (53)

1.7.1.2.5 Ustekinumab

Ustekinumab è capostipite della nuova classe di anticorpi attivi contemporaneamente su due interleuchine, IL-12 e IL-23.

Il trattamento con il farmaco deve essere iniziato con una singola dose per via endovenosa, cui fa seguito, dopo 8 settimane, la prima somministrazione sottocutanea, che è seguita dalle successive ogni 12 settimane.

Nello studio UNIFI-I, Ustekinumab si è dimostrato rapido nell'azione: già dopo otto settimane una percentuale significativamente maggiore (44% vs 24%) di pazienti trattati con la dose di induzione per via endovenosa era in remissione clinica rispetto al placebo. (65)

Tipo di biologico	Intervallo di infusione in INDUZIONE	Modalità di somministrazione	Intervallo di infusione in MANTENIMENTO	Modalità di somministrazione
Infliximab	0 – 2 – 6 settimane	ev	8 settimane	ev
Vedolizumab	0 – 2 – 6 settimane	ev	8 settimane	ev
Golimumab	0 – 2 – 4 settimane	ev	4 settimane	ev
Adalimumab	2 settimane	sc	2 settimane	sc
Ustekinumab	0 – 8 settimane	1° ev – 2° sc	12 settimane	sc

Tabella 5: Schema riassuntivo di timing e modalità di somministrazione dei biologici per IBD.

1.7.1.2.6 Tofacitinib citrato

Tofacitinib agisce inibendo le JAK-chinasi 1, 2 e 3, sopprimendo simultaneamente il segnale di più citochine, innovazione terapeutica rispetto agli anticorpi monoclonali, che inibiscono una citochina alla volta.

È indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da UC attiva moderata-severa che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

La dose raccomandata è di 10 mg somministrati per via orale due volte al giorno per 8 settimane nella fase di induzione e di 5 mg somministrati due volte al giorno in quella di mantenimento. (66)

Dal 2015 sono disponibili sul mercato farmaci *biosimilari* che sono stati approvati sulla base di dati comparativi rispetto al farmaco originator, in particolare è stata dimostrata equivalenza di infliximab-biosimilare ad infliximab-originator in termini di farmacocinetica, efficacia e sicurezza. (67)

Biologici disponibili per UC	Biologici disponibili per CD
Infliximab (anti-TNF α)	Infliximab (anti-TNF α)
Adalimumab (anti-TNF α)	Adalimumab (anti-TNF α)
Golimumab (anti-TNF α)	Vedolizumab (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$)
Vedolizumab (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$)	Ustekinumab (anti-IL12/23)
Tofacitinib (anti-JAK-chinasi)	

Tabella 6: Riassunto dei principali biologici disponibili per il trattamento di UC e CD.

1.7.1.2.7 Screening e monitoraggio del paziente in terapia biologica

I pazienti che vengono avviati alla terapia biologica devono essere sottoposti a screening per escludere eventuali controindicazioni al trattamento:

- Valutazione biochimica sistemica: emocromo completo con formula leucocitaria, creatinina, PCR, ALT, GGT, proteine totali con elettroforesi, esame urine con analisi del sedimento;
- Valutazione infettivologica: Ab anti-EBV, Ab anti-VZV, Ab anti-Hbs e HbsAg, Ab totali anti-HBc, anti-HCV, ab anti-HIV, quantiferon;
- Altre indagini: RX torace, Pap-Test nelle donne, eventuale esame clinico-strumentale della mammella (sulla base dei fattori di rischio), accurata visita dermatologica;
- Scores clinici: Harvey Bradshaw Index per CD e Partial Mayo Score per UC (che rappresentano lo strumento sia di valutazione dell'indicazione iniziale al trattamento che della risposta allo stesso). (61)

1.7.1.2.8 Risposta e ottimizzazione terapeutica

Di fronte ad una perdita di risposta alla terapia biotecnologica in corso, è possibile ottimizzare la terapia nel sospetto che tale fallimento sia dovuto a bassi livelli periferici

di farmaco: ciò può comportare una riduzione degli intervalli tra una somministrazione e l'altra o l'incremento della dose.

Il *therapeutic drug monitoring (TDG)* permette di eseguire una razionale ottimizzazione, consigliando switch ad altro biologico in caso presenza di anticorpi antifarmaco ad alto titolo. (67)

Altro parametro utile per la previsione di efficacia di trattamento è sicuramente quello del dosaggio degli anticorpi contro gli agenti anti-TNF α , la cui presenza correla anche con l'insorgenza di complicanze nella ripresa di trattamento.

Tuttavia, l'utilizzo di questo dato strumentale è ancora lontano dalla pratica clinica quotidiana, e difficilmente applicabile nel follow-up del paziente.

1.7.1.2.9 Effetti indesiderati

I farmaci biologici sono generalmente ben tollerati.

Gli effetti indesiderati descritti più frequentemente sono: infezioni del tratto respiratorio superiore (generalmente non gravi), astenia, cefalea e nausea. Le reazioni allergiche acute sono rare.

È stata recentemente rilevata una reazione di ipersensibilità ritardata ad Infliximab, con insorgenza dopo 3-7 giorni dalla reinfusione del farmaco, caratterizzata da una varietà di reazioni avverse quali rash, mialgia, febbre, artralgia ed edema facciale.

Può, inoltre, determinare la produzione di anticorpi anti-DNA, anche se questi non sembrano correlati a manifestazione cliniche rilevanti.

È descritta un'aumentata incidenza di linfoma nel suo utilizzo artrite reumatoide, mentre il rischio di linfoma nel CD rimane controverso. (68)

Gli effetti indesiderati più comuni legati, invece, alla dose registrata di Adalimumab (40 mg a settimane alterne) sono state le reazioni nella sede di iniezione (eritema, dolore, edema, emorragia).

Le infezioni delle vie respiratorie superiori e di quelle urinarie, i disturbi a carico del SNC (cefalea e vertigini), delato digerente (nausea, diarrea) e della cute (eritema, prurito, herpes simplex) si sono dimostrate più rare. (69)

1.7.2 Terapia e gravidanza

Per quanto riguarda la gravidanza, l'esposizione fetale alla maggior parte dei farmaci utilizzati per le IBD è considerata a basso rischio per il bambino, tranne il methotrexate e la talidomide: la malattia attiva e gli esiti chirurgici (soprattutto la chirurgia pelvica) possono, invece, alterare la sfera riproduttiva.

Il trattamento con anti-TNF α è considerato sicuro ed il momento della sospensione va concordato sulla base del quadro clinico, tenendo conto che livelli di anti-TNF α possono essere rilevabili nel neonato fino a 6 mesi dopo il parto, controindicando in questo periodo la somministrazione di vaccini vivi. (68)

Le linee guida internazionali indicano, laddove possibile clinicamente, la sospensione del farmaco attorno alla 24°-26° settimana gestazionale. (70)

1.7.3 Terapia chirurgica

La maggior parte dei pazienti con CD necessita, nel corso dell'esistenza, di almeno un intervento chirurgico. (1)

La chirurgia è indicata quando la terapia medica non è efficace o la presenza di complicanze la rendano necessaria (cioè prevalentemente quando si verifica un blocco parziale o totale dell'intestino), ma anche per risolvere complicanze come ostruzioni, fistole e ascessi. (2)

Dopo il primo intervento di resezione, la malattia tende comunque a ricomparire in altri luoghi: il tessuto cicatriziale si accumula e può causare stenosi, tanto da rendere necessario un altro intervento analogo entro cinque anni.

Per i pazienti con ostruzione causata da stenosi, ci sono due opzioni di trattamento: la stritturoplastica (secondo Heineke-Mikulitz per stenosi brevi minori di 10 cm di lunghezza, secondo Finney per stenosi più lunghe) e la resezione di parte di intestino. In generale, i tassi di re-intervento sono stati del 31% e 27%. (71)

Le stritturoplastiche non presentano complicanze postoperatorie maggiori rispetto alla tecnica tradizionale, ed anche a distanza, il tasso di recidiva nei pazienti così operati non è sostanzialmente diverso da quelli resecati; si è inoltre notato che la recidiva nella massima parte dei casi si ripresenta in sedi diverse da quelle già trattate.

Va tuttavia sottolineato come possano essere praticate esclusivamente in assenza di malattia fistolizzante, infiammazione attiva e lesione precancerosa o cancerosa, per stenosi con lunghezza massima di 20 cm.

Le resezioni chirurgiche di tratti estesi di piccolo intestino possono causare la sindrome dell'intestino corto: di solito si sviluppa nei pazienti che hanno subito la rimozione di metà del loro intestino tenue. La diarrea è il sintomo principale di tale condizione, ma possono esserci anche crampi, gonfiore e bruciore.

Ciò è dovuto prevalentemente all'incapacità dell'ileo di riassorbire gli acidi biliari. (71)

Quasi la metà dei pazienti con pancolite da UC viene sottoposta ad un intervento chirurgico entro 10 anni dall'inizio della malattia. (1)

Le indicazioni sono rappresentate da: malattia refrattaria alla terapia, malattia fulminante, megacolon tossico, perforazione colica, emorragia colica massiva, malattia extra-colica, ostruzione colica, profilassi del cancro al colon, displasia o cancro del colon.

