

Regione Campania

IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO, MALATTIA DI CROHN E COLITE ULCEROSA

A cura del gruppo di lavoro per la stesura del PDTA per le MICI (DD 339 del 22.9.2021)

- dott. Pietro Buono Dirigente di Staff Tecnico Operativo Direzione Generale Tutela della Salute e Coordinamento del S.S.R. -- Coordinatore;
- dott. Ugo Trama- Dirigente UOD 06 Politica del farmaco e dei dispositivi;
- prof.ssa Fabiana Castiglione- Gastroenterologa AOU "Federico II"- Napoli;
- prof.ssa Carolina Ciacci- Gastroenterologa AOU "San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona"- Salerno;
- prof. Erasmo Miele- Pediatra AOU "Federico II"- Napoli;
- prof. Marco Romano- Gastroenterologo AOU "Luigi Vanvitelli"- Napoli;
- prof.ssa Caterina Strisciuglio- Pediatra AOU "Luigi Vanvitelli"- Napoli;
- dott. Giovanni Lombardi - Gastroenterologo AORN "Cardarelli"- Napoli;
- dott. Luigi Martorelli- Gastroenterologo ASL Napoli 2 Nord;
- dott. Salvo Leone- Direttore AMICI Italia;
- dott.ssa Simona Serao Creazzola - Direttore Dipartimento Farmaceutico ASL Napoli 1 Centro; Coordinatore Osservatorio Nazionale SIFO;
- dr.ssa Paola Magri- consulente Direzione Generale Tutela della Salute e Coordinamento del S.S.R.;

partecipante al Gruppo di Lavoro

dott. Francesco Manguso Gastroenterologo AORN "Cardarelli"- Napoli

INDICE

1. Epidemiologia	Errore. Il segnalibro non è definito.	3
2. Obiettivi del PDTA		3
3. Analisi del contesto regionale e strutturazione di un modello a rete		4
4. Analisi delle criticità e degli ostacoli		5
5. Percorso diagnostico e terapeutico del paziente		6
6. Esenzione		24
7. Dati epidemiologici regionali e fascicolo sanitario		24
8. Indicatori		25
9. Requisiti dei Centri dedicati alle MICI		25
10. Teleconsulto e Televisita		26
11. Piano per la implementazione del PDTA		26
12. Allegato 1: Algoritmo diagnostico della Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale		27
13. Allegato 2: Pediatric Ulcerative Activity Index		28
14. Allegato 3: Gestione urgenze Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali		30
15. Elenco Centri MICI della Regione Campania		31
16. Bibliografia		34

EPIDEMIOLOGIA

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono la colite ulcerosa (CU) e la malattia di Crohn (MC); interessano circa 250.000 persone su tutto il territorio nazionale. Queste patologie, ad etiologia ancora non definita, hanno un decorso cronico e sono caratterizzate da fasi di remissione alternate a riacutizzazioni, fortemente invalidanti. Il carico assistenziale è notevole anche nella Regione Campania, sia in ambito pediatrico che dell'adulto.

Le MICI sono state incluse dal SSN tra le malattie croniche che necessitano di percorsi specifici.

La cronicità della malattia, le riaccensioni, le ospedalizzazioni, gli eventuali interventi chirurgici sono fattori che impattano sulla qualità di vita dei pazienti. A soffrire di MICI sono indifferentemente uomini e donne, per lo più tra i 20 ed i 40 anni di età, in piena attività lavorativa e con un elevato bisogno di cure e interventi sanitari.

Il ritardo diagnostico influisce in maniera importante sulla vita del paziente e sul Sistema Sanitario Nazionale in termini di spesa sanitaria.

In base ai dati attualmente a disposizione In Campania gli esenti ticket per patologia (codice esenzione 009 – Crohn 009.555 e Colite ulcerosa 009.556) sono **11.519** con una prevalenza di **197** pazienti ogni 100.000 abitanti (dati aggiornati a dicembre 2019). Si ritiene tuttavia che la prevalenza stimata sui codici di esenzione non rifletta la reale situazione regionale.

Inoltre, secondo i dati epidemiologici più recenti, circa il 25% dei pazienti riceve una diagnosi di MICI prima dell'età di 20 anni. In Italia sono circa 150000-200000 le persone affette da MICI con una prevalenza di 100 malati su 100000 abitanti per la MC e di 121 su 100000 abitanti per la CU.

In Europa, i tassi di incidenza per la MC pediatrica hanno raggiunto i 9-10 casi per 100.000 abitanti in alcune parti dell'Europa, mentre i tassi per la CU nei bambini sono risultati leggermente inferiori, da 8.3 casi a circa 30 per 100.000.

In Campania, al momento, la prevalenza attesa sarebbe di circa 700 bambini affetti da MICI. Altro dato allarmante è l'anticipazione dell'insorgenza della malattia. Tra i bambini affetti da MICI, il 4% ha un'età <5 anni e il 18% <10 anni. L'esordio in età precoce ha portato alla definizione delle cosiddette MICI ad esordio precoce (early-onset), che rappresentano oggi la sfida maggiore per il gastroenterologo pediatra, essendo caratterizzate da un fenotipo più severo e da una difficile gestione diagnostico-terapeutica.

L'incidenza delle patologie croniche aumenta costantemente, e così aumenta la loro incidenza in termini di costi sulla spesa pubblica socio-sanitaria. Al contrario, non aumenta invece l'utilizzo di strumenti di governance che garantiscano uno standard omogeneo di cure su tutto il territorio nazionale ed allo stesso tempo un efficace utilizzo delle risorse economiche, primo fra tutti l'utilizzo di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali.

OBIETTIVI DEL PDTA PER LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)

La realizzazione di un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) in regione Campania nasce dalla necessità di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, terapia ed assistenza dei pazienti affetti da MICI in linea con quanto approvato in Conferenza Stato-Regioni il 20 ottobre 2015 per il PDTA MICI nazionale.

Le modalità di stesura riflettono le norme definite dal DCA n. 32 DEL 25.03.2019, "Documento Tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania".

Gli obiettivi e le azioni che questo PDTA perseguono sono quelli indicati dal Piano Nazionale Cronicità.

Il PDTA rappresenta, dunque, uno strumento di "Clinical Governance" che, attraverso un approccio per processi, definisce gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento; garantisce chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli operatori; aiuta a migliorare la qualità, la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate; aiuta a prevedere e quindi ridurre i rischi e le complicanze; facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in

un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del cittadino con problemi di salute.

Attraverso la misura delle attività definite nel PDTA e degli esiti di cura, è possibile inoltre valutare la congruità del PDTA stesso, rispetto agli obiettivi e validare/aggiornare il documento stesso offrendo, in tal modo, a tutti gli operatori interessati nel processo di diagnosi e cura di tali patologie, linee guida di indirizzo attendibili per la gestione del paziente, anche in rapporto alla diversa gravità della malattia.

Il PDTA è uno strumento basilare che genera una collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare.

Gli obiettivi del documento sono:

- lo scambio di informazioni e la comprensione dei ruoli dei diversi attori del SSR;
- identificare gli attori responsabili e i rispettivi ruoli all'interno del percorso di cura;
- definire le attività da svolgere e gli indicatori di monitoraggio;
- ridurre i tempi di attesa delle procedure e abbattere le liste di attesa;
- garantire al paziente la continuità delle cure.

Condividere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale non vuol dire perdere autonomia e flessibilità, bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e che sia d'aiuto in caso di contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti.

I termini "diagnostico", "terapeutico" e "assistenziale" consentono di affermare la prospettiva della presa in carico attiva e totale del paziente - dalla prevenzione alla riabilitazione – per la gestione del quale, spesso, diventano necessari interventi multiprofessionali e multidisciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità.

La realizzazione di un PDTA permetterà quindi di definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di:

- favorire la presa in carico tempestiva del paziente con sospetto diagnostico;
- garantire una diagnosi precoce;
- gestire l'emergenza;
- effettuare una valutazione multidimensionale del bisogno di salute;
- integrare gli interventi;
- garantire la qualità e la giusta tempistica di esecuzione delle prestazioni specialistiche;
- garantire l'appropriatezza delle prestazioni;
- migliorare la qualità dell'assistenza;
- garantire la presa in carico del paziente senza frammentazione del percorso;
- gestire correttamente la patologia riducendo le complicanze;
- garantire equità di accesso ai trattamenti sul territorio regionale;
- garantire una maggiore sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

ANALISI DEL CONTESTO REGIONALE E STRUTTURAZIONE DI UN MODELLO A RETE

La costituzione del PDTA consentirà di creare una rete tra i diversi settori e professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami di laboratorio per la diagnosi, di certificazioni da parte di personale e organismi competenti, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale, e i centri dell'emergenza per i casi insorti in modalità critica, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante una apposita piattaforma generata nell'ambito

dell'ambiente SINFONIA. Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (case manager).

- 1. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi.** Ogni centro conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafi successivi) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di manifestazioni extraintestinali, comorbidità, complicanze, supporto psicologico);
- 2. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up.** Nel Presidio della Rete, il case manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS).

ANALISI DELLE CRITICITA' E DEGLI OSTACOLI DA SUPERARE CON L' APPLICAZIONE DEL PDTA REGIONALE

PAZIENTE ADULTO

Il tavolo tecnico evidenzia alcune criticità:

1. La mancanza di studi di popolazione sull'incidenza e prevalenza delle MICI.

Questo dato è indispensabile per definire realisticamente il peso socio-sanitario delle MICI, allocare le giuste risorse e modulare i percorsi indispensabili per l'ottimizzazione dell'assistenza socio-sanitaria.

2. Il ritardo di diagnosi e di identificazione dei casi aggressivi.

Occorre minimizzare il ritardo di diagnosi nella MC per ridurre il rischio di sviluppare complicanze invalidanti e stabilire criteri condivisi per l'individuazione e la gestione dei pazienti con MICI che già alla diagnosi o nel follow-up presentino i criteri di malattia grave.

3. La mancanza di Percorsi Assistenziali condivisi e della identificazione dei parametri minimi per definirsi centro dedicato alle MICI

È necessario scegliere i criteri per identificare i centri per le MICI. I vantaggi della gestione per "intensità di cura" riguardano sia il paziente nella sua gestione complessiva (medica e chirurgica) sia l'ottimizzazione delle risorse. I centri ad "alto flusso" e a "basso flusso" devono far parte integrante di una rete assistenziale che coinvolge sia lo Specialista che il MMG. Contestualmente alla definizione dei criteri, quindi, è necessario pianificare la rete di cooperazione in base al territorio regionale. La rete dovrà dotarsi di un PDTA adattato alle possibilità del territorio in cui opera e modificabile con l'evoluzione delle stesse. Il PDTA dovrà prevedere adeguati strumenti di comunicazione per la migliore implementazione sugli specifici territori e dovrà inoltre prevedere indicatori di processo e di esito finalizzati alla più efficace progressiva contestualizzazione del PDTA stesso ed ottimizzazione dell'assistenza al paziente con MICI.

4. La mancanza della figura professionale Infermiera/e dedicata/o (Case manager)

È la figura professionale che, specializzata mediante master o percorsi formativi specifici nella gestione delle MICI o di patologie croniche affini (reumatologiche, dermatologiche), può fornire una interfaccia con il paziente, risolvendo i suoi problemi di accesso alle cure, preparazione o programmazione di esami o accesso diretto in caso di quadri acuti.

5. L'elevata mobilità extra-regionale dei pazienti con MICI

Ancor oggi si assiste allo spostamento di pazienti verso strutture sanitarie delle regioni italiane centro-settentrionali, spesso per mancanza di adeguate/corrette informazioni sui Centri Campani.

6. La necessità di assicurare la continuità delle cure e uniformità dell'accesso ai farmaci

Bisogna implementare il processo per il quale al paziente sia facile essere assistito in tutto il percorso di terapia e follow-up dopo la diagnosi. E' necessaria la presa in carico territoriale del paziente in continuità assistenziale con l'Ospedale attraverso la pianificazione e programmazione dell'accesso alla cura e la comunicazione integrata tra i diversi attori dell'assistenza: medici prescrittori, MMG/PLS, farmacisti, Direzioni di Distretto

7. Necessità di assicurare l'esecuzione delle procedure diagnostiche in tempi brevi ed adeguati.

Il problema delle liste di attesa per le procedure diagnostiche utilizzate nelle MICI, con particolare riferimento alla colonscopia ed alla entero-risonanza magnetica, crea enormi ritardi nella gestione delle suddette patologie, non solo in fase diagnostica ma anche nel follow up

8. La necessità di implementare la chirurgia dedicata. Sono pochi i Centri che dispongono di Chirurghi esperti nel trattamento delle MICI (resezioni intestinali multiple, stricturoplastiche, colectomia totale con confezionamento di pouch, drenaggio ascessi e trattamento fistole perianali).

9. L'inappropriatezza prescrittiva dei Farmaci. É necessario porre molta attenzione al rispetto delle indicazioni per i farmaci nelle MICI, in particolare i corticosteroidi, gli immunosoppressori ed i farmaci biotecnologici, soprattutto per la tutela della "sicurezza" dei pazienti, ma anche per il contenimento della spesa. Necessità di prevedere adeguate attività di monitoraggio delle prescrizioni e di formazione dei prescrittori, finalizzate a promuovere il migliore self-audit.

