



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche

U.O.C. Gastroenterologia

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA

Efficacia e sicurezza di Vedolizumab versus Ustekinumab nel prevenire la recidiva post-operatoria nella Malattia di Crohn

Relatore: Prof. Edoardo Vincenzo Savarino

Correlatore: Dott.ssa Daria Maniero

Laureanda: Laura Ferraro

Matricola: 1177040

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Indice

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	5
MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI	5
1.1 DEFINIZIONE	5
1.2 EPIDEMIOLOGIA	5
1.3 EZIOPATOGENESI	6
1.3.1 Fattori genetici.....	7
1.3.2 Microbiota intestinale.....	8
1.3.3 Fattori ambientali.....	9
1.3.4 Risposta immunitaria.....	10
1.4 CLASSIFICAZIONE	11
1.5 PRESENTAZIONE CLINICA	13
1.5.1 Sintomi e manifestazioni extraintestinali.....	13
1.5.2 Score clinici.....	15
1.6 DIAGNOSI	17
1.6.1 Indagini biochimiche.....	18
1.6.2 Aspetti endoscopici.....	19
1.6.3 Anatomia patologica.....	20
1.6.4 Aspetti radiologici.....	21
1.6.5 Diagnosi differenziale.....	22
1.7 TERAPIA MEDICA CONVENZIONALE	23
1.7.1 Aminosalicilati.....	23
1.7.2 Glucocorticoidi.....	24
1.7.3 Immunosoppressori.....	24
1.7.4 Antibiotici e probiotici.....	25
1.8 FARMACI BIOLOGICI E TERAPIE EMERGENTI	26
1.8.1 Anti-TNF α	26
1.8.2 Vedolizumab.....	28
1.8.3 Ustekinumab.....	29
1.8.4 Small molecules.....	30
1.9 LA CHIRURGIA NELLE MICI	30
1.9.1 Indicazioni al trattamento chirurgico.....	31
1.9.2 Valutazione pre-operatoria.....	32
1.9.3 Opzioni chirurgiche nella Malattia di Crohn.....	33

1.9.4	Opzioni chirurgiche nella Colite Ulcerosa	39
1.9.5	Complicanze post-operatorie	40
1.9.6	Recidiva post-operatoria della Malattia di Crohn	41
1.9.7	Profilassi della recidiva post-operatoria della Malattia di Crohn.....	43
CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO.....		47
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI		47
3.1	Disegno dello studio.....	47
3.2	Dati raccolti	48
3.3	Definizioni di outcome	50
3.4	Analisi statistica.....	51
CAPITOLO 4: RISULTATI.....		51
4.1	Caratteristiche della popolazione generale	51
4.2	Outcomes	57
4.2.1	Recidiva endoscopica	57
4.2.2	Recidiva biochimica	59
4.2.3	Recidiva clinica	62
4.2.4	Recidiva chirurgica e ospedalizzazioni	63
4.3	Persistenza in profilassi	64
4.4	Termine follow-up.....	65
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE.....		67
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI		70
Bibliografia.....		71

RIASSUNTO

Background: La Malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da un'infiammazione transmurale recidivante-remittente del tratto gastrointestinale. La resezione chirurgica dell'intestino coinvolto non è curativa e la recidiva post-operatoria (POR) è comune. La prevenzione delle recidive è pertanto una parte importante della gestione post-chirurgica dei pazienti affetti da tale patologia. Sebbene i farmaci biologici Vedolizumab (VDZ) e Ustekinumab (UST) siano stati autorizzati per la MC alcuni anni fa, dati di efficacia nel setting post-operatorio sono scarsi.

Scopo dello studio: Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di VDZ e UST nel prevenire la recidiva post-operatoria in pazienti con MC, analizzando i dati endoscopici, clinici, biomorali a distanza di 1, 2 e 3 anni dall'intervento. Scopo secondario dello studio è stato quello di confrontare i dati ottenuti per questi pazienti con quelli dei pazienti che hanno ricevuto un farmaco anti-TNF α .

Materiali e metodi: Lo studio retrospettivo monocentrico ha valutato pazienti sottoposti ad intervento per MC che hanno intrapreso un percorso di follow-up presso l'U.O.C. di Gastroenterologia di Padova. Di questi pazienti sono stati valutati la recidiva endoscopica, biochimica, clinica e chirurgica.

Risultati: Per la prevenzione della POR, tra i 94 pazienti totali, 18 (19,1%) sono stati trattati con UST, 13 (13,8%) con VDZ e 40 (42,6%) con anti-TNF. Nel gruppo in trattamento con UST l'età mediana alla diagnosi era di 22 (10,5-62,8) anni e 10/18 (55,6%) pazienti erano di sesso maschile. Nel gruppo ricevente VDZ, l'età mediana alla diagnosi era di 21 (16,5-35,0) anni e 12/13 (92,3%) pazienti erano di sesso maschile. Alla diagnosi, l'età mediana dei pazienti trattati con anti-TNF era di 25 (19,0-35,0) anni e 30/40 (75,0%) pazienti erano di sesso maschile. I pazienti trattati con UST e VDZ al momento dell'intervento avevano avuto una pregressa esposizione agli anti-TNF significativamente maggiore rispetto al gruppo dei pazienti trattati con anti-TNF ($p=0,001$ e $p=0,028$, rispettivamente). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nei tre gruppi sia in termini di tasso

complessivo di POR endoscopica a 12-36 mesi, sia in termini di variazione del quadro endoscopico rispetto al baseline (6-12 mesi). Per quanto riguarda la recidiva biochimica, la calprotectina fecale (CF) è risultata significativamente più elevata a 6-12 mesi dall'intervento nel gruppo VDZ rispetto ai gruppi UST ($p=0,012$) e anti-TNF ($p<0,001$), mentre nessuna differenza è stata riscontrata tra il gruppo UST e quello anti-TNF ($p=0,56$). Considerando la proteina C reattiva (PCR), questa era significativamente più elevata a 6-12 mesi nel gruppo VDZ rispetto al gruppo anti-TNF ($p=0,025$), ma nessuna significatività è stata ottenuta tra UST e VDZ ($p=0,386$). I risultati non hanno inoltre evidenziato nessuna differenza significativa per le POR biochimiche a 12-24 e 24-36 mesi nei tre gruppi. Il tasso di POR clinica è risultato significativamente più elevato nel gruppo anti-TNF rispetto a VDZ a 6-12 mesi ($p=0,017$), anche se non sono state riscontrate differenze per la POR chirurgica nei tre gruppi. La persistenza al trattamento è risultata significativamente maggiore per UST rispetto a VDZ ($p=0,042$) e, seppur in maniera non significativa, maggiore anche per UST rispetto agli anti-TNF ($p=0,405$). Infine, non sono state registrate interruzioni del trattamento farmacologico a causa di eventi avversi né decessi durante il follow-up nei gruppi UST e VDZ. Nel gruppo anti-TNF sono stati registrati eventi avversi e/o intolleranza in 9/40 pazienti (22,5%), in seguito ai quali il trattamento è stato interrotto per ognuno di essi.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che VDZ e UST sono farmaci efficaci per la prevenzione della recidiva post-chirurgica in pazienti con Malattia di Crohn operata; i risultati ottenuti da questo studio necessitano di ulteriori indagini al fine di valutare la reale efficacia e sicurezza di entrambi i farmaci, in seconda o terza linea, nel contesto post-operatorio. I numerosi fattori confondenti sottolineano la necessità di un approccio personalizzato dopo la resezione chirurgica, anche in base alle diverse condizioni e variabili di ogni paziente.

ABSTRACT

Background: Crohn's Disease (CD) is a chronic inflammatory disease characterized by a relapsing and remitting transmural inflammation of the gastrointestinal tract. Surgical resection of the involved bowel is not curative and postoperative recurrence (POR) is common. Therefore, prevention of recurrence is an important part of post-surgical management of patients with this disease. Although Vedolizumab (VDZ) and Ustekinumab (UST) were approved for CD a few years ago, efficacy data in the postoperative setting are scarce.

Aim of the study: The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of VDZ and UST in preventing POR in patients with CD by collecting the endoscopic, clinical, biochemical data at 1, 2, and 3 years after surgery. The secondary purpose of the study was to compare the data obtained for these patients with those of patients who received anti-TNF α .

Materials and Methods: The single-center retrospective study evaluated patients undergoing surgery for CD followed by the Gastroenterology Unit of the University of Padua Hospital. Data about endoscopic, biochemical, clinical, and surgical recurrence were collected.

Results: For the prevention of POR, among a total of 94 patients, 18 (19,1%) were treated with UST, 13 (13,8%) with VDZ and 40 (42,6%) with anti-TNF. In UST treated group, median age at diagnosis was 22 (10,5-62,8) years and 10/18 (55,6%) patients were male. In group receiving VDZ, median age at diagnosis was 21 (16,5-35,0) years and 12/13 (92,3%) patients were male. At diagnosis, median age of patients treated with anti-TNF was 25 (19,0-35,0) years and 30/40 (75,0%) patients were male. UST and VDZ treated patients at the time of surgery had significantly higher anti-TNF prior exposure compared with anti-TNF treated patients ($p=0,001$ and $p=0,028$, respectively). No significant difference was observed in the three groups both in terms of overall rate of endoscopic POR at 12-36 months and in terms of change in endoscopic findings compared with baseline (6-12 months). Regarding biochemical recurrence, fecal calprotectin (FC) was significantly higher at 6-12 months after surgery in the VDZ group than in the UST ($p=0,012$) and anti-

TNF ($p < 0,001$) groups, while no difference was found between UST and anti-TNF groups ($p = 0,56$). Considering C-reactive protein (CRP), this was significantly higher at 6-12 months in the VDZ group than in the anti-TNF group ($p = 0,025$), but no significance was obtained between UST and VDZ ($p = 0,386$). The results also showed no significant difference for biochemical POR at 12-24 and 24-36 months in the three groups. The rate of clinical POR was significantly higher in the anti-TNF group than VDZ at 6-12 months ($p = 0,017$), although no differences were found for surgical POR in the three groups. Treatment persistence was significantly higher for UST than VDZ ($p = 0,042$) and, although not significantly, also higher for UST than anti-TNF ($p = 0,405$). Finally, there were no drug treatment discontinuations due to adverse events or deaths during follow-up in the UST and VDZ groups. In the anti-TNF group, adverse events and/or intolerance were recorded in 9/40 patients (22,5%), following which treatment was discontinued in all cases.

Conclusions: Our data suggest that VDZ and UST are effective drugs for the prevention of POR in CD patients undergoing surgery for severe disease activity; the results obtained from this study need further investigation in order to evaluate the true efficacy and safety of both drugs, in the second or third line, in the post-operative setting. The numerous confounding factors underscore the need for an individualized approach after surgical resection, also based on the different conditions and variables of each patient.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

1.1 DEFINIZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono patologie immuno-mediate che colpiscono l'apparato gastrointestinale e hanno un andamento cronico-ricidivante, con una storia naturale caratterizzata da alternanza di periodi di remissione e riacutizzazione.¹

Esse comprendono la Malattia di Crohn (MC) e la Colite Ulcerosa (CU); nel 10-15% dei casi in cui non sia possibile porre un'iniziale diagnosi differenziale tra le due entità patologiche, si parla di Colite Non Classificata.²

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Negli ultimi decenni si è registrato un aumento globale dell'incidenza delle MICI che, a causa del loro decorso cronico e ai costi del trattamento, hanno un forte impatto socioeconomico.³

Tali patologie sono più comuni nei Paesi occidentali, in particolare nel Nord Europa e nel Nord America, tuttavia, esse stanno progressivamente emergendo anche nel mondo orientale, parallelamente all'industrializzazione e all'adozione di una dieta e di uno stile di vita occidentali. Complessivamente 1,6 milioni di americani sono affetti da MICI, (di cui 785.000 pazienti affetti da MC e 910.000 da CU⁴) mentre, in Europa si stimano circa 2,6 milioni di casi (di cui 1,1 affetti da MC e 1,6 da CU), pari allo 0,3% della popolazione europea.⁵

I tassi di incidenza più elevati si osservano in Scandinavia e nel Regno Unito (6,3 e 11,4 per 100.000 persone-anno rispettivamente per la MC e per la CU), mentre i tassi più bassi si registrano nell'Europa meridionale e orientale, suggerendo la presenza di un gradiente nord-sud/ovest-est nell'incidenza delle MICI.⁶

Sia la CU che la MC hanno una distribuzione simile per sesso e un'età media di insorgenza compresa tra la seconda e la quarta decade di vita. La MC tende a colpire i pazienti più precocemente, ad un'età media compresa tra i 15 e i 25 anni, mentre la CU tende a manifestarsi tra i 25 e i 35 anni.⁴ Inoltre, per la CU è stato

riscontrato un secondo picco d'esordio di entità minore, collocato tra i 60 e i 79 anni d'età.³

Approssimativamente nel 25% dei casi di MICI la diagnosi viene fatta prima dei 18 anni; si parla di MICI ad esordio precoce prima dei 10 anni, e MICI ad esordio molto precoce (very early onset IBD, VEO-IBD) nei bambini al di sotto dei 6 anni. La storia naturale delle MICI pediatriche è caratterizzata da decorso clinico e fenotipo più severi rispetto all'adulto, in particolare per quanto riguarda la CU.⁷ Inoltre, le diagnosi pediatriche spesso sono associate a storia familiare di MICI e ad immunodeficienza primitiva sottostante con resistenza alle terapie convenzionali.⁸

1.3 EZIOPATOGENESI

Sebbene l'eziologia delle MICI rimanga ancora in larga parte sconosciuta, studi recenti hanno dimostrato come la patogenesi delle MICI (figura 1) sia caratterizzata da una complessa interazione tra suscettibilità genetica individuale, microbiota intestinale, fattori ambientali e risposta immunitaria.⁹ È noto inoltre che le MICI possono insorgere in seguito ad alcuni eventi, tra cui l'utilizzo di farmaci immunomodulatori, infezioni, chirurgia dell'intestino, trapianto d'organo solido o di cellule staminali o trapianto di microbiota fecale.¹⁰

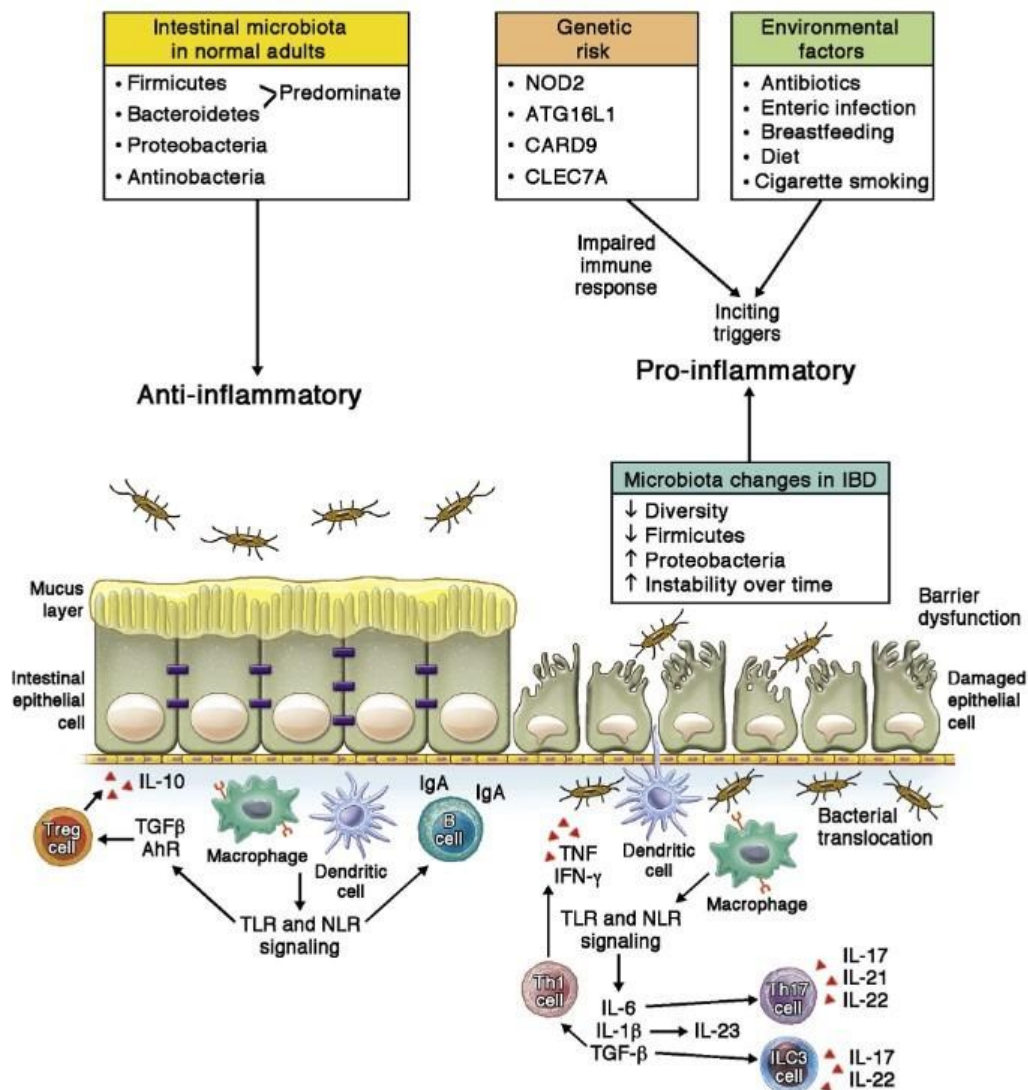


Figura 1. Interazioni nella patogenesi delle MICI. Mutazioni genetiche e fattori ambientali agiscono come fattori scatenanti di un'alterata risposta immunitaria nei confronti del microbiota intestinale, con conseguente stato pro-infiammatorio.¹³

1.3.1 Fattori genetici

Per quanto riguarda la componente genetica, si stima che fino al 12% dei pazienti abbia una storia familiare di MICI; le varianti genetiche finora conosciute, tuttavia, riescono a spiegare solo in parte l'ereditarietà della malattia.¹¹

Gli studi di associazione sull'intero genoma (genome-wide association study, GWAS) e il sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS) hanno identificato oltre 240 loci genici correlati al rischio di sviluppare MICI, di cui circa 30 sono condivisi tra la MC e la CU. L'analisi dei geni e dei loci associati alle MICI ha permesso di identificare come i pathways correlati alle MICI siano coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi intestinale. In particolare, essi

riguardano la funzione di barriera epiteliale, la regolazione immunitaria, la migrazione cellulare, l'autofagia, l'immunità adattativa e le vie metaboliche associate all'omeostasi cellulare.⁹

Il primo gene di suscettibilità individuato per la MC, e mutato in circa un terzo dei pazienti, è il gene NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2). Questo codifica per un recettore citosolico espresso nelle cellule epiteliali intestinali (comprese le cellule di Paneth) e nei linfociti della lamina propria, che attraverso il legame con il muramil dipeptide (MDP), componente del peptidoglicano derivato dalla parete cellulare batterica, è in grado di indurre l'attivazione di NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) e delle MAPK (mitogen-activated protein kinase) aumentando la trascrizione di citochine pro-infiammatorie.¹²

Nei pazienti con MC, NOD2 è associato alla malattia con localizzazione ileale, ad un aumento del rischio di recidiva post-operatoria e ad un fenotipo di malattia fistolizzante e stenosante più aggressivo.¹³

Sono stati inoltre individuati due geni autofagia-correlati, ATG16L1 e IRGM. ATG16L1 è essenziale in tutte le forme di autofagia e la sua mutazione T300A è associata ad aumentato rischio di MC, mentre IRGM appartiene alla famiglia delle GTPasi e i suoi polimorfismi MC-associati portano ad una ridotta espressione della proteina,¹ che comporta la persistenza dei batteri intracellulari.¹⁴

Il coinvolgimento del sistema immunitario è ulteriormente supportato dalla scoperta di una variante protettiva nel gene IL23R, associata ad una ridotta espressione del recettore di IL-23, una citochina pro-infiammatoria coinvolta nell'attivazione delle cellule T effettrici.¹⁴

1.3.2 Microbiota intestinale

È ad oggi noto il ruolo fondamentale del microbiota: un microbioma alterato o una risposta immunitaria aberrante al microbioma sono implicati nello sviluppo dell'infiammazione intestinale.¹³ Rispetto al microbiota degli individui sani, quello dei pazienti con MICI è caratterizzato da una riduzione della biodiversità microbica e da un'alterazione della sua composizione, con una diminuzione dei Firmicutes e un aumento dei Proteobacteria (soprattutto *E. coli*)¹⁵. È noto, inoltre, che la

riduzione di *Faecalibacterium prausnitzii* è associata ad aumentato rischio di recidiva post-operatoria della MC ileale.¹⁶

L'alterazione del microbiota, o disbiosi, può essere indotta da fattori genetici e/o ambientali, in particolare con la riduzione dei batteri che producono SCFA (short chain fatty acids). Questo si traduce in una diminuzione degli acidi grassi a catena corta, tra cui il butirrato, e dei loro effetti benefici, tra cui la modulazione della differenziazione delle cellule T regolatorie e T effettrici, il cui squilibrio genera un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie con danneggiamento della barriera intestinale.¹⁵

A sostegno del ruolo del microbioma nei pazienti con MICI, alcuni studi hanno dimostrato che episodi di gastroenterite infettiva aumentano fino al 40% il rischio di un successivo sviluppo di malattia infiammatoria cronica.^{13,17}

1.3.3 Fattori ambientali

I fattori ambientali svolgono un ruolo significativo nell'eziologia e nel decorso delle MICI. Per alcuni fattori l'evidenza è forte, mentre altri richiedono ulteriori dati a supporto di tale ipotesi.¹⁸

Tra i fattori di rischio ambientali vi sono lo stile di vita e l'igiene, il fumo, i farmaci, gli interventi chirurgici, la dieta e i fattori psicologici.¹⁹ L'esposizione agli antibiotici entro il primo anno di vita si associa a un maggior rischio di MICI,¹⁹ mentre l'allattamento al seno è noto essere un fattore protettivo.²⁰

L'associazione inversa tra CU e fumo è stata descritta per la prima volta nel 1982, e gli studi successivi hanno confermato l'effetto protettivo del fumo sullo sviluppo della CU, con un minor rischio di riacutizzazione per chi ne è già affetto. Contrariamente al suo effetto sulla CU, l'abitudine tabagica correla con un aumentato rischio di MC,¹ nonché a malattia più severa e refrattaria.¹⁹

Anche la dieta occidentale, responsabile del quadro disbiosi intestinale e dell'aumento della permeabilità intestinale, a causa del suo alto contenuto di grassi e zuccheri raffinati, si è rivelata un fattore di rischio per lo sviluppo della MC, con una crescente preoccupazione anche per il ruolo degli additivi alimentari industriali nello sviluppo di malattie immuno-correlate. Al contrario, alcuni acidi grassi (propionato, acetato, butirrato, omega-3 e acido linoleico coniugato), aminoacidi (glutammina, arginina, triptofano e citrullina) e oligoelementi, si sono

rivelati efficaci nel ridurre l'infiammazione e ripristinare la permeabilità della mucosa.²¹

Nei pazienti affetti da MICI risulta frequente la carenza di vitamina D, in particolare per la MC, sia in conseguenza alla malattia, sia a causa del suo coinvolgimento nella modulazione della funzione immunitaria intestinale.¹⁸

Per quanto riguarda la chirurgia, è stato dimostrato come l'appendicectomia sia associata a una riduzione del rischio di CU ma ad un aumentato rischio di MC fino a 5 anni dopo l'intervento.¹⁸

Relativamente ai farmaci, molti studi evidenziano come l'uso frequente di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), in dosi elevate e per un lungo periodo di tempo, aumenti il rischio di CU o MC e aumenti il rischio di riacutizzazione della malattia, se già presente.