La proctocolectomia con IPAA (Ileal Pouch-Anal Anastomosis), cioè l'anastomosi ileo-ale con realizzazione di una tasca ileale invaginata telescopicamente nel canale anale demucosato, rappresenta l'intervento chirurgico di scelta. (2)

Possibile complicanza di questo intervento è la pouchite, infiammazione del tessuto che ricorda, però, più quella del CD (mucosa granulomatosa, stenosi, fistole). (72)

1.7.3.1 Interazione farmaci biologici e chirurgia

La maggior parte dei pazienti affetti da IBD con indicazione alla chirurgia possiede una malattia complessa che richiede anche una terapia immunomodulatrice di mantenimento: per tale motivo si pone il problema del timing della sospensione dei farmaci in relazione alla chirurgia programmata, cercando di mantenere un costante equilibrio tra il massimo effetto terapeutico nel controllo della malattia sistemica (per ridurre i fattori prognostici negativi, quali anemia e malnutrizione) e il massimo risultato chirurgico. (73)

Nome del farmaco	Settimane di sospensione pre-chirurgia
Infliximab	4-7 settimane
Adalimumab	6-11 settimane
Golimumab	4-7 settimane
Vedolizumab	9-15 settimane
Ustekinumab	10-15 settimane

Tabella 7: Timing di sospensione dei farmaci biologici pre-chirurgia programmata

1.8 PROGNOSI

Le IBD, come abbiamo visto, sono patologie ad andamento cronico-remittente, e quindi richiedono un rilevante impegno assistenziale. I soggetti colpiti sono in prevalenza socialmente attivi e la loro qualità di vita può essere ridotta.

Fattori correlati a una prognosi peggiore e ad un decorso meno responsivo a terapia sono individuabili al momento della diagnosi: giovane età, localizzazione estensiva, necessità di terapia steroidea, presenza di malattia perianale. (74)

Tra i più comuni eventi avversi correlati all'assunzione dei farmaci immunosoppressori, vi sono la leucopenia e la tossicità epatica e pancreatica: è, quindi, opportuno monitorare il paziente mediante esami ematochimici (emocromo, transaminasi, amilasi, lipasi) allo scopo di rilevare un'eventuale intolleranza al trattamento e decidere per eventuale riduzione del dosaggio o sospensione del farmaco.

Particolare attenzione va inoltre posta all'utilizzo delle terapie biologiche: tali farmaci richiedono, infatti, oltre ad un'attenta selezione dei pazienti, un adeguato controllo di potenziali controindicazioni in corso e dopo trattamento. (53)

Ricordiamo, inoltre, il sopracitato incremento di rischio per CCR correlato soprattutto a UC. (3)

Una prima colonscopia di screening deve essere suggerita a otto anni dall'esordio dei sintomi per escludere la presenza di displasia tempo-correlata. (75)

La colonscopia dovrebbe essere eseguita annualmente:

- nei pazienti con concomitante colangite sclerosante primaria, indipendentemente da durata, estensione ed attività di malattia;
- nei pazienti con caratteristiche di alto rischio (es. stenosi, displasia individuata nei precedenti 5 anni, colite estensiva con severa infiammazione). (75)

Nei pazienti con fattori di rischio intermedi la sorveglianza dovrebbe essere programmata a 2-3 anni. Questa categoria include: colite estensiva con lieve/moderata attività, polipi post-infiammatori o familiarità di primo grado per CCR.

Pazienti senza particolari fattori di rischio dovrebbero eseguire la colonscopia di sorveglianza ogni 5 anni. (75)

2 STUDIO: VALUTAZIONE OUTCOME CLINICI DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN CENTRO DI TERZO LIVELLO

2.1 INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Nel lungo termine, il decorso delle IBD è caratterizzato da periodi di remissione alternati a periodi di riaccensione di malattia: in generale, però, molti pazienti sviluppano un'attività basale che si può considerare costante e che riusciamo a controllare solo parzialmente.

In termini clinici, questo si traduce nella necessità di controlli regolari con lo scopo di limitare le complicanze e gli interventi in urgenza, controllare la terapia farmacologica e far seguire il follow-up endoscopico per la prevenzione delle neoplasie intestinali.

La poliedrica e complessa natura di queste patologie rappresenta il principale fattore per cui il paziente con IBD deve essere seguito continuamente da un'unità dedicata. Nasce, quindi, la necessità della formazione di una IBD-Unit multidisciplinare.

Questa è composta da gastroenterologi, chirurghi, endoscopisti, anatomopatologi e radiologi per la gestione del quadro gastrointestinale stesso, ma anche reumatologi, dermatologi, oculisti, ginecologi e urologi per il trattamento delle manifestazioni e delle complicanze extra-intestinali. (76)

La presenza di figure specializzate diverse si correla ad un migliore outcome clinico, dovuto alla presa in carico totale del paziente: lo *UK IBD Standards Group* raccomanda il coinvolgimento di specialisti con particolare preparazione nel campo proprio delle IBD.

Dal punto di vista gastroenterologico, gli studi dimostrano come questo sia particolarmente vero per il paziente seguito da ultraspecialisti nel campo. (77)

Molteplici studi hanno dimostrato come l'outcome dei pazienti fosse nettamente migliore quando questi erano seguiti da un team infermieristico dedicato, per l'esecuzione dei prelievi e delle infusioni, ma anche per il contatto telefonico diretto. (78)

A completamento di ciò, non bisogna assolutamente sottovalutare l'impatto psicologico della malattia sul paziente e viceversa: depressione, ansia, stress (talvolta causati dalla patologia stessa) possono essere trigger di attività malattia e compromettere l'efficacia terapeutica. Ecco perché la IBD-Unit deve mettere a disposizione un supporto psicologico costante e specializzato nell'aiutare a gestire queste patologie. (78)

Il trattamento del paziente IBD deve essere personalizzato e adattato al caso specifico: questo è realizzabile, soprattutto, grazie ad un attento monitoraggio e follow-up costante a lungo termine.

La continuità delle cure è fondamentale, dal momento che molte terapie utilizzate inducono in solo il 40-50% dei pazienti una risposta a lungo termine (maggiore di un anno), percentuale che si riduce ancora se consideriamo la remissione endoscopica e non il solo miglioramento delle condizioni clinica. (79)

Il paziente con IBD deve, quindi, essere costantemente seguito dalla Unit che ne valuterà ripetutamente condizioni cliniche generali, specialistiche e strumentali: il benessere clinico non è, infatti, necessariamente correlato ad assenza di attività di malattia, che è importante ricercare obiettivamente a livello endoscopico, ma anche indirettamente tramite marker di infiammazione non invasivi, come calprotectina fecale (FC) e PCR.

La rivalutazione endoscopica dovrebbe essere considerata in caso di riaccensione severa, attività di malattia persistente, nuovi sintomi, e prima di eventuale switch terapeutico.

Nei pazienti asintomatici che hanno raggiunto remissione clinica e biochimica, il monitoraggio è motivato dall'obiettivo di riconoscimento precoce di nuova attività di malattia: l'intervallo dovrebbe essere di 3-6 mesi. (78)

È bene valutare eventuale accensione biochimica con FC, in modo da precedere quella clinica: una recente review sistematica di 11 studi diversi ha dimostrato come due valori elevati di FC ne siano il miglior predittore, approssimativamente tre mesi prima che la riaccensione diventi clinicamente manifesta. (80)

Pazienti asintomatici con parametri biochimici anormali potrebbero avere un'imminente accensione di malattia: dopo aver escluso problematiche di tipo infettivo, è opportuno passare ad approfondimento endoscopico o radiologico. (80)

Tutti i pazienti con sintomi attribuibili a sospetta riaccensione dovrebbero, invece, essere indagati per problematiche infettive: secondo le linee guida ECCO, le infezioni batteriche, inclusa quella da *C. Difficile*, dovrebbero essere sempre escluse. (75)

Nel follow-up di malattia attiva, l'endoscopia con biopsie rimane il gold standard di riferimento, così come per la diagnosi e la determinazione dell'estensione della malattia. Le evidenze dimostrano come il range da 12 a 24 settimane dall'attivazione risulti un parametro sensibile e attendibile per la valutazione. (75)

Per quanto riguarda i segnali indiretti della fase di attività, questi possiamo cercarli tramite i marker sanguigni infiammatori e di malassorbimento, sebbene il parametro più sensibile sia rappresentato da FC anche per il paziente sintomatico.

L'anemia è comune e andrebbe controllata in ogni paziente: in particolare, il paziente sintomatico dovrebbe essere valutato per anemia con emocromo e ferritina ogni tre mesi. (75)

Per quanto riguarda il follow-up del paziente in terapia biologica, si raccomanda di eseguire una volta all'anno i seguenti:

- Valutazione infettivologica: Quantiferon, HBsAg;
- Altre indagini: PAP test nelle donne, visita dermatologica di mappatura nevica.

Nel paziente operato, la ileo-colonscopia è lo standard di riferimento nella diagnosi di recidive: il suo utilizzo è raccomandato nei 6-12 mesi dopo l'intervento. (75)

Questo permette di effettuare la scelta terapeutica migliore per il paziente, al fine di prevenire l'insorgenza di complicanze: dopo la chirurgia, fino al 40% dei pazienti va incontro ad un episodio di *pouchite* entro i 12 mesi, 19% lamenta episodi intercorrenti e il 5% *pouchite* cronica. (81)

La FC si è dimostrata in grado di identificare accuratamente le recidive post-operatorie: una metanalisi di 10 studi che ne valutano l'accuratezza nell'individuazione di recidive endoscopiche, ne ha dimostrato sensibilità di 0,82 e specificità di 0,61. (82)

La miglior tecnica rimane comunque l'endoscopia ed è richiesta anche l'indagine istologica per classificare il fenotipo dell'infiammazione ed escludere complicanze ischemiche o infettive. (75)

Sulla base della storia clinica del paziente, personale e familiare, devono essere stabiliti programmi di screening col fine di ridurre la mortalità CCR-relata.