10. La gestione dell'emergenza/urgenza. Sono pochi i Centri che dispongono di strutture e di personale esperto nella gestione delle emergenze/urgenze clinico-chirurgiche nelle MICI (occlusione/sub occlusione intestinale, emorragia digestiva, rettorragia, CU grave, eventi avversi da farmaci)

PECULIARITA' DEL PAZIENTE PEDIATRICO

Il tavolo tecnico evidenzia alcuni problemi più specifici della età pediatrica.

1. Implementazione rete organizzativa e definita tra livello di assistenza primaria (PLS) e secondaria (centri specialistici) e Centro di riferimento Regionale per le malattie Infiammatorie dell'età evolutiva (BURC n. 45 del 13.08.2007)
2. La necessità di modulare le cure al fine di ottenere un adeguato accrescimento staturo-ponderale e un normale sviluppo psichico
3. La necessità di promuovere ed ottenere una diagnostica differenziale adeguata nel paziente ad esordio molto precoce (2 anni) (Malattie monogeniche, immunodeficienze, ecc.)

IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) REGIONALE DELLE MICI

Sulla base delle linee guida nazionali ed internazionali e della letteratura di riferimento, viene di seguito descritta la pianificazione della sequenza logica e cronologica di tutti gli interventi diagnostici e terapeutici del paziente con sospetto e diagnosi di MICI.

L'obiettivo è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato alla carenza di conoscenze ed alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

Il percorso di riferimento, che consente di valutare la congruità degli interventi svolti rispetto agli obiettivi ed alle risorse disponibili, attraverso la misura delle attività e degli esiti, è rappresentato graficamente nell'allegato 1

LA DIAGNOSI

La diagnosi di CU o di MC si basa sulla combinazione di dati clinici, endoscopici, istologici e radiologici.

L'iter diagnostico dovrebbe essere completato entro 60 giorni dall'esordio della sintomatologia.

Spesso può verificarsi un ritardo nella diagnosi, in particolare nella MC, perché il paziente può presentare una sintomatologia subdola comportando la progressione della malattia verso le complicanze chirurgiche.

Il precoce invio dallo specialista ed una tempestiva diagnosi, nonché l'immediato ed appropriato accesso alle terapie farmacologiche, rappresentano pertanto aspetto fondamentale della gestione di tali malattie.

Uno studio su oltre 3000 pazienti seguiti in Canada nel periodo 1998-2008, ha documentato come l'accesso allo specialista entro il primo anno dalla diagnosi migliori in generale la gestione della MC riducendo di quasi il 20% il ricorso alla chirurgia.

L'invio alla visita specialistica come inizio di un iter volto alla diagnosi di MICI è un momento particolarmente delicato e nel quale si rivela particolarmente utile il PDTA.

Una sensibilizzazione del medico curante alle caratteristiche delle MICI e delle loro modalità di diagnosi eviterebbe probabilmente quei lunghi ritardi diagnostici che i pazienti con MICI si trovano ad affrontare.

GESTIONE DEL SOSPETTO CLINICO DI MICI NELLE CURE PRIMARIE E NELLA RETE DELL'EMERGENZA

Il numero di pazienti affetto da MICI è relativamente basso nell'ambito degli assistiti di ogni singolo MMG o PLS, ma le MICI, in quanto patologie croniche recidivanti, rappresentano un importante carico assistenziale per il MMG poiché affliggono soggetti socialmente attivi e sono associate a comorbidità e complicanze.

Nell'ambito di una gestione multidisciplinare delle MICI, l'attività della medicina generale è strategica ai fini di una diagnosi precoce, della gestione integrata delle terapie e delle eventuali complicanze, del follow-up della terapia cronica, nella prevenzione e nel supporto socio-assistenziale.

Analogamente un numero significativo di pazienti in prima diagnosi o di casi già diagnosticati accede al sistema regionale attraverso la rete dell'urgenza nei diversi pronto soccorso (PS) regionali.

La rete dei centri individuati per la cura delle MICI organizzerà un sistema di pronta presa in carico dell'urgenza ai fini del completamento dell'inquadramento diagnostico e terapeutico ove il centro MICI non sia disponibile nella struttura ospedaliera del PS.

Tale sistema potrà essere basato su una piattaforma informatica che potrà veicolare la richiesta di sospetto diagnostico a partenza dalla medicina generale e dalla specialistica ambulatoriale

La tempistica ottimale per la presa in carico di un paziente con sospetta MICI è di 7 giorni. Analogamente, le richieste provenienti da centri a bassa densità rivolte a centri ad alta intensità vanno prese in carico per la prima valutazione entro sette giorni

Malattia di Crohn

I sintomi più comuni della MC all'esordio sono dolore addominale, diarrea cronica (di durata superiore alle 6 settimane) con o senza sangue, perdita di peso, accompagnati talora da malessere generale, anemia, anoressia, febricola.

Nei bambini, oltre ai suddetti sintomi, si possono osservare un rallentamento della crescita lineare, che spesso può precedere l'esordio dei disturbi gastrointestinali e nell'adolescenza, un ritardo dello sviluppo puberale. Le manifestazioni extraintestinali (prevalentemente articolari, dermatologiche, oculari) possono essere presenti in circa il 20% dei pazienti.

Le fistole perianali, inoltre, possono essere la prima manifestazione della MC e sono presenti all'esordio nel 10% dei pazienti.

L'anamnesi deve comprendere la valutazione di:

- insorgenza dei sintomi caratteristici delle MICI e presenza di sintomi notturni;
- recenti viaggi ed uso di farmaci (in particolare antibiotici e FANS);
- eventuali fattori di rischio: pregressa appendicectomia, fumo di sigaretta, familiarità per MICI, gastroenterite acuta.

L'esame fisico deve comprendere:

- Ricerca di manifestazioni extraintestinali di malattia a carico di cute, bocca, occhi, articolazioni
- Pressione arteriosa, polso, temperatura, peso ed indice di massa corporea (BMI)
- Esame obiettivo dell'addome: distensione o tensione, dolorabilità, presenza di masse
- Ispezione perianale, esplorazione rettale

I test di laboratorio di 1° livello devono comprendere:

- emocromo completo
- velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR)

- Quadro proteico elettroforetico (QPE), azotemia, creatininemia, e-GFR, transaminasi, sideremia, ferritinemia
- calprotectina fecale quantitativa.

In caso di diarrea, sono raccomandati anche la coprocoltura, l'esame parassitologico delle feci e la ricerca della tossina A e B del Clostridium difficile nelle feci per escludere una diarrea infettiva ed eventuali altri test fecali specifici in caso di viaggio all'estero.

I pazienti con sintomi suggestivi di MC, specie se giovani e/o con fattori di rischio e/o alterazioni obiettive e di laboratorio correlate a questa malattia, dovrebbero essere inviati a visita gastroenterologica con priorità "breve" (entro 7-10 giorni).

La eventuale richiesta di esame endoscopico dovrebbe essere effettuata direttamente dallo specialista gastroenterologo o internista che ne programma l'esecuzione e gestisce il successivo iter, rendendo partecipe dei risultati il paziente e gli altri operatori sanitari interessati.

Le presentazioni cliniche acute di malattia (da sub-occlusione, occlusione, perforazione, addome acuto, ecc.) richiedono l'accesso diretto ai dipartimenti di urgenza.

Colite Ulcerosa

Nella CU le manifestazioni cliniche sono in rapporto alla estensione ed alla gravità della malattia.

Sintomi tipici della CU sono diarrea e rettorragia, urgenza nella defecazione, tenesmo rettale, defecazione notturna, dolore addominale crampi formi. Malessere generale, febbre, anemia, sono presenti nelle forme più gravi di malattia.

In circa il 10% dei soggetti i disturbi intestinali sono accompagnati da manifestazioni extraintestinali (prevalentemente articolari, dermatologiche, oculari).

Fattori di rischio per lo sviluppo di CU sono:

- Uso di FANS non selettivi;
- Familiarità per MICI;
- Recente sospensione del fumo in forti fumatori.

Fattori protettivi per lo sviluppo di CU sono:

- Fumo di sigaretta attivo;
- Appendicectomia in giovane età

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

L'esame fisico deve comprendere:

- Pressione arteriosa, polso, temperatura corporea, peso e BMI
- Esame dell'addome, ispezione perianale, esplorazione rettale
- Ispezione orale e ricerca di patologie a carico di occhi, cute, articolazioni

I test di laboratorio di 1° livello devono comprendere:

- emocromo completo
- VES, PCR,QPE
- azotemia, creatinina, e-GFR, elettroliti, transaminasi, sideremia, ferritinemia
- calprotectina fecale quantitativa

Per escludere una diarrea infettiva viene raccomandata anche la coprocoltura allargata, l'esame parassitologico delle feci, la ricerca della tossina del Clostridium difficile nelle feci ed eventuali altri test fecali specifici in caso di viaggio all'estero.

I pazienti con esordio grave di malattia (più di 6 evacuazioni/die con sangue) e un sintomo/segno di interessamento sistemico (FC >90 bpm, temperatura >37.8 °C, Hb<10.5, VES>30, PCR>30, secondo i criteri di Truelove e Witts) debbono essere immediatamente ricoverati in un reparto dedicato a queste malattie.

I bambini che dovessero presentare uno score >65 dell'indice di attività clinica per la CU pediatrica (Pediatric Ulcerative Activity Index, PUCAI), risultano essere affetti da una colite severa richiedono ricovero immediato presso il centro di riferimento (allegato 2).

I pazienti con sintomi lievi-moderati vanno inviati a visita specialistica gastroenterologica presso ambulatorio MICI entro 7-10 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Lo specialista gastroenterologo o internista programma e gestisce l'iter diagnostico, rendendo partecipe dei risultati il paziente e gli altri operatori sanitari interessati.

Le presentazioni cliniche acute di malattia (rettorragia, megacolon, addome acuto, ecc.) richiedono l'accesso diretto ai dipartimenti di urgenza.

VISITA GASTROENTEROLOGICA

ANAMNESI

La visita gastroenterologica di primo livello deve comprendere innanzitutto un'approfondita anamnesi, che permetta di evidenziare:

- Familiarità per patologie del tratto gastroenterico (soprattutto nelle MICI, celiachia, neoplasie) e altre malattie autoimmuni;
- Età al menarca/menopausa, regolarità dei cicli mestruali;
- Gravidanze, aborti;
- Abitudine a fumo e alcol;
- Eventuali intolleranze;
- Comorbidità rilevanti (attuali e pregresse);
- Pregressa o attuale malattia perianale (fistole, ragadi, ascessi)
- Precedenti interventi chirurgici (appendicectomia, ecc.);
- Terapie in corso (con particolare attenzione ad antibiotici e FANS);
- Recenti viaggi all'estero o pregressa/attuale promiscuità sessuale;
- Data di esordio della sintomatologia;
- Presenza di febbre;
- Calo ponderale (>10% senza variazioni della dieta);
- Caratteristiche del dolore:
 - Sede
 - Intensità
 - Durata
 - Risoluzione (spontanea, con farmaci)
 - Andamento (cronico, continuo)
 - Correlazione con i pasti
 - Correlazione con l'evacuazione
 - Notturmo
 - Associazione con febbre/nausea/vomito
- Caratteristiche della diarrea:
 - Numero di evacuazioni

- Presenza di evacuazioni notturne
- Consistenza delle feci
- Presenza di melena
- Presenza di sangue (misto alle feci, alla fine dell'evacuazione, evacuazioni di solo sangue)
- Presenza di tenesmo
- Evacuazione dolorosa

Altri sintomi ad esempio, la presenza di manifestazioni extraintestinali come lesioni cutanee, dolori articolari, problemi oculari, orali.

ESAME OBIETTIVO

Deve comprendere:

- valutazione delle condizioni generali del paziente, che possono essere suggestive di malassorbimento (magrezza, pallore, bassa statura);
- pressione arteriosa e frequenza cardiaca;
- peso corporeo e calcolo del BMI; nel bambino, valutazione della crescita lineare e dello stadio puberale
- esame completo dell'addome, con particolare attenzione alle aree dolenti, a eventuali masse, distensione, meteorismo;
- ispezione della regione perianale e esplorazione rettale se il paziente riferisce sintomi correlabili a localizzazione di malattia in tale sede;
- valutazione di sintomi/segni (oculari, articolari, dermatologici, epatologici, ecc..) da riferire a manifestazioni extraintestinali di malattia, in base a quanto riportato dal paziente.
- Valutazione della crescita lineare, della velocità di crescita e dello stato puberale

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

E' necessario identificare gli esami necessari per la diagnosi e per il follow-up del paziente.

La diagnostica di laboratorio può servire a documentare la presenza di uno stato infiammatorio, di malnutrizione, di danno a carico di altri apparati oltre a quello intestinale o la comparsa di effetti collaterali dei farmaci.