È stata inoltre evidenziata una correlazione tra l'assunzione della pillola contraccettiva e lo sviluppo di MICI, con maggior associazione per la MC.²²

Infine, anche alcune vaccinazioni sono state associate ad aumentato rischio di MICI. Il vaccino diretto contro il Bacillus Calmette-Guérin, potente induttore della risposta Th1, sembra essere correlato allo sviluppo di MC, sebbene questa ipotesi sia ancora da confermare. Al contrario, il vaccino combinato contro morbillo, parotite e rosolia ha dimostrato una riduzione del rischio di MICI nei soggetti vaccinati prima dei 18 mesi di età.²³

1.3.4 Risposta immunitaria

Le disfunzioni dell'immunità innata e adattativa sono responsabili di un'aberrante risposta infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da MICI.¹ Si è osservato come la MC risulti associata ad una risposta Th1-guidata, con elevate quantità di IL-2 e IFN- γ ,²⁴ mentre nella mucosa dei pazienti con CU è stata riscontrata un'aumentata produzione di citochine Th2 (IL-5, IL-13) e Th9 (IL-9).²⁵ Nonostante questa distinzione, alla risposta infiammatoria di entrambe le forme di malattia prendono parte le cellule Th17 con i polimorfismi dei geni Th17-correlati (STAT3, IL-23R, JAK2).²⁴

1.4 CLASSIFICAZIONE

La prima classificazione internazionale delle MICI fu proposta a Roma nel 1991 sulla base della distribuzione anatomica, della storia chirurgica della malattia e del comportamento della malattia stessa (infiammatorio, fistolizzante o stenosante). Nel corso del Congresso Mondiale di Gastroenterologia del 1998, tale classificazione venne sostituita da quella di Vienna, che tiene in considerazione l'età di insorgenza (A), la localizzazione della malattia (L) e il comportamento della malattia (B). Nel 2005, in occasione del Congresso Mondiale di Gastroenterologia di Montreal, fu proposta l'attuale classificazione di Montreal, che viene ampiamente utilizzata sia nella ricerca che nella pratica clinica (Tabella I).²⁶

Nel 2009 a Parigi sono state apportate ulteriori modifiche, raggruppate sotto il nome di Classificazione di Parigi.²⁷ Quest'ultima, per la MC, ha introdotto quattro principali novità: un'ulteriore suddivisione dell'età alla diagnosi, la distinzione della malattia al di sopra dell'ileo distale, la possibilità di classificare nello stesso paziente sia la malattia stenosante che quella penetrante e, infine, la segnalazione di alterazioni nell'accrescimento dei pazienti.²⁸

Per quanto riguarda la localizzazione della MC, il coinvolgimento dell'ileo terminale e del colon si riscontra nel 50% dei pazienti, nel 30% dei casi la malattia è confinata al solo intestino tenue, mentre nel 20% dei casi la malattia è isolata al colon. Inoltre, il 25% dei pazienti presenta complicanze perianali e una percentuale minore può presentare disturbi perianali isolati, malattia a livello del tratto gastrointestinale superiore o manifestazioni extraintestinali della malattia.²⁶

Tabella I. Classificazione di Montreal e Parigi per la MC.²⁹

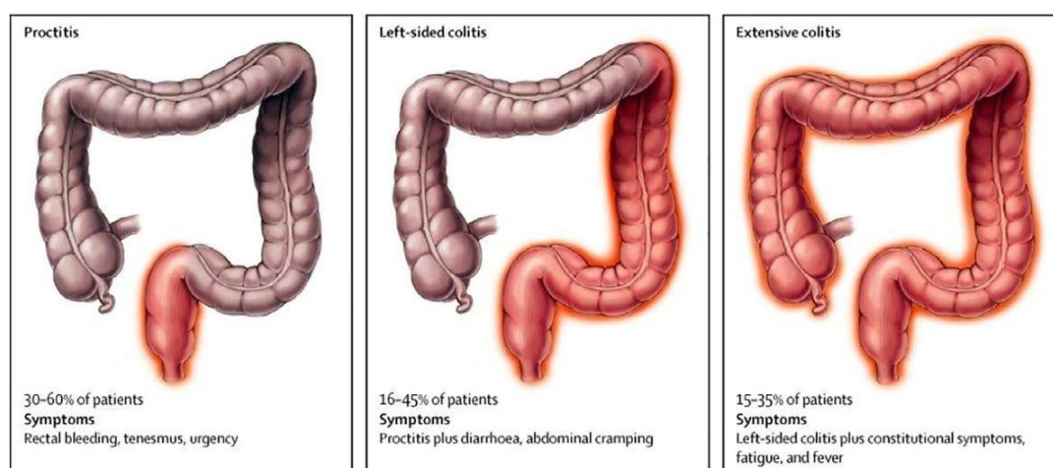
	Montreal		Parigi	
Età alla diagnosi	A1	< 16 anni	A1a	0-10 anni
	A2	17-40 anni	A1b	10-17 anni
	A3	> 40 anni	A2	17-40 anni
A3			> 40 anni	
Localizzazione	L1	Ileale	L1	Ileale
	L2	Colica	L2	Colica
	L3	Ileocolica	L3	Ileocolica
	L4	Malattia alta isolata	L4a	Alta, prossimale al Treitz
L4b			Alta, distale al Treitz ma prossimale all'ileo	
Comportamento	B1	Non stenosante, non penetrante	B1	Non stenosante, non penetrante
			B2	Stenosante
			B3	Penetrante
	p	Perianale**	B2B3	Stenosante e penetrante
p			Perianale**	
Crescita	Nessuna indicazione		G0	Nessuna evidenza
			G1	Ritardo di crescita
*: L4 e L4a/b possono essere aggiunti a L1-L3, quando è interessato anche il tratto GI superiore				
**: la "p" è aggiunta a B1-B3 quando è presente concomitante malattia perianale				

Anche la CU può essere classificata in base all'estensione di malattia secondo la classificazione di Montreal sotto riportata (Tabella II). La malattia può essere limitata al retto (E1, proctite ulcerosa), coinvolgere il colon distale fino alla flessura splenica (E2, UC distale o sinistra) o estendersi prossimalmente alla flessura splenica (E3, malattia estesa o pancolite) (figura 2). Per la CU, la classificazione di Parigi include una sottocategoria aggiuntiva, considerando E3 come malattia estesa distalmente alla flessura epatica e E4 come pancolite, prossimalmente alla flessura epatica.³⁰

Tabella II. Classificazione di Montreal e Parigi per la CU.²⁹

	Montreal		Parigi	
Estensione	E1	Proctite	E1	Proctite
	E2	Colite sinistra (distalmente a flessura splenica)	E2	Colite sinistra (distalmente a flessura splenica)
	E3	Malattia estesa (prossimalmente a flessura splenica)	E3	Malattia estesa (distalmente a flessura epatica)
			E4	Pancolite (prossimalmente a flessura epatica)
Severità	S0	Remissione clinica	S0	Non severo
	S1	Lieve	S1	Severo (PUCAI≥65) *
	S2	Moderata		
	S3	Grave		

*PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

**Figura 2.** Classificazione di Montreal per la CU: A=E1, B=E2, C=E3.³¹

1.5 PRESENTAZIONE CLINICA

1.5.1 Sintomi e manifestazioni extraintestinali

Le MICI sono caratterizzate da una presentazione clinica molto variabile,⁴ che dipende principalmente dall'estensione e dall'attività di malattia, dalle sue manifestazioni extra-intestinali (MEI) e dalle eventuali complicanze.³² Per quanto riguarda la CU, nei casi di proctite, che colpisce il 30-60% dei pazienti, i sintomi includono sanguinamento rettale, tenesmo e urgenza. In presenza di colite sinistra (16-45% dei pazienti), in aggiunta ai sintomi e segni precedentemente descritti,

possono comparire anche diarrea e crampi addominali. La diarrea è spesso notturna e/o postprandiale.⁴ Nei casi più severi di colite estesa (15-35% dei pazienti) possono insorgere anche sintomi quali astenia e febbre.³³ La diarrea ematica è presente nella maggior parte dei pazienti e la gravità del sanguinamento è correlata all'estensione della malattia. In casi di malattia distale, possono comparire sintomi quali presenza di muco o striature di sangue rosso vivo. Quando la malattia si estende in senso prossimale, il sangue è commisto alle feci con diarrea francamente ematica.⁴

I sintomi della MC sono eterogenei, ma includono comunemente dolore addominale, perdita di peso e diarrea cronica.³⁴ Il calo ponderale è conseguente alla diarrea, al malassorbimento e al timore di esacerbare i sintomi con i pasti. Poiché la sede più colpita è in genere l'ileo terminale, il dolore addominale tende a localizzarsi in fossa iliaca destra simulando, nei casi più severi, un'appendicite acuta.⁴ In presenza di fenotipo penetrante, i sintomi dipendono dalla sede della fistola: diarrea in caso di fistola entero-enterica, infezione delle vie urinarie in caso di fistola enterovesicale o entero-ureterale, passaggio di feci dalla vagina in caso di fistola enterovaginale o drenaggio dalla cute in caso di fistola enterocutanea.³⁵ Spesso è presente febbre, mentre una febbre più elevata è indice di un processo infiammatorio più grave, come la formazione di un ascesso o una perforazione.

Fino a un terzo dei pazienti con MC presenta un coinvolgimento perianale, le cui manifestazioni più comuni includono fistole, ragadi, ascessi e marische cutanee.⁴ La maggior parte dei pazienti con ascesso perianale presenta dolore, gonfiore e arrossamento dell'area interessata.³⁶

Oltre ai sintomi gastrointestinali, il 25-40% dei pazienti affetti da MICI può presentare MEI che interessano principalmente le articolazioni, la pelle, il fegato e gli occhi. Le manifestazioni a carico delle articolazioni includono: l'artrite periferica, che colpisce principalmente le grandi articolazioni di braccia e gambe, l'artropatia assiale, con dolore a livello della parte bassa della schiena e di anche e glutei, la spondilite anchilosante, che nel tempo può portare alla fusione dei corpi vertebrali. Tra le manifestazioni cutanee si riscontrano l'eritema nodoso, il pioderma gangrenoso e le ulcere aftoidi.

L'interessamento epatico è caratterizzato dalla presenza di colangite sclerosante primaria (PSC), malattia che determina infiammazione e fibrosi dei dotti biliari; per quanto riguarda il coinvolgimento oculare, le manifestazioni più comuni sono l'episclerite e l'uveite.³³ Le artropatie infiammatorie e la PSC sono le MEI più comuni e importanti nella CU. La PSC viene diagnosticata in circa il 2-10% dei pazienti con CU e può manifestarsi occasionalmente insieme all'epatite autoimmune in un quadro di overlap syndrome.³²

1.5.2 Score clinici

Una valutazione oggettiva della gravità della CU risulta fondamentale per la gestione del paziente, per la scelta del trattamento e per prevedere gli esiti a lungo termine della malattia.³⁷

La classificazione di Truelove e Witts è tuttora considerata il gold standard per identificare rapidamente i pazienti ambulatoriali con CU che necessitano di un ricovero ospedaliero immediato e di un trattamento intensivo.³⁸ Essa permette di distinguere l'attività di malattia in lieve, moderata, severa e fulminante, sulla base di sei parametri: numero di evacuazioni giornaliere, presenza di sangue nelle feci, temperatura, polso, emoglobina e VES.³⁹

Il Mayo score (Tabella III) viene utilizzato più frequentemente nei trial clinici⁴⁰ ed è utilizzato per valutare la gravità della malattia e per monitorare i pazienti durante la terapia farmacologica. Il punteggio tiene in considerazione le caratteristiche cliniche, la valutazione del medico e le caratteristiche endoscopiche.³⁷ Il Mayo Score parziale (PMS) utilizza i tre componenti non-invasivi del Mayo Score completo e mantiene con quest'ultimo una buona correlazione nell'identificare la risposta clinica percepita dai pazienti.⁴¹ Per la CU pediatrica, invece, l'indice di attività di malattia è il PUCAI.³²

Tabella III. Mayo score.³⁹

Frequenza evacuativa	0	Normale
	1	1-2 evacuazioni/die oltre la norma
	2	3-4 evacuazioni/die oltre la norma
	3	≥5 evacuazioni/die oltre la norma
Sanguinamento rettale	0	Assente
	1	Feci striate di sangue in meno della metà delle evacuazioni
	2	Sangue evidente nelle feci in metà delle evacuazioni
	3	Sanguinamento in assenza di feci
Valutazioni endoscopiche*	0	Mucosa normale o esiti di guarigione
	1	Attività lieve (eritema, riduzione del disegno vascolare, moderata friabilità)
	2	Attività moderata (eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità, erosioni)
	3	Attività grave (sanguinamento spontaneo, ulcerazioni)
Giudizio complessivo del medico	0	Normale
	1	Patologia lieve
	2	Patologia moderata
	3	Patologia severa
Un punteggio è compreso tra 0-2 indica che la malattia è in remissione (purché nessun subscore sia >1), tra 3-5 che l'attività di malattia è lieve, tra 6-10 moderata e >10 severa. *Mayo endoscopic subscore		

Per quanto riguarda la MC, l'indice che si utilizza per valutare l'attività di malattia è l'Harvey-Bradshaw Index (HBI), che costituisce un'alternativa più semplice al calcolo del CDAI, (Crohn Disease Activity Index).⁴² Alcuni studi hanno messo in luce come l'HBI (Tabella IV) e il CDAI siano aspecifici e non correlino adeguatamente con l'attività endoscopica.^{43,44} A differenza della MC, il punteggio di Mayo è più affidabile e riflette meglio l'attività di malattia nella CU, grazie soprattutto all'incorporazione del punteggio endoscopico e della valutazione globale del medico.⁴⁵

Tabella IV. HBI index.⁴²

Benessere del paziente (giorno precedente)	0	Buono
	1	Leggermente inferiore alla norma
	2	Scarso
	3	Molto scarso
	4	Pessimo
Dolore addominale (giorno precedente)	0	Assente
	1	Lieve
	2	Moderato
	3	Severo
Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)		Numero compreso tra 1-25
Massa addominale	0	Assente
	1	Dubbia
	2	Definita
	3	Definita e sensibile alla palpazione
Presenza di complicanze	0	No
	1 (1 punto per ogni complicanza)	Artralgia
		Uveite
		Eritema nodoso
		Pioderma gangrenoso
		Fissurazione anale
		Comparsa di nuova fistola
Ascesso		
È considerato in remissione un paziente con un punteggio < 5. Tra 5-7 l'attività di malattia è lieve, tra 8-16 è moderata e se >16 è severa.		

1.6 DIAGNOSI

Il ritardo diagnostico è comune nelle MICI, specialmente nella MC, a causa del fenotipo di malattia variabile e della presenza di sintomi aspecifici o completamente assenti. In Europa, il ritardo diagnostico medio per la MC varia da 5 mesi in Francia, a 8 mesi in Italia e 9 mesi in Svizzera, mentre in altri Paesi europei può superare i 2 anni. L'early Crohn Disease è definito come malattia diagnosticata entro 18 mesi dall'inizio dei sintomi, in assenza di complicanze e senza precedenti trattamenti con tiopurine, metotrexato e/o farmaci biologici.

Una diagnosi precoce, combinata ad approccio terapeutico rapido con un buon controllo della malattia prima dello sviluppo di complicanze, consente di modificare in senso positivo il decorso della malattia, con guarigione della mucosa, riduzione delle ospedalizzazioni e degli interventi chirurgici.⁴⁶

Sebbene la combinazione di dati clinici e di biomorali possa essere suggestiva di MICI, la diagnosi deve essere confermata dai risultati di esami radiologici, endoscopici e istologici.⁴⁷ Nonostante i notevoli progressi nel campo della genetica delle MICI, attualmente non esistono test genetici raccomandati per la diagnosi.³⁴ Numerosi studi suggeriscono come l'insorgenza di malattia in giovane età sia correlata ad esiti sfavorevoli sia nella MC che nella CU.^{48,49} Nella MC, la diagnosi prima dei 40 anni si associa ad un rischio maggiore di malattia disabilitante a 5 anni dalla diagnosi, di interventi chirurgici, ricoveri ospedalieri, steroido-dipendenza e recidiva della malattia. Nella CU, la giovane età alla diagnosi si è visto essere correlata ad una maggior frequenza di riacutizzazioni, colectomia e cancro coloretale.⁵⁰

1.6.1 Indagini biochimiche

La velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES) e la proteina C-reattiva (PCR) sono due marcatori aspecifici di infiammazione sistemica che si possono riscontrare elevati nei pazienti con CU e MC. Mentre la PCR aumenta nella maggioranza dei pazienti con MC attiva, fino al 50% dei pazienti con una riacutizzazione di CU può invece presentare livelli sierologici normali di tale marker infiammatorio.⁵¹

Altre alterazioni biomorali che frequentemente si possono riscontrare sono anemia, conta piastrinica elevata e ipoalbuminemia.⁴⁷ La ricerca sierologica degli auto-anticorpi ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) e pANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies) non risulta particolarmente utile nella routine diagnostica ed è inefficace nel differenziare MC e CU.³⁴

Il dosaggio della calprotectina fecale ad oggi viene utilizzato in pratica clinica per eseguire una diagnosi differenziale tra MICI ed altre condizioni, per monitorare l'attività della malattia e la risposta ai trattamenti e per predire le riacutizzazioni sintomatiche.⁵² La calprotectina fecale (CF) infatti si è rivelata utile nel monitoraggio della risposta alla terapia e nel predire la recidiva dopo resezione

ileocecale nel MC, sebbene possa rimanere scarsamente correlata con l'attività endoscopica della malattia a livello ileale.⁵³

Infine, nei pazienti con sospetto di MICI è raccomandato un esame microbiologico delle feci, sia ai fini di una diagnosi differenziale, sia per rilevare una coesistente infezione da *Clostridium difficile* o altri patogeni.⁵⁴

1.6.2 Aspetti endoscopici

In caso di sospetto di MC, l'ileocolonscopia e le biopsie dell'ileo terminale e di ciascun segmento colico costituiscono le procedure di prima linea per stabilire la diagnosi.³⁴ Oltre che per effettuare la diagnosi, l'ileocolonscopia è fondamentale anche nella valutazione dell'estensione della gravità e del fenotipo della malattia.⁵⁴

Anche nella CU, l'ileocolonscopia rimane il gold standard per la diagnosi, tuttavia non è raccomandata nei casi di colite acuta severa e in particolare nei pazienti che assumono corticosteroidi. I criteri endoscopici per la colite severa includono una mucosa emorragica con ulcerazioni profonde, il distacco della mucosa colica e sono valutabili con la rettosigmoidoscopia flessibile.³⁸

L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) può essere utile per una diagnosi differenziale tra MC e CU, infatti l'interessamento del tratto gastrointestinale superiore, in particolare quello prossimale al Treitz, è stato descritto in fino al 6% dei pazienti con MC. I reperti endoscopici includono eritema, lesioni aftose, ulcerazioni, stenosi e fistole. Sebbene l'EGDS non venga eseguita di routine in assenza di sintomi del tratto superiore, nel sospetto di MC è raccomandato prelevare almeno due biopsie da esofago, stomaco e duodeno.⁵⁴

Alcuni degli score endoscopici validati per la CU sono il Mayo endoscopic subscore (si veda Tabella III, paragrafo 1.6.2) e l'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).⁵⁵ Quest'ultimo tiene conto del pattern vascolare, del sanguinamento e della presenza di erosioni ed ulcere, assegnando per ciascun parametro 3 o 4 livelli di severità.⁴⁰ Nei trial clinici, gli score endoscopici più comunemente utilizzati per la MC sono invece il Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS), più complesso da calcolare, e il Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD, Tabella V), più semplice, riproducibile e affidabile.

Tale score consente una valutazione sistematica delle caratteristiche di ciascun segmento colico.⁵⁶

*Tabella V. SES-CD.*⁵⁷

Dimensione delle ulcere (diametro)	0	Assenti
	1	Aftoidi (0,1-0,5 cm)
	2	Grandi (0,5-2 cm)
	3	Vaste (> 2 cm)
Superficie coinvolta da ulcere	0	Nessuna
	1	< 10% del segmento
	2	10-30% del segmento
	3	> 30% del segmento
Superficie coinvolta da malattia	0	Nessuna
	1	< 50% del segmento
	2	50-75% del segmento
	3	> 75% del segmento
Restringimenti	0	Assenti
	1	Singolo, valicabile
	2	Multipli, valicabili
	3	Stenosi invalicabile
Un punteggio compreso tra 0-2 indica la remissione. Ad un punteggio 3-6 corrisponde un'attività endoscopica lieve, a 7-15 un'attività endoscopica moderata. Se > 15 l'attività endoscopica è grave.		