Il timing della sorveglianza deve essere stabilito sulla base del livello di rischio del paziente.

La colonscopia dovrebbe essere eseguita annualmente nei pazienti ad alto rischio (CSP, displasia nei precedenti 5 anni, ecc), ogni 2-3 nei pazienti a rischio intermedio (es. polipi infiammatori) e ogni 5 anni nei pazienti senza particolari fattori di rischio.

Come dimostrato dallo studio di Barcellona del 2014, specifiche IBD-Unit sono relativamente infrequenti sul territorio e l'attento monitoraggio del paziente (così come suggerito dalle linee guida *ECCO*) avviene, in realtà, raramente nella pratica clinica. (75)

La IBD-Unit è prerogativa di centri di terzo livello, quindi di competenza specialistica e dedicata a patologie che richiedano un percorso di cura definito e specifico: le evidenze in letteratura riguardo risultati migliori di cura ed assistenza dei centri

gastroenterologici specializzati in IBD rispetto a quelli gastroenterologici generali. (83)

Grandi unità multidisciplinari possono offrire un controllo migliore su più campi, soprattutto quando ci sono esigenze difficili da trattare e casi complessi: va tuttavia sottolineato come non tutti gli ospedali possiedano le risorse per gestirle. (75)

Secondo quanto riportato dall'Associazione Nazionale MICI, in Italia le IBD-Unit sono 124.

L'obiettivo di questo studio consiste nella valutazione degli outcome clinici dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali seguiti dalla IBD-Unit dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

Ciò si traduce nella verifica del rispetto degli standard di riferimento nazionali ed internazionali per il trattamento e il follow-up del paziente con IBD (linee guida ECCO, *European Crohn's and Colitis Organisation*), associata all'analisi dei risultati terapeutici ottenuti con le diverse opzioni adottate.

2.2 PAZIENTI E METODI

Lo studio prende in considerazione tutti i 232 pazienti venuti in visita nell'ambulatorio di gastroenterologia della IBD-Unit di Genova nell'anno 2021.

Si tratta di uno studio retrospettivo: abbiamo creato un database grazie ai dati custoditi nelle cartelle cliniche dei pazienti giunti in visita nel corso dell'anno.

Non sono stati applicati criteri di esclusione: il fine era, infatti, quello di analizzare una coorte più ampia e variegata possibile per analizzare monitoraggio, trattamento ed outcome di tutti i pazienti IBD, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla terapia in atto, proprio per verificare l'efficacia complessiva della IBD-Unit.

Il numero totale di visite analizzate è di 782, in quanto lo stesso paziente si reca in ambulatorio più volte nello stesso anno, sia come da piano di follow-up, sia a causa di urgenze dovute a riattivazione di malattia.

Di ogni paziente vengono analizzati:

- Dati demografici: età, peso, altezza, BMI, fumo, alcol;
- Caratteristiche di malattia:
 - tipo di malattia (CD o UC);
 - età alla diagnosi e durata di malattia in anni;
 - pregressa chirurgia per IBD di cui: localizzazione, estensione della resezione e causa (stenosi, fistolizzazione, perforazione, attività di malattia);
 - presenza di malattia perianale;
 - presenza di manifestazioni extra-intestinali: osteo-articolari, cutanee, oculari ed epatiche;
 - classificazione di Montréal per UC (localizzazione) e per CD (localizzazione, comportamento dell'inflammatione, età alla diagnosi).
- Stato clinico riferito dal paziente stesso ed obiettato durante la visita secondo *partial-Mayo* (PMS) per UC e *Harvey-Bradshaw* (HBI) per CD.

Se HBI > 5 o PMS > 2, abbiamo considerato la malattia in fase attiva (da attività lieve a severa).

Indice	Parametri	Malattia attiva
Harvey-Bradshaw (HBI)	<ul style="list-style-type: none"> - numero di feci liquide; - dolore addominale; - presenza di massa addominale; - complicanze; - benessere generale. 	HBI > 5
Partial-Mayo (PMS)	<ul style="list-style-type: none"> - frequenza di defecazione; - sanguinamento rettale; - benessere generale. 	PMS > 2

Tabella 8: Parametri clinici dei rispettivi score utilizzati per la definizione di malattia clinicamente attiva: il punteggio è dato dalla somma dei vari parametri.

- Eventuale valutazione endoscopica (CDEIS o Mayo-endoscopic), se eseguita successivamente alla visita precedente.
- Indagini laboratoristiche eseguite nel mese precedente: VES, PCR, ematocrito, calprotectina fecale (FC);
- Terapia in atto:
 - Aminosalicilati (topici o sistemici);
 - Steroidi (topici o sistemici);
 - Immunomodulanti;
 - Biologici;
 - Antibiotici.

Di questa si analizzano dosaggio, intervallo di somministrazione, presenza o meno di risposta, eventuale intolleranza o effetti indesiderati.

- Eventuali modifiche terapeutiche effettuate durante la visita.

La risposta viene valutata alla visita successiva, utilizzando gli stessi parametri.

2.3 RISULTATI

2.3.1 Caratteristiche baseline

Dei 232 pazienti, 122 risultano affetti da UC e 110 da CD.

L'età mediana è di 52 anni (range 18-86), con 12 anni (range 1-39) di durata mediana di malattia e 33 anni (range 5-77) di età mediana alla diagnosi.

Il BMI mediano 23,15 kg/m² (range 15,1-34,7).

Per quanto riguarda i pazienti affetti da UC, 73 sono maschi (59,83%) e 49 (40,16%) sono femmine.

Di quelli affetti da CD, 56 (50,90%) sono maschi e 54 (49,09 %) sono femmine.

I fumatori sono 54 (23,27%) e in 90 (38,78%) fanno uso abituale di alcol.

In 74 pazienti (31,62%) sono presenti manifestazioni extraintestinali.

Le manifestazioni a livello perianale sono presenti in 37 pazienti (15,9%): di questi, nessuno è affetto da UC.

Parametri	Popolazione (tot.232)
Maschi	129 (55,6%)
Femmine	103 (44,4%)
Età mediana	52 anni (range 18-86)
Età mediana alla diagnosi	33 anni (range 5-77)
Durata mediana di malattia	12 anni (range 1-39)
Manifestazioni extraintestinali	74 (31,62%)
Malattia perianale	37 (15,9%)
BMI mediano	23,15 kg/m ² (range 15,1-34,7)

CD	110
Ileale	43 (39,09%)
Colico	16 (14,54%)
Ileocolico	51 (46,36%)
UC	122
Proctite	29,50% (36 pz)
Colite sx	28,68% (35 pz)
Pancolite	41,80% (51 pz)

Tabella 9: Riassunto delle principali caratteristiche dei pazienti giunti in visita.

In particolare, l'estensione di malattia viene valutata secondo la classificazione di Montréal.

Per il CD:

- 39,09% (43 pz) è a localizzazione esclusivamente ileale (L1);
- 14,54% (16 pz) esclusivamente colica (L2);
- 46,36% (51 pz) ileocolica (L3);

Per la UC:

- 29,50% (36 pz) è a localizzazione esclusivamente rettale (E1);
- 28,68% (35 pz) colica sinistra, sotto la flessura splenica (E2);
- 41,80% (51 pz) pancolica (E3).

Mentre nel CD le forme più frequenti sono quelle più estese, nella UC la maggior parte dei pazienti (58,18%, dalla somma di E1+E2) la malattia si localizza al di sotto della flessura splenica, se non più distalmente.

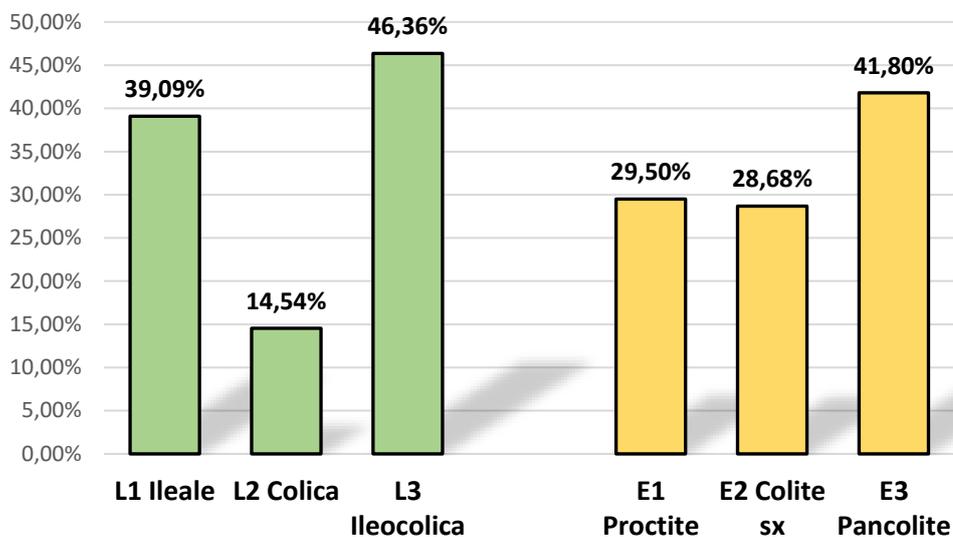


Figura 1: Localizzazione di malattia nei pazienti in visita secondo la classificazione di Montréal. In verde CD; in giallo UC.