Esami per la diagnosi ed il follow-up	Esami per screening pre-biologico
Emocromo	Quantiferon TB
VES, PCR	Anti HCV
QPE	Profilo HBV completo
Azotemia, Creatinina e-GFR	Anti HIV
Elettroliti sierici	Anti CMV, EBV, VZV (IgG, IgM)
GOT, GPT	ANA
ALP, GGT, Bilirubina tot e frazionata	Tossina A e B Clostridium Difficile nelle feci
Sideremia, Ferritina	Calprotectina fecale
Amilasi	
Calprotectina Fecale	Rx torace
Tossina A e B ClostridiumDifficile nelle feci	ECG
Esame parassitologico e colturale delle feci	Pap test (donne) PSA (uomo)

Livelli di farmaco biologico e anticorpi anti farmaco (paz in terapia biologica)	
--	--

Nei pazienti pediatrici con esordio di malattia in età <2 anni: screening completo per immunodeficienze primitive (Ig totali; sottopopolazioni linfocitarie; test al nitroblu di tetrazolio (NBT); test alla diidrorodamina; studi genetici e funzionali dell'asse interleuchina-10 e recettore; studio dei geni FOXP3 e XIAP; analisi genetiche mirate).

Bisogna escludere una forma monogenica di IBD nei pazienti pediatrici con esordio di malattia in età <2 anni o con insorgenza dei sintomi <6 anni in particolare quando sono presenti altri segni di allarme quali:

- Familiare affetto con sospetto disturbo monogenico
- Consanguineità
- Più membri della famiglia con IBD ad esordio precoce
 - La comorbilità e le manifestazioni extraintestinali sono suggestive della diagnosi di IBD monogeniche in quanto? rare o atipiche per l'età del paziente, indipendentemente dalla manifestazione d'organo
 - Infezioni gravi ricorrenti o infezioni atipiche coerenti con i criteri diagnostici di un'immunodeficienza primaria
 - Linfocitosi emofagocitica
 - Caratteristiche autoimmuni in particolari caratteristiche dell'immunodisregolazione
 - poliendocrinopatia enteropatia sindrome legata all'X
 - Tumori maligni
 - Atresie intestinali multiple.

In questi pazienti occorre effettuare uno screening immunologico di base (Ig totali; sottopopolazioni linfocitarie; test alla diidrorodamina) e poi procedere a studi genetici e funzionali. Il gruppo delle MICI pediatriche (Porto group) della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione pediatrica ha individuato un pannello di 75 possibili geni responsabili di forme monogeniche di IBD. Questi test genetici permettono di individuare terapie mirate sulla base del difetto genetico e sono fondamentali prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

ENDOSCOPIA

Le procedure endoscopiche tradizionali rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella gestione delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

L'ileocolonscopia consente di visualizzare direttamente la mucosa del colon e dell'ileo terminale e di prelevare campioni di tessuto nei vari segmenti (biopsie) per effettuare l'esame istologico (ogni biopsia va inserita nell'apposito contenitore specificandone la sede di prelevamento).

La rettoscopia è una indagine con minore disagio per il paziente (esame di minore durata, con possibilità di eseguire la preparazione solo con clisteri) che, in pazienti affetti da CU a severa attività consente una chiara valutazione della gravità. Tale valutazione, eseguita in tempi rapidi, può essere fondamentale per orientare la scelta terapeutica nel paziente.

Nel dubbio di lesioni digiuno-ileali si può effettuare l'enteroscopia a singolo o doppio pallone che permette di effettuare prelievi biotici o in alternativa, previo studio radiologico dell'intestino tenue, l'enteroscopia mediante videocapsula che consente lo studio completo dell'intestino tenue ma non consente prelievi biotici.

L'enteroscopia mediante videocapsula consiste nell'ingestione da parte del paziente di una capsula dotata di 1-2 telecamere miniaturizzate in grado di registrare le immagini durante il transito attraverso il canale gastroenterico, consentendo di visualizzare direttamente il piccolo intestino in pazienti con forte sospetto

clinico-laboratoristico di Crohn, nei casi in cui le indagini endoscopiche e radiologiche tradizionali non siano state diagnostiche ed abbiano comunque escluso la presenza di stenosi. Può essere necessario, nel sospetto di MC, far precedere l'esame vero e proprio dalla ingestione di una capsula totalmente biodegradabile priva del sistema di registrazione, per assicurarsi che il transito di quella registrante sia agevole e non si incorra all'impattamento della capsula stessa in un tratto stenotico dell'intestino.

Secondo le linee guida pediatriche, tutti i bambini con un fondato sospetto di MICI devono praticare alla diagnosi sia ileocolonscopia che esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS), dopo appropriata preparazione intestinale in base all'età del paziente, in anestesia generale o in sedazione profonda con analgesia. L'esame endoscopico deve essere praticato da un gastroenterologo pediatra in un setting appropriato al bambino assistito da personale infermieristico adeguatamente formato nella gestione delle MICI in età pediatrica. Nel corso dell'esame, l'operatore dovrà effettuare biopsie mucosali multiple (almeno 2 o più per segmento) a livello di tutti i tratti esplorati, sia in presenza che in assenza di reperti infiammatori macroscopici.

DIAGNOSTICA ISTOPATOLOGICA

Le alterazioni endoscopiche non sempre sono specifiche della MC e CU, a volte possono essere del tutto simili ad alterazioni indotte da agenti infettivi, pertanto, soprattutto in corso di diagnosi, è necessario eseguire un campionamento biotico nei vari segmenti del colon ed ileo per una valutazione del patologo.

La diagnosi istopatologica delle MICI su campioni ottenuti durante l'esame endoscopico ha lo scopo di:

- confermare la presenza di infiammazione cronica intestinale e, quando possibile, anche la diagnosi;
- determinare l'attività infiammatoria a livello istologico e identificare fasi iniziali di evoluzione verso la displasia ed eventuale trasformazione neoplastica.

In generale vanno eseguite due biopsie per ogni segmento del colon ed ileo più eventuali altre biopsie su ogni lesione dubbia.

Conferma diagnostica

Nel caso in cui si richieda una conferma diagnostica o in caso di diagnosi iniziale dubbia, un accurato campionamento deve essere ripetuto dopo adeguato intervallo temporale e può essere presa in considerazione anche una seconda opinione sul preparato istologico da parte di un altro anatomopatologo esperto sulle MICI.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Negli ultimi dieci anni la radiologia tradizionale (Clisma del tenue e Tenue seriato per os) è stata progressivamente sostituita da enteroRM/enteroTC nello studio del piccolo intestino e riservata ai casi in cui tali metodiche non siano applicabili.

L'enteroTC e l'enteroRM hanno un ruolo prioritario nella diagnosi di malattia di Crohn localizzata all'intestino tenue e nella diagnosi delle complicanze (ascessi, fistole, stenosi). Si preferisce, quando possibile, l'enteroRM perché rispetto alla TC non espone il paziente a radiazioni ionizzanti; la TC andrebbe riservata, in particolare, ai pazienti che presentano un quadro di urgenza-emergenza.

L'ecografia delle anse intestinali ha una buona sensibilità e specificità nel rilevare lesioni suggestive di MC del piccolo intestino e, pertanto, viene utilizzata come esame di screening delle malattie infiammatorie croniche intestinali e consente, inoltre, un'accurata visualizzazione delle complicanze della MC (stenosi, ascessi e fistole).

Questa metodica presenta il vantaggio di non essere invasiva, di essere a basso costo, e facilmente ripetibile, ma è operatore-dipendente.

L'esame radiografico diretto dell'addome non è un test diagnostico ma è utile in presenza di quadri acuti o di complicanze (occlusione intestinale, megacolon...) poiché consente ad esempio di evidenziare livelli idro-aerei o eccessiva dilatazione gassosa del colon o aria libera in peritoneo.

SINTESI DELL'ITER DIAGNOSTICO (Allegato 3)

MALATTIA DI CROHN

La diagnosi di MC richiede una attenta valutazione anamnestica, volta ad escludere cause infettive dei sintomi gastrointestinali, associata a valutazione ematochimica che evidenzia incremento degli indici di flogosi (PCR e calprotectina fecale). Successivo inquadramento con metodica di imaging di primo livello, non invasiva, quale l'ecografia delle anse intestinali. Quindi, valutazione endoscopico-istologica del colon e del piccolo intestino, mediante ileo-colonscopia, con integrazione anche esofagogastroduodenoscopica in presenza di sintomi gastrointestinali "alti"; ulteriore studio di imaging con metodica panoramica (entero-RMN o entero-TC). Tra queste ultime, l'entero-RMN è da preferire, perché utilizza radiazioni non ionizzanti; l'entero-TC sarebbe invece da utilizzare nelle situazioni di emergenza/urgenza.

COLITE ULCEROSA

La diagnosi di CU richiede una attenta valutazione anamnestica, volta ad escludere cause infettive dei sintomi gastrointestinali, associata a valutazione ematochimica che evidenzia incremento degli indici di flogosi (PCR e calprotectina fecale). Successiva valutazione endoscopico-istologica del colon e del piccolo intestino, mediante ileo-colonscopia.

CONSULENZA NUTRIZIONALE

Frequentemente le malattie infiammatorie croniche dell'intestino sono associate alla malnutrizione: vari studi dimostrano che dal 25% all' 80% dei pazienti con MICI in fase attiva presenta una perdita di peso ed ipoalbuminemia.

La malnutrizione risulta in parte correlata all'anoressia generata dall'associazione cibo-sintomi (dolore, diarrea) ma anche al malassorbimento nella MC; inoltre nella fase attiva della malattia si riscontra un aumento del dispendio energetico dell'organismo.

Per la relazione che si verifica quindi tra MICI e stato nutrizionale risulta necessario:

- prevenire e correggere i deficit nutrizionali;
- mantenere lo stato di nutrizione dei pazienti con intestino corto post-chirurgico non compensato (adottare la nutrizione domiciliare).

Il medico dedicato, sia a livello ambulatoriale che in regime di ricovero, deve monitorare lo stato nutrizionale del paziente

Le Linee guida consigliano di controllare lo stato nutrizionale mediante rilevazione del BMI (Body Mass Index – Indice di massa corporea) - peso del paziente espresso in Kg/altezza in m².

- BMI > 30 Kg/m²: obesità
- BMI 25 - 30 Kg/m²: sovrappeso
- BMI 18,5 - 25 Kg/m²: normale
- BMI < 18,5 Kg/m²: malnutrizione

La consulenza nutrizionale potrà indicare se vi siano le condizioni per la prescrizione di integratori alimentari o terapia con teduglutide per la presenza di sindrome dell'intestino corto.

LE MICI POSSONO ESSERE ASSOCIATE A MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI CHE RICHIEDONO L'INTERVENTO DI ALTRI SPECIALISTI.

CONSULENZA OCULISTICA

Nei casi di iperemia e/o dolore oculare e/o calo dell'acuità visiva è consigliabile inviare il paziente dallo specialista oculista.

Le manifestazioni più frequenti sono:

- l'episclerite, un'inflammatione del tessuto che si trova tra la congiuntiva e la sclera e che si manifesta con un arrossamento localizzato che interessa generalmente un occhio e che genera dolore, bruciore, irritazione;
- la sclerite, un'inflammatione più rara ma più grave che interessa la sclera che assume una sfumatura rosacea (nell'episclerite resta bianca);
- l'uveite, che nelle MICI interessa solo l'iride ed il corpo ciliare (iridociclite) e si manifesta con arrossamento, dolore e calo dell'acuità visiva.

CONSULENZA REUMATOLOGICA

Le manifestazioni extra-intestinali di interesse reumatologico riguardano 17 – 39 % dei casi di MICI e in loro presenza è opportuno che sia coinvolto lo specialista reumatologo.

E' infatti, indispensabile una valutazione reumatologica qualora si presentino le circostanze sotto indicate:

1. In presenza di lombalgia infiammatoria:

- se il soggetto ha un'età < 40 anni (non in corso di MICI);
- se la sintomatologia dolorosa ha una durata superiore alle 6-8 settimane (non in corso di MICI);
- se il paziente lamenta dolore/rigidità mattutina;
- se il dolore recede con i FANS;
- se il dolore migliora col movimento;

2. In presenza di sintomatologia imputabile a sacroileite:

- dolore alla natica esteso posteriormente fino al cavo popliteo (sciatica mozza);
- dolore monolaterale, bilaterale o basculante;
- dolore ad esordio insidioso;
- dolore prevalentemente notturno/mattutino;
- dolore frequentemente accompagnato da lombalgia infiammatoria.

3. Quando vi sia una sintomatologia imputabile ad un'artrite periferica (articolazioni degli arti) rappresentata da:

- segni obiettivi di un processo infiammatorio articolare (tumor, rubor, calor, functio lesa)
- dolore (specie) notturno e al risveglio;
- rigidità articolare mattutina di durata superiore ai 30'.

4. Quando vi sia una sintomatologia correlabile ad entesite (processo infiammatorio delle entesi, le inserzioni ossee del tendine): in particolare tallonite e calcaneite.

5. Quando vi siano i segni radiologici correlabili a sacroileite e/o a spondilite.

Nei pazienti con MICI, poi, è frequente è l'osteoporosi condizionata dalla malattia intestinale e, a volte, dalla terapia corticosteroidica.

CONSULENZA DERMATOLOGICA

Le manifestazioni dermatologiche più frequenti in corso di MICI (dall' 1% al 16%) sono rappresentate dall'eritema nodoso e dal pioderma gangrenoso. L'eritema nodoso consiste nella comparsa improvvisa di uno o più noduli infiammatori dolorosi, di dimensioni variabili e localizzati generalmente sulla superficie anteriore delle gambe, soggetti a variazioni cromatiche.