1.6.3 Anatomia patologica

Aspetto macroscopico

La MC è caratterizzata da lesioni definite "a salto" (skip lesions) e da un'inflammatione transmurale che può interessare l'intero tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano.³⁵ Contrariamente, la CU è caratterizzata da un'inflammatione diffusa e continua che si estende prossimalmente a partire dal retto, e può colpire l'intero colon, rimanendo confinata alla mucosa,⁵⁸ che si presenta con aspetto granulare, friabile e con ulcere superficiali.⁵⁹

Le prime lesioni riscontrabili nella MC sono piccole ulcere aftoidi che, aumentando progressivamente di dimensioni, divengono lineari e serpiginose. L'alternarsi di lesioni ulcerative e di aree di mucosa edematosa conferisce alla mucosa il classico aspetto "ad acciottolato".⁵⁹ Le ulcere nella MC tendono a essere longitudinali e possono essere associate ad orifici fistolosi o stenosi.³⁴

Inoltre, alcuni pattern di infiammazione inusuali della CU comprendono il risparmio del retto, il patch cecale (associazione di colite sinistra con infiammazione che circonda l'orifizio appendicolare) e la backwash ileitis (estensione dell'infiammazione dal cieco all'ileo distale), quest'ultima presente in circa il 20% dei pazienti con pancolite.⁵⁹

Aspetto microscopico

Le caratteristiche istologiche della CU comprendono l'infiammazione attiva (neutrofili nella lamina propria e nelle cripte), l'infiammazione non attiva (infiammazione intramucosa diffusa, plasmocitosi basale, eosinofili) e le alterazioni strutturali con distorsione delle ghiandole e deplezione della componente mucinosa delle cripte.⁶⁰ Un elemento di cronicità è la presenza di metaplasia a cellule di Paneth a livello del colon sinistro.⁶¹

Al contrario, la presenza di metaplasia gastrica, caratterizzata dalla presenza di gruppi di ghiandole pseudo-piloriche nello strato basale della mucosa, è più comune nella MC, soprattutto a livello dell'ileo terminale.⁶¹ Altri reperti associati alla MC sono l'irregolarità focale delle cripte, i granulomi non caseificanti e un'architettura dei villi irregolare.⁵⁹ I segni caratteristici della natura transmurale della MC, che non possono essere osservati nelle biopsie dello strato mucosale, includono la fibrosi della sottomucosa, l'iperplasia neurale, la plessite sottomucosa e mionterica, la linfangectasia e la vasculite granulomatosa.⁶¹

1.6.4 Aspetti radiologici

Le tecniche di imaging trasversale quali enterotc, enterorm ed ecografia delle anse intestinali, forniscono informazioni complementari nella diagnosi di MICI, nella valutazione delle complicanze e nel monitoraggio dell'attività della malattia e della risposta alla terapia farmacologica. Tutti gli esami precedentemente citati sono in grado di valutare l'intero spessore della parete intestinale e i tessuti circostanti, rilevando quindi caratteristiche non visibili con la sola endoscopia.⁶² Sono inoltre in grado di identificare complicanze quali stenosi, fistole e ascessi intra-addominali, che permettono di identificare il comportamento della MC prima di intraprendere un trattamento medico o chirurgico.⁶³

La MRE e la CTE hanno un'accuratezza comparabile nella valutazione della MC, tuttavia l'assenza di radiazioni ionizzanti costituisce un grande vantaggio della MRE rispetto alla CTE, soprattutto nei pazienti più giovani.⁶⁴ Nella MC in fase di attività si riscontrano tipicamente l'iper-enhancement e l'ispessimento parietale intestinale; l'iper-enhancement si riferisce all'aumento dell'intensità di segnale del mezzo di contrasto nei segmenti malati rispetto ai segmenti sani adiacenti, mentre lo spessore parietale patologico di un'ansa intestinale è definito come uno spessore superiore ai 3 mm.⁶³

Per quanto riguarda la presenza di stenosi, uno degli obiettivi principali delle tecniche di imaging consiste nel differenziare la stenosi causata da una componente fibrotica piuttosto che da quella infiammatoria, in quanto per le stenosi con predominante componente fibrotica è raccomandato il trattamento endoscopico o chirurgico.⁶⁵

1.6.5 Diagnosi differenziale

Nessuna caratteristica clinica, endoscopica o istopatologica, se considerata singolarmente, è specifica di MICI, e anche i biomarcatori attualmente disponibili non sono specifici nel distinguere le MICI da altre cause di ileocolite. Per questi motivi, la diagnosi differenziale include un ampio spettro di patologie con caratteristiche simili alle MICI, o in grado di complicare un quadro di MICI già presente.⁶⁶ Particolare attenzione va prestata alle MICI ad esordio molto precoce e agli anziani, in cui la colite ischemica e la colite segmentaria associata a diverticolosi (SCAD) sono relativamente frequenti.⁶⁷ Inoltre, alcune patologie infettive, compresa la tubercolosi intestinale, possono presentarsi con sintomi suggestivi di MC quali diarrea, perdita di peso e dolore addominale. Un'anamnesi accurata deve pertanto tener conto dei sintomi intestinali ed extraintestinali, dei viaggi recenti, delle abitudini sessuali e dello stato immunitario del paziente.⁶⁸ Infine, deve essere inclusa nella diagnosi differenziale l'enterocolite indotta da farmaci, considerati quest'ultimi anche come potenziali fattori scatenanti l'insorgenza di MICI.⁶⁸

1.7 TERAPIA MEDICA CONVENZIONALE

Gli obiettivi del trattamento farmacologico delle IBD sono l'induzione e il mantenimento di una remissione clinica, il miglioramento della qualità della vita, la guarigione della mucosa e la prevenzione delle complicanze della malattia.^{69,70} In genere, nei pazienti con MICI i farmaci meno efficaci, ma potenzialmente meno tossici, vengono utilizzati come trattamento di prima linea.⁷⁰ Si possono identificare due modalità di intervento: il primo viene definito “*step-up*”, e si riferisce all'approccio terapeutico classico, ovvero all'intensificazione progressiva del trattamento con l'aumentare della gravità della malattia. Il secondo è l'approccio “*top-down*”, e si riferisce all'introduzione precoce di terapie più aggressive, compresi farmaci biologici e immunosoppressori, con l'obiettivo di prevenire le complicanze e migliorare la qualità di vita, partendo dal presupposto che questi farmaci possano interferire con la storia naturale di malattia.⁷¹

1.7.1 Aminosalicilati

I farmaci a base di acido 5-aminosalicilico (5-ASA), o mesalazina, sono raccomandati dalle linee guida europee e americane come terapia di prima linea nella CU di grado lieve-moderato, sia per l'induzione che per il mantenimento della remissione.⁷² Diversi studi hanno inoltre dimostrato un effetto protettivo del 5-ASA sul rischio di carcinoma coloretale associato alle MICI.^{73,74} I molteplici meccanismi biologici alla base dell'effetto chemio-protettivo includono la regolazione del ciclo cellulare, la rimozione di specie reattive dell'ossigeno o dell'azoto, l'inibizione delle vie del TNF α , NF- κ B e TGF β , l'interferenza con la segnalazione di Wnt/beta-catenina e l'attività antimicrobica.⁵⁶ Il 5-ASA può avere una somministrazione topica in caso di colite sinistra o proctite, mentre la somministrazione comunemente utilizzata per pazienti con malattia più estesa è quella orale.

Nei pazienti affetti da MC, il 5-ASA sembra essere in grado di mantenere la remissione clinica chirurgicamente indotta, tuttavia si è dimostrato inefficace nell'induzione della remissione di malattia.⁷⁵

1.7.2 Glucocorticoidi

I glucocorticoidi (GC) sono efficaci nell'induzione della remissione nei pazienti con MICI ad attività moderata-grave, ma non per il suo mantenimento.⁷⁶ I GC costituiscono una delle migliori opzioni terapeutiche per il trattamento delle esacerbazioni acute delle MICI, poiché agiscono attraverso la down-regolazione della trascrizione dei geni pro-infiammatori coinvolti nella produzione di citochine, interferendo anche con il pathway di NF-kB.⁷⁷

Nonostante la loro efficacia, sono caratterizzati da diversi effetti collaterali che ne limitano l'impiego a lungo termine, tra cui ipertensione, diabete, osteopenia, osteoporosi, cataratta e glaucoma.⁷⁸ Rispetto a quelli di prima generazione (prednisone, metilprednisolone e idrocortisone), i corticosteroidi di seconda generazione (budesonide e beclometasone dipropionato) sono caratterizzati da un'elevata attività antinfiammatoria. Il loro vantaggio è quello di avere una bassa biodisponibilità sistemica, di conseguenza gli effetti collaterali sistemici sono minimi.⁷⁹

La budesonide a rilascio ileale controllato è efficace anche nella MC con attività lieve-moderata limitata all'ileo e/o al colon destro, mentre i pazienti con attività moderata-severa sono spesso trattati con prednisone ad alti dosaggi fino alla risoluzione dei sintomi.⁵⁴

1.7.3 Immunosoppressori

La 6-mercaptopurina (6-MP) e il suo pro-farmaco azatioprina (AZA) sono analoghi purinici, indicati come alternativa terapeutica nei pazienti che sviluppano steroido-dipendenza e per ridurre le recidive dopo l'intervento chirurgico nei pazienti con MC.⁷⁷ Dati più recenti hanno inoltre dimostrato la loro efficacia nella gestione a lungo termine della MC perianale e fistolizzante.⁸⁰ Il loro dosaggio standard è basato sul peso (AZA 2,5-3,0 mg/kg/die e 6MP 1,0-1,5 mg/kg/die).⁸¹

In letteratura, tuttavia, sono state descritte reazioni avverse dose-indipendenti e di ipersensibilità, tra cui epatite, polmonite, artrite e febbre. La reazione dose-indipendente più grave è la pancreatite, che può verificarsi in circa il 4% dei pazienti trattati.⁸⁰ Vi è anche un aumentato rischio di disordini linfoproliferativi, in particolare di linfomi EBV associati e di linfomi a cellule T epatosplenici. Quest'ultimi sembrano colpire in modo particolare i giovani maschi che ricevono

una terapia concomitante con anti-TNF α ,⁸¹ pertanto è consigliabile ridurre o eliminare la dose di immunosoppressore una volta che la remissione è stata raggiunta.⁸²

Il metotrexato (MTX) è un antagonista dell'acido folico che agisce interrompendo la sintesi del DNA, inibendo IL-1 e sopprimendo la funzione delle cellule T. Il suo impiego per il trattamento delle MICI è meno consolidato rispetto a quello delle tiopurine. Il MTX viene somministrato per via intramuscolare in singola dose da 25 mg/settimana per l'induzione della remissione nei pazienti con MC; dopo il raggiungimento della remissione clinica, la dose settimanale può essere ridotta a 15 mg.⁸³ Non vi sono dati a sostegno della sua efficacia nel trattamento della CU.⁸⁰ La ciclosporina è un inibitore della calcineurina, utilizzato di routine nell'induzione della remissione clinica nella CU grave e steroideo-refrattaria.⁸⁴ In acuto, può risultare utile nel ritardare o evitare la colectomia.⁸⁰ Al contrario, i dati relativi alla sua efficacia nel trattamento della MC sono meno convincenti.⁸⁰

Il Tacrolimus è a sua volta un inibitore della calcineurina, impiegato nel trattamento della MC fistolizzante e nella CU refrattaria. La sua biodisponibilità e il miglior profilo in termini di sicurezza lo rendono una scelta più indicata rispetto alla ciclosporina.⁸⁵

1.7.4 Antibiotici e probiotici

Gli antibiotici e i probiotici sono spesso utilizzati come terapia nelle MICI. Gli antibiotici possono influenzare il decorso della malattia infiammatoria intestinale, diminuendo le concentrazioni di batteri nel lume intestinale e alterando la composizione del microbiota intestinale.⁸⁶

Gli antibiotici vengono impiegati nella gestione delle complicanze infettive e delle fistole nella MC e per ridurre l'intensità dell'infiammazione nella malattia luminale, specialmente quella coinvolgente il colon. D'altra parte, il loro ruolo nel trattamento della CU sembra essere limitato. Quelli più utilizzati sono ciprofloxacina, metronidazolo e rifaximina.⁸⁷

Allo stesso modo, anche i probiotici modificano il microbiota intestinale, attraverso alcuni meccanismi, quali la riduzione del pH luminale, la competizione per le sostanze nutritive, la secrezione e l'induzione della produzione di composti

antimicrobici (batteriocine e defensine), cambiamenti nel metabolismo dell'azoto, la prevenzione dell'adesione batterica e dell'evasione delle cellule epiteliali.⁸⁸

L'utilizzo dei probiotici risulta essere particolarmente efficace nel trattamento della pouchite e, in particolare, il trattamento con il probiotico VSL#3 ha dato buoni risultati sia nella prevenzione primaria della pouchite, sia nel mantenimento della remissione dopo un trattamento antibiotico di successo della pouchite acuta.⁸⁷ Per quanto riguarda la MC, i risultati degli studi clinici sono controversi e non supportano l'utilizzo dei probiotici. In conclusione, la supplementazione di probiotici è un trattamento adiuvante promettente nella CU, ma non nella MC.⁸⁸

1.8 FARMACI BIOLOGICI E TERAPIE EMERGENTI

Negli ultimi vent'anni, la ricerca farmacologica nel campo delle MICI si è concentrata sullo sviluppo di farmaci biologici. Ad oggi si utilizzano in pratica clinica anticorpi monoclonali anti-TNF α , anti-integrina α 4 β 7 (Vedolizumab) ed anti-IL-12/23 (Ustekinumab).⁸⁹

1.8.1 Anti-TNF α

Gli anti-TNF α sono attualmente i farmaci biologici più utilizzati nel trattamento delle MICI grazie alla loro efficacia sia nella MC che nella CU.⁹⁰

Attualmente gli agenti anti-TNF disponibili per il trattamento delle MICI sono Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA), Golimumab (GLM) e Certolizumab pegol (CZP), quest'ultimo approvato negli Stati Uniti ma non in Europa.⁹¹

IFX è un anticorpo monoclonale IgG1 chimerico somministrato per via endovenosa, che si lega al TNF- α e ne inibisce l'attività biologica. La terapia prevede una fase di induzione, che consiste in infusioni di 5 mg/kg somministrate alle settimane 0, 2 e 6, seguita da infusioni di mantenimento ad intervalli di 8 settimane.^{92,93}

ADA è il primo anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano contro il TNF- α , approvato dagli Stati Uniti e dai Paesi europei per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante e delle MICI. Gli studi CLASSIC I e II hanno dimostrato che la somministrazione sottocutanea di ADA, al dosaggio di 40 mg ogni 2 settimane, risulta essere efficace nel

mantenimento della remissione clinica fino a 56 settimane nella MC moderata-severa, naive al trattamento con anti-TNF.⁹⁴

GLM è un altro anticorpo IgG1 totalmente umano diretto contro il TNF- α , attualmente approvato solo per il trattamento della CU in fase di attività moderata-severa, che viene somministrato per via sottocutanea al dosaggio standard di 50 mg ogni 4 settimane.⁹¹

Nonostante la loro efficacia, fino al 30% dei pazienti può non presentare risposta al trattamento iniziale con anti-TNF, definiti come coorte di “primary non-responder”. Per questi pazienti è generalmente indicato il passaggio ad un'altra classe terapeutica (switch out of class).⁹⁰

Per quanto riguarda i pazienti che inizialmente rispondono alla terapia anti-TNF, fino al 50% di questi presenta una perdita di risposta secondaria al trattamento, definiti come coorte “secondary non-responder”. In questi pazienti può risultare utile il dosaggio dei livelli di farmaco presenti in circolo e degli anticorpi anti-farmaco (therapeutic drug monitoring, TDM), al fine di gestire al meglio la terapia farmacologica stessa. Infatti, nei pazienti con livelli di farmaco sub-terapeutici è possibile valutare un'intensificazione del trattamento, che può consistere nell'aumento della dose o nella riduzione dell'intervallo di terapia tra le dosi di farmaco; per i pazienti che presentano anticorpi anti-farmaco, è possibile il passaggio ad un altro agente anti-TNF (switch in class).⁹⁰

La terapia con anti-TNF α risulta essere inoltre associata ad alcuni effetti collaterali, quali un aumento del rischio di infezioni opportunistiche, oltre che di insufficienza cardiaca e di sviluppo di tumori nel tempo. Le reazioni acute all'infusione si possono verificare nel 5-10% dei pazienti, ed in particolare con IFX in quanto anticorpo chimerico.⁹⁵

Le infezioni rappresentano la principale preoccupazione nell'utilizzo degli anti-TNF. La presenza di infezioni batteriche attive o opportunistiche da funghi o virus, costituisce una controindicazione assoluta a causa del rischio di setticemia conclamata.³⁴ Prima di intraprendere una terapia con anti-TNF, è pertanto necessario eseguire alcuni esami di screening, che includono lo screening per la tubercolosi e la sierologia virale per l'epatite B, l'epatite C, il citomegalovirus

(CMV), il virus di Epstein-barr (EBV), il virus della varicella zoster (VZV) e il virus dell'immunodeficienza umana (gli ultimi due solo su indicazione).⁹²

1.8.2 Vedolizumab

L'approvazione nel 2014 di Vedolizumab (VDZ) ha rappresentato un'importante pietra miliare per il trattamento delle MICI, non solo come alternativa agli anti-TNF α , ma anche come primo farmaco mirato selettivamente all'infiammazione intestinale.⁹⁵ Il VDZ è stato approvato nei pazienti con CU o MC da moderata a severa che presentano una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza alla terapia convenzionale con corticosteroidi, immunosoppressori o terapia con anti-TNF.⁹⁶ Viene somministrato per via endovenosa ogni 8 settimane, dopo 3 dosi di induzione di 300 mg a 0, 2 e 6 settimane.⁹⁷

Il VDZ è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come bersaglio l'eterodimero $\alpha 4\beta 7$ dell'integrina espressa dalle cellule T circolanti e inibisce il legame con la molecola di adesione cellulare mucosale addressina-1 [MAdCAM-1], situata specificamente sulle venule ad alto endotelio dell'intestino.⁹⁸

Il VDZ inibisce selettivamente il circolo dei linfociti T CD4+ nell'intestino (gut-homing) determinando un'attività antinfiammatoria "gut-selective" che impedisce l'infiltrazione di leucociti nella sottomucosa gastrointestinale.⁹⁰

Questo meccanismo d'azione selettivo può costituire un vantaggio per la sicurezza a lungo termine e può spiegare il periodo di tempo più lungo, rispetto agli anti-TNF, necessario per indurre la remissione (12-16 settimane). VDZ, pertanto, può non rappresentare la scelta ideale nei pazienti con CD severo e con malattia acuta, in cui è necessaria una risposta rapida al trattamento.