2.3.2 Analisi delle visite totali per CD e UC

Delle 782 visite eseguite, 408 (52,17%) sono state per CD e 374 (47,83%) per UC.

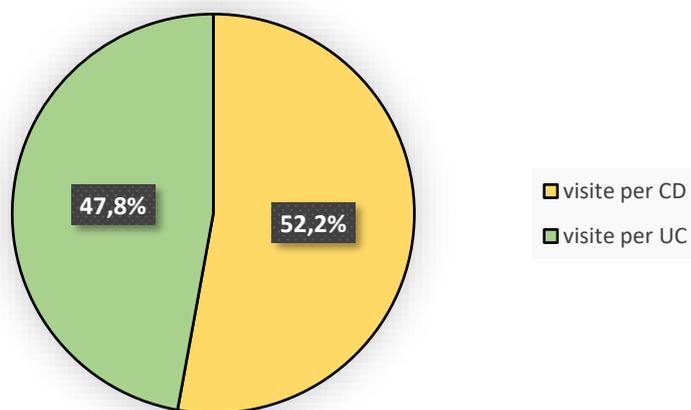


Figura 2: Rapporto percentuale tra visite per CD e visite per UC.

Solo 36 visite (4,6%) sono state in urgenza (per malessere del paziente), mentre 736 (95,4%) sono state da follow-up impostato dalla IBD-Unit.

In ben 677 (86,57%) i pazienti erano in remissione: 376 su 418 per CD (89,95%) e 301 su 374 per UC (80,48%).

In 457 visite (59,43%) è stata analizzata la FC, di cui 220 in CD e 237 in UC.

In particolare, elevati valori di FC (>250 µg/g) si sono dimostrati statisticamente correlabili ad attività di malattia ($P<0.001$), sia per UC che per CD.

FC	CD in remissione	CD in attività
>250	77	15
≤250	126	2

Tabella 10: Test del chi quadro per correlazione tra valori di FC e attività di CD: $P<0,001$.

FC	UC in remissione	UC in attività
>250	45	37
≤250	145	10

Tabella 11: Test del chi quadro per correlazione tra valori di FC e attività di UC: $P<0,001$.

In 669 visite (85,56%), 288 UC e 381 CD, è stata valutata la PCR: i valori sono risultati statisticamente significativi ($P<0,01$) con cut-off a 5 mg/ml per correlazione con attività o remissione, sia per CD che UC.

PCR	CD in remissione	CD in attività
≥5	81	15
<5	266	19

Tabella 12: Test del chi quadro per correlazione tra valori di PCR e attività di CD: $P<0,02$.

PCR	UC in remissione	UC in attività
≥5	41	19
<5	205	23

Tabella 13: Test del chi quadro per correlazione tra valori di PCR e attività di UC: $P<0,001$.

2.3.3 Approccio terapeutico nei pazienti UC

Dal punto di vista terapeutico, dei 122 pazienti con UC giunti in visita, 71 pazienti (58,21%) risultano in terapia topica con ASA.

Ben 113 pazienti (92,62%) non assumono steroide sistemico durante l'anno: di questi, solamente a 2 è stato prescritto steroide a basso assorbimento e a 9 steroide sistemico a basso dosaggio (mediana 10 mg/die, range: 2,5-25).

Solo 9 (7,37%) pazienti risultavano in terapia steroidea al momento della visita: in 8 pazienti è stato del tutto sospesa, mentre un paziente ha proseguito, con switch, però, a budesonide.

In 110 (90,18%) pazienti si riscontrava terapia sistemica con mesalazina: dei 12 (10,90%) in cui ciò non avviene, 4 sono proctiti (con sola terapia locale), 2 soffrono di insufficienza renale, 2 riferiscono peggioramento della sintomatologia gastrointestinale all'assunzione, 2 riferiscono allergia cutanea e ad 1 è stata prescritta nel corso delle visite.

L'azatioprina veniva regolarmente assunta da 12 pazienti (9,83%): 3 di questi hanno necessitato di switch a biologico durante l'anno. Un solo paziente (0,90%) risultava in terapia con metotrexato, senza modifiche durante l'anno. Il totale di pazienti in terapia immunomodulante è, quindi, di 13 (9,98%).

Per quanto riguarda i farmaci biologici, questi sono assunti in totale da 15 pazienti (12,29%):

- 6 pazienti (4,91%) assumono Adalimumab: di questi, 5 hanno proseguito nella terapia preimpostata, 1 ha necessitato di incremento posologico;
- 4 (3,27%) assumono Infliximab: di questi, 1 paziente ha necessitato di switch ad altro biologico;
- 3 (2,46%) assumono Vedolizumab;
- 1 (0,81%) assume Ustekinumab;
- 1 (0,81%) assume Golimumab.

Negli ultimi tre casi non sono stati effettuati switch terapeutici.

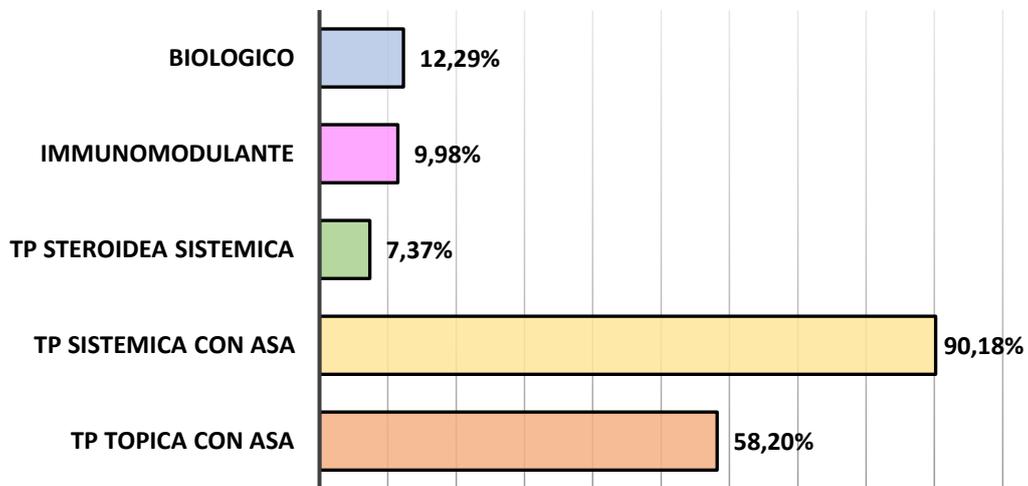


Tabella 14: Terapia in atto nei 122 pazienti con UC dello studio.

2.3.4 Approccio terapeutico nei pazienti CD

Dei 110 pazienti con CD, 65 (59,09%) non assumono ASA per os, mentre 45 (40,90%) lo fanno.

A questi 45 pazienti sono state proposte 7 switch terapeutici: 2 vengono indirizzati a steroide a basso assorbimento mentre a 5 viene proposto biologico, rifiutato da 2 (40%), a causa dei timori associati alla pandemia da SARS-CoV-2.

Solo 12 pazienti (10,90%) assumono steroide sistemico: di questi, 3 assumono budesonide mentre gli altri 8 assumono sistemico a dose mediana di 10 mg/die (range: 2,5-25) e per periodi limitati. Uno dei 12 viene indirizzato a biologico.

Per quanto riguarda gli immunomodulanti, 9 pazienti (8,18%) assumono azatioprina e solo uno (0,90%) metotrexato, per un totale di 10 pazienti totali CD (9,09%).

Nell'ambito dei farmaci biologici:

- 31 (28,28%) assumono Adalimumab: solo 1 di questi viene indirizzato ad altro biologico;
- 23 (20,90%) Ustekinumab: ad 1 viene associato steroide a bassa dose;

- 3 (2,72%) Infliximab;
- 3 (2,72%) Vedolizumab.

Il totale dei pazienti CD in terapia biologica è di 60 (54,45%), in proporzione nettamente maggiore rispetto a quelli con UC (12,29%).

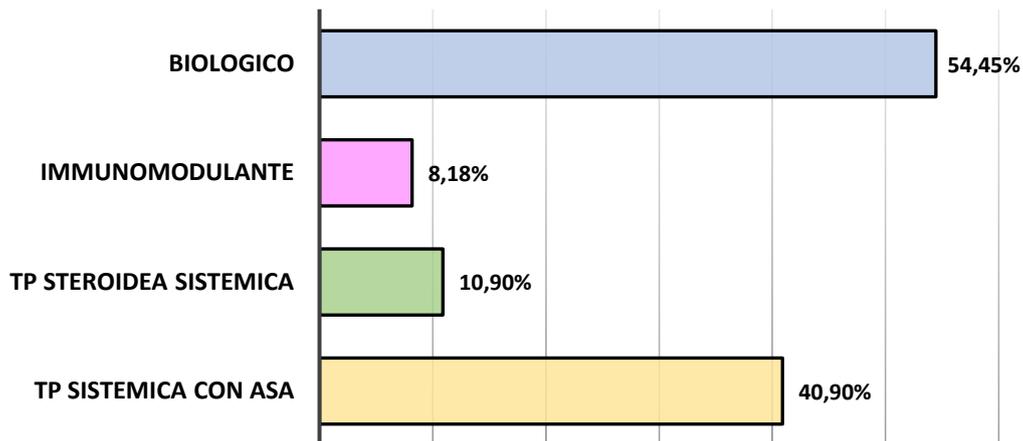


Tabella 15: Terapia in atto nei 110 pazienti CD dello studio.