Il pioderma gangrenoso interessa prevalentemente gli arti inferiori ed esordisce con una nodosità profonda infiammatoria o come elemento vescico – pustoloso circondato da un forte eritema. L'evoluzione è altamente ulcerativa, con lesioni dolorose.

Esistono anche altre manifestazioni dermatologiche che possono accompagnare le MICI (ad esempio psoriasi, eritema polimorfo o altre manifestazioni granulomatose).

CONSULENZA PSICOLOGICA

I fattori psico-sociali sono parte integrante delle modalità con le quali le persone vivono l'esperienza della malattia e interpretano i sintomi: queste modalità sono delle variabili importantissime nel percorso terapeutico del paziente, tanto da incidere profondamente sullo stato e sul decorso della malattia.

Lo stress rappresenta sicuramente un fattore che pur non essendo determinante nel causare la malattia, può tanto incidere sullo stato del paziente fino a causare un peggioramento del quadro clinico.

L'infanzia e l'adolescenza rappresentano un momento della vita dell'individuo di crescita e cambiamenti fisici, sociali, emotivi, intellettuali. Il passaggio all'età adulta è un momento delicato in cui l'adolescente cerca la propria identità, migliora i propri rapporti sociali e le abilità cognitive e si forma la personalità e l'autostima. Il bambino con MICI sperimenta una serie di fattori stressanti quali le modifiche dell'aspetto fisico, la compromissione delle prestazioni fisiche, le assenze scolastiche, l'insorgenza improvvisa di dolore addominale o diarrea.

I pazienti con MICI possono sviluppare disturbi psichici quali ansia e depressione che compromettono ulteriormente la qualità di vita e la capacità di far fronte ai problemi correlati alla malattia.

La consulenza psicologica costituisce una tappa importante del percorso e può avvenire già nelle fasi iniziali della diagnosi e del trattamento su consiglio dei medici o su richiesta dei pazienti e può tradursi in una terapia vera e propria laddove il paziente debba essere indirizzato verso l'assunzione farmacologica che prevede l'utilizzo di antidepressivi o se si tratta di personalità a rischio.

IL TRATTAMENTO

L'obiettivo terapeutico nelle MICI è quello di indurre la remissione nel breve termine e mantenerla a lungo termine. Il trattamento precoce ed un monitoraggio ad intervalli regolari possono prevenire le complicanze a lungo termine. Stratificare il paziente in base ai fattori di rischio prognostici e personalizzare la terapia sono step cruciali per ottimizzare il management terapeutico. Diversi fattori possono influenzare la scelta terapeutica nelle MICI: la localizzazione, l'estensione e la severità della malattia, la presenza di complicanze, le comorbidità esistenti. In aggiunta a ciò, le caratteristiche individuali del paziente (tra cui il tabagismo) ed il rapporto costo/benefit devono essere presi in considerazione. Inoltre, il management terapeutico deve includere l'assetto nutrizionale, e deve affrontare tematiche rilevanti quali la gravidanza, la riproduzione, la sorveglianza per il cancro, le vaccinazioni. In alcuni casi, in pazienti politrattati o nei quali la terapia deve essere modulata in relazione alle resistenze ai farmaci, è auspicabile la consulenza di un farmacologo clinico

MALATTIA DI CROHN

Malattia di Crohn ad attività lieve moderata

Nel caso della MC lieve-moderata le linee guida europee della Società di Crohn e colite ulcerosa (ECCO) sconsigliano l'uso della mesalazina. Viene raccomandato l'uso della budesonide per l'induzione della remissione clinica nella MC limitata all'ileo e al colon ascendente. Inoltre, numerosi studi hanno valutato l'efficacia della terapia antibiotica con metronidazolo e ciprofloxacina nel Crohn luminale, tuttavia non ne è stata dimostrata l'efficacia nell'indurre la remissione clinica e la guarigione mucosale rispetto al placebo. Pertanto, ad oggi rimane limitata la conoscenza rispetto all'approccio terapeutico nella MC lieve-moderata. La decisione viene rimandata al clinico che deve tener conto delle caratteristiche individuali del paziente, dei fattori prognostici e dei rischi/benefici della terapia selezionata.

Malattia di Crohn ad attività moderato-severa

Nel caso di MC moderata-severa è consigliabile l'uso di corticosteroidi sistemici. La monoterapia con tiopurine non è efficace nell'indurre la remissione. Tuttavia, considerando che le tiopurine hanno una lunga latenza d'azione (8-12 settimane) e sono efficaci per mantenere la remissione nei pazienti steroide-dipendenti, vengono spesso utilizzate insieme agli steroidi all'esordio della terapia. Secondo, le più recenti linee guida europee sul management della terapia della MC pediatrica, il metotrexato è preferito alla azatioprina nel mantenimento della remissione, sia come farmaco di prima scelta, che in caso di fallimento e/o intolleranza alla azatioprina.

Nel caso di non risposta alla terapia convenzionale, adeguata per dose e durata, con steroidi sistemici (steroido-resistenza) o di riacutizzazione alla sospensione o alla riduzione del dosaggio (steroido-dipendenza) viene raccomandato l'uso di farmaci biologici di tipo anti-TNF come infliximab ed adalimumab. Una volta raggiunta la remissione clinica mediante l'utilizzo di anti-TNF α , viene raccomandato di continuare lo stesso trattamento in regime di mantenimento.

Nel caso di mancata risposta alla terapia con anti-TNF viene consigliato l'uso dell'anti IL12-23 ustekinumab o dell'anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ vedolizumab sia per l'induzione della remissione che successivamente per il mantenimento.

L'uso precoce di immunosoppressori o di farmaci biotecnologici può essere indicato in taluni casi con caratteristiche cliniche di malattia ad andamento aggressivo quali la malattia estesa digiuno-ileale e la localizzazione esofagea-gastroduodenale.

La terapia nutrizionale

La nutrizione enterale anche detta nutrizione enterale esclusiva (EEN: Exclusive Enteral Nutrition) è considerata terapia primaria nelle forme pediatriche. La EEN è basata sulla somministrazione esclusiva di una formula polimerica per un periodo variabile dalle 6 alle 8 settimane. Studi pediatrici hanno dimostrato che la EEN ha la stessa efficacia dei corticosteroidi nell'indurre la remissione nei pazienti con MC in fase attiva con il vantaggio di ridurre gli effetti collaterali correlati all'uso dei corticosteroidi. Nell'adulto, a causa della scarsa compliance, la nutrizione enterale viene utilizzata come terapia di supporto nei pazienti con malassorbimento. Sono ancora in fase di studio, con risultati promettenti, diete formulate in modo simile ai costituenti delle sacche della EEN (ad esempio la CD-treat, senza glutine e lattosio).

Trattamento della malattia perianale

Nel caso di MC complicata da malattia perianale complessa viene raccomandato, dopo bonifica chirurgica della sepsi perianale, l'uso di anti-TNF per l'induzione ed il mantenimento della remissione. Non vi sono evidenze sufficienti riguardo l'aggiunta di terapia immunosoppressiva alla terapia con adalimumab/infliximab.

Le cellule staminali, recentemente autorizzate in commercio, rappresentano l'ultima frontiera per la malattia perianale riservata in particolare per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con MC luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole abbiano mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Tali cellule staminali mesenchimali multipotenti sono estratte

dal tessuto adiposo di giovani donatori e successivamente modificate in modo da secernere citochine anti-infiammatorie e così svolgere un'attività immunoregolatoria.

Profilassi della recidiva postchirurgica

La chirurgia non è risolutiva nella MC, pertanto occorre instaurare una terapia profilattica dopo chirurgia resettiva dell'intestino tenue. La mesalazina a dosaggio > 2 gr e gli antibiotici imidazolici (metronidazolo) sono efficaci nel ridurre la recidiva, ma l'uso clinico degli antibiotici è limitato dalla comparsa di effetti collaterali nel trattamento a lungo termine. Le tiopurine e i farmaci anti-TNFa sono indicati nei pazienti ad alto rischio di recidiva. Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia sia dell'ustekinumab che del vedolizumab in caso di fallimento alla terapia con anti-TNFa.

In età pediatrica, le tiopurine possono essere utilizzate per prevenire recidiva postoperatoria quando un bambino presenta un rischio moderato di ricorrenza di malattia. Tuttavia, se le tiopurine sono state inefficaci prima dell'intervento, il loro uso postoperatorio richiede un'attenta analisi del rapporto rischio-beneficio. Mentre, viene raccomandato il trattamento con anti-TNFa quando un bambino con MC manifesta un alto rischio postoperatorio di recidiva o una malattia estesa. Nel caso, invece, un bambino dovesse presentare una recidiva dopo resezione intestinale nonostante un trattamento ottimale con tiopurina, la terapia deve essere intensificata fino all'utilizzo di un farmaco anti-TNFa.

Tabella 1. **Terapia farmacologica in relazione al decorso e comportamento della malattia**

- **Per steroido-dipendenza:** anti-TNF alfa o immunosoppressori (tiopurine o metotrexate).
- **Per steroido-refrattarietà:** anti-TNF alfa.
- **Per refrattarietà o controindicazioni ad antiTNF alfa:** vedolizumab/ustekinumab
- **Profilassi della recidiva post-chirurgica:** mesalazina, tiopurine o anti-TNFalfa/ vedolizumab/ustekinumab in relazione al rischio di recidiva. Antibiotici imidazolici, ma solo per i primi tre mesi dopo l'intervento
- **Per recidiva postchirurgica precoce:** azatioprina/6-mercaptopurina/farmaci biotecnologici

	IMMUNOSOPPRESSORI (AZATIOPRINA; METOTREXATE)	ANTI- TNFalfa	VEDOLIZUMAB	USTEKINUMAB
Steroido-dipendenza	+	+		
Steroido-refrattarietà		+		
Controindicazioni ad anti-TNFa			+	+
Profilassi recidiva post-chirurgica	+	+	+	+
Recidiva post-chirurgica	+	+	+	+

LA TERAPIA CHIRURGICA

Nella storia del paziente affetto da malattia di Crohn l'intervento chirurgico è un evento pressoché inevitabile e la sua probabilità aumenta con il trascorrere degli anni: tra il 20 e il 40% nel corso del primo anno, dal 30 al 70% nei dieci anni e dal 70 al 90% nei quindici anni dopo la diagnosi. Studi recenti suggeriscono che l'avvento dei nuovi farmaci biologici abbia dilazionato (ma non ridotto) il ricorso agli interventi.

La chirurgia non cura la MC ed è gravata da una incidenza non trascurabile di recidive a distanza di tempo. Sebbene considerata per molto tempo come ultima chance dopo l'insuccesso della terapia medica, o per l'insorgenza di displasia e cancro, la chirurgia offre comunque un periodo di remissione clinica lungo; alcuni studi di popolazione hanno evidenziato che il paziente-tipo con MC spende mediamente il 40% della sua vita in remissione post-chirurgica.

La MC può diventare chirurgica in urgenza (poco meno di un quarto dei casi) o in elezione. L'atteggiamento chirurgico generale deve essere improntato ad un risparmio di intestino (bowel-sparing), quindi le resezioni dovrebbero essere limitate al tratto stenotico o complicato evitando resezioni estese anche ai segmenti interessati da malattia microscopica e qualora indicato prediligendo stricturoplastiche: è ben noto infatti che esse non aumentano il rischio di recidiva.

Ad ogni modo è importante tener presente che in casi selezionati ovvero in presenza di fattori prognostici negativi come gravità alla diagnosi, abitudine al fumo, malattia colica e rettale, presenza di ulcere profonde è importante instaurare precocemente un trattamento farmacologico per prevenire la recidiva post-chirurgica. Se il paziente non è ad alto rischio di recidiva la scelta del tipo di trattamento viene valutata sulla scorta dei segni endoscopici di recidiva riscontrati in corso di colonscopia da effettuare entro 1 anno dall'intervento.

INDICAZIONI CHIRURGICHE

a. MALATTIA DI CROHN A LOCALIZZAZIONE ILEALE/ILEOCOLICA

La MC a localizzazione ileo-cecale non estesa, stenotica, soprattutto in un paziente giovane, può rappresentare indicazione di prima scelta ad intervento chirurgico.

Studi a lungo termine (oltre quindici anni di follow-up) hanno dimostrato che questi pazienti, una volta resecati, hanno il 50% delle probabilità di non richiedere un ulteriore intervento chirurgico e riescono a raggiungere un'ottima qualità di vita. Negli ultimi anni l'avvento delle tecniche mini invasive, che permettono una più rapida ripresa ed anche un ottimo effetto cosmetico hanno reso la scelta dell'intervento chirurgico maggiormente condivisibile dal paziente.

b. MALATTIA DI CROHN A LOCALIZZAZIONE ILEALE/ILEOCOLICA COMPLICATA

Per MC di tipo stenotica si intende, in base alla classificazione di Montreal 2005, la presenza di un restringimento luminale, rilevato radiologicamente, endoscopicamente o nel corso di una procedura chirurgica, associato ad una dilatazione pre-stenotica. Il restringimento può presentarsi come singolo multiplo e manifestarsi con una sintomatologia occlusiva acuta o cronica. Generalmente a livello del piccolo intestino, in particolar modo, la sintomatologia acuta insorge in conseguenza della ingestione di alimenti ad alto residuo come fibre.