I dati raccolti da diversi studi ^{99,100} dimostrano per VDZ un profilo di sicurezza favorevole, senza aumento del rischio di infezioni gravi o opportunistiche, con un tasso di malignità paragonabile a quello già presente nei pazienti con MICI.¹⁰¹

Recentemente, due studi di fase 3 (VISIBLE 1 e 2) hanno dimostrato che anche la formulazione sottocutanea di VDZ (108 mg sottocute ogni 2 settimane) risulta efficace e sicura come terapia di mantenimento nei pazienti con CU e MC che hanno ottenuto risposta clinica alla terapia di induzione endovenosa.¹⁰²

I potenziali vantaggi per i pazienti nell'utilizzo della terapia sottocutanea rispetto a quella endovenosa sono numerosi, tra cui la comodità di non doversi recare presso i centri di infusione, il risparmio di tempo e delle spese di viaggio e la possibilità di non doversi assentare dal luogo di lavoro.¹⁰³

1.8.3 Ustekinumab

Ustekinumab (UST) è un anticorpo monoclonale IgG1 umano diretto contro la subunità p40 delle interleuchine IL-12/23, approvato per la prima volta nel 2009 per il trattamento di pazienti affetti da psoriasi moderata-severa, e nel 2013 per l'artrite psoriasica. Nel 2016 ha ricevuto approvazione anche per il trattamento della MC, e più recentemente, nel 2019, anche per la CU.¹⁰⁴

L-12 e IL-23 guidano il differenziamento della cellula T CD4+ naive nei sottotipi Th1 e Th17 e sono implicate nella fisiopatogenesi del CD.¹⁰⁵ UST blocca l'attività biologica di IL-12 e IL-23 attraverso la loro subunità comune p40, inibendo i recettori presenti sulle cellule T, sulle cellule natural killer e sulle cellule presentanti l'antigene.⁹⁰ Dopo un'induzione singola per via endovenosa con 6 mg/kg, la somministrazione di 90 mg è per via sottocutanea, ogni 8 o 12 settimane.¹⁰¹ I risultati degli studi UNITI-1 e UNITI-2 indicano che UST è efficace per la MC da moderata a grave, indipendentemente dalla precedente risposta agli agenti anti-TNF o ai trattamenti convenzionali. Tuttavia, è stata evidenziata un'efficacia superiore nei pazienti naive agli agenti anti-TNF rispetto ai pazienti non-responder.¹⁰⁶

Rimane ad oggi un dibattito sulla collocazione di UST all'interno degli algoritmi decisionali del trattamento delle MICI, poiché le linee guida ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) non forniscono raccomandazioni specifiche in merito al suo utilizzo in prima linea.⁹⁶ I pazienti con MC e psoriasi concomitante, con controindicazione relativa agli anti-TNF o che sviluppano grave malattia psoriasiforme indotta dal TNF, dovrebbero essere tenuti in considerazione per il trattamento di prima linea con UST.¹⁰¹

Tuttavia, l'impiego in seconda linea è giustificato dal minor costo degli anti-TNF, grazie soprattutto alla disponibilità di biosimilari, e dall'esperienza clinica maggiore nell'impiego di tale classe di farmaci biologici rispetto ad UST.⁹⁶

1.8.4 Small molecules

La somministrazione dei farmaci biologici sopra descritti può risultare impegnativa per i pazienti che necessitano di una terapia per lunghi periodi di tempo. La necessità di nuovi farmaci a somministrazione orale, economicamente vantaggiosi, con maggiore efficacia e tollerabilità, ha stimolato un crescente interesse per nuove molecole, definite come “small molecule drugs” (SMD) specifiche per il trattamento delle MICI e di altre malattie infiammatorie immuno-mediate, come l'artrite reumatoide, la psoriasi e la sclerosi multipla.⁸⁹

Tofacitinib è un SMD orale che inibisce JAK1 e JAK3, bloccando la via di segnalazione JAK/STAT a valle e modulando la trascrizione del DNA. In studi di fase 3, Tofacitinib ha dimostrato efficacia clinica nella terapia di induzione (OCTAVE-1 e OCTAVE-2) e di mantenimento (OCTAVE sustain) in pazienti con CU moderata-severa con precedente esposizione a terapie convenzionali o agenti anti-TNF.¹⁰⁶

Filgotinib è un inibitore orale selettivo di JAK1, recentemente approvato per il trattamento della CU, la cui efficacia e sicurezza sono state valutate nello studio SELECTION.¹⁰⁷

Ozanimod, un altro SMD approvato per la CU, è un modulatore orale dei sottotipi 1 e 5 del recettore S1P (sfingosina-1-fosfato) che riduce la migrazione dei linfociti verso i siti infiammatori.⁹⁵

1.9 LA CHIRURGIA NELLE MICI

Nonostante i notevoli progressi nella gestione medica, la chirurgia continua a svolgere un ruolo complementare e di supporto nel trattamento delle MICI. Il 20-40% dei pazienti affetti da CU, e fino al 75% dei pazienti affetti da MC, richiedono un trattamento chirurgico nel corso della loro vita. La maggior parte degli interventi è dovuta al fallimento della terapia medica o alle complicanze della malattia, quali colite fulminante, ostruzione intestinale, infezione, fistola o neoplasia.¹⁰⁸ Sebbene il rischio di intervento chirurgico per MC a 5-10 anni possa apparire in calo, il rischio life-time non sembra essere variato in modo marcato nonostante l'introduzione dei farmaci biologici.¹⁰⁹ Differentemente dalla diminuzione dei tassi di colectomia per CU dopo l'avvento delle terapie biologiche,

recenti analisi indicano che i tassi di resezione intestinale per MC non sono diminuiti in modo significativo.¹¹⁰

1.9.1 Indicazioni al trattamento chirurgico

L'intervento chirurgico nella MC è indicato in caso di fallimento di terapia medica, ostruzione intestinale, formazione di fistola o ascesso, o in presenza di una combinazione di tali indicazioni. La maggior parte dei pazienti viene trattata in regime elettivo, mentre i pazienti con perforazione intestinale, peritonite, o sanguinamento eccessivo possono richiedere una chirurgia d'urgenza. Nella maggior parte dei casi, una condizione acuta può essere gestita con la terapia medica, consentendo l'intervento chirurgico in un contesto più elettivo o semi-elettivo.¹¹¹

Attraverso il miglioramento del trattamento farmacologico si possono ottenere tassi più elevati di interventi elettivi,¹¹² d'altra parte, ritardare l'intervento chirurgico attraverso una gestione medica prolungata può aumentare i tassi di complicanze, oltre ad incrementare le difficoltà tecniche d'intervento e i tassi di chirurgia in urgenza. La chirurgia in urgenza è a sua volta associata ad aumento dei tassi di stomia e aumento della mortalità di almeno tre volte rispetto alla chirurgia elettiva.¹¹³ Pertanto, un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento precoce del chirurgo è importante per garantire un appropriato timing chirurgico.¹¹²

In pazienti con CU l'intervento chirurgico d'elezione è proposto in caso di malattia refrattaria alla terapia medica, displasia, neoplasia o, occasionalmente, in presenza di manifestazioni extraintestinali. La chirurgia in urgenza o emergenza può essere necessaria durante il ricovero ospedaliero in presenza colite severa refrattaria ai farmaci, megacolon tossico, perforazione imminente/presente ed emorragia massiva (Tabella III).¹¹⁴

Tabella III: Principali indicazioni chirurgiche della CU.¹¹⁵

ELEZIONE	URGENZA	EMERGENZA
Fallimento della terapia medica	Colite acuta severa (5-7 giorni dopo fallimento di terapia medica intensiva)	Perforazione
Formazione di stenosi	Megacolon tossico	Emorragia massiva
Manifestazioni extraintestinali		Sindrome da disfunzione multiorgano (MODS)
Displasia o cancro		

1.9.2 Valutazione pre-operatoria

La gestione ottimizzata del paziente in base ai fattori di rischio modificabili prima della chirurgia addominale riduce le complicanze peri-operatorie e le complicanze settiche intra-addominali post-operatorie. Poiché la malnutrizione è un fattore di rischio indipendente per uno scarso outcome post-operatorio, la valutazione nutrizionale pre-operatoria dovrebbe essere eseguita per tutti i pazienti con MC che devono sottoporsi ad intervento chirurgico. Secondo la Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo i migliori indicatori di malnutrizione severa sono albumina sierica < 3 g/dL, indice di massa corporea (BMI) < 18,5 kg/m² e perdita di peso > 10%-15% entro 6 mesi. Il supporto nutrizionale di prima scelta, se necessario, dovrebbe essere la nutrizione per via enterale, mentre quella per via parenterale può sostituire la prima in pazienti intolleranti o che presentano gravi controindicazioni, quali fistola intestinale ad alta portata, perforazione o ischemia intestinale.³⁶

Le tecniche di imaging trasversale sono raccomandate nella valutazione pre-operatoria al fine di definire l'estensione della malattia, di valutarne l'attività e di rilevarne complicanze quali stenosi, fistole e ascessi.¹¹⁶

Gli ascessi intra-addominali ben delimitati, se presenti, dovrebbero essere trattati con drenaggio percutaneo eco o TC-guidato prima dell'intervento chirurgico.¹¹⁷ La presenza di un ascesso al momento dell'intervento chirurgico raddoppia infatti il rischio di complicanze anastomotiche post-operatorie.¹⁰⁹

Se necessaria una stomia addominale, il sito ottimale per la posizione della stomia deve essere identificato e marcato prima dell'intervento. Nei casi in cui la TC pre-operatoria suggerisca un'infiammazione significativa in prossimità degli ureteri, può essere utile posizionare uno stent ureterale.¹¹⁷

In accordo con i dati provenienti da studi di coorte, la terapia steroidea pre-operatoria nei pazienti affetti da MICI aumenta il tasso di complicanze settiche intra-addominali,^{118,119} aumentando anche il rischio di recidiva post-operatoria dopo resezione ileocecale per MC.¹²⁰ Una riduzione della dose al di sotto dei 10-20 mg/die è raccomandata dalle linee guida internazionali ed è ampiamente accettata come relativamente sicura dai chirurghi coloretali che si occupano di MICI.¹²¹

L'uso di immunomodulatori come la 6-MP, AZA o il MTX non sembra correlare con un aumento di complicanze infettive peri-operatorie, nonostante il loro effetto immunosoppressivo.¹²²

Ad oggi, l'impatto che la terapia biologica pre-operatoria esercita sul post-operatorio non è ancora stato chiarito. Recentemente lo studio prospettico PUCCHINI non ha rilevato un aumento del rischio di infezione post-operatoria nei pazienti esposti agli agenti anti-TNF nelle 12 settimane precedenti l'intervento.¹²³ Allo stesso modo, le evidenze attuali suggeriscono che il trattamento pre-operatorio con VDZ o UST non aumenta il rischio di complicanze post-operatorie nei pazienti con MC sottoposti a chirurgia addominale, per cui la sospensione di queste terapie prima dell'intervento non è mandatoria.³⁶

In generale, si può affermare che le complicanze post-operatorie siano più attribuibili alla severità delle MICI piuttosto che all'utilizzo dei farmaci biologici.¹¹⁰

1.9.3 Opzioni chirurgiche nella Malattia di Crohn

La gestione chirurgica della MC non deve essere considerata curativa, ma finalizzata ad alleviarne i sintomi, a mantenere la funzionalità intestinale e a preservare la lunghezza intestinale.¹²⁴ I pazienti che subiscono una resezione intestinale e hanno meno di 200 cm di intestino tenue residuo sono a rischio di sindrome dell'intestino corto, mentre i pazienti con meno di 100 cm di intestino tenue richiedono quasi sicuramente una nutrizione parentale.¹²⁵

Malattia di Crohn del piccolo intestino

L'ostruzione intestinale rappresenta la complicanza più frequente della malattia di Crohn che colpisce il piccolo intestino. L'ostruzione acuta è più probabilmente il risultato di un'inflammatione attiva, è spesso parziale e tende a risolversi con la

terapia farmacologica. L'ostruzione cronica è invece il risultato di una lesione fibrostenotica che richiede solitamente un approccio chirurgico.¹¹¹ Per il trattamento della MC stenotica sono riconosciute due procedure chirurgiche comuni: la resezione intestinale e la stricturoplastica.¹²⁶

La resezione ileocolica è l'intervento chirurgico più frequentemente eseguito nella MC, essendo l'ileo terminale la sede più comunemente coinvolta da malattia. Tale procedura può essere eseguita per via laparoscopica, tuttavia, in presenza di fistola, ascesso, massa infiammatoria, malattia estesa o aderenze derivanti da una precedente procedura questo approccio potrebbe non essere sicuro.¹²⁴ In tal caso, può risultare appropriato un approccio ibrido laparoscopico/open, anche se in alcuni pazienti l'intervento a cielo aperto viene preferito sin dall'inizio.¹²⁷

Rispetto alla laparotomia, la laparoscopia richiede un tempo per l'intervento maggiore, ma offre vantaggi significativi in termini di funzionalità polmonare, durata della degenza ospedaliera, durata dell'ileo paralitico post-operatorio, estetica, ostruzione del piccolo intestino post-operatoria e complicanze post-operatorie precoci.¹²⁸

I principali tipi di anastomosi utilizzati nella MC stenotica sono l'anastomosi end-to-end (termino-terminale) e l'anastomosi side-to-side (latero-laterale). Un piccolo numero di studi controllati randomizzati ha dimostrato che l'anastomosi latero-laterale presenta un minor numero di complicanze e un minor rischio di recidiva post-operatoria. L'anastomosi latero-laterale meccanica può prevenire la stenosi precoce, il reflusso colonico, la stasi fecale e l'ischemia secondaria, in quanto garantisce una configurazione ad ampio lume.¹²⁹ Anche l'anastomosi Kono-S e l'escissione mesenterica estesa (EME) sono due tecniche chirurgiche che si sono dimostrate promettenti nel ridurre i tassi di recidiva post-operatoria.¹³⁰

Le stricturoplastiche sono considerate un'alternativa sicura alla resezione e rappresentano una strategia importante per preservare la lunghezza intestinale.¹¹³ Indicazioni e controindicazioni per le stricturoplastiche sono riassunte in Tabella IV.

Tabella IV. Indicazioni e controindicazioni alla stricturoplastica.¹²⁶

INDICAZIONI	CONTROINDICAZIONI
Stenosi fibrotiche con coinvolgimento diffuso dell'intestino tenue	Perforazione dell'intestino tenue, con o senza peritonite
Precedenti resezioni estese (>100 cm) dell'intestino tenue	Malnutrizione preoperatoria (albumina sierica <2,0 g/dL)
Sindrome dell'intestino corto	Fistola o infiammazione flemmonosa nel sito previsto per la stricturoplastica
Stenosi ricorrenti entro 12 mesi da un precedente intervento chirurgico	Emorragia nel sito previsto per la stricturoplastica
Stenosi in siti anastomotici precedenti, in particolare ileorettali o ileocolici	Sospetto di carcinoma
Stenosi senza flemmone o fistola settica	Probabilità di tensione sulla chiusura della stricturoplastica
Stenosi duodenali, in particolare nel segmento retroperitoneale	Sito previsto per la stricturoplastica vicino al segmento da resecare

Le stricturoplastiche vengono classificate in convenzionali e non convenzionali. Le stricturoplastiche convenzionali, tra cui sono comprese quelle di Heineke-Mikulicz e di Finney, rimangono le tecniche più comunemente utilizzate. Nella tecnica di Heineke-Mikulicz, adatta per stenosi poco estese (5-10 cm), viene praticata una singola incisione longitudinale in corrispondenza della stenosi con successiva sutura in senso trasversale. Nella stricturoplastica di Finney (figura 3), generalmente eseguita per stenosi di media lunghezza (10-25 cm), l'intestino stenotico viene piegato ad "U" e viene praticata un'enterotomia sul margine antimesenterico della stenosi (a). Si suturano quindi prima le pareti posteriori (b) poi quelle anteriori (c).¹²⁶ Negli ultimi decenni sono emerse tecniche non convenzionali per facilitare la conservazione della lunghezza intestinale in presenza di stenosi più lunghe e atipiche, come la stricturoplastica latero-laterale isoperistaltica secondo Michelassi e la stricturoplastica ileocolica in allargamento.¹²⁶

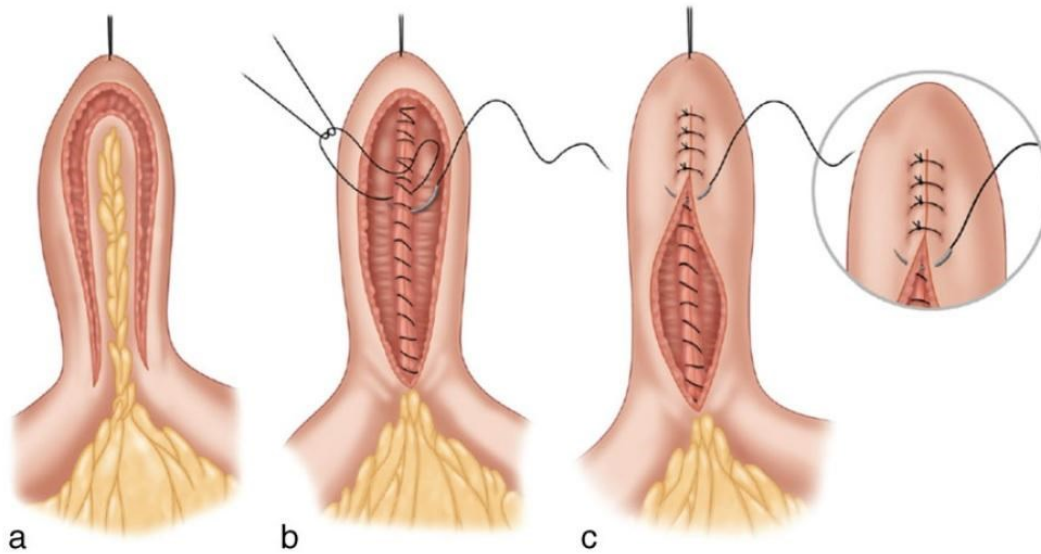


Figura 3. Stricturoplastica secondo Finney per stenosi di media lunghezza (10-25 cm). a) Incisione lungo il margine antimesenterico dell'intestino piegato; b) Linea di sutura posteriore; c) La linea di sutura anteriore è costruita in modo simile a quella posteriore.¹²⁶

Malattia di Crohn localizzata al colon

Le opzioni chirurgiche per la MC a localizzazione colica (figura 4) includono la resezione segmentaria del colon, la colectomia totale con anastomosi ileo-rettale, la proctocolectomia totale (TPC) con ileostomia terminale e, raramente, la proctocolectomia restaurativa (RPC) con ileo pouch-ano anastomosi (IPAA).¹²⁵

In presenza di patologia perianale o rettale è preferibile l'esecuzione della TPC, mentre la RPC si limita a casi selezionati di proctocolite lieve con risparmio dell'ano.¹³¹ Quest'ultimo approccio è ancora poco diffuso e oggetto di dibattito in quanto l'IPAA, nella MC, è associata ad alti tassi di fallimento e a scarsi risultati funzionali, specialmente in presenza di mutazione del gene NOD2.¹¹³

La colectomia segmentaria prevede una morbilità post-operatoria più bassa e un minor impatto sulla qualità della vita, tuttavia il tessuto a rischio viene lasciato in situ con la possibilità di recidiva o di sviluppo di neoplasia.¹³² La stricturoplastica non è raccomandata per la malattia localizzata al colon a causa della potenziale presenza di malignità.¹²⁵

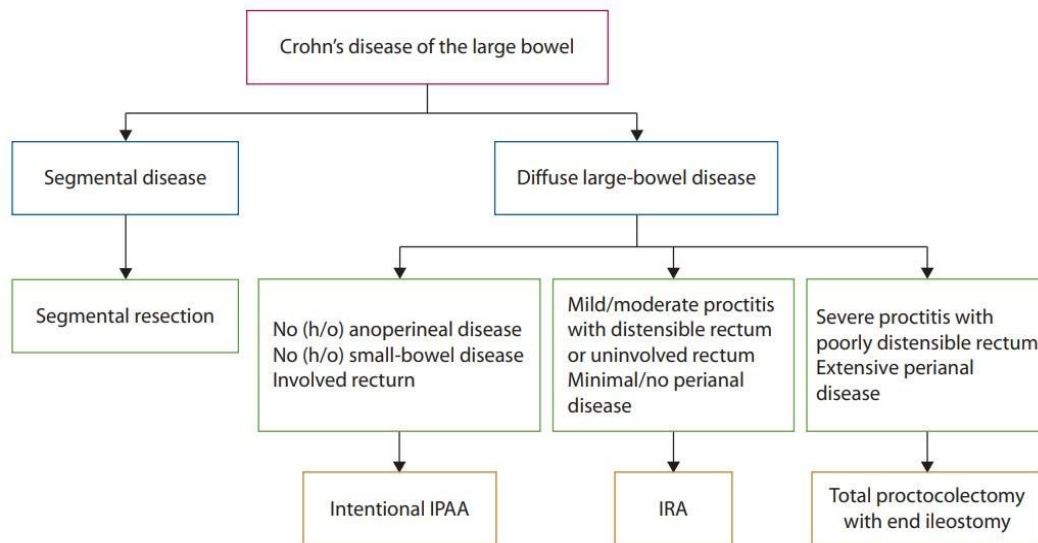


Figura 4. Algoritmo per la gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia per CD del grosso intestino. IRA = ileorectal anastomosis; h/o = history of.¹³³

Malattia di Crohn perianale

La malattia perianale causa una significativa compromissione della qualità di vita dei pazienti affetti da MC, e fino al 20% dei pazienti richiede l'intervento chirurgico perianale,¹¹³ sebbene i tassi di chiusura delle fistole siano migliorati con l'impiego delle terapie biologiche.¹⁰⁸ La scelta dell'approccio chirurgico dipende dall'anatomia e dalla complessità della fistola, dal numero di tratti fistolosi e dalla presenza di ascessi. L'obiettivo della gestione della MC fistolizzante consiste nel controllare la fistola preservando al contempo la funzione sfinterica.¹³⁴

Sebbene la classificazione di Parks delle fistole (superficiale, intersfinterica, transfinterica, soprasfinterica ed extrasfinterica) sia più precisa dal punto di vista anatomico, per motivi di praticità nel contesto clinico è stata proposta una suddivisione in fistole semplici e complesse.¹³⁵ Le prime sono fistole basse, superficiali e con una singola apertura, mentre le seconde sono fistole alte, con multiple aperture, che possono essere associate ad ascesso, stenosi rettale o fistola rettovaginale.¹³⁶ Le fistole perianali associate alla MC tendono ad essere più complesse rispetto a quelle criptoghiandolari sporadiche, con un maggiore danneggiamento dello sfintere anale e dei tessuti perineali circostanti, e si manifestano in concomitanza di malattia intestinale attiva nella maggior parte dei pazienti.¹³⁴

Una fistola semplice asintomatica non necessita di trattamento,⁹⁶ mentre la fistulotomia risulta appropriata per le fistole superficiali o transfinteriche basse sintomatiche non associate a proctite.¹³⁷

L'approccio farmacologico combinato a quello chirurgico si è dimostrato estremamente efficace per il trattamento della MC fistolizzante perianale complessa.¹³⁸ Quest'ultima richiede il drenaggio dell'ascesso e il posizionamento di setoni non taglienti prima dell'avvio della terapia biologica. Il setone mantiene aperto il tramite fistoloso e permette il drenaggio continuo attraverso l'inserimento nel tragitto della lesione di un filo di silicone o di sutura, successivamente unito esternamente presso le sue due estremità.¹³⁹ Spesso è utilizzato per un controllo temporaneo del drenaggio fino a quando le condizioni del paziente non sono adeguate per la chiusura definitiva della fistola.¹⁴⁰

La fistulectomia, che consiste nell'asportazione completa del tragitto fistoloso, e la fistulotomia, che prevede invece una sezione del tragitto fistoloso, sono raramente indicate nelle fistole complesse a causa dell'alto tasso di interventi di proctectomia, dovuti al fallimento della chiusura o all'incontinenza causata dalla resezione di entrambi gli sfinteri anali.¹³⁶

La chirurgia riparativa con lembo di avanzamento mucoso endorettale durante la terapia con IFX può migliorare i tassi di guarigione a lungo termine. Questa procedura permette il risparmio del retto (sphincter-sparing) attraverso la mobilizzazione di un lembo a copertura dell'orifizio interno del tratto fistoloso e può essere eseguita con successo solamente in assenza di proctite attiva.¹³⁸

Le nuove tecniche chirurgiche per il trattamento delle fistole complesse, come la legatura del tratto intersfinterico della fistola (LIFT), mirano a migliorare la guarigione preservando la continenza fecale. Le cellule staminali mesenchimali derivate dal tessuto adiposo (ADSC) si sono dimostrate promettenti in uno studio randomizzato di controllo di fase III, in cui i tassi di guarigione erano del 50% rispetto al 34% del braccio placebo.¹⁰⁸ Il loro utilizzo nel trattamento delle fistole è stato proposto sulla base della duplice azione di modulazione dell'attività infiammatoria locale e stimolazione della rigenerazione del tessuto.¹⁴¹