2.3.5 Terapia combinata

Alcuni pazienti sono trattati con combinazioni terapeutiche: 1 solo paziente risulta in terapia con immunomodulante (azatioprina) associato a biologico (Ustekinuamb), ma ciò in realtà è dovuto al trattamento di concomitante Sclerosi Multipla.

Le combinazioni più frequenti sono, infatti, quelle di mesalazina e biologici: risultano 3 associazioni con Infliximab (tutte facenti parte dei 4 totali con UC in terapia con Infliximab), 3 con Vedolizumab (1 su 3 di quelli con UC in terapia), 1 con Golimumab (l'unico con UC che lo assume), 9 con Ustekinuab (di cui 1 è l'unico con UC che lo assume) e 13 con Adalimumab (5 su 6 di quelli con UC lo assumono in combinazione). In particolare, in 13 casi sui 15 totali (86,67%) in cui il paziente UC è in trattamento con biologico, questo viene associato ad ASA. Nel paziente CD questo avviene solo 16 volte su 60 (26,67%).

2.3.6 Visite con malattia attiva in pazienti CD

In riferimento alle visite effettuate, in solo 42 (10,04%) delle 418 visite per CD il paziente aveva malattia attiva.

In queste, lo switch terapeutico è avvenuto 13 volte (30,85%): 5 sono stati avviati a biologico (8 proposte totali, di cui 3 hanno rifiutato a causa dei timori per SARS-CoV-2) e altri 5 a steroide a basso assorbimento.

Le altre visite 29 con attività sono riconducibili a soli 5 pazienti: l'attività di 1 di questi era sfalsata da malattia diverticolare e di 2 da IBS sottostanti. Uno dei pazienti è stato, invece, indirizzato a terapia chirurgica, mentre l'ultimo non poteva subire modifiche terapeutiche in quanto era noto come la terapia immunosoppressiva gli slatentizzasse candidosi esofagea.

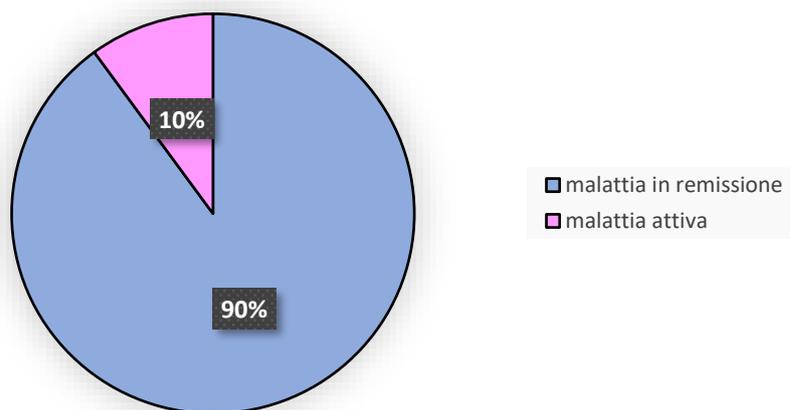


Tabella 16: Rapporto tra malattia in attività e in remissione nei pazienti CD in visita.

2.3.7 Visite con malattia attiva in pazienti UC

Per quanto riguarda UC, in 73 visite sulle 374 (19,51%) il paziente aveva malattia attiva: di queste, 39 (53,42%) sono state accompagnate da modifiche terapeutiche.

Le volte in cui è stato proposto biologico sono state 15 su 39 (38,46%), di cui 1 ha rifiutato a causa della preoccupazione per la pandemia. Venti volte (51,12%) è stato prescritto steroide, di cui 8 a basso assorbimento sistemico.

L'azatioprina è stata prescritta 3 volte (7,69%).

Le altre 34 visite in cui non sono state eseguite modifiche sono riconducibili a 11 pazienti: 3 di questi sono stati successivamente trattati con steroidi (durante queste visite si sono prescritti esami ematochimici di controllo pretrattamento), 3 pazienti avevano sintomatologia sfalsata da sottostante IBS, 4 pazienti sono stati indirizzati ad approfondimento endoscopico e 1 paziente è stato ricoverato ed è deceduto.

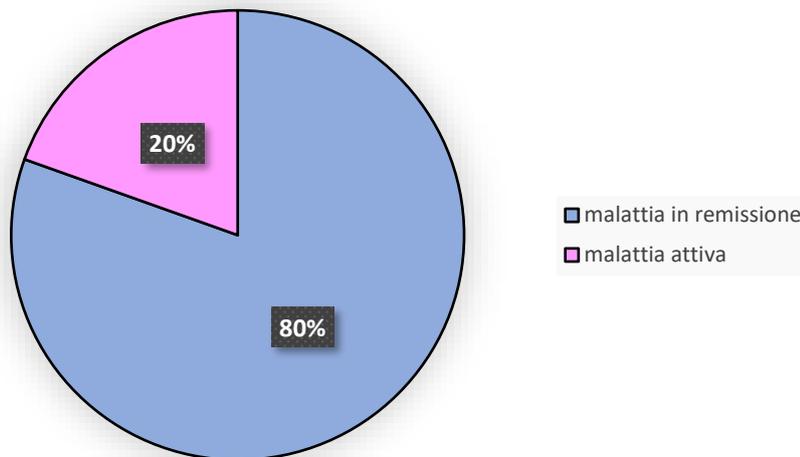


Tabella 17: Rapporto tra malattia in attività e in remissione nei pazienti UC in visita.

2.3.8 Switch terapeutici totali

In totale, nelle 782 visite dell'anno, sono stati eseguiti 84 volte (10,74%) switch terapeutici, di cui:

- 41 (48,88%) a biologico: accettato da 34 pazienti, rifiutato da 7 (a cui è stata, di conseguenza, proposta un'altra opzione);
- 10 (11,91%) a diverso ASA;
- 35 (41,66%) a steroide: di cui 16 a basso assorbimento sistemico;
- 5 (5,95%) a immunosoppressore.

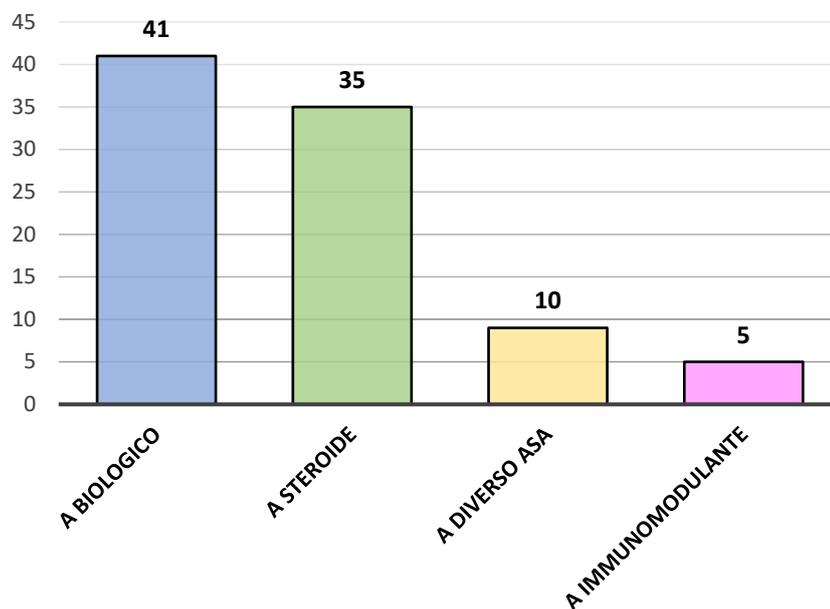


Tabella 18: Switch terapeutici proposti (84) nel corso delle 782 visite totali.

In particolare, la prescrizione di steroide è stata impostata su brevi cicli con progressivo decalage.

In totale, in soli 12 casi (14,28%) non si ha avuto risposta alle modifiche terapeutiche effettuate.

2.3.9 Chirurgia ed endoscopia

Nel corso dell'anno, solo 3 pazienti (2 con CD e 1 con UC, 1,29% dei pazienti totali) sono stati indirizzati a intervento chirurgico programmato, quindi come approccio terapeutico in elezione e non come trattamento d'urgenza.

Si sono effettuate rispettivamente due resezioni ileali laparoscopiche e una proctocolectomia con IPAA (Ileal Pouch-Anal Anastomosis).

Parallelamente, l'esame endoscopico è stato necessario solo 61 volte (7,80%):

- 24 volte (39,34%) in 24 pazienti diversi CD;

- 37 volte (60,65%) in 35 pazienti UC: in 2 pazienti si è ripetuta una seconda sigmoidoscopia (ben meno invasiva della colonscopia) a distanza di mesi per valutare l'effetto terapeutico.

2.4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'outcome dei pazienti seguiti dalla IBD-Unit dell'HSM di Genova, col fine di verificare l'applicazione delle linee guida ECCO e consecutivamente la loro efficacia.