Dal punto di vista terapeutico oltre alla resezione della stenosi, che può compromettere la lunghezza effettiva dell'intestino tenue, una valida e sicura opzione chirurgica è la stricturoplastica, efficace anche in caso di recidiva. Per le stenosi estese non oltre i 10 cm si può utilizzare una tecnica convenzionale (stricturoplastica secondo Mikulicz) mentre nel caso di stenosi ileali lunghe si possono impiegare tecniche di anastomosi meccanica latero-laterale (plastica sec. Finney, plastica sec. Michelassi).

Per malattia di tipo penetrante si deve intendere quella forma complicata da fistole entero-enteriche, entero-cutanee, intraddominali con formazione di pseudo-masse infiammatorie e/o raccolte ascessuali. Le fistole rappresentano circa il 75% delle complicanze locali della MC. Il trattamento chirurgico in questi casi è rappresentato da resezione e anastomosi in un tempo, a meno che il paziente non sia denutrito e settico per cui in tali casi una stomia anche di protezione è assolutamente raccomandata. In caso di fistola ileo-sigmoidea

la semplice sutura della breccia colica non sempre è consigliata. In tali casi è preferibile spesso una resezione limitata del sigma con anastomosi colo-rettale.

Le perforazioni libere sono una complicanza più rara ma richiedono un intervento resettivo d'urgenza, senza anastomosi diretta nei casi di grave contaminazione del campo operatorio.

Le fistole sono spesso associate ad ascessi. In caso di diagnosi preoperatoria di ascesso se questo è aggredibile, la malattia dovrebbe essere preferibilmente trattata con terapia antibiotica e drenaggio percutaneo eco o TC guidato, posticipando la resezione intestinale una volta superata la fase settica.

Recentemente è stata proposta una nuova tecnica chirurgica di anastomosi antimesenterica latero-laterale chiamata Kono che prevede che una porzione di intestino malato venga sezionato alle due estremità con una suturatrice lineare. Il mesentere interposto viene sezionato vicino all'intestino per evitare l'ischemia. Entrambi i monconi sono suturati insieme per creare una colonna di supporto per mantenere diametro e dimensione dell'anastomosi e si eseguono due enterotomie longitudinali. Le enterotomie longitudinali sono confezionate sul versante antimesenterico dei due segmenti dell'intestino in maniera trasversa.

Tale tecnica ha mostrato risultati promettenti in quanto è stata riscontrata una riduzione significativa nel tasso di recidiva post-operatoria endoscopica, e anche una riduzione notevole dello score di severità della recidiva endoscopica con un profilo di sicurezza elevato.

c. MALATTIA DI CROHN A LOCALIZZAZIONE COLICA

La MC può avere localizzazione esclusivamente colica ed in questi casi anche se associata ad una ileite, ha un andamento a sé stante. La sintomatologia è spesso indistinguibile da quella di una CU e talvolta è difficilmente riconoscibile anche ad un esame istologico del pezzo operatorio. La scelta del tipo di intervento chirurgico nella colite di Crohn è influenzata dalla presenza della malattia perianale. In caso di malattia perianale ed in caso di coinvolgimento del retto l'intervento di scelta è l'ileo-ano-anastomosi con pouch ileale. Il problema è rappresentato dal fatto che una ileo-anostomia per colite di Crohn ha più del 50% del rischio di fallimento vs meno del 10% per una colite ulcerosa. In passato, infatti la colite di Crohn era una controindicazione alla proctocolectomia restaurativa, tuttavia oggi in casi selezionati la pouch è una opzione possibile. In caso invece di risparmio del retto, l'intervento di scelta è la colectomia subtotala con ileo-retto-anastomosi e molto più raramente in caso di localizzazione singola o doppia, la resezione segmentaria. In caso di colite con malattia rettale e perianale, l'intervento è la proctocolectomia totale con ileostomia definitiva. Più recentemente, un approccio possibile è rappresentato dalla colectomia con ileostomia e risparmio del retto; successivamente con terapia biologica e bonifica della malattia perianale si può valutare se eseguire una ileo-retto-anastomosi. I risultati ad oggi sono molto incoraggianti.

d. MALATTIA DI CROHN A LOCALIZZAZIONE PERIANALE

Alla MC possono associarsi manifestazioni di malattia in sede perianale che costituiscono un quadro a parte, equivocabile in assenza di diagnosi e potenzialmente capace di assumere un andamento evolutivo altamente invalidante. L'avvento dei farmaci biologici una volta risolta la sepsi ed effettuato l'intervento di bonifica ha modificato grandemente la prognosi ed il recupero funzionale di questi pazienti

Molte sono le manifestazioni della malattia perianale e di diversa gravità – ad esempio, le papille perianali ipertrofiche (“anal skin tags”), lesioni ipertrofiche dure e dolenti dell'anoderma. Raramente vanno sottoposte ad escissione chirurgica per l'elevatissimo rischio di mancata guarigione della ferita e/o di successiva stenosi anale. Le ragadi anali possono essere trattate con le terapie standard (trinitrina, calcioantagonisti, tossina botulinica) e non vanno mai trattate chirurgicamente. Le stenosi, se non associate a fistola attiva, vanno trattate in maniera conservativa con dilatazione under anestesia e poi con autodilatazioni con dilatatori di Hegar; se non esiste grave malattia rettale non costituiscono un grave problema.

Le fistole possono avere orifizi multipli, la loro origine nel retto può essere ben al di sopra della linea dentata, tendono a complicarsi facilmente con fenomeni settici che possono imporre un trattamento chirurgico. Gli ascessi devono essere drenati chirurgicamente. Le fistulotomie sono praticabili quando il coinvolgimento dell'apparato muscolo-sfinteriale è minimo, cioè fistole extra o intersfinteriche semplici.

Più frequentemente le fistole perianali sono fistole complesse a tragitti multipli. Fistole più estese e complesse possono essere chiuse con un lembo mucoso di avanzamento endorettale e l'escissione a cono della fistola e drenaggio con setone. Un ruolo importante hanno tecniche che usano scaffold biologici (come l'anal fistula plug) o l'uso di colle e biogluie. Tali tecniche possono avere successo quando la mucosa rettale è indenne. In presenza di proctite il trattamento più sicuro rimane quello del drenaggio della fistola con setone; spesso è necessaria una loop-ileostomy e in caso di malattia del colon di una ileostomia conseguente a colectomia totale addominale. Questa procedura viene fatta per tentare, con l'impiego successivo di farmaci biologici, il recupero del retto da utilizzare per una ileoettoanastomosi; in una percentuale che va dal 20 al 50% è però necessaria nonostante tutto una proctectomia con stomia definitiva.

MALATTIA DI CROHN E CANCRO

Il rischio di cancro nella MC risulta più modesto rispetto alla CU, ma il quadro complessivo è più complicato per la diversa e più estesa distribuzione della malattia che comporta la possibile insorgenza di neoplasia non solo nel colon e nel retto, ma anche in sedi diverse lungo tutto il tubo digerente, in particolare, a livello del piccolo intestino e delle fistole perianali.

Il cancro che complica la MC ha la caratteristica di poter insorgere in qualunque momento del decorso della malattia, all'esordio come dopo molti anni, a differenza delle localizzazioni nel grosso intestino in corso di CU nelle quali il rischio di insorgenza va progressivamente crescendo con il trascorrere del tempo e comunque in media si manifesta con un anticipo di 20 anni rispetto al cancro sporadico nella popolazione generale.

Le caratteristiche della malattia, coinvolgendo tratti estesi non del tutto esplorabili con l'endoscopia tradizionale, rendono difficile la diagnosi di cancro. Tale difficoltà è in parte spiegabile in quanto i segni clinici tendono a ricalcare quelli già tipici della MC e la pur raffinata diagnostica per immagini attuale non è in grado di evidenziare se non in forme molto avanzate il sospetto di trasformazione maligna delle localizzazioni nell'intestino tenue. Quando anche ciò sia possibile, il rapporto costo/beneficio di una sorveglianza per un possibile cancro del tenue è fortemente sbilanciato e non praticabile.

Più rare, ma in aumento, sono le segnalazioni di cancro insorto sulle localizzazioni perianali del Crohn: adenocarcinomi mucinosi e carcinomi squamocellulari che insorgono dall'epitelio degenerato sviluppatosi nei tramiti fistolosi cronici, che richiedono un atteggiamento chirurgico molto aggressivo e comunque penalizzato da una prognosi scoraggiante.

Non esistono in definitiva ragioni per raccomandare qualche forma di screening per il cancro in corso di MC, fatta eccezione per la colonscopia per la sorveglianza di possibili localizzazioni coliche (che comunque si manifestano con un rischio 20 volte inferiore a quello del cancro che insorge in corso di CU). In pratica clinica vengono utilizzati i medesimi criteri per lo screening della CU.

LA COLITE ULCEROSA

LA TERAPIA FARMACOLOGICA IN COLITE ULCEROSA

Le strategie terapeutiche nella CU devono tener conto della estensione (proctite, colite sinistra, pancolite) e gravità della malattia. L'età alla diagnosi e la durata di malattia sono altri fattori importanti da considerare. Occorre inoltre distinguere la malattia ad attività severa tale da richiedere l'ospedalizzazione da forme lievi-moderate che possono essere gestite in regime ambulatoriale. Sebbene siano passati circa 60 anni dalla sua introduzione, lo score di Truelove e Witts rimane l'indice migliore per valutare la CU severa. Esso considera la presenza di diarrea con sangue con ≥ 6 /evacuazioni al giorno, tachicardia [$> 90 \text{ min}^{-1}$], o temperatura corporea $> 37.8^\circ\text{C}$, o anemia [emoglobina $< 10.5 \text{ g/dl}$], o una VES elevata [$> 30 \text{ mm/h}$]. Successivamente sono stati introdotti altri indici di severità; tuttavia essi vengono raramente usati in pratica clinica. Tra di essi, i criteri di Oxford prevedono che pazienti con un numero di evacuazioni > 8 e un livello di PCR $> 45 \text{ mg/l}$ al

terzo giorno di ospedalizzazione abbiano una probabilità dell'85% di andare incontro a colectomia durante la stessa ospedalizzazione.

Nei pazienti pediatrici l'attività di malattia è valutata per mezzo del Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). Allegato 3

Proctite lieve-moderata

Nei pazienti con proctite lieve-moderata è indicata la terapia topica con supposte di mesalazina 1 g; la mesalazina in schiuma o in clisteri rappresenta una valida alternativa. La terapia topica con mesalazina è più efficace della terapia topica con steroidi. Si può combinare con efficacia la terapia topica con mesalazina o steroidi con la mesalazina orale. Le proctiti refrattarie possono richiedere l'utilizzo di steroidi sistemici, immunosoppressori o biologici.

Colite sinistra o estesa ad attività lieve –moderata

Nel caso di CU sinistra o estesa lieve-moderata è indicato il trattamento con clisteri di mesalazina > 1 g e mesalazina orale > 2.4 g/die. L'assunzione di mesalazina in un'unica somministrazione è di pari efficacia rispetto alla ripartizione del dosaggio. Nei pazienti che non rispondono alla mesalazina è indicato il trattamento con corticosteroidi. Il beclometasonedipropionato ha efficacia e sicurezza eguale al prednisone. La budesonide MMX 9 mg/die è indicata in caso di pazienti con malattia lieve-moderata che hanno controindicazioni alla terapia con mesalazina.

Colite ulcerosa ad attività moderato-grave

Nei pazienti steroide-dipendenti o steroide-refrattari è indicata la terapia con immunosoppressori, con farmaci anti-TNFa (infliximab, golimumab, adalimumab), anti integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab).

Recentemente sono stati approvati anche il tofacitinib, appartenente alla classe degli inibitori di JAK chinasi e l'ustekinumab, inibitore dell'IL-12 e IL-23 per l'induzione e il mantenimento della remissione nei pazienti affetti da trattamento della CU moderata-severa non responsiva a trattamento convenzionale

Nel caso di CU grave è consigliabile la terapia con corticosteroidi per os (prednisolone) o in casi selezionati la terapia corticosteroidica ev. La risposta alla terapia steroidea deve essere valutata entro il terzo giorno. Nei pazienti non responsivi le opzioni terapeutiche comprendono infliximab, ciclosporina o, qualora indicato previa discussione in equipe multidisciplinare, l'intervento di colectomia.

Recentemente è stato introdotto un nuovo farmaco orale appartenente alla classe degli inibitori di JAK, tofacitinib, indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da CU attiva da moderata a grave che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

Infine, di recente, l'ustekinumab è stato approvato anche per il trattamento della CU moderata-severa non responsiva agli altri trattamenti standard o in caso di controindicazioni ad essi.