I pazienti con malattia perianale refrattaria possono richiedere una diversione fecale temporanea (stomia), anche se la probabilità di ripristino della continuità

intestinale risulta bassa. La proctectomia costituisce l'ultima opzione di scelta per la MC perianale severa che non ha risposto al trattamento farmacologico aggressivo e chirurgico. Nei casi di colite di Crohn e malattia perineale concomitanti, la proctocolectomia è da preferire alla conservazione del retto a causa dell'alta incidenza di malattia persistente del moncone rettale lasciato in situ.¹³⁷

Malattia di Crohn del tratto gastrointestinale superiore

La gestione chirurgica della MC duodenale può tenere conto di tre opzioni: resezione, bypass o stricturoplastica. La tecnica utilizzata dipende dalla porzione di duodeno interessato, dalle altre porzioni del tratto gastrointestinale coinvolte e dal numero e lunghezza delle stenosi. La resezione chirurgica è rara in caso di MC duodenale, a meno che non sia coinvolta la porzione più distale del duodeno. In caso di stenosi, il bypass intestinale viene effettuato mediante una gastrodigiunostomia Roux-en-Y o una gastrodigiunostomia antecolica.¹⁴² La stricturoplastica è la tecnica più comunemente impiegata per la MC duodenale, soprattutto in considerazione dei numerosi studi che ne testimoniano la sicurezza e l'efficacia.^{143,144}

1.9.4 Opzioni chirurgiche nella Colite Ulcerosa

Storicamente, le opzioni chirurgiche in regime elettivo per la CU erano la proctocolectomia con ileostomia terminale o la colectomia totale con anastomosi ileorettale.¹⁴⁴ Ad oggi, la procedura indicata per il trattamento chirurgico elettivo della CU nei pazienti che possiedono una buona funzione sfinterica e nessun fattore di rischio per complicanze post-operatorie è la proctocolectomia restaurativa con ileo pouch ano-anastomosi (IPAA).¹⁴⁵

La funzione di reservoir del retto viene sostituita dal confezionamento di una pouch ileale, una tasca realizzata ripiegando ed anastomizzando l'ileo terminale.¹⁴⁶ La pouch può avere configurazione a J, S o W, anche se la più comunemente impiegata è la J-pouch, preferibile per l'uso limitato dell'intestino, per lo svuotamento sicuro e per la facilità di costruzione.¹⁴⁷ L'IPAA evita la necessità di una stomia permanente assicurando risultati funzionali stabili e una buona qualità di vita.¹¹⁵

Per quanto riguarda l'approccio laparoscopico, le linee guida ECCO affermano che la chirurgia laparoscopica è sicura per il trattamento chirurgico elettivo della CU e conferisce migliori risultati a breve termine a scapito di tempi operativi più lunghi e maggiori costi procedurali. I vantaggi a lungo termine di un approccio minimamente invasivo sono una riduzione della formazione di aderenze e una miglior preservazione della fertilità, oltre ad una ridotta incidenza di ernie.¹⁴⁸

La procedura chirurgica più comunemente eseguita in regime di urgenza/emergenza è invece la colectomia subtotale (STC) con ileostomia terminale e conservazione del retto. La STC offre infatti una procedura sicura per i pazienti che presentano una malattia grave, preservando al contempo la possibilità di un successivo ripristino della continuità intestinale attraverso un'IPAA o, meno comunemente, con un'anastomosi ileorettale (IRA).¹⁴⁹

1.9.5 Complicanze post-operatorie

Le complicanze post-operatorie nella chirurgia della MC sono frequenti, e possono essere causate dalle caratteristiche cliniche dei pazienti spesso congiunte ad un setting chirurgico sfavorevole (emergenza/urgenza), alle indicazioni e ai precedenti interventi.¹⁵⁰

Le complicanze post-operatorie che si riscontrano più frequentemente sono le perdite anastomotiche, l'insorgenza di fistole, l'ostruzione intestinale e l'infezione della ferita chirurgica. Lo studio Atasoy et al. ha raccolto infatti le complicanze precoci osservate nei primi 30 giorni post-operatori e le ha suddivise in complicanze maggiori, quali perdite anastomotiche, ostruzione intestinale meccanica acuta ed emorragia intra-addominale, e complicanze minori, relative alla ferita chirurgica.¹⁵¹

Alcuni autori hanno riscontrato un'associazione tra le complicanze post-operatorie e la recidiva precoce di MC. Lo studio di Ilesalnieks et al. ha riscontrato nei pazienti con complicanze settiche intra-addominali post-operatorie un tasso di recidiva chirurgica significativamente più alto rispetto ai pazienti senza complicanze. Analogamente, un recente studio statunitense della Cleveland Clinic ha riscontrato una forte correlazione tra complicanze post-operatorie e recidiva. Infine, Kanazawa et al. hanno messo in luce che nei pazienti che presentano

complicanze c'è un tasso di re-intervento entro un anno del 41,2%, rispetto al 2,3% nei pazienti che non hanno avuto complicanze.¹⁵²

Per quanto riguarda la CU, nonostante il trattamento chirurgico mediante proctocolectomia totale con IPAA sia curativo, è possibile l'insorgenza di complicanze sia a breve (≤ 30 giorni) che a lungo termine (> 30 giorni). Le complicanze a breve termine includono emorragie, perdite dalla pouch, ascesso pelvico, stenosi anastomotica e ostruzione dell'intestino tenue. Le complicanze a lungo termine includono invece pouchite, cuffite, ulcera anastomotica, fistola della pouch, incontinenza fecale, sindrome della pouch irritabile, disfunzione sessuale e CD della pouch.³⁷

La patogenesi della pouchite non è ancora chiara, anche se si ipotizza che possa derivare da un'anomala risposta immunitaria nei confronti di batteri luminali e/o mucosali. La pouchite si classifica come acuta se la durata dei sintomi è inferiore alle 4 settimane, cronica se supera le 4 settimane. La maggior parte dei pazienti con pouchite acuta risponde alla terapia iniziale con antibiotici, ma circa il 60% va incontro ad almeno una recidiva.⁸⁶

La cuffite indica invece una condizione infiammatoria della cuffia rettale residua e può essere correlata al confezionamento dell'anastomosi in corrispondenza del retto piuttosto che sulla parte superiore del canale anale. Tale anastomosi incorpora tessuto rettale, che nei pazienti con CU comporta il rischio di recrudescenza dell'infiammazione in corrispondenza dell'anastomosi. La cuffite è generalmente trattata con steroidi topici, supposte o preparazioni a base di 5-ASA. Nei casi che si dimostrano resistenti, la mucosa residua può essere sezionata tramite approccio perineale attraverso una mucosectomia dalla linea dentata fino all'anastomosi.¹⁵³

1.9.6 Recidiva post-operatoria della Malattia di Crohn

La recidiva post-operatoria (post-operative recurrence, POR) della MC può essere definita istologicamente, endoscopicamente, radiograficamente o clinicamente dalla manifestazione di sintomi.⁵³ La chirurgia della MC è efficace per controllare i sintomi della malattia, ma non è curativa.¹¹⁰ Secondo linee guida, il gold standard per la diagnosi di recidiva endoscopica post-operatoria entro il primo anno dall'intervento è la valutazione endoscopica dell'ileo neo-terminale mediante il

Rutgeerts Score (Tabella V).⁹⁶ La recidiva endoscopica post-operatoria, definita da un Rutgeerts Score compreso tra i2-i4, si verifica nel 30-90% dei pazienti a livello dell'ileo neo-terminale entro i 12 mesi dall'intervento, e in quasi in tutti i pazienti entro i 5 anni.²⁶ Il 28-50% dei pazienti sviluppa una recidiva clinica dopo 5 anni e un quarto dei pazienti necessita di un'ulteriore resezione intestinale per complicanze o malattia refrattaria (recidiva chirurgica).¹⁵²

Tabella V. Rutgeerts Score.²⁶

Grado	Reperti endoscopici
i0	Nessuna lesione nell'ileo terminale
i1	Non più di 5 lesioni aftoidi anastomotiche o nell'ileo neo-terminale
i2	Oltre 5 lesioni aftoidi con mucosa normale tra le lesioni, o aree focali con altre lesioni, o ulcere sino a 1 cm confinate solo alla rima anastomotica
i3	Ileite aftoide estesa, con mucosa diffusamente infiammata tra le molteplici afte
i4	Infiammazione diffusa, con lesioni maggiori: ulcere ampie e/o noduli/acciottolato e/o restringimenti/stenosi
<p>Ad un punteggio di 0 o 1 corrisponde la remissione endoscopica post-chirurgica, a 2 la recidiva post-chirurgica sostanziale, a 3-4 la recidiva post-chirurgica avanzata. Nel Modified Rutgeerts Score¹⁵⁴ i2 viene ulteriormente suddiviso in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i2a: lesioni confinate a livello dell'anastomosi ileocolica • i2b: lesioni a livello dell'ileo neo-terminale, indipendentemente dalle lesioni anastomotiche concomitanti 	

Sebbene l'endoscopia sia considerata il gold standard per la valutazione della recidiva post-operatoria, le limitazioni ad essa associate (costo, invasività, rischio di emorragie e perforazioni) hanno incentivato la ricerca di metodi non invasivi utili nell'identificazione della recidiva di malattia.¹²⁹

I marcatori infiammatori sistemici, come VES e PCR, possono essere utili per monitorare la risposta alla terapia nelle riacutizzazioni acute, tuttavia sono meno correlati con la recidiva endoscopica post-operatoria.¹²⁹ D'altro canto, in caso di controindicazioni all'esecuzione dell'esame endoscopico, il dosaggio della calprotectina fecale può essere utile per valutare la presenza le lesioni endoscopiche dopo un intervento chirurgico per MC.¹²³ Nella MC pre-operatoria è stato infatti dimostrato che il livello di calprotectina fecale correla con l'attività endoscopica della malattia, pertanto un basso livello può essere indicatore di guarigione mucosale.¹²⁹

Molti studi hanno cercato di identificare le caratteristiche cliniche che possono distinguere i pazienti a bassa o ad alta probabilità di sviluppare una POR endoscopica.^{155–157}

Possono essere considerati pazienti a basso rischio di POR coloro che presentano una malattia di lunga data, prevalentemente fibro-stenotica, con coinvolgimento di un segmento intestinale limitato; diversamente, tutti gli altri pazienti, in particolare i fumatori attivi, con precedenti interventi chirurgici dell'intestino, malattia perianale, fenotipo fistolizzante e infiammatorio, che hanno subito un'estesa resezione intestinale (≥ 50 cm), devono essere considerati ad alto rischio.^{158,159} Anche la presenza di granulomi al pezzo operatorio e la plessite mionterica, sono considerati fattori predittivi di recidiva precoce post-operatoria dopo la resezione ileocolica.³⁶ Il fumo di sigaretta è costantemente correlato alla recidiva della MC e, tra i fattori di rischio noti, è l'unico potenzialmente modificabile.¹⁵⁸ La sua astinenza va pertanto raccomandata a tutti i pazienti affetti da MC, soprattutto dopo l'intervento chirurgico.⁵³

La previsione della recidiva post-operatoria è fondamentale poiché la stratificazione del rischio aiuta, da un lato, ad identificare i pazienti che trarrebbero maggior beneficio da un monitoraggio intensivo, dall'altro, a evitare un trattamento non necessario nei pazienti a basso rischio di recidiva.⁶⁵

1.9.7 Profilassi della recidiva post-operatoria della Malattia di Crohn

La prevenzione delle recidive è una parte importante della gestione post-chirurgica dei pazienti affetti da MC.⁹⁶ Nonostante i dati limitati e una tolleranza moderata dei pazienti alla terapia, le linee guida ECCO e le recenti linee guida della British Society of Gastroenterology raccomandano ancora ad oggi una profilassi farmacologica generale con metronidazolo 500 mg 2-3/die, per i primi tre mesi successivi all'intervento.⁹⁶

Le attuali linee guida suggeriscono un trattamento profilattico immediato con farmaci immunomodulatori o anti-TNF nei pazienti ad alto rischio. Lo studio PREVENT ha, infatti, dimostrato la superiorità di IFX rispetto al placebo, nella prevenzione della POR endoscopica ad un anno, anche se non è stato dimostrato un chiaro vantaggio per quanto riguarda la recidiva clinica.¹⁶⁰

La misura in cui i fattori contribuiscono al rischio di recidiva post-operatoria è incerta. È presente, infatti, un disaccordo riguardo al numero di fattori di rischio necessari per iniziare la profilassi farmacologica: la British Society of Gastroenterology richiede la presenza di due fattori di rischio, la ECCO richiede la presenza di un fattore di rischio, mentre la American Gastroenterological Association suggerisce un processo decisionale individualizzato basato sui fattori di rischio per la recidiva, senza specificare il numero esatto di fattori di rischio.¹⁵⁴ Al contrario, per i pazienti considerati a basso rischio di sviluppare una POR endoscopica è consigliato un trattamento graduale, da valutare in base alla presenza di POR endoscopica entro 6-12 mesi dall'intervento.¹⁵⁵ La strategia di utilizzare l'endoscopia nel processo decisionale si basa principalmente sui dati dello studio clinico randomizzato POCER, il quale ha fornito l'evidenza che l'endoscopia può guidare la gestione post-operatoria della MC per ridurre il rischio di recidiva.⁹⁶

Sebbene molti farmaci siano stati valutati per la prevenzione della POR, solo le tiopurine e gli agenti anti-TNF risultano efficaci nel prevenire la POR endoscopica e clinica. Le linee guida attualmente disponibili per la gestione della MC post-operatoria raccomandano, infatti, la prevenzione precoce con uno di questi farmaci nei pazienti ad alto rischio. Tuttavia, sono piuttosto comuni controindicazioni, intolleranze o precedenti fallimenti terapeutici attribuibili a questi farmaci.¹⁶¹

I dati riguardo l'efficacia del trattamento con VDZ e UST nella prevenzione della recidiva post-operatoria sono ancora scarsi.¹⁶¹ Nel recente studio multicentrico randomizzato REPREVIO, i pazienti sottoposti a resezione ileocolica che presentavano almeno un fattore di rischio per la POR sono stati assegnati in modo casuale a ricevere VDZ 300 mg o placebo alle settimane 0, 8, 16 e 24 dopo l'intervento. I risultati di tale studio hanno mostrato che i pazienti del gruppo VDZ avevano una probabilità del 77,8% di avere un Rutgeerts Score inferiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo.¹⁶²

Ad oggi, visto il crescente numero di terapie disponibili per il trattamento delle MICI, si rendono necessari studi di efficacia comparativa sui farmaci disponibili. Ulteriori evidenze sulla tempistica ottimale per l'inizio della terapia biologica e

sull'utilizzo più appropriato del monitoraggio terapeutico dei farmaci nel contesto post-chirurgico sono fondamentali per ridurre le recidive cliniche ed endoscopiche.¹⁶³

CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO

Le MICI sono patologie infiammatorie croniche a carattere recidivante. A causa della loro cronicità e dell'insorgenza di complicanze ad esse correlate, l'intervento chirurgico è spesso l'unica opzione percorribile.

L'introduzione progressiva dei farmaci biologici nello scenario clinico delle MICI riveste un ruolo importante non solo nel trattamento della malattia, ma anche nella prevenzione delle riacutizzazioni, delle complicanze e della recidiva post-chirurgica.

Questo studio si propone come scopo principale quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di VDZ e UST nel prevenire la recidiva post-operatoria in pazienti con MC, andando ad analizzare i dati endoscopici, clinici, bioumorali a distanza di 1, 2 e 3 anni dall'intervento.

Scopo secondario dello studio è stato quello di confrontare i dati ottenuti per VDZ e UST con gli anti-TNF, utilizzati sempre nel contesto della profilassi post-operatoria.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

In questo studio retrospettivo osservazionale di coorte monocentrico, a partire da ottobre 2022 sono stati retrospettivamente selezionati pazienti affetti da MC, inseriti nel registro "The Paduan GastroINtestinal Disease natural Hlstory REgistry: a longitudinal, retrospective and prospective study", (codice CESC: 5370/AO/22) approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova (figura 5).

Il registro prevede l'inserimento di tutti i pazienti seguiti presso gli ambulatori dell'UOC di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università Padova, con diagnosi confermata di MICI, con dati riguardanti sia la diagnosi che il follow-up. Il tempo di osservazione del nostro studio è stato di 35 anni.

I criteri di inclusione per questo studio sono stati:

- Età > di 18 anni;
- Diagnosi di MC in accordo con le linee guida ECCO (paragrafo 1.6 Diagnosi);

- Pazienti sottoposti ad almeno un intervento di resezione intestinale nel corso della loro storia di malattia.

I criteri di esclusione sono stati:

- Rifiuto alla partecipazione e alla firma del consenso informato;
- Percorso di follow-up clinico minore di 1 anno;
- Intervento chirurgico di adesiolisi o resezione per cancro.

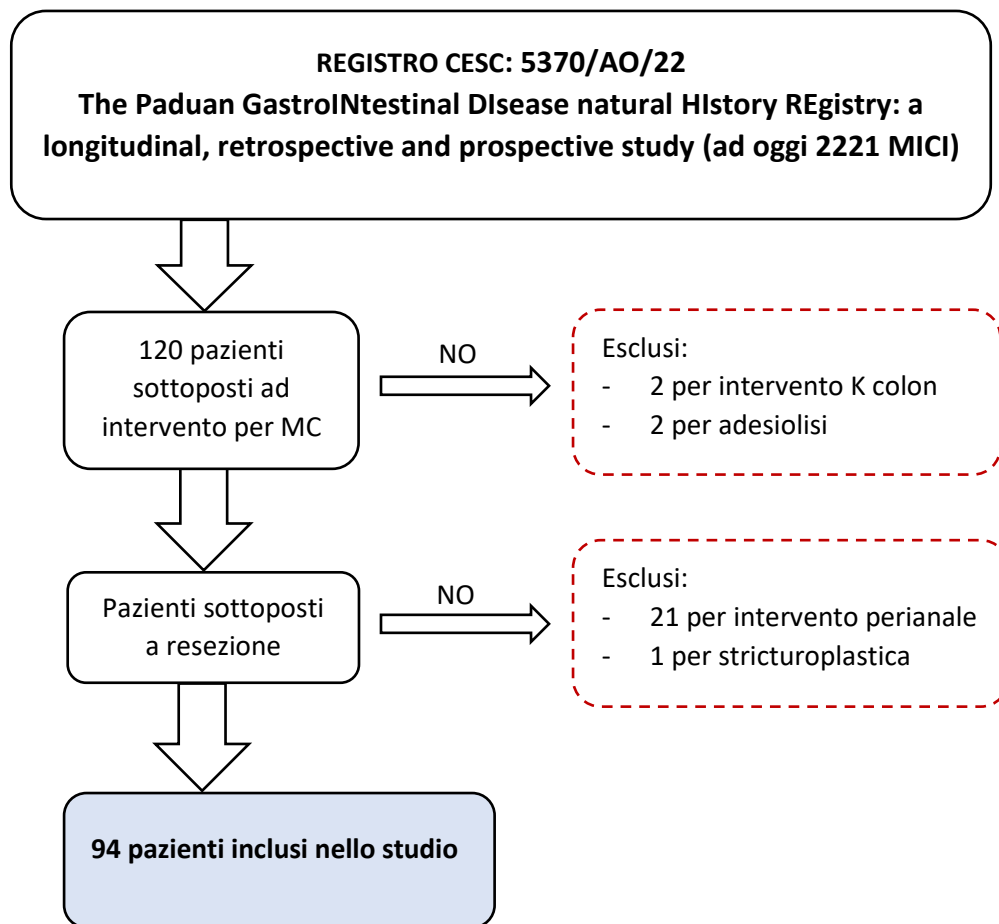


Figura 5. Schema di selezione dei pazienti valutati per lo studio.

3.2 Dati raccolti

I dati dei pazienti sono stati raccolti ed organizzati all'interno di un database. Nella prima sezione sono state inserite tutte le informazioni riguardanti l'anamnesi di ciascun paziente e le caratteristiche di malattia quali:

- Età e sesso;
- Anno di diagnosi e caratteristiche di malattia;

- Presenza di manifestazioni extra-intestinali concomitanti;
- Diagnosi di tumore;
- Precedenti interventi chirurgici, compresi quelli per MICI;
- Altre comorbidità.

Nella seconda sezione, sono state inserite le informazioni relative al periodo pre-operatorio, in particolare:

- Pregresso utilizzo di immunosoppressori e farmaci biologici;
- Abitudine tabagica al momento dell'intervento;
- BMI pre-operatorio;
- Terapia farmacologica con immunosoppressori o biologici nei 90 giorni precedenti all'intervento e data di discontinuità;
- Utilizzo di steroidi nei 30 giorni precedenti l'intervento;
- Indicazioni alla chirurgia;
- Valutazione biochimica pre-operatoria (PCR, CF, emoglobina, albumina, piastrine).

I dati della terza sezione sono relativi all'intervento chirurgico e all'immediato periodo post-operatorio, in particolare fanno riferimento a:

- Durata della malattia ed età al momento dell'intervento;
- Tipologia di intervento;
- Tempi dell'intervento e modalità (open/laparoscopica);
- Regime dell'intervento: elettivo, in urgenza o in emergenza. I pazienti con ricovero per MC entro i 2 mesi precedenti alla chirurgia sono stati inclusi nel contesto "in urgenza";
- Tipo di anastomosi e tecnica chirurgica (manuale/meccanica) per gli interventi di resezione e tipologia di intervento perianale;
- Data di dimissione ed eventuali complicanze entro i 30 giorni dall'intervento.

Nella quarta sezione, è stato valutato il periodo post-operatorio attraverso la raccolta dei seguenti dati:

- Abitudine tabagica dopo l'intervento;
- Ciclo di tre mesi di metronidazolo subito dopo l'intervento;
- Terapia profilattica e intervallo di tempo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della profilassi, con eventuali immunosoppressori e steroidi concomitanti;
- Valutazioni endoscopica, clinica e biumorale ripetute a 6-12 mesi (T0), 12-24 mesi (T1) e 24-36 mesi (T2) dall'intervento. Per la valutazione endoscopica è stato valutato il Rutgeerts Score, per la valutazione clinica è stato considerato l'HBI, mentre per quella biumorale sono stati raccolti i valori relativi a PCR e CF, rispettivamente come marcatori di infiammazione sistemica e locale;
- Imaging post-operatorio entro i 3 anni dall'intervento;
- Successive modifiche nella terapia farmacologica.
- Interventi o ricoveri recenti per MC.