La poliedrica e complessa natura di queste patologie rappresenta il principale fattore per cui il paziente con IBD deve essere monitorato continuamente da un'unità multidisciplinare dedicata: in ambito gastroenterologico in particolare, gli studi in letteratura dimostrano come i migliori outcome clinici vengano raggiunti quando il paziente è seguito da ultraspecialisti nel campo proprio delle IBD.

Il paziente affetto da IBD necessita, infatti, di un attento monitoraggio costante, col fine di mantenere la malattia in remissione: per questo risulta fondamentale personalizzare la terapia per ogni singolo paziente, valutando nel corso del tempo la risposta sia a livello clinico che strumentale, direttamente a livello endoscopico o indirettamente con i marker di infiammazione.

2.4.1 Valutazione dei pazienti UC

Nell'ambito dei pazienti UC, lo studio dimostra come la maggior parte dei pazienti (58,21%) assuma terapia topica: ciò rappresenta una buona aderenza del paziente, in quanto si tratta di somministrazioni spesso poco tollerate, ma che sono fondamentali per il ruolo antinfiammatorio diretto sulla parete colica.

L'aderenza è garantita dall'educazione del paziente stesso e dal rapporto di fiducia che viene a instaurarsi tra il paziente e il personale dedicato della IBD-Unit.

Si evince anche come siano pochi (7,37%) i pazienti UC che assumono steroidi sistemici, e comunque prevalentemente per brevi periodi di tempo, a bassa dose (mediana 10 mg/die, range: 2,5-25) o a basso assorbimento sistemico (budesonide). Questo è fondamentale al fine di evitare gli effetti collaterali della terapia steroidea

cronica, come ipertensione arteriosa, iperglicemia, cataratta, glaucoma, ulcere gastriche, linfopenia, osteopenia e osteoporosi.

I glucocorticoidi possono, quindi, essere prescritti in corso di malattia attiva (UC e CD) per indurre la remissione, ma non devono essere utilizzati in cronico per il suo mantenimento.

Importante, poi, il graduale decalage, anche se assunti in basse dosi e in forme a basso assorbimento, per ridurre il rischio di effetto rebound alla loro sospensione: ciò in genere si ottiene riducendo la dose di 2,5-5 mg ogni 7-15 giorni.

Se si verifica una riacutizzazione dei sintomi della malattia si deve ripristinare il dosaggio minimo efficace e ridurre la dose con maggiore gradualità: la velocità di riduzione della posologia, di fatto, è subordinata alla possibilità di mantenere sotto controllo la malattia di base man a mano che si procede con la riduzione dello steroide.

Lo studio conferma l'elevato profilo di tollerabilità e sicurezza della mesalazina (ASA), assunta dal 90,18% dei pazienti UC. Questo conferma quanto evidenziato da altri studi presenti in letteratura, come quello di Giaffer (et al.) (84), in cui la tolleranza risultava più ridotta rispetto al nostro studio, ma comunque elevata (63%).

Nei pochi pazienti che non la tollerano (6 su 122, 3,27%) i più comuni effetti avversi sono gastrointestinali (diarrea) o ancora più raramente reazioni cutanee.

L'utilizzo di ASA topici e sistemici come terapia di mantenimento è fortemente raccomandato dalle linee guida ECCO per il trattamento medico di UC: il suo ruolo è fondamentale non solo nel mantenimento della remissione, ma anche nella prevenzione del rischio neoplastico malattia-correlato. (85)

Il numero di pazienti UC che assumono immunomodulanti (9,98%) è equiparabile a quello dei pazienti che assumono biologici (12,29%), senza differenze significative in termini quantitativi tra le due categorie: questo dato evidenzia ancora una volta come sia, infatti, la mesalazina a ricoprire il ruolo principale nel trattamento di UC (90,18% dei pazienti).

In particolare, infatti, i biologici per UC sono raccomandati nelle forme non responsive a terapia tradizionale dalle linee guida ECCO. (85)

2.4.2 Valutazione dei pazienti CD

Nell'ambito CD, risulta che il 40,90% dei pazienti assume mesalazina: sebbene le linee guida ECCO (86) dal 2016 non consiglino più il suo utilizzo in questi pazienti (per mancanza di evidenze di efficacia terapeutica), in coloro con diagnosi antecedente a cui è stata prescritta (nello studio 39 pazienti, 86,67% dei CD che la assumono) a cui è stato prescritto a causa di diagnosi antecedenti continuano la terapia in atto col fine di evitare un effetto nocebo dato dalla sua sospensione. Per i restanti 6 pazienti, 1 (0,90%) ha malattia a localizzazione colica, 2 (1,81%) soffrono di concomitante malattia diverticolare e gli altri 3 (2,72%) assumono mesalazina come terapia post-operatoria. Come si evince in letteratura, infatti, l'assunzione di ASA dopo l'intervento dimostra di ridurre il tasso di recidive anche endoscopiche: già nel 1995 lo studio di McLeod (et al.) ne dimostrava l'efficacia in tal senso. (87)

Anche per CD, i pazienti dello studio che assumono steroidi sistemici si sono dimostrati pochi (10,90%), con dose mediana di 10 mg/die (range: 2,5-25) e comunque per periodi di tempo limitati, secondo metodiche analoghe a quelle per UC.

La terapia steroidea è, infatti, raccomandata per indurre remissione di malattia attiva in pazienti CD, ma non per mantenerla, in maniere analoga a UC.

A differenza dei pazienti UC, in quelli CD si è riscontrata una netta prevalenza di assunzione dei biologici (54,45% dei pazienti) rispetto agli immunomodulanti (9,09%), dato che sottolinea il ruolo di primo piano che questa categoria di farmaci riveste in questa patologia, a discapito della mesalazina.

Questo può essere supportato dall'eziopatogenesi stessa: nel CD, la risposta linfocitaria è prevalentemente di tipo Th1, mentre in UC di tipo Th2.

Le cellule Th1 notoriamente producono IFN-gamma, IL-2 e TNF, maggiormente associati alla risposta contro virus e batteri, al contrario di quelle Th2, che producono

citochine prevalentemente legate alla risposta antiparassitaria e allergica (IL-4, IL-5, IL-10): non sorprende, quindi, che l'utilizzo di farmaci come gli anti-TNF rivesta un ruolo preponderante nella patologia nella cui genesi è maggiormente coinvolto.

2.4.3 Terapia combinata

Nell'ambito della terapia combinata (biologico associato ad ASA), questa è risultata in numero molto maggiore nei pazienti UC (86,67%) rispetto a quelli CD (26,67%). Questo dato rispecchia il ruolo maggiore ricoperto dalla terapia con ASA nel paziente UC rispetto a quello CD, più che di una maggiore efficacia della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia.

Non esistono, infatti, evidenze in letteratura di una maggiore efficacia terapeutica data dall'associazione di più farmaci di classi diverse nel trattamento delle IBD.

2.4.4 Valutazione dell'attività di malattia

L'attività di malattia è stata valutata tramite una combinazione di score clinici (HBI e PMS) e parametri laboratoristici, al fine di individuare riaccensione non solo clinica ma anche biochimica.

A tale proposito, questo studio dimostra come i valori di PCR ≥ 5 mg/dl e calprotectina fecale (FC) > 250 μ /g siano statisticamente correlabili ($P < 0,001$) alla presenza di malattia in fase attiva, e li abbiamo, quindi noi stessi utilizzati nella definizione, sottolineando come sia importante fare anche affidamento a un parametro oggettivo nella valutazione del paziente.

In senso inverso, data la correlazione significativa tra elevati valori dei marker e attività, possiamo dedurre che il loro riscontro sia compatibile con verosimile accensione endoscopica, anche senza manifestazione clinica associata.

L'alta percentuale di visite con malattia in remissione (86,7%) testimonia l'ottimo outcome dei pazienti seguiti dalla IBD-Unit in esame e conferma l'importanza rivestita da strutture di questo tipo nella prevenzione dell'attivazione e nel mantenimento della remissione: infatti, sono state solo 36 (4,6%) le visite in urgenza, mentre tutte le altre (95,4%) sono state prestabilite dalla pianificazione del follow-up.

Ciò è sostenuto anche dal numero ridotto di prescrizioni di esami endoscopici (nel 7,80% delle visite) e di interventi chirurgici (in 1,29% dei pazienti), a dimostrazione della ridotta richiesta per attività di malattia che ne richieda l'utilizzo: l'endoscopia viene, infatti, prescritta nelle forme attive per una precisa valutazione della sede, dell'estensione e dell'intensità della malattia, mentre la chirurgia subentra laddove non si abbia avuto adeguata risposta alla terapia medica e/o insorgano complicanze.

Questo naturalmente si riflette anche in un risparmio di risorse economiche del SSN, oltre che nel benessere clinico del paziente.

2.4.5 Rifiuto dei farmaci biologici e COVID-19

Su 41 volte in cui durante l'anno è stato proposto switch a biologico, questo è stato rifiutato 7 volte (17,1%).

Sebbene, quindi, questo risulti il farmaco maggiormente proposto in questo studio, una buona parte dei pazienti si dimostra ancora intimorita da questa nuova categoria: per questo, risulta importantissimo informare ed educare il paziente sull'effettivo rapporto rischio/beneficio.