Terapia di mantenimento

Per quanto riguarda la terapia di mantenimento la mesalazina per os è considerata la terapia di prima linea da utilizzare a lungo termine. E' stato inoltre dimostrato che è in grado di ridurre il rischio di cancro del colon. Sebbene la sulfasalazina sia egualmente efficace, la mesalazina orale è preferibile in quanto maggiormente tollerata. La mesalazina topica è indicata nelle proctiti o nelle coliti sinistre. Una terapia combinata topica e orale può essere utilizzata come terapia di mantenimento in seconda linea. Il dosaggio efficace di mesalazina per mantenere la remissione è di 2 g/die. Nel caso di terapia topica viene suggerito il dosaggio di 3 g/settimana. Nel bambino il dosaggio della mesalazina è di 50-70 mg/Kg

Le tiopurine sono raccomandate nei pazienti con attività lieve-moderata che sono intolleranti alla mesalazina o che riferiscono riacutizzazioni frequenti in corso di terapia o, nei pazienti steroide dipendenti. Nei pazienti che hanno risposto alla terapia con anti-TNFa è indicato continuare tale terapia per il mantenimento così come nei pazienti che hanno risposto alla terapia con vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib è indicato continuare la terapia.

Non vi sono evidenze riguardo la durata della terapia di mantenimento con azatioprina, anti-TNF e vedolizumab sebbene l'uso prolungato è spesso necessario.

Tabella 2: Terapia farmacologica in relazione al decorso e comportamento della malattia

Proctite: mesalazina topica, mesalazina topica ed orale, corticosteroidi, immunosoppressori o biologici in caso di mancata risposta .

Colite sinistra: mesalazina orale e topica, corticosteroidi a bassa biodisponibilità (beclometasonedipropionato, budesonideMMX), corticosteroidi sistemici, in relazione al grado di attività.

Colite estesa: mesalazina orale e topica, corticosteroidi a bassa biodisponibilità (beclometasonedipropionato), corticosteroidi sistemici, immunosoppressori in relazione al grado di attività. La CU grave di qualsiasi estensione, condizione potenzialmente a rischio di mortalità, deve essere ospedalizzata per poter effettuare opportuno regime di trattamento intensivo.

Terapia in relazione al decorso e comportamento della malattia

Recidiva precoce: terapia con immunosoppressori dopo avere indotto la remissione con gli steroidi

“Steroide-dipendenza”: tiopurine e se fallimento o intolleranza, anti-TNF alfa, vedolizumab,ustekinumab, tofacitinib

“Steroide-refrattarietà”: anti-TNF alfa, vedolizumab,ustekinumab, tofacitinib

	IMMUNOSOPPRESSORI (AZATIOPRINA;	ANTI-TNFa	VEDOLIZUMAB	TOFACITINIB	USTEKINUMAB
Steroido-dipendenza	+	+	+	+	+
Steroido-refrattarietà		+	+	+	+
Controindicazioni ad anti-TNFa			+	+	+

LA TERAPIA CHIRURGICA

Anche nel caso della CU l'introduzione di nuove terapie farmacologiche ha comportato un cambiamento nel ricorso alla chirurgia. Tuttavia, le complicanze acute della CU che conducono il paziente al tavolo operatorio (megacolon tossico refrattario alla terapia medica, emorragia non controllabile, perforazione) sono urgenze che pongono una indicazione stringente ed indifferibile ad un intervento resettivo.

L'intervento gold standard è oggi la proctocolectomia restaurativa. Quando non è possibile o sicuro procedere ad un intervento chirurgico in un tempo unico, è possibile ricorrere ad un intervento in due tempi piuttosto che risolvere in urgenza la complicanza, rimandando nel tempo la fase della chirurgia ricostruttiva: tale è il caso, tipicamente, dei pazienti sottoposti precedentemente all'intervento a terapia steroidea o a biologici.

In urgenza e nei casi con terapia ad alto dosaggio e protratta nel tempo, l'intervento è la colectomia totale addominale con ileostomia, lasciando in situ il retto, che viene fissato alla parte inferiore della ferita o affondato sotto il peritoneo (pouch secondo Hartmann).

Successivamente si eseguirà una proctectomia residua con ricostruzione mediante ileoanostomia. La funzione di reservoir fecale del retto viene svolta attraverso la costruzione di una “pouch ileale” cioè dell’ileo terminale ripiegato su sé stesso due o tre volte ed anastomizzato insieme.

Questo intervento presenta il vantaggio di non modificare lo schema corporeo percepito dal paziente e di non alterare il transito per ano nella defecazione; tuttavia, esso non ripristina la normale funzione intestinale. Occorre inoltre ricordare che la pouch ileale è una sacca sostanzialmente priva di efficace peristalsi e che quindi, talvolta possono insorgere problemi nello svuotamento del reservoir. Questa complicanza era relativamente frequente nella tecnica originale che prevedeva la confezione della pouch con una configurazione ad “S” dell’ultima ansa ileale, in cui la lunghezza eccessiva dell’ansa intestinale efferente anastomizzata all’ano determinava una parziale o completa ostruzione del transito (sindrome dell’ansa efferente). Molto più raramente, in caso di confezione a “J” della pouch ileale (che oggi è la tecnica più diffusa), si può manifestare un quadro sintomatologico simile, determinato da una eccessiva lunghezza del moncone rettale in caso di anastomosi condotta a livello del retto basso in luogo del canale anale.

Le complicanze postoperatorie della pouch non sono trascurabili ma nei centri di riferimento le complicanze settiche pelviche che possono portare ad un fallimento della pouch con stomia permanente sono inferiori al 3%. Esiste una chiara evidenza che le strutture con alto volume ottengono migliori risultati dei centri che trattano sporadicamente questi casi: la morbilità dei pazienti sottoposti a colectomia negli ospedali a basso volume di chirurgia colo-rettale è doppia rispetto alla morbilità che si registra negli ospedali ad alto volume. Come già specificato, l’intervento in urgenza è una colectomia totale addominale lasciando il retto in situ: questa procedura è eseguita anche nei casi di colite indeterminata, nei casi cioè dove è difficile la diagnosi tra CU e colite di Crohn preoperatoria. Non sono infrequenti casi di diagnosi post-operatoria di colite indeterminata o di Crohn del colon, che pongono una seria ipotesi sulla riuscita della ricostruzione con reservoir ileale.

COLITE ULCEROSA E CANCRO

La maggior parte degli studi più recenti concorda nel valutare che la probabilità cumulativa di sviluppare un carcinoma colo-rettale nella CU raggiunge circa il 18% dopo trenta anni di malattia, con un rischio che aumenta progressivamente con l’aumentare della durata della malattia. Rispetto al cancro sporadico che può svilupparsi nella popolazione generale, il cancro che insorge nei pazienti affetti da CU è caratterizzato da un comportamento più aggressivo: spesso è di tipo multifocale, estesamente infiltrante, anaplastico e multifocale.

L’identificazione di lesioni cancerose ovvero della displasia è fondamentale per il management della CU. Il riconoscimento della displasia dipende dall’esperienza dell’anatomopatologo, ma spesso anche tra gli esperti non c’è identità di valutazione: le linee guida internazionali prevedono che in caso di evidenza di displasia di ogni grado la diagnosi dovrebbe essere confermata da un secondo anatomopatologo. Una displasia di grado severo insorta su lesione piatta, confermata da un altro anatomopatologo, dovrebbe comportare la proctocolectomia. Una displasia lieve su una lesione non polipoide, piatta, confermata da un secondo anatomopatologo, dovrebbe comportare una sorveglianza più ravvicinata, ma potrebbe anche rappresentare una indicazione alla colectomia. La presenza di displasia su un polipo adenomatoso deve essere trattata come un adenoma sporadico (polipectomia se possibile), ma se il polipo è localizzato in un’area di colite attiva tale lesione dovrebbe essere considerata alla stregua di un polipo displasico e portare alla colectomia.

La flow chart attuale di sorveglianza prevede di iniziare i controlli endoscopici sistematici a 8 anni dall’esordio della malattia, da ripetere ogni 12-24 mesi. Tale sorveglianza dovrebbe essere eseguita annualmente nei pazienti affetti da colangite sclerosante primitiva. Viene classicamente consigliata l’esecuzione di biopsie random sui quattro quadranti ogni 10 cm sulla mucosa apparentemente indenne (anche se il dibattito tra gli specialisti in proposito è acceso) e naturalmente sulla mucosa patologica, su ogni zona vegetante o massa rilevata.

I FARMACI BIOSIMILARI

I farmaci biologici anti-TNF- α risultano sempre più utilizzati nella pratica clinica anche per terapie di mantenimento prolungate. Uno dei principali limiti è rappresentato dal loro costo, per cui se da una parte gli agenti biologici hanno notevoli vantaggi in termini di efficacia, dall'altra vi risultano associati costi molto elevati nel tempo. Pertanto, conseguentemente alla loro scadenza brevettuale, sono stati approvati e commercializzati in vari paesi europei i farmaci biosimilari degli anti-TNF α . Con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale, autorizzato in Europa ad esito di una procedura registrativa, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. I dati della letteratura hanno dimostrato che tali farmaci sono dotati di un eguale profilo di efficacia e sicurezza ed hanno asserito l'interscambiabilità tra biosimilare/originator. Pertanto i farmaci biosimilari sono indicati sia in pazienti naive che in pazienti precedentemente trattati con farmaco originator (switch). I biosimilari sono disponibili in Regione Campania da diversi anni. La Regione Campania, analogamente alla posizione delle altre Regioni italiane, ribadisce che bisogna prediligere l'uso dei biosimilari, fatta salva la libertà del clinico di scegliere la terapia per il paziente.

CODICE DI ESENZIONE E LEA (LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA)

Il codice di esenzione per patologia è 009.555 per la malattia di Crohn e 009.556 per la colite ulcerosa. L'esenzione viene rilasciata dalla ASL dietro presentazione di apposita certificazione redatta dal centro specialistico per la cura delle MICI

Il riconoscimento a livello nazionale è stabilito dal Decreto del Ministero della Salute del 1° febbraio 1991 (art. 3), e l'aggiornamento dal successivo Decreto Ministeriale del 28 maggio 1999 n. 329. Non tutte le regioni adottano gli stessi criteri riguardo alla durata dell'esenzione, e al tipo di prestazioni esenti.

I Livelli Essenziali di Assistenza che definiscono gli esami di laboratorio e strumentali esentati per patologia sono stati stabiliti dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 18/03/2017,

DATI EPIDEMIOLOGICI DELLE MICI IN CAMPANIA E INTEGRAZIONI CON IL FASCICOLO SANITARIO

La costruzione del PDTA offre l'opportunità di costruire un modulo informatico nell'ambito della piattaforma SINFONIA che consentirà di tracciare prospetticamente il fenomeno MICI della regione attingendo alle seguenti fonti

- Segnalazione assistito affetto dalla medicina generale
- Segnalazione assistito affetto da un centro MICI regionale
- Dati di consumo farmaci biologici da piattaforma SANIARP o altra piattaforma regionale o nazionale
- Codici di esenzione per patologia
- Dati SORESA su ricoveri e prestazioni ambulatoriali con codice 009
- Dati SORESA su esami endoscopici di screening effettuati

Il modulo informatico consentirà anche di raccogliere gran parte degli indicatori di seguito riportati

INDICATORI (VALUTAZIONE ANNUALE)

1. Le MICI sono patologie gestite ambulatorialmente tranne nei casi più gravi che richiedono un'ospedalizzazione

Indicatore: N° di pazienti con MICI ricoverati per recidiva/riacutizzazione di malattia che presentano una corretta indicazione all'ospedalizzazione/ N° totale di pazienti con MICI ricoverati per recidiva/riacutizzazione - (=>95%)

2. Le MICI sono frequentemente associate alla malnutrizione: E', pertanto, indicato uno screening ed il monitoraggio dello stato nutrizionale da parte del gastroenterologo-internista in pazienti con MICI sia a livello ambulatoriale che di ricovero.

Indicatore: N° di paz. con MICI cui è stato eseguito lo screening dello stato nutrizionale (BMI, rilevazione perdita ponderale)/ N° di paz. con MICI, seguiti dal centro (soglia~ 95%), N° di prescrizioni di integratori alimentari tipo brick.

3. La terapia con farmaci biologici richiede un attento monitoraggio delle indicazioni, delle controindicazioni e degli effetti collaterali di tali farmaci

Indicatore: N° di paz con MICI sottoposti a terapia con farmaci biologici con adeguato work-up diagnostico preinserimento/ N° di paz sottoposti a terapia con farmaci biologici (100%)

4. I paz con MICI presentano un aumentato rischio di cancro-colorettale Indicatore: N° di paz con diagnosi di MICI sottoposti a follow-up per cancro colorettale / N° di paz con MICI con interessamento del colon (=>95%)

REQUISITI DEI CENTRI DEDICATI ALLE MICI

Requisiti di un centro dedicato alle MICI di I livello (CENTRO SPOKE)

- Ricoveri ordinari, ambulatorio dedicato alle MICI e Day Hospital
- Locali e personale dedicati alla somministrazione di farmaci biologici
- Endoscopia, radiologia (compresa entero-TC), ecografia (ecografia anse intestinali)
- Anatomia patologica

Requisiti di un centro dedicato di II livello (CENTRO HUB)

Oltre ai requisiti sopra descritti, si ritiene che debbano essere presenti:

- Chirurgia colo-proctologica con expertise certificato circa interventi chirurgici di resezioni intestinali, stricturoplastiche, proctocolectomia con ileo-anostomia su pouch ileale, drenaggio ascessi e trattamento fistole perianali con almeno 50 interventi per MICI
- Endoscopia in grado di eseguire attività diagnostica e terapeutica (dilatazione stenosi)
- Radiologia con tecniche di imaging necessarie (ecografia intestinale, entero TC, entero RM)
- Centro di nutrizione clinica
- Reumatologia
- Dermatologia
- Psicologo
- Infermiere dedicato

- Laboratorio di microbiologia/virologia che sia in grado di eseguire i seguenti tests:
 - 1) Quantiferon-TB
 - 2) ricerca DNA del Citomegalovirus, HBV-DNA, HCV-RNA
 - 3) ricerca tossina del Clostridium Difficile nelle feci

IL PDTA è il primo passo per la creazione della rete delle MICI della Campania. Per la patologia dell'adulto si ritiene che debba essere presente almeno un centro spoke per provincia.