La data dell'ultimo follow-up fa riferimento a quella dell'ultima visita gastroenterologica ambulatoriale.

3.3 Definizioni di outcome

Gli outcome valutati sono stati i seguenti:

- POR endoscopica: lesioni della mucosa limitate all'anastomosi ileocolica o più di 5 ulcere aftoidi nell'ileo neo-terminale (Rutgeerts Score \geq i2). Le colonscopie al baseline sono state confrontate, sia in termini di progressione o regressione dello score, sia in termini di tassi complessivi di recidiva, con le colonscopie eseguite a 12-24 e 24-36 mesi, raggruppate in un unico intervallo 12-36 mesi. Per colonscopie al baseline si sono intese quelle effettuate nell'intervallo 6-12 mesi dall'intervento in pazienti che non avevano ancora iniziato il trattamento o che lo avevano iniziato da meno di 3 mesi.
- POR biochimica: anche se non è stato convalidato un cut-off chiaro in questo contesto, è stato scelto per la calprotectina un cut-off 250 $\mu\text{g/g}$. La PCR è stata considerata positiva per un valore superiore a 6 mg/L.
- POR clinica: presenza di attività di malattia identificata da un HBI \geq 5.

- POR chirurgica: necessità di un nuovo intervento chirurgico di resezione o di una stricturoplastica nel sito dell'anastomosi a causa di una POR endoscopica o radiologica.

3.4 Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS versione 26.0. Le variabili continue sono state espresse come medie con deviazioni standard (SD) o mediane con range interquartile (IQR), mentre quelle categoriche come frequenze con percentuali. I confronti tra le variabili sono stati condotti utilizzando i test ANOVA a una via e Chi-quadrato. Il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per verificare la normalità della distribuzione e il test di Levene per l'omogeneità della varianza. La significatività statistica è stata accettata per un valore di $p < 0.05$.

CAPITOLO 4: RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione generale

Tra i pazienti sottoposti a resezione, 67/94 (71,3%) erano di sesso maschile e l'età mediana alla diagnosi era di 26 (18-39) anni. Al momento dell'intervento l'età mediana era di 40 (28-50) anni, con una durata di malattia di 27 (17-40) anni. Complessivamente, la localizzazione di malattia ileocolica è risultata essere quella prevalente (68,8%) mentre il fenotipo di malattia più frequente era quello stenotico (52,1%). Inoltre, 29/94 pazienti (30,9%) presentavano storia di malattia perianale. Le caratteristiche della popolazione presa in esame sono riportate in tabella VI.

Per quanto riguarda la tipologia di resezione, 53/94 pazienti (56,4%) sono stati sottoposti a resezione ileocolica, 24/94 (25,5%) a resezione del piccolo intestino e 17/94 (18,1%) a resezione colica. Nel periodo post-operatorio, 40/94 (42,6%) hanno intrapreso profilassi con anti-TNF (di cui rispettivamente 16 con IFX e 24 con ADA), 13/94 (13,8%) con VDZ e 18/94 (19,1%) con UST. Tra i rimanenti pazienti, 3/94 (3,2%) hanno ricevuto AZA, 8 (8,5%) mesalazina, mentre per 12/94 (12,8%) pazienti i dati riguardo al trattamento intrapreso nel periodo post-operatorio non erano disponibili.

Tabella VI. Caratteristiche della popolazione considerata nello studio.

Totale n (%)	94 (100%)
Età alla diagnosi (anni, mediana, IQR)	26 (18-39)
Età all'intervento (anni, mediana, IQR)	40 (28-50)
Durata malattia all'intervento (anni, mediana, IQR)	27 (17- 40)
Sesso maschile n (%)	67 (71,3%)
Comportamento - Montreal n (%)	
B1	10 (10,6%)
B2	49 (52,1%)
B3	37 (37,2%)
Malattia perianale	29 (30,9%)
Localizzazione - Montreal n (%)	
L1	24 (25,5%)
L2	11 (11,7%)
L3	59 (62,8%)
L4	8 (8,5%)
Manifestazioni extraintestinali n (%)	31 (33,0%)
Comorbidità	
Cardiovascolari	32 (34,0%)
Autoimmuni	18 (19,1%)
Metaboliche	13 (18,8%)
Osteoarticolari	20 (21,3%)
Epatiche	9 (9,6%)
Renali	16 (17,0%)
Tumore	8 (8,5%)
Terapie precedenti all'intervento n (%)	
Steroidi	76 (80,9%)
Immunosoppressori	59 (62,8%)
Esposizione a 1 anti-TNF	51 (54,3%)
Esposizione a 2 anti-TNF	27 (28,7%)
Esposizione a UST	10 (10,6%)
Esposizione a VDZ	10 (10,6%)
Precedente chirurgia per MC n (%)	38 (40,4%)
Resezione	32 (84,2%)
Chirurgia perianale	15 (39,5%)
Deviazione intestinale	5 (13,2%)
Stricturoplastica	3 (7,9%)

Gruppi UST e VDZ

Confrontando il gruppo UST con quello VDZ, le caratteristiche demografiche e cliniche al baseline sono risultate simili tra i due gruppi (tabella VII), ad eccezione del sesso maschile, maggiormente rappresentato nel gruppo VDZ ($p=0,026$). Per quanto riguarda le terapie precedenti all'intervento, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi. Anche l'indicazione e la tecnica chirurgica, nonché il

tipo di anastomosi, sono risultate le stesse per la maggior parte dei pazienti nei due gruppi (tabella VIII). Il 72,2% del gruppo UST e il 76,9% del gruppo VDZ aveva 2 o più fattori di rischio per la recidiva post-operatoria. Infine, non sono state registrate interruzioni del trattamento farmacologico a causa di eventi avversi né decessi durante il follow-up in nessuno dei due gruppi (tabella IX).

Tabella VII. Caratteristiche cliniche dei due gruppi in trattamento.

	UST	VDZ	p
Totale n = 94 (100%)	n = 18 (19%)	n = 13 (14%)	
Età alla diagnosi (mediana, IQR)	22 (10,5-62,8)	21 (16,5-35,0)	0,936
Età all'intervento (mediana, IQR)	49 (25,5-65,0)	42 (25,0-52,0)	
Durata malattia all'intervento (anni, mediana, IQR)	23 (11,3-63,8)	21 (17,0-36,0)	0,826
Sesso maschile n (%)	10 (55,6%)	12 (92,3%)	0,026
Comportamento - Montreal n (%)			
B1	2 (11,1%)	0 (0%)	
B2	8 (44,4%)	10 (76,9%)	
B3	8 (44,4%)	3 (23,1%)	0,220
Malattia perianale	8 (44,4%)	3 (23,1%)	0,220
Localizzazione - Montreal n (%)			
L1	5 (27,8%)	5 (38,4%)	0,530
L2	3 (16,7%)	1 (7,7%)	
L3	10 (55,6%)	7 (53,8%)	
L4	1 (5,6%)	3 (23,1%)	
Manifestazioni extraintestinali n (%)	3 (16,7%)	3 (23,1%)	0,656
Terapie precedenti all'intervento n (%)			
Steroidi	17 (94,4%)	9 (69,2%)	0,060
Immunosoppressori	10 (55,6%)	8 (61,5%)	0,739
Esposizione a 1 anti-TNF	17 (94,4%)	11 (84,6%)	0,361
Esposizione a 2 anti-TNF	9 (50,0%)	8 (61,5%)	0,524
Esposizione a UST	5 (27,8%)	4 (30,7%)	
Esposizione a VDZ	8 (44,4%)	4 (30,7%)	
Precedente chirurgia per MC	10 (55,6%)	8 (61,5%)	

Tabella VIII. Caratteristiche chirurgiche dei due gruppi in trattamento.

Totale n = 94 (100%)	UST n = 18 (19%)	VDZ n = 13 (14%)	p
Caratteristiche pre-operatorie n (%)			
Biologico nei 90 giorni precedenti	14 (77,7%)	10 (76,9%)	0,955
Steroidi nei 30 giorni precedenti	5 (27,8%)	1 (9,1%)	0,162
BMI (mediana, IQR)	20,4 (18,6-27,2)	19,7 (18,6-21,9)	
PCR mg/L (mediana, IQR)	12,0 (10,9-60,4)	2,9 (2,3-9,7)	
Calprotectina fecale µg/g (mediana, IQR)	1634 (998-2100)	2100 (1706-2100)	
Albumina g/L (mediana, IQR)	35,0 (29,0-39,3)	38,0 (33,0-39,5)	
Indicazione chirurgica n (%)			0,230
Infiammazione refrattaria	4 (22,2%)	0 (0%)	
Stenosi sintomatica	12 (66,7%)	12 (92,3%)	
Fistola o ascesso	1 (5,6%)	1 (7,7%)	
Perforazione	1 (5,6%)	0 (0%)	
Caratteristiche dell'intervento n (%)			
Laparoscopia	9 (56,2%)	6 (54,5%)	
Anastomosi manuale	11 (68,8%)	8 (80,0%)	0,529
Tipo di anastomosi n (%)			
Latero-laterale	12 (80%)	10 (100%)	0,132
Termino-laterale	3 (20%)	0 (0%)	
Giorni di ricovero (mediana, IQR)	9,0 (7,0-15,0)	8 (7,0-10,0)	
Regime elettivo	11 (61,1%)	8 (61,5%)	
Imidazolo post-operatorio	2 (11,1%)	0 (0%)	0,269
Terapia concomitante	4 (22,2%)	0 (0%)	0,061

Tabella IX. Fattori di rischio per la recidiva post-operatoria e profilassi.

Totale n = 94 (100%)	UST n = 18 (19%)	VDZ n = 13 (14%)	p
Fattori di rischio per POR n (%)			
Fumatori attivi dopo chirurgia	0 (0%)	2 (15,3%)	0,085
Fenotipo penetrante	8 (44,4%)	3 (23,1%)	0,220
Precedente resezione	7 (38,9%)	7 (53,8%)	0,409
Precedente resezione (≥50 cm ileo)	2 (11,1%)	0 (0%)	0,214
Storia di malattia perianale	8 (44,4%)	3 (23,1%)	0,220
Numero fattori di rischio per POR n (%)			
0	0 (0%)	0 (0%)	
1	5 (27,8%)	3 (23,1%)	
≥ 2	13 (72,2%)	10 (76,9%)	0,806
Tempo di inizio profilassi (mesi, mediana, IQR)	4,5 (1,5-8,9)	3,3 (1,9-5,8)	0,488
Persistenza in profilassi (mesi, mediana, IQR)	31,7 (21,5-51,0)	18,3 (9,8-36,3)	0,042
Cambio di profilassi n (%)	1 (5,6%)	9 (69,2%)	
Indicazione per cambio profilassi			
Sintomi/marker biologici	1 (100%)	6 (66,7%)	
Reperti endoscopici	0 (0%)	3 (33,3%)	
Intolleranza/eventi avversi	0 (0%)	0 (0%)	
Tipologia di cambio profilassi			
Switch in class	0 (0%)	0 (0%)	
Switch out of class	1 (100%)	9 (100%)	
Follow-up da inizio trattamento (anni, mediana, IQR)	2,6 (2,0-4,3)	4,3 (1,6-6,5)	

Gruppo anti-TNF

Rispetto al gruppo anti-TNF, i pazienti trattati con UST e VDZ costituivano un gruppo con maggior esposizione a biologici e con maggiore probabilità di aver subito precedenti interventi chirurgici correlati alla MC (tabella 6). L'esposizione ad almeno un precedente anti-TNF risultava infatti più significativa per i due gruppi UST e VDZ, così come quella a 2 anti-TNF. Nel gruppo anti-TNF sono stati registrati eventi avversi e/o intolleranza in 9 pazienti (22,5%), in seguito a cui il trattamento è stato interrotto. I dati descritti sono riportati in tabella X.

Tabella X. Confronto caratteristiche gruppo anti-TNF con gruppi UST e VDZ.

	Anti-TNF	p (vs UST)	p (vs VDZ)
Totale n = 94 (100%)	n = 40 (43%)		
Età alla diagnosi (mediana, IQR)	25 (19,0-35,0)		
Età all'intervento (mediana, IQR)	39 (28,0-47,5)		
Durata malattia all'intervento (anni, mediana, IQR)	25 (20,0-36,0)		
Sesso maschile n (%)	30 (75,0%)	0,139	0,181
Comportamento - Montreal n (%)			
B1	1 (2,7%)		
B2	20 (50,0%)		
B3	19 (47,5%)	0,829	0,121
Malattia perianale	14 (35,0%)	0,493	0,424
Localizzazione - Montreal n (%)			
L1	9 (22,5%)	0,664	0,257
L2	4 (10,0%)		
L3	27 (67,5%)		
L4	4 (10,0%)		
Manifestazioni extraintestinali n (%)	15 (37,5%)	0,113	0,340
Terapie precedenti all'intervento n (%)			
Steroidi	32 (80,0%)	0,160	0,420
Immunosoppressori	25 (62,5%)	0,617	0,950
Esposizione a 1 anti-TNF	20 (50,0%)	0,001	0,028
Esposizione a 2 anti-TNF	10 (25,0%)	0,061	0,016
Esposizione a UST	6 (15,0%)		
Esposizione a VDZ	2 (5,0%)		
Precedente chirurgia per MC	15 (37,5%)		
Biologico nei 90 giorni precedenti all'intervento	14 (48,3%)	0,003	0,008
Imidazolo post-operatorio	1 (2,5%)	0,509	0,458
Fattori di rischio per POR n (%)			
Fumatori attivi dopo chirurgia	6 (15,0%)	0,083	0,973
Fenotipo penetrante	19 (47,5%)	0,829	0,121
Precedente resezione	13 (32,5%)	0,636	0,168
Precedente resezione (≥50 cm ileo)	2 (5,0%)	0,395	0,411
Storia di malattia perianale	14 (35,0%)	0,493	0,424
Numero fattori di rischio per POR n (%)			
0	0 (0%)		
1	14 (35,0%)		
≥ 2	26 (65,0%)	0,606	0,369
Tempo di inizio profilassi (mesi, mediana, IQR)	8,3 (2,4-13,4)	0,054	0,035
Persistenza in profilassi (mesi, mediana, IQR)	22,8 (8,2-49,6)	0,405	0,358
Cambio di profilassi n (%)	34 (85,0%)		
Indicazione per cambio profilassi			
Sintomi/marker biologici	11 (34,4%)		
Reperti endoscopici	11 (34,4%)		
Intolleranza/eventi avversi	9 (26,5%)		
Tipologia di cambio profilassi			
Switch in class	5 (14,7%)		
Switch out of class	26 (79,4%)		
Follow-up da inizio trattamento (anni, mediana, IQR)	8,0 (3,6-11,3)		

4.2 Outcomes

4.2.1 Recidiva endoscopica

Gruppo UST

Nel gruppo in trattamento con UST 8/18 pazienti (44%) sono stati sottoposti alla prima valutazione endoscopica al baseline (6-12 mesi) dall'intervento. Tra questi, sono stati esclusi 3 pazienti, due portatori di stomia e un portatore di pouch, di conseguenza abbiamo considerato al baseline 5 esami endoscopici (28%). Sono state riscontrate 2 recidive endoscopiche (rispettivamente con Rutgeerts i2, i4) per un totale di 40% POR al baseline a 5,4 (4,6-8,1) mesi dall'intervento. Per uno dei pazienti con riscontro di POR, nel periodo 12-36 mesi è stata confermata la POR con peggioramento del Rutgeerts (da i2 a i3), mentre l'altro paziente ha ottenuto un miglioramento endoscopico (da i4 a i1).

Nell'intervallo 12-36 mesi, 12/18 (67%) pazienti hanno eseguito un esame endoscopico. Escludendo i portatori di stomia, i dati erano disponibili per 8/18 (44%) pazienti. Per 4 di essi non è stato possibile effettuare il confronto con la valutazione endoscopica al baseline, in quanto non effettuata, e in solo 1/4 è stata documentata la POR. Al contrario, in un paziente che al baseline non presentava recidiva, è stata riscontrata la POR (da i0 a i3). Complessivamente, nel periodo 12-36 mesi, in 3/8 colonscopie era presente una recidiva, per un totale di 38% POR dopo 22,2 (17,4-34,6) mesi dall'intervento (figura 5).

Gruppo VDZ

Nel gruppo in trattamento con VDZ, 7/13 (54%) pazienti sono stati sottoposti alla prima valutazione endoscopica al baseline. Tra essi, sono state riscontrate 4 recidive endoscopiche (di cui tre con Rutgeerts i2 e una i3) per un totale di 57% POR al baseline a 6,9 (6,7-10,3) mesi dall'intervento. Per 3/4 pazienti con POR al baseline, nel periodo 12-36 mesi è stata confermata la POR, seppur con miglioramento del quadro endoscopico (da i3 a i2) in un paziente, mentre per gli altri due pazienti si è ottenuto una progressione del Rutgeerts rispettivamente da i2 a i3 e da i2 a i4. Viceversa, il quarto paziente con POR al baseline ha ottenuto successo endoscopico con miglioramento del Rutgeerts (da i2 a i0). Nell'intervallo 12-36 mesi le colonscopie sono state eseguite per 8/13 (62%) pazienti. Per due di

essi non è stato possibile effettuare il confronto con la valutazione endoscopica baseline, in quanto non effettuata, e per ciascuno di essi, è stata documentata la POR (rispettivamente i2 e i4). Nessuna POR è stata riscontrata, invece, nei pazienti che al baseline non presentavano recidiva. Complessivamente, quindi, nel periodo 12-36 mesi, sulle 8 colonscopie disponibili, erano presenti 5 recidive per un totale di 63% POR a 22,5 (17,8-37,4) mesi dall'intervento (figura 5).

Gruppo Anti-TNF

Nel gruppo in trattamento con anti-TNF 18/40 (45%) pazienti sono stati sottoposti alla prima valutazione endoscopica al baseline. Tra questi pazienti sono state riscontrate 16 recidive endoscopiche (di cui nove con Rutgeerts i2, due i3 e cinque i4) per un totale di 89% POR al baseline ad 10,8 (7,8-11,5) mesi dall'intervento. Per 9 dei 16 pazienti con POR al baseline, nel periodo 12-36 mesi è stata confermata la POR seppur con miglioramento del quadro endoscopico (da i4 a i2) in un paziente mentre per due pazienti si è ottenuto un peggioramento del Rutgeerts, rispettivamente da i3 a i4 e da i2 a i3. Per gli altri 6 il Rutgeerts è risultato lo stesso. Viceversa, tra i pazienti con POR al baseline, 4 hanno ottenuto successo endoscopico con assenza di recidiva. Nell'intervallo 12-36 mesi le colonscopie sono state eseguite per 28/40 (62%) pazienti. Per 14 di essi non è stato possibile effettuare il confronto con la valutazione endoscopica baseline, in quanto non effettuata, e tra di essi 10 presentavano POR. Nessuna POR è stata riscontrata invece nei pazienti che al baseline non presentavano la recidiva. Complessivamente, quindi, nel periodo 12-36 mesi, sulle 28 colonscopie disponibili, erano presenti 19 recidive per un totale di 68% POR a 24,2 (21,3-33,7) mesi dall'intervento (figura 6).

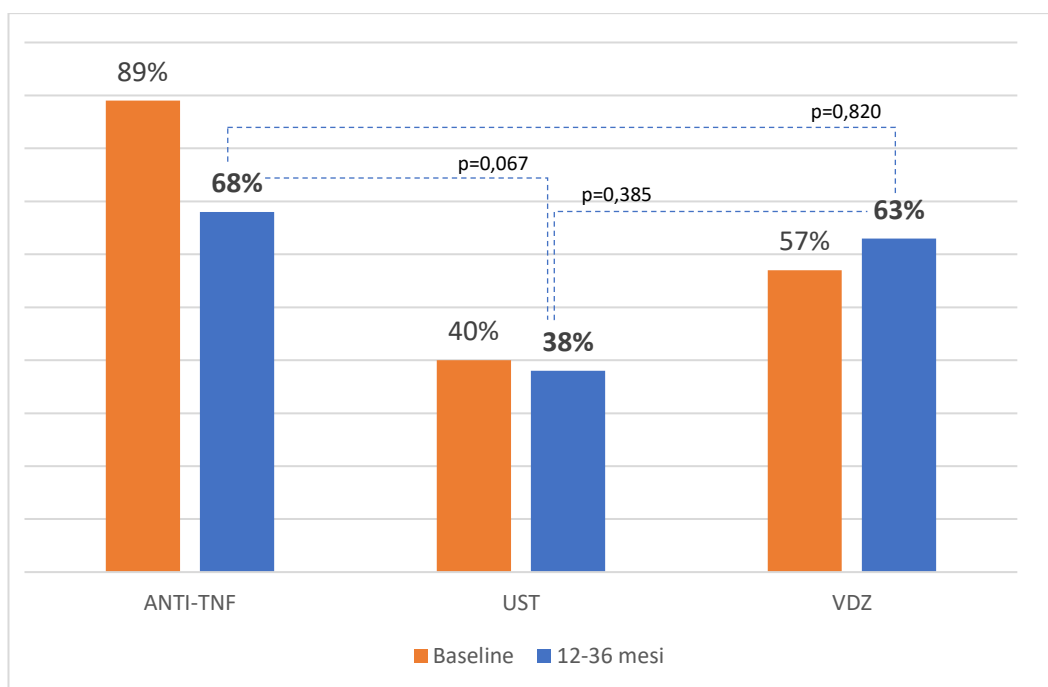


Figura 6. Confronto POR endoscopiche al baseline e a 12-36 mesi.

Confrontando per ciascun gruppo i risultati endoscopici al baseline con quelli a 12-36 mesi, in termini di variazione del quadro endoscopico, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa, né in termini di miglioramento né di peggioramento, nel gruppo UST vs VDZ ($p=0,522$), nel gruppo UST vs anti-TNF ($0,419$) e nel gruppo VDZ vs anti-TNF ($p=0,64$). Infine, neanche considerando il tasso complessivo di POR a 12-36 mesi non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi.