La paura maggiore nei pazienti è quello legato a un maggior rischio infettivo, soprattutto in relazione alla pandemia da SARS-CoV-2 in atto, nonostante non ci siano evidenze in letteratura di un incremento della severità di questa nei pazienti che ne fanno utilizzo. A tal proposito, invece, una recente metanalisi (88) ha addirittura dimostrato minori tassi di ospedalizzazione per COVID-19 nei pazienti con IBD in

terapia con anti-TNF α . È possibile, infatti, che il blocco del TNF α possa ridurre l'iperinfiammazione associata alle forme più gravi che richiedono, quindi, ospedalizzazione.

2.4.6 Conclusioni

In conclusione, questo studio dimostra l'efficacia del follow-up del paziente ad opera di una IBD-Unit dedicata, con l'obiettivo di personalizzare la terapia sulla base dell'andamento non solo clinico, ma anche laboratoristico e strumentale.

L'importanza dei marker di infiammazione (FC e PCR), sottolineata più volte, è riscontrabile sia in ambito statistico che individuale, applicabile quindi al monitoraggio del singolo paziente e non solo su ampia scala.

La presenza di personale esperto e dedicato è fondamentale, sia per le competenze mediche specialistiche necessarie, sia per l'instaurarsi di un rapporto di fiducia: questo aspetto garantisce una buona aderenza al monitoraggio e alla terapia, spesso fastidiosa e impegnativa per il paziente.

Un migliore outcome clinico si ripercuote, non solo sulla salute e sulla qualità di vita del singolo paziente, ma anche sulle risorse economiche del SSN, che dovrebbero essere utilizzate per curare ciò che tramite la IBD-Unit andiamo, invece, a prevenire.

BIBLIOGRAFIA

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 17.th ed.* [ed.] Blumberg RS Friedman S. Milan : McGraw-Hill, 2009.
2. Biancone L, Pallone F. *Unigastro, ed. Manuale di gastroenterologia.* s.l. : Editrice Gastroenterologica Italiana, 2010. pp. 419-442.
3. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. *A comprehensive review and update on Crohn's disease.* 2018. pp. 20-57.
4. *Epidemiology and risk factors for IBD.* AN., Ananthakrishnan. 12, 2015, pp. 205-217.
5. *Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews.* Yang H, McElree C, Roth M, Shanahan F, Targan S, Rotter J. 1993, pp. 517-524.
6. *Family and twin studies in inflammatory bowel disease.* Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. 12(23), 2006.
7. *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.* Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. 314(5804), 2006, Science, pp. 1461-1463.
8. *Crohn's disease: th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease.* S., Brand. 58(8), 2009, pp. 1152-1167.
9. Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG. *The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease.* s.l. : Ann N Y Acad Sci, 2006. pp. 78-97.
10. *Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis.* McGilligan VE, Wallace JM, Heavey PM, Ridley DL, Rowland IR. 2007, Inflamm Bowel Dis, pp. 108-115.
11. *Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease.* Galvez J, Rodriguez-Cabezas ME, Zarzuelo A. 49(6), 2005, Ef. Mol Nutr Food Res., pp. 601-608.

12. *Appendectomy and protection against ulcerative colitis.* Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. 14(11), 2001, *New Engl J Med.*, pp. 808–814.
13. *Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe.* Timm S, Svanes C, Janson C, Sigsgaard T, Johannessen A, Gislason T, et al. 29(6), 2014, *Eur J Epidemiol.*, pp. 429-437.
14. *Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific.* Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. 64(7), 2015, *Gut*, pp. 1063-1071.
15. *Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD?* Singh S, Graff LA, Bernstein CN. 104(5), 2009, *Am J Gastroenterol.*, pp. 1298–1313.
16. *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis.* Ornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP C. 103(9), 2008, *Am J Gastroenterol.*, pp. 2394-2400.
17. *Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury.* Froicu M, Cantorna MT. 2007, *BMC Immunol.*
18. *1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease.* Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 130(11), 2000, *J Nutr.*, pp. 2648-2652.
19. Liu CJ, Crawford JM. *Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie: Patologia generale.* s.l. : Elsevier Health Sciences Italy, 2006. pp. 797-975.
20. *Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in Crohn's disease: safe alternative to surgery.* Ajlouni Y, Iser JH, Gibson PR. 22(4), 2007, *J Gastroenterol Hepatol.*, pp. 486-490.
21. *Endoscopic evaluation and management of the postoperative Crohn's disease patient.* Hashash JG, Binion DG. 26(4), 2016, *Gastrointest Endosc Clin N Am*, pp. 679-692.
22. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. *A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology.* Vienna : s.n., 1998. pp. 8-15.

23. *Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease.* Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. 148(1), 2015, *Gastroenterology*, pp. 52-63.
24. *A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease.* Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. 126(5), 2004, *Gastroenterology*, pp. 1257-1269.
25. *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis.* Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. 4(1), 2010, pp. 7-27.
26. *Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab.* Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. 8(8), 2010, *Clin Gastroenterol Hepatol.*, pp. 688-695.
27. *Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease.* Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasukas E, Hanauer SB, Present DH, et al. 117(4), 1999, *Gastroenterology*, pp. 761-769.
28. *A simple index of Crohn's-disease activity.* Harvey RF, Bradshaw JM. 315(8167), 1980, *Lancet*, p. 514.
29. *A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease.* Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. [ed.] 512-530. 122, 2002, *Gastroenterology*.
30. *Morbo di Crohn: nuove prospettive per la terapia domiciliare. Decision making.* Petruzzello C, Ubaldi E, Bertolusso L, Pallone F. 2008, *SIMG*.
31. *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis.* Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. 55, 2006, *Gut*.
32. *Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases.* Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. 23, 2017, *World J Gastroenterol.* , pp. 6137-6146.
33. *Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study.* Mary JY, Modigliani R. 30(7), 1989, *Gut*, pp. 983-989.

34. *Crohn's Disease Activity Assessed by Fecal Calprotectin and Lactoferrin: Correlation with Crohn's Disease Activity Index and Endoscopic Findings*. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. 14(1), 2008, *Inflamm Bowel Dis.*, pp. 40-46.
35. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. 19(Suppl.A), 2005, *Can J Gastroenterol.*
36. *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987*. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. 26, 1991, *Scand J Gastroenterol.*, pp. 1247-1256.
37. *Ulcerative colitis*. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. 380(9853), *Lancet*, pp. 1606-1619.
38. *Genetic predictors of benign course of ulcerative colitis—a North American inflammatory bowel disease genetics consortium study*. Kopylov U, Boucher G, Waterman M, et al. 22, 2016, *Inflamm Bowel Dis.* , pp. 2311-2316.
39. *NOD2/CARD15 genotype and phenotype differences between Ashkenazi and Sephardic jews with Crohn's disease*. Karban A, Waterman M, Panhuysen CI, et al. 99, 2001, *Am J Gastroenterol.*, p. 111.
40. *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. 81, 2006, *Mayo Clin Proc.*, pp. 1462-1471.
41. *Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease*. Glassman MS, Newman L, Berezin S, Gryboski JD. 85, 1990, *Am J Gastroenterol.*, pp. 838-840.
42. *Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions*. al., Desai J et. 13, *Clin Exp Gastroenterol.* : s.n., 2020, pp. 203-210.
43. *Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps*. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. 11, 2008, pp. 1570-1595.
44. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis*. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. 6, 2012, *J Crohns Colitis*, pp. 965-990.

45. *The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide.* Langner C, Magro F, Driessen A, et al. 464(5), 2014, *Virchows Archiv : an international journal of pathology* , pp. 511-27.
46. *Ileocolonoscopy in Inflammatory Bowel Diseases.* Cheon JH, Kim WH. Berlin, Heidelberg : s.n., 2015, pp. 1-29.
47. *Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease: 'colitis indeterminate.* AB., Price. 31(6), 1978, *J Clin Pathol*, pp. 567-577.
48. *Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis.* B Kim, J L Barnett, C G Kleer, H D Appelman. 94(11), 1999, *American Journal of Gastroenterology* , pp. 3258-3262.
49. *Ulcerative Colitis Differential Diagnoses.* Basson, Marc D. Feb 2022, *Medscape*.
50. *World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD.* Charles N Bernstein, Michael Fried, J H Krabshuis, et al. 16(1), 2010, pp. 112-24.
51. *Indeterminate colitis: the real story.* al., Rudolph WG et. 45, 2202, *Dis Colon Rectum* , pp. 1528-151.
52. *Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases.* Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, et al. 48(2), 2015, *Brazilian journal of medical and biological research* , pp. 96-107.
53. *Medical Therapy for Crohn's Disease: The Present.* Fausel RA, Zisman TL. s.l. : Springer International Publishing, 2015, *Crohn's Disease: Basic Principles*, pp. 35-48.
54. Bang D, Kim DY, Cho S, Choi MJ. *Extraintestinal Manifestations, Atlas of Inflammatory Bowel Diseases.* s.l. : Springer Berlin Heidelberg, 2015. pp. 159-73.
55. *The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease.* Turkcapar, N., Toruner, M., Soykan, I., Aydintug, O. T., Cetinkaya, H., Duzgun, N., Ozden, A., & Duman, M. 26(7), 2006, *Rheumatology International*, pp. 663–668.
56. *Extraintestinal manifestations and complications in IBD.* Ott, C., & Schölmerich, J. 2013, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, pp. 585–595.