Il centro HUB regionale coordinatore della rete sarà quello dotato di tutti requisiti di sopra riportati per i centri HUB, nonché di un centro di chirurgia per le MICI con almeno 50 interventi/anno, il centro pediatrico per le MICI, l'ambulatorio di transizione pediatrica, e l'ambulatorio per le malattie IMID.

Per la patologia Pediatrica esiste in Campania il centro di riferimento per le MICI della Pediatria della Federico II (BURC n.45 del 13.8.2007). Il passaggio del paziente al gastroenterologo dell'adulto dovrà avvenire, secondo gli accordi previsti dal SSN, entro l'età di 18 anni con un piano strutturato di transizione.

TELECONSULTO E TELEVISITA

I centri della rete potranno generare discussioni multidisciplinari in teleconsulto per i casi complessi utilizzando la piattaforma teleconsulto SINFONIA. Con lo stesso strumento tecnico i centri potranno effettuare televisite con i pazienti, al fine di ridurre gli accessi in ambito ospedaliero e offrire un servizio che abbatta i costi sociali per i pazienti e le loro famiglie. Le impegnative per le televisite seguiranno quanto normato dalla Regione Campania (**Delibera della Giunta Regionale n. 6 del 12/01/2021**)

PIANO IMPLEMENTAZIONE PDTA

Al fine di implementare l'attuazione del PDTA sono previste alcune attività formative e riunioni da svolgere nei primi sei mesi di attività:

- Riunione regionale per la costruzione del tool informatico SINFONIA per la gestione delle MICI
- Corsi formazione dei case manager
- Corsi formazione per MMG e PLS
- Corsi formazione per specialisti territoriali

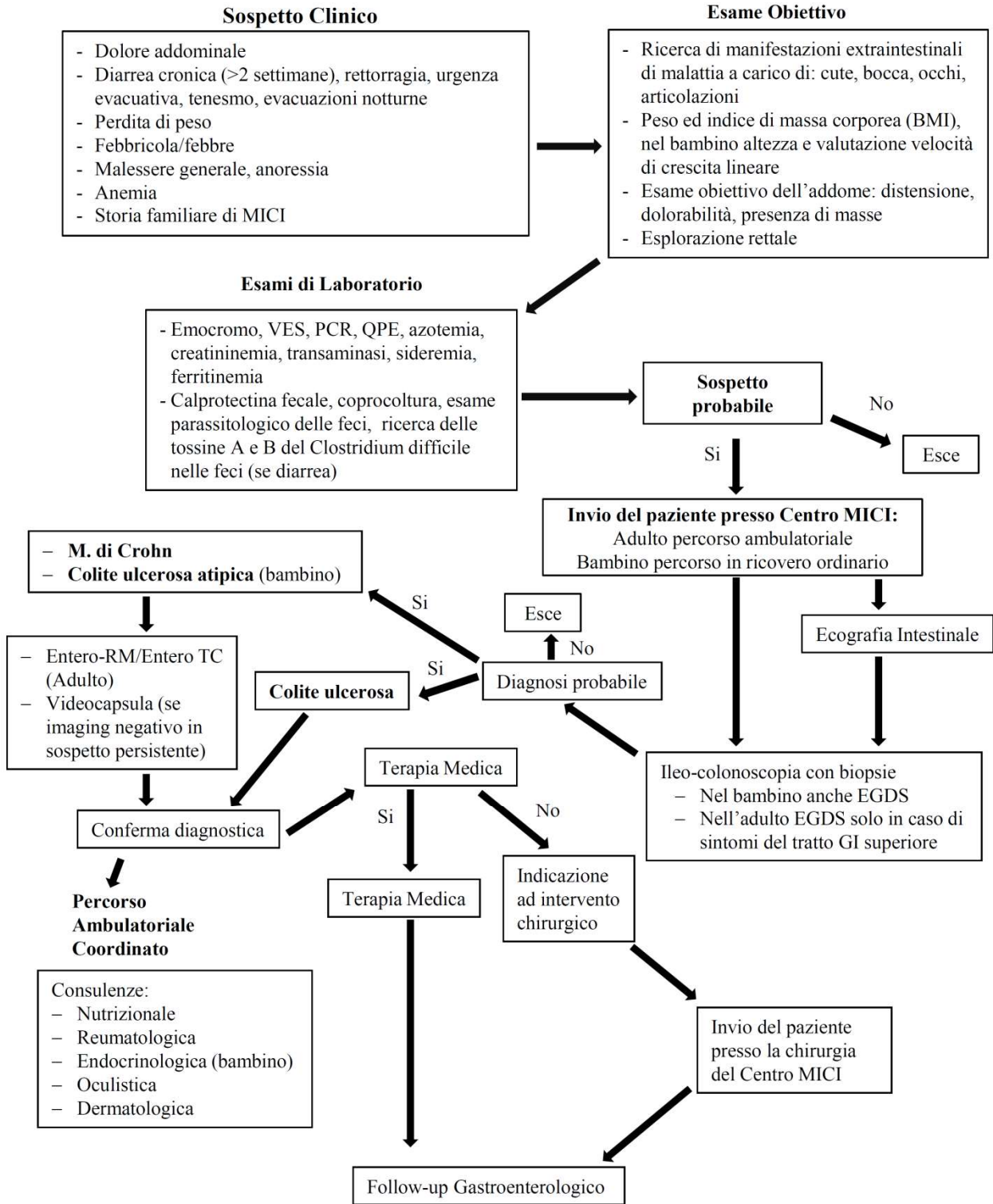
Ad un anno dalla pubblicazione saranno effettuate le seguenti riunioni

- Riunione per la valutazione e l'integrazione degli indicatori
- Riunione per la valutazione dei dati epidemiologici prodotti

La revisione del PDTA sarà effettuata dopo 1 anno e successivamente ogni 2 anni

Allegato 1

Algoritmo diagnostico della Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale



Abbreviazioni: MICI, malattia infiammatoria cronica intestinale; M, malattia; EGDS, esofagogastroduodenoscopia

Allegato 2

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

PUCAI: ITEM	PUNTI	TOTALE
1. Dolore addominale		
Non episodi di dolore addominale	0	
Dolore addominale lieve, che può essere ignorato	5	
Dolore addominale che non può essere ignorato	10	
2. Sanguinamento rettale		
Nessuno	0	
In piccola quantità, meno del 50% delle evacuazioni	10	
In piccola quantità nella maggior parte delle evacuazioni	20	
In quantità abbondante (> 50% del contenuto delle feci), nella maggior parte delle evacuazioni	30	
3. Consistenza delle feci nella maggior parte delle evacuazioni		
Formate	0	
Parzialmente formate	5	
Completamente non formate	10	
5. Numero delle evacuazioni nelle 24 ore		
0 – 2	0	
3 – 5	5	
6 – 8	10	
> 8	15	
5. Evacuazioni notturne (episodi che causano il risveglio)		
No	0	
Si	10	
6. Livello di attività		
Nessuna limitazione delle attività quotidiane	0	
Occasionale limitazione delle attività	5	
Severa restrizione delle attività	10	

Somma del PUCAI (0 – 85) Le domande poste nel questionario sono riferite ai 2 giorni precedenti alla valutazione medica. Se le condizioni cliniche del paziente sono in rapida evoluzione devono essere considerate le ultime 24 ore.

Per limitazione occasionale delle attività quotidiane s'intende la frequentazione scolastica ma con attività ridotta (es. non giocare durante la ricreazione); per limitazione severa dell'attività s'intende invece l'assenza da scuola o attività equivalente.

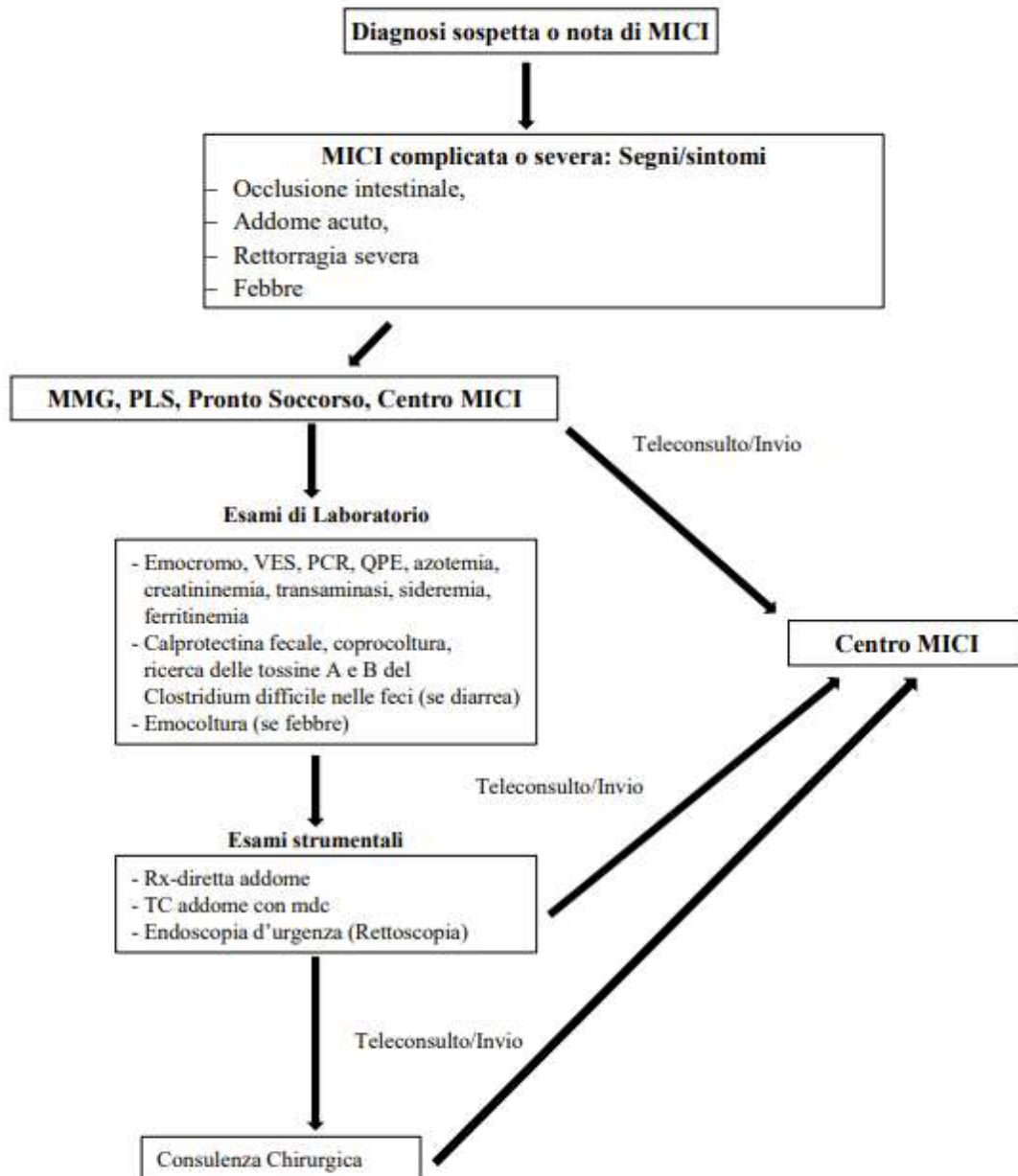
Definizione di attività di malattia, remissione e risposta alla terapia in base al PUCAI:

- Remissione: score totale < 10 punti;
- Attività di malattia moderata: score totale tra 10 e 34 punti;
- Attività moderata: score totale tra 35 e 64 punti;
- Attività di malattia severa: score totale maggiore o uguale a 65 punti;

- Risposta terapeutica (minimo cambiamento clinico significativo del punteggio nel tempo): almeno 20 punti.