4.2.2 Recidiva biochimica

Valutazione al T0

Per quanto riguarda la CF (figura 7), il confronto tra i tre gruppi di trattamento ha rivelato un tasso di recidiva biochimica al T0 significativamente più elevato nel gruppo VDZ rispetto ad UST (80,7 vs 28,6%, $p=0,012$) e anti-TNF (80,7% vs 30,0%, $p<0,001$). Al contrario, non sono state invece riscontrate differenze significative tra il tasso di POR nel gruppo UST vs anti-TNF (28,6% vs 30,0 $p=0,56$).

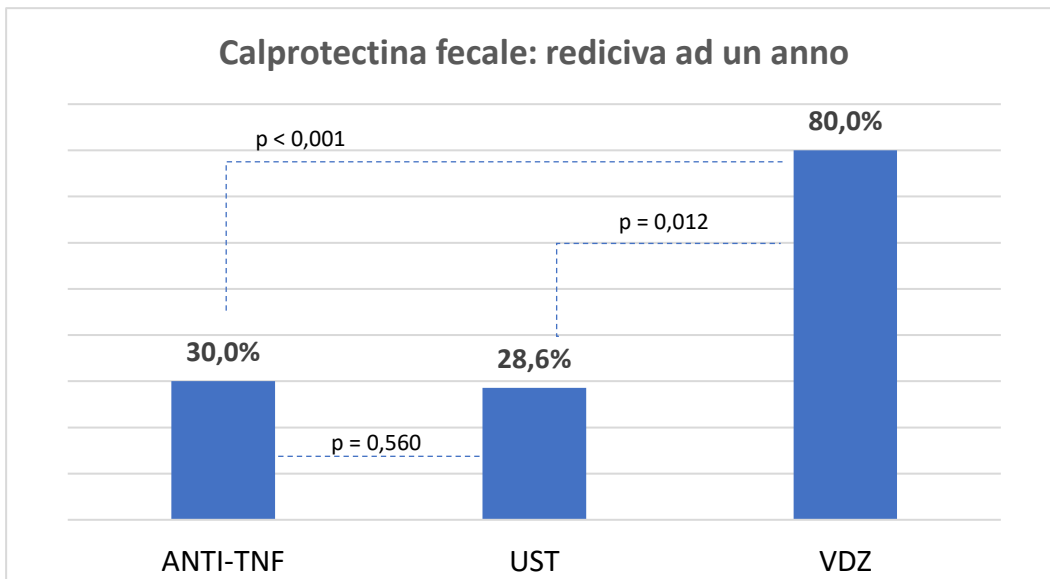


Figura 7. Tassi di recidiva biochimica ad un anno (calprotectina fecale).

Per quanto riguarda la PCR (figura 8) i tassi di recidiva sono stati rispettivamente di 27,3% per gli anti-TNF, 37,5% per UST e 33,3% per VDZ. Tra coloro che presentavano PCR oltre il cut-off, il livello mediano di PCR nel gruppo VDZ è risultato, seppur in maniera non significativa, numericamente più elevato rispetto agli altri gruppi di trattamento: anti-TNF 11,7 (7,9-12), UST 9,0 (7,1-11,5), VDZ 17,5 (13,3-82,5). È stata inoltre riscontrata una differenza significativa per la recidiva biochimica (PCR) in VDZ vs anti-TNF (33,3% vs 27,3% $p=0,025$) ma nessuna significatività in UST vs VDZ (37,5% vs 33,3% $p=0,386$) o UST vs anti-TNF (37,5% vs 27,3% $p=0,392$).

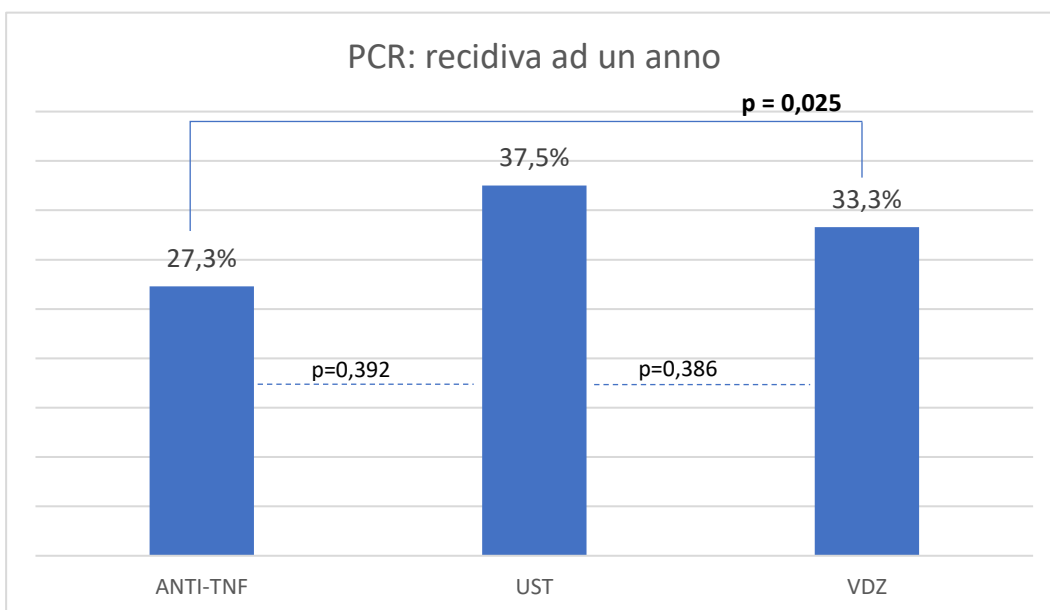


Figura 8. Tassi di recidiva biochimica ad un anno (PCR).

Valutazione al T1

Per quanto riguarda la CF (figura 9), nessuna significatività è stata ottenuta dal confronto UST vs VDZ ($p=0,330$), UST vs anti-TNF ($p=0,652$) o in VDZ vs anti-TNF ($p=0,276$). I tassi di recidiva biochimica hanno subito un lieve ma non significativo aumento dal T0 al T1, con valore di 30,0% vs 50,0% per gli anti-TNF, 28,6 vs 46,2% per UST, mentre per VDZ il tasso è rimasto stabile (80,0% vs 77,8%). Analogamente, anche per quanto riguarda la PCR (figura 10), i tassi di recidiva hanno subito un lieve ma non significativo aumento dal T0 al T1 per gli anti-TNF (27,3% vs 44,4%), VDZ (33,3% vs 44,4%) mentre per UST il tasso è apparso in diminuzione (37,5% vs 8,3%).

Valutazione al T2

Considerando la CF (figura 9), nessuna significatività è stata ottenuta dal confronto UST vs VDZ ($p=0,393$), UST vs anti-TNF ($p=0,131$) o in VDZ vs anti-TNF ($p=0,523$) al T2. Complessivamente invece, rispetto al T0, il tasso di recidiva biochimica è aumentato per gli anti-TNF (30,0% vs 52,4%) mentre è diminuito per UST (28,6% vs 18,2%) e VDZ (80,0% vs 44,4%), anche se non è emersa alcuna differenza significativa tra i gruppi, tra T0 e T2.

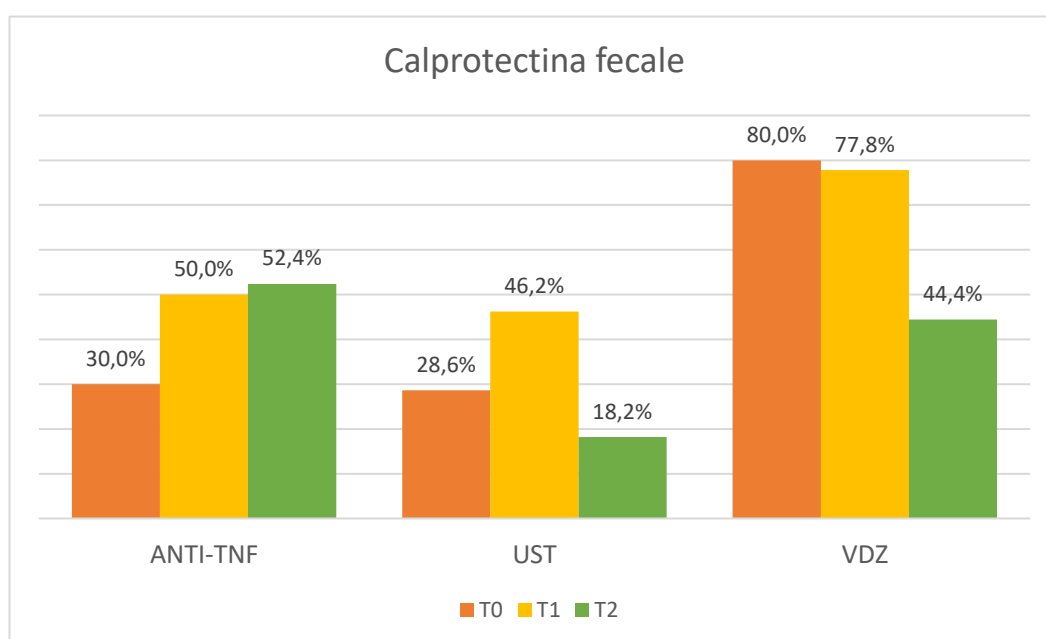


Figura 9. Tassi di recidiva biochimica (calprotectina fecale) al T0, T1 e T2.

Per quanto riguarda la PCR (figura 10), nessuna differenza significativa è stata evidenziata al T2 per UST vs VDZ ($p=0,459$), VDZ vs anti-TNF ($p=0,814$) e UST vs anti-TNF ($p=0,215$). Rispetto al T0, il tasso di recidiva biochimica è rimasto stabile per gli anti-TNF (27,3% vs 33,3%), mentre è diminuito per UST (37,5% vs 11,1%) e VDZ (33,3% vs 22,2%) anche se non sono state riscontrate differenze significative.

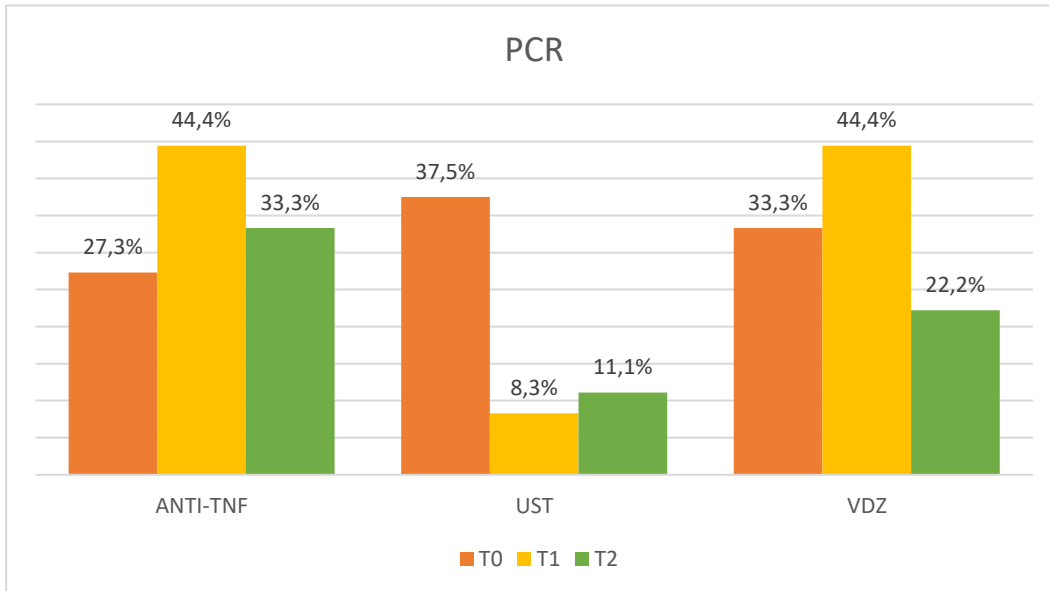


Figura 10. Tassi di recidiva biochimica (PCR) al T0, T1 e T2.

4.2.3 Recidiva clinica

Non sono state osservate differenze significative tra i tre gruppi nei vari anni ad eccezione di VDZ vs anti-TNF (30,0% vs 38,5% $p=0,017$) al T0 (figura 11). Al T1 i tassi, seppur in maniera non significativa, erano in diminuzione per tutti i gruppi (anti-TNF 25,9%, UST 35,7%, VDZ 27,3%), con un'ulteriore diminuzione non significativa dei tassi di recidiva al T2 (anti-TNF 14,8%, UST 33,3%, VDZ 22,2%).

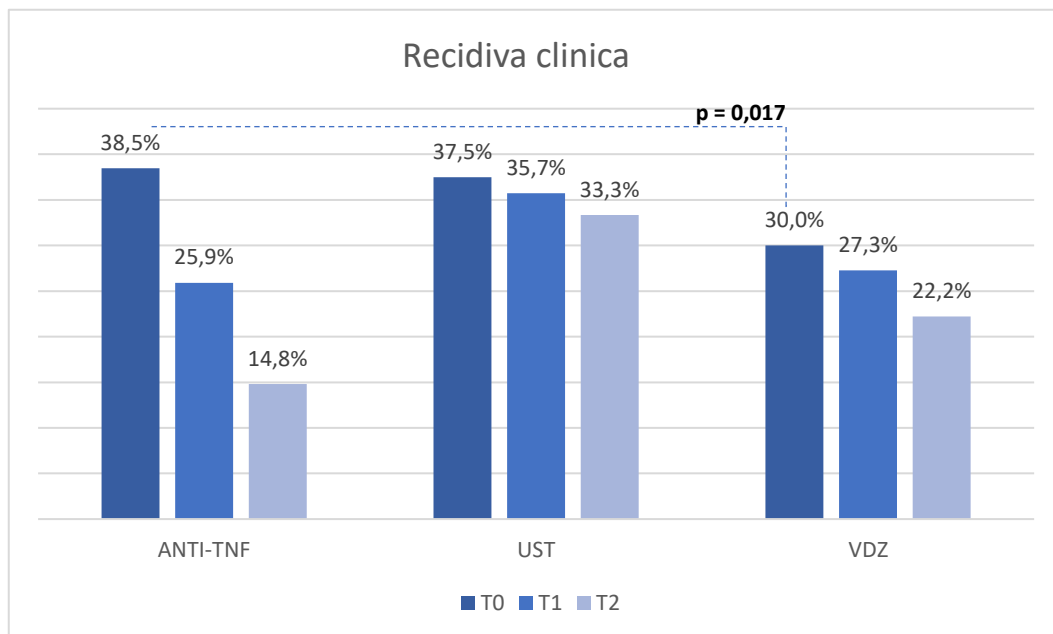


Figura 11. Tassi di recidiva clinica al T0, T1 e T2.

4.2.4 Recidiva chirurgica e ospedalizzazioni

La recidiva chirurgica durante il follow-up si è verificata in 1/18 (5,6%) pazienti in trattamento con UST, dopo 9,2 mesi dal primo intervento. Anche per quanto riguarda il gruppo VDZ, la recidiva chirurgica si è verificata solamente in 1/13 (7,7%) pazienti, dopo 38,3 mesi dall'intervento ($p=0,811$). Infine, nel gruppo anti-TNF la recidiva è avvenuta per 2/40 (5,0%) dopo 33,5 mesi dall'intervento. La differenza anti-TNF vs UST ($p=0,114$) e anti-TNF vs VDZ ($p=0,236$) non è risultata significativa.

L'ospedalizzazione correlata alla MC (quadro di sub-occlusione intestinale), nel gruppo UST, è stata riportata per 1/18 (5,6%) pazienti dopo i 31,6 mesi dall'intervento. Nessuna ospedalizzazione è stata registrata durante trattamento con VDZ, mentre nel gruppo anti-TNF l'ospedalizzazione è avvenuta per 3/40 (7,5%) a 12,3 (8,2-24,5) mesi dall'intervento, per quadro sub-occlusivo e riacutizzazione di malattia.

4.3 Persistenza in profilassi

La persistenza del trattamento con terapia biologica in profilassi (figura 12) è risultata maggiore per il gruppo UST, seguita in ordine da anti-TNF e VDZ, dove è risultata rispettivamente di 31,7 (21,5-51,0), 22,8 (8,2-49,6) e 18,3 (9,8-36,3) mesi. La differenza tra i tre gruppi è risultata significativa per UST vs VDZ ($p=0,042$) ma non per UST vs ANTI-TNF ($p=0,405$) o per VDZ vs anti-TNF ($p=0,358$).

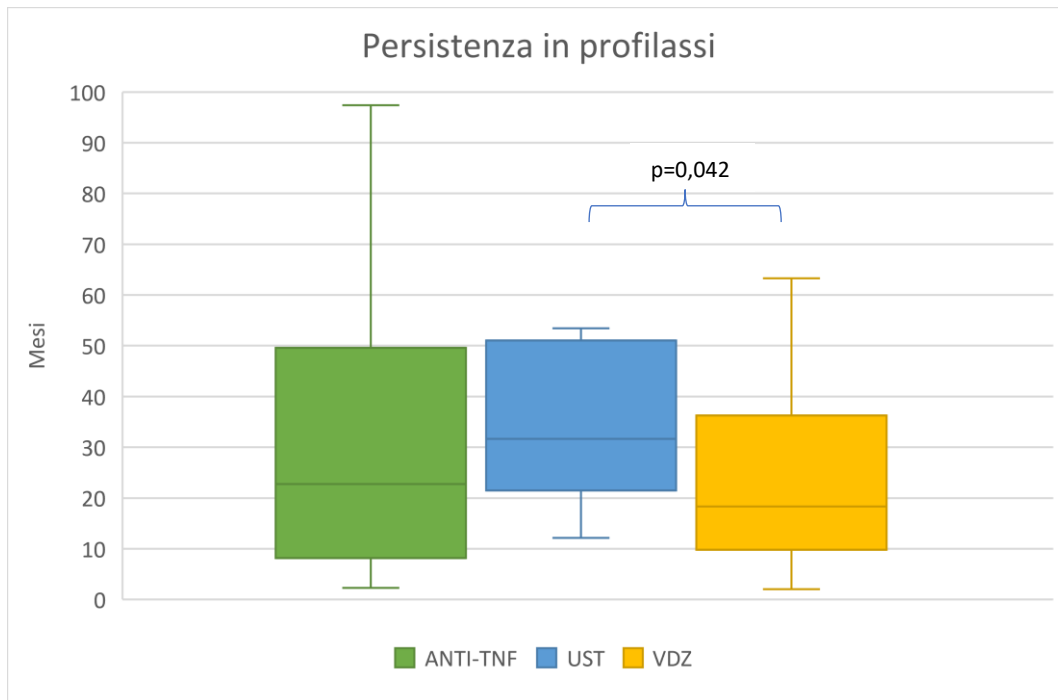


Figura 12. Confronto della persistenza in profilassi.

Dall'analisi di Kaplan-Meier relativa alle persistenze delle tre terapie è stato ottenuto un Log Rank test statisticamente significativo $p=0,011$ (figura 13).

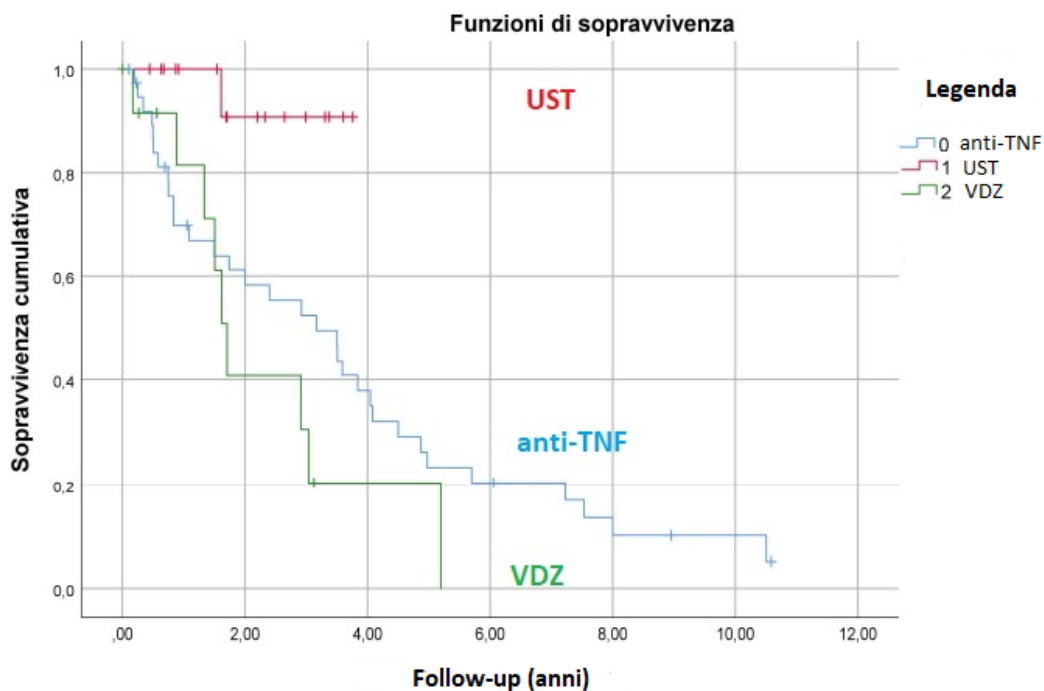


Figura 13. Curve di Kaplan Meier: sopravvivenza libera dall'interruzione del biologico.

Per quanto riguarda l'inizio del trattamento dal momento dell'intervento (tabelle 8 e 9), il tempo è risultato significativamente maggiore nel gruppo anti-TNF vs gruppo VDZ ($p=0,035$) dove è risultato rispettivamente di 8,3 (2,4-13,4) e di 3,3 (1,9-5,8) mesi. Per UST l'intervallo è risultato di 4,5 (1,5-8,9) mesi, e la sua differenza con gli altri due gruppi non è risultata significativa (UST vs VDZ $p=0,488$), (UST vs anti-TNF $p=0,054$).