57. *Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease*. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, Danese S, Orlando A, Scribano M, Vecchi M, Rizzello F. 48(4), Apr 2016, pp. 360-370.
58. *Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is*. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. I. 201, J Exp Med 2005, pp. 1205-1215.
59. *Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions*. Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. 24(2), 2015, Journal of gastrointestinal and liver diseases , pp. 203-13.
60. AIFA. *Mesalazina, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*. 18/06/2021 (ultimo aggiornamento).
61. *Overview of Medical Management of Crohn's Disease*. Hawker P, Sinha R. s.l. : Springer International Publishing, 2015, pp. 1982-92.
62. *Probiotic Escherichia coli Nissle 1917- derived outer membrane vesicles enhance immunomodulation and antimicrobial activity in RAW264.7 macrophages*. Rujia Hu, Hua Lin , Jing Li , Yuezheng Zhao , Mimi Wang , Xiaoqin Sun , Yuna Min, Yupeng Gao and Mingming Yang. 20, 2020, BMC Microbiology , p. 268.
63. *Optimising the Inflammatory Bowel Disease Unit to Improve Quality of Care: Expert Recommendations*. Louis E, Dotan I, Ghosh S, Mlynarsky L, Reenaers C, Schreiber S. 2015, J Crohns Colitis., pp. 685-91.
64. *Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis*. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, et al. 146, 2014, Gastroenterology , pp. 85-89.
65. *Efficacy and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension*. Abreu MT, et al. Presented at the 16th Congress of ECCO : s.n., July 2021.
66. *Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience*. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. 2019.
67. *Optimizing biological therapy in Crohn's disease*. Gece KB, Végh Z, Lakatos PL. 10(1), 2016, Expert Rev Gastroenterol Hepatol., pp. 37-45.

68. *Therapy of inflammatory bowel disease*. BE., Sands. 118, *Gastroenterology* : s.n., 2000, pp. 68-82.
69. Humira. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, scheda tecnica.
70. C.J. van der Woude, S. Ardizzone, M.B. Bengtson, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015. 9(2), pp. 107-24.
71. *European Crohn's and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease*. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. 2018, *J Crohn Colitis*, pp. 17-31.
72. *Reoperative rates for Crohn's disease following strictureplasty. Long-term analysis*. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Strong SA. 11, *Dis. Colon Rectum*, Vol. 39, pp. 1199-203.
73. *Postoperative management of ulcerative colitis and Crohn's disease*. Keswani RN, Cohen RD. 7, 2005, *Curr Gastroenterol Rep*, pp. 492-499.
74. *Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease*. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Hyman N, et al. 2018, *J Crohns Colitis*.
75. *Optimising the Inflammatory Bowel Disease Unit to Improve Quality of Care: Expert Recommendations*. J. Louis, E., Dotan, I., Ghosh, S., Mlynarsky, L., et al. 9, 2015, *Journal of Crohn's & colitis*, pp. 685–691.
76. *Integrated models of care in managing inflammatory bowel disease: a discussion*. Mikocka-Walus AA, Andrews JM, Bernstein CN, et al. 18, 2012, *Inflamm Bowel Dis.*, pp. 1582-7.
77. *Impact of Specialized Inpatient IBD Care on Outcomes of IBD Hospitalizations: A Cohort Study*. Law, Cindy C Y et al. 2016, *Inflammatory bowel diseases* , Vols. vol. 22,9, pp. 2149-57.
78. *Standards for the Healthcare of People Who Have Inflammatory Bowel Disease [IBD]*. Group., IBD Standards. St Albans, UK : Oyster Healthcare Communications, 2013, *Gastroenterology* , pp. 996– 1006.
79. *The multidisciplinary team for management of inflammatory bowel diseases*. Ricci C, Lanzarotto F, Lanzini A. 40, Suppl 2, 2008, *Dig Liver Dis*, pp. 285-8.

80. *Integrated models of care in managing inflammatory bowel disease: a discussion.* Mikocka-Walus AA, Andrews JM, Bernstein CN, et al. 18, 2012, *Inflamm Bowel Dis.*, pp. 1582–7.
81. *Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses.* Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. 100, 2005, *Am J Gastroenterol.*, pp. 93-101.
82. *Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease.* Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. 110, 2015, *Am J Gastroenterol.*, pp. 865-72.
83. *Comprehensive pouch clinic concept for follow-up of patients after ileal pouch anal anastomosis: report of 3 years' experience in a tertiary referral center.* Tulchinsky H, Dotan I, Alper A, et al. 14, 2008, *Inflamm Bowel Dis.*, pp. 1125–32.
84. *Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulphasalazine.* Giaffer, M. H., O'Brien, C. J., & Holdsworth, C. D. 6(1), *Alimentary pharmacology & therapeutics*, pp. 51–59.
85. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment.* Raine, T., Bonovas, S., Burisch, J., Kucharzik, T., Adamina, M., Annese, V., Bachmann, O., Bettenworth, et al. 16(1), *Journal of Crohn's & colitis*, pp. 2–17.
86. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.* Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, et al. 2020, *Journal of Crohn's and Colitis*, Vol. 14, pp. 4-22.
87. *Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease.* McLeod, R. S., Wolff, B. G., Steinhart, A. H., Carryer, P. W., O'Rourke, K., Andrews, D. F., Blair, J. E., Cangemi, J. R., Cohen, Z., & Cullen, J. B. 109(2), 1995, *Gastroenterology*, pp. 404–413.
88. *Impact of biologics and small molecules for inflammatory bowel disease on COVID-19-related hospitalization and mortality: A systematic review and meta-analysis.* F. Alrashed, H. Alasfour, M. Shehab. marzo 2022, *JGH journal of gastroenterology and hepatology*, pp. 241-250.
89. *Optimizing biological therapy in Crohn's disease.* Gecse KB, Végh Z, Lakatos PL. 10(1), 2016; , *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* , pp. 37-45.

90. *Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases.* Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, et al. 20(41), 2014, World J Gastroenterol., pp. 15374–15381.
91. *Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients.* Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. 30(7), 1995, Scand J Gastroenterol., pp. 699-706.
92. *Within-stool and within-day sample variability of fecal calprotectin in patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study.* Du L, et al. 52, 2018, J Clin Gastroenterol, pp. 235-40.
93. *A prospective study of fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of small bowel Crohn's disease in patients undergoing capsule endoscopy.* Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Livoversusky DM, et al. 52, 2017, Scand J Gastroenterol , pp. 328-33.
94. *SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: an update.* Mocci G, Migaleddu V, Cabras F, et al. 208, 2017, J Ultrasound, pp. 1-9.
95. *ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications.* Christian Maaser, a Andreas Sturm,b Stephan R. Vavricka, et al. 2019, Journal of Crohn's and Colitis.
96. *High frequency of parasitic and viral stool pathogens in patients with active ulcerative colitis: report from a tropical country.* Banerjee D, Deb R, Dar L, et al. [ed.] 325-31. 44, 2009, Scand J Gastroenterol .
97. *Effects of cytomegalovirus infection on the prognosis of inflammatory bowel disease patients.* Zhang WX, Ma CY, Zhang JG, et al. 12, 2016, Exp Ther Med , pp. 3287–93.
98. *Small bowel MR enterography: problem solving in Crohn's disease.* Griffin N, Grant LA, Anderson S, et al. 3, 2012, pp. 251-63.
99. *Serum albumin and prealbumin in calorically restricted, nondiseased individuals: a systematic review.* Lee JL, Oh ES, Lee RW, Finucane TE. 128, 2015, Am J Med., pp. 1-22.
100. *Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life.* Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, et al. 35, 2011, JPEN J Parenter Enteral Nutr., pp. 308-401.

101. *Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses.* Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. 100, 2005, *Am J Gastroenterol.*, pp. 93-101.
102. *Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial.* Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. 124, 2003, *Gastroenterology* , pp. 1202-9.
103. *The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies.* Khanna, S., & Raffals, L. E. 46(3), 2017, *Gastroenterology clinics of North America*, pp. 481–492.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la Prof.ssa Giorgia Bodini per avermi seguita ed aiutata passo dopo passo nella stesura di questo lavoro, per la sua disponibilità e per tutto quello che mi ha insegnato nel corso di questi mesi.

Ringrazio i miei genitori, senza i quali oggi non sarei qui. Spero col tempo di potervi ripagare di tutti i sacrifici che avete fatto per far sì che tutto ciò fosse possibile, e spero di aver iniziato a farlo oggi.

Ringrazio le persone che hanno fatto parte della mia vita in questi 6 anni, anche se non tutte, oggi, sono ancora qui. Chi mi ha sostenuta nei momenti di crisi, chi mi ha fatto distrarre e ridere anche quando non ci riuscivo, chi mi ha aiutata a ripartire quando sembrava che gli ostacoli davanti a me fossero insormontabili.

Se tu che stai leggendo sai di cosa sto parlando, grazie.

Ai miei amici di Genova, in particolare, persone insopportabili e meravigliose, voglio dire grazie per tutti i momenti che abbiamo vissuto insieme: dalle pizze di Ibra ai “pomeriggi” al Polo, dai compleanni (non miei) alle passeggiate in Corso Italia, dai tirocini ai Medical, e ora tutto questo, che fa meno paura con voi accanto. Se la vita dovesse dividerci, giuro che non vi dimenticherò mai e vi porterò sempre nel cuore. Vi voglio bene.