Allegato 3

Gestione urgenze malattie infiammatorie croniche intestinali



Abbreviazioni: MICI, malattia infiammatoria cronica intestinale; M: malattia; MMG, medico di medicina generale; PLS, pediatra di libera; MDC, mezzo di contrasto

Elenco strutture sanitarie per assistenza MICI in Campania

Elenco Centri della Campania che hanno in cura pazienti con MICI

Avellino (AV)

A.O.R.N. "San Giuseppe Moscati"

Dipartimento: Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

Indirizzo: Contrada Amoretta - 83100 Avellino

Referente: Dott. Raffaele Melina - Dott. Nicola Giardullo

Tel segreteria: 0825 203147

Tel diretto: 0825 203169 - 0825 203153

Fax: 0825 203377

Cell: 349 3935114

Email: ibdmoscatiavellino@virgilio.it; raffaelemelina@virgilio.it

Napoli (NA)

AORN "A. Cardarelli"

Dipartimento: UOC di Gastroenterologia

Indirizzo: Via A. Cardarelli, 9 - 80131

Referente: Dott. Giovanni Lombardi, Dott. Francesco Manguso, Dott. Raffaele Bennato

Tel. diretto: 081 7474034

Email: manguso@alice.it

Napoli (NA)

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Dipartimento: DAI Patologie medico-chirurgiche dell'apparato digerente; UOC Gastroenterologia ed Epatologia UOS di Terapie avanzate delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: responsabile Prof.ssa Fabiana Castiglione

Indirizzo: Via Pansini, 5 - 80131

Referente: Prof.ssa Fabiana Castiglione, Dott. Antonio Rispo, dr.ssa Anna Testa

Tel. diretto: 081 7463849

Fax: 081 5465649

Email: fabcasti@unina.it

Nocera Inferiore (SA)

Ospedale Umberto I Nocera Inferiore A.S.L. Salerno

Dipartimento: U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

Indirizzo: Via San Francesco, 1

Referente: Dott. Antonio Cuomo

Tel. segreteria: 081 9213478

Tel. diretto: 081 9213479

Fax: 081 9213711

Email: druomo@iol.it

Salerno (SA)

Università di Salerno A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona -

Dipartimento: Medicina specialistica

Indirizzo: Largo Città di Ippocrate - 84131

Referente: Prof.ssa C. Ciacci, Prof. Paola Iovino, Dott.ssa F De Filippo, Dott.ssa S. Camera,

Tel. segreteria: 089 672715

Tel. diretto: 089672635
Fax: 089968827
Email: gastro@unisa.it

Napoli (NA)

Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali dell'Età Evolutiva (BURC
- N. 45 Del 13 agosto 2007)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II"

Dipartimento ad Attività Integrata di Pediatria

Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali dell'Età Evolutiva

Responsabile: Prof.ssa Annamaria Staiano, Personale: Prof Erasmo Miele, Dr Massimo Martinelli

Tel. 0817462679-4565

Email: staiano@unina.it; erasmo.miele@unina.it; massimo.martinelli@unina.it

Altre Strutture complesse di Gastroenterologia, non presenti sul sito IG-IBD, potrebbero essere inserite:

Ariano Irpino (AV)

Ospedale Sant'Ottone Frangipane

via Vittorio Emanuele

83031 Ariano Irpino (AV)

UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia

Responsabile: Dott. Luigi Pasquale

Caserta (CE)

A.O. di Caserta "Sant'Anna e San Sebastiano"

UOC di Gastroenterologia

Via Palasciano

Tel. 0823 232402

Email gastro@ospedale.caserta.it

Ambulatorio MICI, Referente Prof. R. Cuomo, dr.ssa C. Mucherino

Marcianise (CE)

PO Marcianise, ASL CE

UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

Via Orto dell'Abate Marcianise.

Tel. 0823/690684

Responsabile: Dr.ssa Maria Erminia Bottiglieri.

Ambulatorio dedicato alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: Dr.ssa Bottiglieri M.E. Dott.ssa Cesaro Claudia

Oliveto Citra (SA) ASL Salerno –P.O.S. Francesco d'Assisi UO Endoscopia : dott.ssa Stella Tammaro Via Michele Clemente 84020

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Dipartimento: DAI di Chirurgia, Ortopedia, Epato - Gastroenterologia

UOC di Epato-Gastroenterologia

Ambulatorio per le Malattie Infiammatorie dell'Intestino

Polo Centro Storico, Piazza Miraglia 80135 Napoli Edificio 2Est primo piano

Referente: Prof Marco Romano, Drssa Antonietta G Gravina, Drssa Agnese Miranda

Tel. e Fax : 0815665116
Cell: 3356768097
Mail: marco.romano@unicampania.it

ASL NA2 Pozzuoli (NA)
PO Santa Maria delle Grazie
UOC Gastroenterologia
Responsabile: dr R. Lamanda, dr L.Martorelli

Polla (SA)
ASL Salerno
UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Responsabile: dr Riccardo Marmo
Via L. Curto
84035 Polla Sa

Torre del Greco (NA)
Ospedale Maresca
via Montedoro
80059 Torre del Greco
UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia
Responsabile: Maria Antonia Bianco. Ambulatorio MICI: Dott. Costantino Meucci
Napoli

AOU "Luigi Vanvitelli"- Napoli
Dipartimento: Donna, bambino e Chirurgia Generale e Specialistica
UOC di Pediatria
Ambulatorio gastroenterologia pediatria e malattie croniche intestinali
Polo Cappella Cangiani, Via E. Pansini 5, Edificio 3
Referente: Prof. Caterina Strisciuglio
Tel. : 0815665429/64
Cell: 3333511152
Mail: caterina.strisciuglio@unicampania.it

ASL Napoli 1
Ospedale del Mare
UOC Gastroenterologia : responsabile dott. Salvatore Scotto di Santolo.
Dott. ssa Giuliana Vespere, dr. Vittorio D'Onofrio
PSI Napoli Est
UOSD Gastroenterologia
Dr Scotto di Santolo, dott.ssa Iolanda Cuccaro, dr. Fabrizio Morace

BIBLIOGRAFIA

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390(10114):2769-2778.
2. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, Broekaert I, Benninga MA, Dolinsek J, Mas E, Miele E, Orel R, Pienar C, Ribes-Koninckx C, Thomson M, Tzivinikos C, Morrison-Rees S, John A, Williams JG. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J CrohnsColitis*. 2020 Sep 7;14(8):1119-1148
3. Macaluso FS, Mocci G, Orlando A, Scondotto S, Fantaci G, Antonelli A, Leone S, Previtali E, Cabras F, Cottone M. Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in two Italian islands, Sicily and Sardinia: A report based on health information systems. *Dig Liver Dis* 2019;51:1270-1274.
4. Castiglione F, Diaferia M, Morace F, Labianca O, Meucci C, Cuomo A, Panarese A, Romano M, Sorrentini I, D'Onofrio C, Caporaso N, Rispo A. Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the "hygiene hypothesis": a case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *J CrohnsColitis* 2012;6:324-9.
5. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-Biroulet L, Rimola J, Rogler G, van Assche G, Ardizzone S, Ba-Ssalamah A, Bali MA, Bellini D, Biancone L, Castiglione F, Ehehalt R, Grassi R, Kucharzik T, Maccioni F, Maconi G, Magro F, Martfn -Comin J, Morana G, Pendsé D, Sebastian S, Signore A, Tolan D, Tielbeek JA, Weishaupt D, Wiarda B, Laghi A. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7) :556-85
6. 5. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144-164.
7. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, Vavricka SR, Verstockt B, van Rheenen P, Tolan D, Taylor SA, Rimola J, Rieder F, Limdi JK, Laghi A, Krustinš E, Kotze PG, Kopylov U, Katsanos K, Halligan S, Gordon H, González Lama Y, Ellul P, Eliakim R, Castiglione F, Burisch J, Borralho Nunes P, Bettenworth D, Baumgart DC, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019;13:273-284.
8. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines Delphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus

- guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
9. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570-1583.
 10. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro-Sanchez M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos P, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2021 Oct 12;jjab178. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
 11. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro-Sanchez M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos P, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Doherty G, Raine T, Panis Y. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2021 Oct 12;jjab177. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab177.
 12. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14:4-22.
 13. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, Doherty G, El-Hussuna A, Ellul P, Fiorino G, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gisbert JP, Gomollon F, González Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Kucharzik T, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Stassen L, Torres J, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Zmora O. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14:155-168.
 14. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, Sebastian S, Rizzello F, Limdi J, Katsanos K, Schmidt C, Jeuring S, Colombo F, Gionchetti P. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J CrohnsColitis*2017;11:263-273.

15. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, Martorano M, Rea M, Gravina A, Nardone OM, Patturelli M, Pellino G, Miranda A, Caporaso N, Castiglione F. The burden of anaemia in patients with inflammatoryboweldiseases. *DigLiverDis*2016;48:267-70.
16. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K, Buckton S, Duncan J, Hartmann P, Ipenburg N, Moortgat L, Theeuwen R, Verwey M, Younge L, Sturm A, Bager P. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2018;12:760-776.
17. Feakins R, Torres J, Borralho-Nunes P, Burisch J, Cúrdia Gonçalves T, De Ridder L, Driessen A, Lobatón T, Menchén L, Mookhoek A, Noor N, Svrcek M, Villanacci V, Zidar N, Tripathi M. ECCO Topical Review on Clinicopathological Spectrum & Differential Diagnosis of IBD. *J Crohns Colitis*. 2021 Aug 4;jjab141. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab141.
18. Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, Svrcek M, Borralho P, Walsh A, Carneiro F, Rosini F, de Hertogh G, Biedermann L, Pouillon L, Scharl M, Tripathi M, Danese S, Villanacci V, Feakins R. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1503-1511.
19. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, Götz M, Katsanos KH, Kießlich R, Ordás I, Repici A, Rosa B, Sebastian S, Kucharzik T, Eliakim R; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018.
20. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgesner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Vigeat N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:879-913.
21. Ricciuto A, Mack DR, Huynh HQ, Jacobson K, Otley AR, deBruyn J, El-Matary W, Deslandres C, Sherlock ME, Critch JN, Bax K, Jantchou P, Seidman EG, Carman N, Rashid M, Muise A, Wine E, Carroll MW, Lawrence S, Van Limbergen J, Benchimol EI, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Diagnostic Delay Is Associated With Complicated Disease and Growth Impairment in Paediatric Crohn's Disease. *J CrohnsColitis*2021;15:419-431.
22. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, Karolewska-Bochenek K, Bronsky J, Chong S, Fell J, Hojsak I, Hugot JP, Koletzko S, Kumar D, Lazowska-Przeorek I, Lillehei C, Lionetti P, Martin-de-Carpi J, Pakarinen M, Ruemmele FM, Shaoul R, Spray C, Staiano A, Sugarman I, Wilson DC, Winter H, KolhoKL; IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group). Surgical Management of CrohnDisease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2017 May;64(5):818-835
23. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L,

- Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*2018;67:257-291.
24. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*2018;67:292-310.
 25. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolho KL, Levine A, van Limbergen J, Martin de Carpi FJ, Navas-López VM, Oliva S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
 26. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011;17:1314-21.
 27. Atia O, Harel S, Ledderman N, Greenfeld S, Kariv R, Dotan I, Balicer R, Silverman B, Matz E, Levi Z, Waterman M, Fried I, Rowe JM, Turner D. Risk of cancer in pediatric-onset inflammatory bowel diseases: A nation-wide study from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 16;jjab205. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab205.
 28. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferrri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9:945-65.
 29. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54
 30. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Bortoli A, Castiglione F, D'Incà R, Gionchetti P, Kohn A, Poggioli G, Rizzello F, Vecchi M, Cottone M; Italian Society of Gastroenterology; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:1-20.

31. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, Danese S, Orlando A, Lia Scribano M, Vecchi M, Rizzello F; GIVI (Gruppo Italianosu Vedolizumab nelle IBD) Group Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *DigLiverDis*2016;48:360- 70.
32. Viola A, Muscianisi M, Macaluso FS, Ventimiglia M, Cappello M, Privitera AC, Magnano A, Pluchino D, Magri G, Ferracane C, Mocciaro F, Garufi S, Giuffrida E, Costantino G, Fiocco G, Grova M, Guida L, Alibrandi A, Orlando A, Fries W; "Sicilian Network for InflammatoryBowelDisease (SN-IBD)". Ustekinumab in Crohn's disease: Real-world outcomes from the Sicilian network for inflammatory bowel diseases. *JGH Open*. 2021 Feb 2;5(3):364-370. doi: 10.1002/jgh3.12502. eCollection 2021 Mar.
33. Biancone L, Annese V, Ardizzone S, Armuzzi A, Calabrese E, Caprioli F, Castiglione F, Comberlato M, Cottone M, Danese S, Daperno M, D'Inca R, Frieri G, Fries W, Gionchetti P, Kohn A, Latella G, Milla M, Orlando A, Papi C, Petruzzello C, Riegler G, Rizzello F, Saibeni S, Scribano ML, Vecchi M, Vernia P, Meucci G. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis* 2017;49:338-358.
34. Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, BianconeL,Castiglione F, Comberlato M, Cottone M, Danese S, Daperno M, D'Inca R, Fries W, Kohn A, Orlando A, Papi C, Vecchi M, Ardizzone S; Italian Group for the Study of InflammatoryBowelDisease (IG-IBD). Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017;49:604-617.
35. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, de Ridder L, van Limbergen J, Macchi M, Snapper SB, Ruemmele FM, Wilson DC, Travis SPL, Griffiths AM, Turner D, Klein C, Muise AM, Russell RK;Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition..*JPediatrGastroenterolNutr*. 2021 Mar 1;72(3):456-473.)
36. Svolos V, Hansen R, Nichols B, Quince C, Ijaz UZ, Papadopoulou RT, Edwards CA, Watson D, Alghamdi A, Brejnrod A, Ansalone C, Duncan H, Gervais L, Tayler R, Salmond J, Bolognini D, Klopffleisch R, Gaya DR, Milling S, Russell RK, Gerasimidis K. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1354-1367.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.002. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30550821.