Nel gruppo UST, 14/18 (77,8%) pazienti assumevano il farmaco ogni 8 settimane, mentre la somministrazione è stata ottimizzata in 2/18 pazienti (11,1%). Nel gruppo VDZ, l'intervallo di somministrazione era di 8 settimane in 5/13 (38,5%) pazienti, di 6 settimane in 1/13 (7,7%) e di 4 settimane in 7/13 (53,8%). Per quanto riguarda gli anti-TNF, per IFX l'intervallo era di 8 settimane in 5/13 (38,5%) pazienti, di 6 settimane in 2/13 (15,4%) e di 4 settimane in 5/13 (38,5%); per ADA l'intervallo era di 2 settimane in 11/19 (57,9%) e di 1 settimana in 7/19 (36,8%).

4.4 Termine follow-up

Valutando il biologico in corso all'ultimo follow-up, dopo 8 (3,6-11,3) anni dall'inizio della profilassi, tra i 40 pazienti nel gruppo anti-TNF, il 30,0% (12/40) era ancora in trattamento, in particolare 5/12 con IFX e 7/12 con ADA, mentre il 70,0% (28/40) aveva interrotto il trattamento dopo 29,2 (9,1-49,5) mesi. Quindi, tra chi

aveva interrotto l'anti-TNF, il 7,5% (3/40) risultava in trattamento con VDZ e il 57,5% (23/40) con UST. Per quanto riguarda i due pazienti rimanenti, uno non era in terapia con biologico mentre l'altro era entrato nel trial clinico PIZZICATO con anti-JAK vs placebo, dopo aver esaurito tutte le linee terapeutiche disponibili.

Nel gruppo UST, dopo 2,6 (2,0-4,3) anni di follow-up da inizio trattamento, il 94,4% (17/18) dei pazienti era ancora in trattamento, mentre il 5,6% (1/18) aveva interrotto la terapia dopo 19,6 mesi ed era in terapia con ADA.

Infine, nel gruppo VDZ, dopo 4,3 (1,6-6,5) anni, il 30,8% (4/13) era ancora in trattamento. VDZ è stato interrotto nel 69,2% (9/13) dei pazienti dopo 19,7 (13,5-36,3) mesi dall'inizio di trattamento. Al termine del follow-up, il 7% (1/13) era in trattamento con IFX e il 61,5% (8/13) con UST (figura 14).

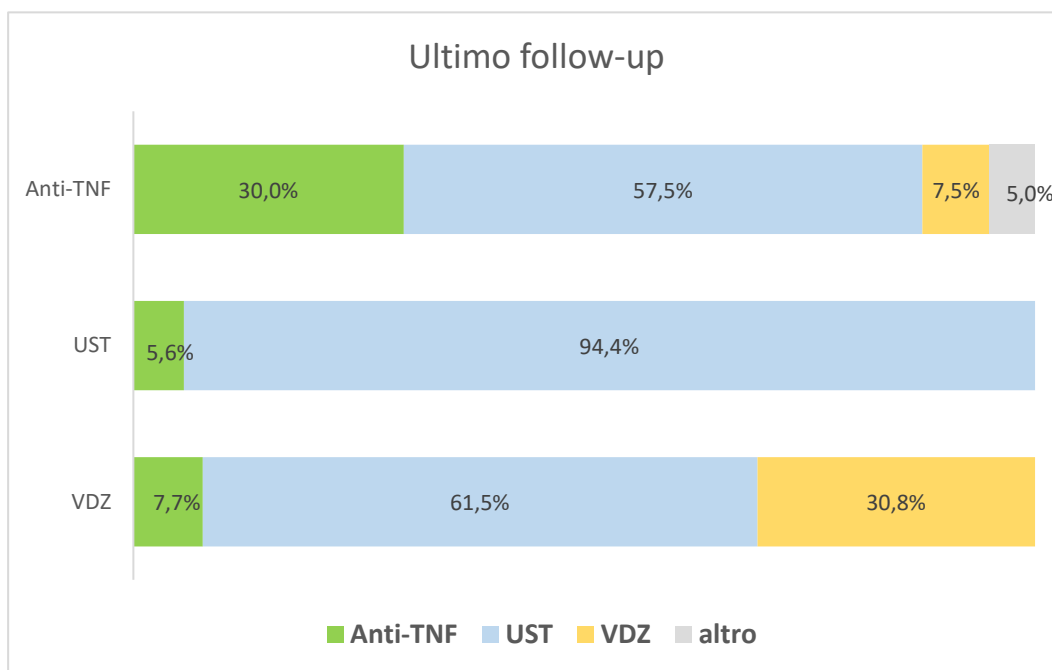


Figura 14. Biologico in corso all'ultimo follow-up.

Tutte le linee di trattamento del periodo post-operatorio, a partire dall'intervento fino al termine del follow-up, sono state riassunte in tabella XI.

Tabella XI. Linee di terapia dall'intervento all'ultimo follow-up.

	1ª linea	2ª linea	3ª linea	4ª linea	TOTALE
IFX	19 (20,2%)	4 (4,3%)	3 (3,2%)	1 (1,1%)	<u>27 (28,7%)</u>
ADA	25 (26,6%)	4 (4,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	<u>31 (33,0%)</u>
UST	25 (26,6%)	31 (33,0%)	14 (14,9%)	3 (3,2%)	<u>73 (77,7%)</u>
VDZ	17 (18,1%)	13 (13,8%)	4 (4,3%)	0 (0%)	<u>34 (36,2%)</u>

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

L'introduzione di nuovi farmaci biologici con meccanismi d'azione innovativi, come VDZ e UST, ha ampliato le opzioni mediche per il trattamento della MC, ma la loro efficacia nel prevenire o trattare la recidiva dopo l'intervento chirurgico non è ancora chiara. Pertanto, attualmente non esistono evidenze sufficienti per raccomandare il loro utilizzo in questo contesto. Il nostro studio si è posto quindi l'obiettivo di valutare, in maniera retrospettiva, l'efficacia di questi due farmaci, in termini di prevenzione della recidiva post-chirurgica.

In linea con quanto riportato da Yanai et. al,¹⁶⁴ il confronto tra i diversi gruppi di trattamento ha rivelato per la calprotectina fecale un tasso di recidiva biochimica ad un anno significativamente più elevato nel gruppo VDZ e, tra le recidive, un livello mediano di PCR più elevato in questo gruppo, a suggerire che nel breve periodo il VDZ sembra essere meno efficace nella prevenzione biochimica della MC rispetto a UST e IFX.

Va detto però, che sebbene il ritardo d'azione di VDZ possa spiegare outcome peggiori ¹⁶⁵ come quelli appena riportati, il recente studio di Mañosa et al. non ha mostrato alcuna differenza tra VDZ e UST, in termini di prevenzione delle recidive endoscopiche, cliniche e chirurgiche.¹⁶¹ Infatti, in accordo con tale studio, i risultati che abbiamo ottenuto per i due gruppi non hanno evidenziato differenze significative, sia in termini di tassi complessivi di recidive endoscopiche a 12-36 mesi, sia in termini di variazione del quadro endoscopico tra quest'ultime e quelle al baseline. In linea con lo studio sopra menzionato, è stato inoltre osservato un numero maggiore di pazienti trattati con UST (18/116) rispetto a VDZ (13/116) per la prevenzione della recidiva, nonostante quest'ultimo sia stato autorizzato per il trattamento della MC due anni prima rispetto ad UST. Questo dato può trovare una ragionevole spiegazione nel fatto che VDZ risulta meno efficace nella malattia ileale, sulla base delle differenze nel traffico linfocitario tra ileo e colon.¹⁶⁶ Inoltre, la sua maggiore persistenza nel trattamento nella CU rispetto alla MC nella pratica clinica,¹⁶⁷ così come il sospetto di un suo ritardo d'azione, potrebbero spiegare la scelta nell'utilizzo di UST al posto di VDZ per la prevenzione delle recidive ileali.¹⁶¹

Va anche considerato che, rispetto ai pazienti in trattamento con VDZ, l'11,1% di quelli in trattamento con UST ha ricevuto un ciclo di 3 mesi di metronidazolo e il 22,2% ha ricevuto steroidi concomitanti all'inizio della terapia; quindi, l'efficacia ottenuta in questo gruppo di pazienti potrebbe essere in parte attribuibile anche ad un effetto confondente del derivato imidazolico o alla terapia concomitante steroidea. Anche se gli steroidi, e in particolare la budesonide, sono inefficaci rispetto al placebo nel ridurre le recidive endoscopiche e cliniche nei pazienti operati per malattia fibrostenosante, è stato dimostrato che possono avere una certa efficacia per i pazienti operati per attività infiammatoria.¹⁶⁸ Nel gruppo UST, il 50% dei pazienti che ha intrapreso terapia concomitante con steroidi, aveva come indicazione all'intervento l'infiammazione refrattaria.

Il tempo di trattamento a scopo profilattico è risultato più lungo per il gruppo UST rispetto a VDZ, in linea con una recente analisi retrospettiva italiana,¹⁶⁹ dove il trattamento di seconda linea con UST è stato associato ad una minore probabilità di interruzione del trattamento rispetto ad ADA, mentre una tendenza non significativa è stata riscontrata tra i pazienti in trattamento con IFX e VDZ.

Nonostante le caratteristiche cliniche simili dei due gruppi, gli outcome ottenuti devono essere considerati con cautela a causa del follow-up medio più breve nei pazienti ha iniziato trattamento con UST rispetto a VDZ, che potrebbe essere troppo corto per valutarne l'impatto sulla POR clinica o chirurgica. È ragionevole ritenere, inoltre, che parte della variabilità dei risultati ottenuti per i gruppi VDZ e UST sia dovuta alla ridotta dimensione del campione.

In accordo con lo studio di Le Cosquer et. al,¹⁶⁵ i risultati hanno dimostrato che i farmaci anti-TNF sono rimasti un trattamento efficace per prevenire la recidiva post-operatoria anche per i pazienti che avevano sperimentato un fallimento dell'anti-TNF precedentemente all'intervento. Infatti, nel gruppo anti-TNF, i pazienti che erano già stati esposti rispettivamente a uno e a due anti-TNF erano rispettivamente 20/40 (50%) e 10/40 (25%). Alcuni di questi potrebbero infatti aver sviluppato sintomi dovuti a malattia fibrostenosante o a lesioni troppo severe per poter beneficiare del trattamento medico iniziale. Dopo l'intervento chirurgico

e l'asportazione delle lesioni più severe, potrebbero aver nuovamente ripreso la risposta al trattamento anti-TNF.

I numerosi fattori confondenti sottolineano quindi, dopo la resezione chirurgica, e in base anche alle diverse condizioni e variabili di ogni paziente, la necessità di un approccio personalizzato. Infine, una particolare attenzione dovrebbe essere riservata anche alla prevenzione chirurgica, visti i risultati promettenti per l'anastomosi funzionale antimesenterica termino-terminale (Kono-S) nella riduzione del tasso di recidiva endoscopica e clinica post-operatoria.¹⁷⁰

Sono stati osservati, inoltre, tassi di recidiva endoscopica, biochimica e clinica discordanti per i vari biologici, in particolare per i gruppi VDZ e UST. Diversi fattori potrebbero spiegare i tassi di recidiva biochimica ed endoscopica discordanti; in primo luogo, è ben noto che esiste un'elevata variabilità dei livelli di calprotectina fecale nei pazienti con MC.¹⁷¹ Allo stesso modo, è stato dimostrato che la sensibilità della calprotectina per valutare la guarigione endoscopica o l'infiammazione endoscopica nel post-operatorio è solo moderata.¹⁷² È stato infatti osservato che l'andamento di misure seriali di calprotectina è un indicatore migliore di recidiva endoscopica rispetto a una singola misurazione, adottata invece nel nostro studio.¹⁷³ Inoltre, l'infiammazione istologica residua, nonostante la guarigione endoscopica, potrebbe spiegare alcune discrepanze nelle misurazioni dei biomarcatori considerati.¹⁷⁴ Va anche tenuto conto del fatto che, a differenza degli indici di flogosi, lo score endoscopico validato per la recidiva post-operatoria valuta solo l'area anastomotica, e non tiene conto dell'attività di malattia a livello prossimale o distale. Infine, l'incoerenza tra la recidiva endoscopica e quella clinica è un fenomeno ben noto nella MC, dato che la prima tende a precedere la seconda con valore predittivo. A questo proposito, sarebbe preferibile utilizzare degli score clinici in grado di fornire una valutazione più rappresentativa dell'attività endoscopica di malattia, e che prevedano, a supporto, l'incorporazione di dati radiologici e/o bioumorali.

I principali limiti dello studio sono stati il disegno retrospettivo dello studio e la ridotta numerosità campionaria dei due gruppi in trattamento con UST e VDZ, dovuta alla natura monocentrica dello studio. Inoltre, le valutazioni endoscopiche

sono state effettuate ad intervalli diversi a partire dall'intervento chirurgico e per alcuni pazienti non sono state eseguite nei tempi richiesti o non è stato possibile effettuare il confronto endoscopico con il baseline. Il numero di pazienti che non hanno completato la colonscopia dopo l'inizio della profilassi, sia che si tratti di pazienti in remissione, sia di pazienti che hanno fallito il trattamento, potrebbe aver portato alla sovrastima o sottostima dell'effettivo tasso di POR endoscopiche. Un ulteriore limite dello studio è stato quello di non aver tenuto in considerazione l'esame istologico del pezzo operatorio e i fattori di rischio per la POR ad esso associati. Un ulteriore importante limite dello studio è rappresentato dall'eterogeneità dei pazienti in termini di epoche in cui è stato eseguito l'intervento, tenendo in considerazione anche il diverso anno di approvazione dei farmaci biologici attualmente disponibili: per ogni paziente sono state seguite le indicazioni farmacologiche e chirurgiche in linea con le evidenze della rispettiva epoca. Infine, le informazioni raccolte potrebbero essere soggette a numerosi bias dovuti al recupero della documentazione clinica, talvolta mancante o riportata in maniera frammentata.

Per concludere, uno dei punti di forza dello studio è quello di essere incentrato su una popolazione selezionata di pazienti con MC, ovvero pazienti sottoposti ad intervento, con almeno un fattore di rischio per la recidiva, che hanno iniziato una terapia di profilassi precoce. Questo studio ha inoltre permesso di ottenere dei nuovi dati sull'utilizzo dei farmaci biologici più recentemente approvati nel contesto della profilassi post-operatoria, ed ha dimostrato anche la complessità nel prevenire la recidiva di malattia in pazienti con precedente esperienza di trattamento.

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

I nostri dati suggeriscono che VDZ e UST sono farmaci efficaci per la prevenzione della recidiva post-chirurgica in pazienti con Malattia di Crohn operata; i risultati ottenuti da questo studio necessitano di ulteriori indagini al fine di valutare la reale efficacia e sicurezza di entrambi i farmaci, in seconda o terza linea, nel contesto post-operatorio.

Bibliografia

1. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(1):91-99.
2. Chandradevan R, Hofmekler T, Mondal K, et al. Evolution of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Unclassified (IBD-U): Incorporated With Serological and Gene Expression Profiles. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2285-2290.
3. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380-389.
4. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051-1062.
5. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-337.
6. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1573-1587.
7. Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):100.
8. Moazzami B, Moazzami K, Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis. *Turk J Pediatr*. 2019;61(5):637.
9. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238.
10. Ghouri YA, Tahan V, Shen B. Secondary causes of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):3998-4017.
11. Ben-Yosef N, Frampton M, Schiff ER, et al. Genetic analysis of four consanguineous multiplex families with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep*. 2021;9(6):521-532.
12. Turpin W, Goethel A, Bedrani L, Croitoru, MDCM K. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1133-1148.
13. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16-27.
14. Jans D, Cleyne I. The genetics of non-monogenic IBD. *Hum Genet*. Published online January 31, 2023.
15. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases and the Microbiome: Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021;160(2):524-537.

16. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605.
17. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008;135(3):781-786.
18. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1088-1100.
19. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(10):1047-1053.
20. van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1499-1509.
21. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:628157.
22. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):112-125.
23. Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2012;160(1):29-44.
24. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(4):379-389.
25. Bevivino G, Monteleone G. Advances in understanding the role of cytokines in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(9):907-915.
26. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57.
27. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-1321.
28. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(4):321-326.
29. Hyams JS. Standardized Recording of Parameters Related to the Natural History of Inflammatory Bowel Disease: From Montreal to Paris. *Dig Dis*. 2014;32(4):337-344.

30. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):349-355.
31. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 2017;389(10080):1756-1770.
32. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4):463-466.
33. Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev.* 2022;42(5):1856-1887.
34. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25.
35. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103.
36. Chiarello MM, Pepe G, Fico V, et al. Therapeutic strategies in Crohn's disease in an emergency surgical setting. *World J Gastroenterol.* 2022;28(18):1902-1921.
37. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Dis Mon.* 2019;65(12):100851.
38. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-670.
39. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):671-688.
40. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):965-990.
41. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-1666.
42. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(4):357-363.

43. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1986;27(1):92-95.
44. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-530.
45. Zittan E, Kabakchiev B, Kelly OB, et al. Development of the Harvey-Bradshaw Index-pro (HBI-PRO) Score to Assess Endoscopic Disease Activity in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):543-548.
46. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2020;6(1):22.
47. Sandberg K, Yarger E, Saeed S. Updates in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020;50(5):100785.
48. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10080):1710-1718.
49. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-440.
50. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;161(1):47-65.
51. Barnes EL, Burakoff R. New Biomarkers for Diagnosing Inflammatory Bowel Disease and Assessing Treatment Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2956-2965.
52. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2020;6(1):1-20.
53. Hashash JG, Regueiro MD. The evolving management of postoperative Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(5):637-648.
54. Deepak P, Park SH, Ehman EC, et al. Crohn's disease diagnosis, treatment approach, and management paradigm: what the radiologist needs to know. *Abdom Radiol*. 2017;42(4):1068-1086.
55. Pagnini C, Menasci F, Desideri F, Corleto VD, Delle Fave G, Di Giulio E. Endoscopic scores for inflammatory bowel disease in the era of 'mucosal healing': Old problem, new perspectives. *Dig Liver Dis*. 2016;48(7):703-708.

56. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
57. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-512.
58. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-1060.
59. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-851.
60. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Caprioli F, et al. Histopathology of inflammatory bowel disease - Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2020;52(3):262-267.
61. Kóvári B, Báthori Á, Friedman MS, Lauwers GY. Histologic Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Adv Anat Pathol*. 2022;29(1):48-61.
62. Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2022;71(12):2587-2597.
63. Varyani F, Samuel S. "Can Magnetic Resonance Enterography (MRE) replace ileo-colonoscopy for evaluating disease activity in Crohn's disease?" *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019;38-39:101621.
64. Pesce Lamas Constantino C, Souza Rodrigues R, Araujo Oliveira Neto J, et al. Computed tomography and magnetic resonance enterography findings in Crohn's disease: what does the clinician need to know from the radiologist? *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol*. 2014;65(1):42-51.
65. Wang Y di, Zhang RN, Mao R, Li XH. Inflammatory bowel disease cross-sectional imaging: What's new? *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(10):1179-1193.
66. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-653.
67. Louis E. When it is not inflammatory bowel disease: differential diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(4):283-289.

68. Feakins R, Torres J, Borralho-Nunes P, et al. ECCO Topical Review on Clinicopathological Spectrum and Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):343-368.
69. Eichele DD, Young R. Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1223-1235.
70. Cross RK. Which patients with inflammatory bowel disease should receive combination therapy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(6):715-717.
71. Baert F, Caprilli R, Angelucci E. Medical Therapy for Crohn's Disease: Top-Down or Step-Up? *Dig Dis*. 2007;25(3):260-266.
72. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):363-378.
73. Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):1031-1045.
74. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(9):1179-1192.
75. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease – From well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;167:89-103.
76. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6628-6638.
77. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VBF, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2014;48(2):96-107.
78. Biancone L, Annese V, Ardizzone S, et al. 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(4):338-358.
79. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. 2021;12:691480.
80. Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3146-3152.

81. Ha C, Dassopoulos T. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(5):575-588.
82. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1835-1842, quiz 1843.
83. Mantzaris GJ. Thiopurines and Methotrexate Use in IBD Patients in a Biologic Era. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1):84-104.
84. Lu H, Lin J, Xu C, et al. Cyclosporine modulates neutrophil functions via the SIRT6–HIF-1 α –glycolysis axis to alleviate severe ulcerative colitis. *Clin Transl Med*. 2021;11(2).
85. Chow DKL, Leong RWL. The use of tacrolimus in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(5):479-485.
86. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1078-1087.
87. Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them? *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):62-69.
88. Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, Tirapegui J, Rogero MM. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(1):20-29.
89. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66(2):199-209.
90. Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(2):141-150.
91. D'Haens GR, van Deventer S. 25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease: lessons from the past and a look to the future. *Gut*. 2021;70(7):1396-1405.
92. Strik AS, Bots SJA, D'Haens G, Löwenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):429-439.
93. Peng JC, Shen J, Ran ZH. Novel agents in the future: Therapy beyond anti-TNF agents in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2014;15(11):585-590.
94. Slevin SM, Egan LJ. New Insights into the Mechanisms of Action of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2909-2920.
95. Baumgart DC, Le Berre C. Newer Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1302-1315.

96. Sulz MC, Burri E, Michetti P, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:43-57.
97. Chang S, Hudesman D. First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(2):7.
98. De Galan C, Truyens M, Peeters H, et al. The Impact of Vedolizumab and Ustekinumab on Articular Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Real-Life Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(11):1676-1686.
99. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851.
100. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S, Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(10):1090-1102.
101. Selinger CP, Carbery I, Al-Asiry J. The role of biologics in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *Br J Hosp Med*. 2018;79(12):686-693.
102. Volkers A, Straatmijer T, Duijvestein M, et al. Real-world experience of switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab maintenance treatment for inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(6):1044-1054.
103. Ventress E, Young D, Rahmany S, et al. Transitioning from Intravenous to Subcutaneous Vedolizumab in Patients with Inflammatory Bowel Disease [TRAVELESS]. *J Crohns Colitis*. 2021;16(6):911-921.
104. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(7):994-1007.
105. Simon EG, Samuel S, Ghosh S, Moran GW. Ustekinumab: a novel therapeutic option in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(8):1065-1074.
106. Na SY, Kim YS. Management of inflammatory bowel disease beyond tumor necrosis factor inhibitors: novel biologics and small-molecule drugs. *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):906-919.
107. Hanzel J, Hulshoff MS, Grootjans J, D'Haens G. Emerging therapies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(5):513-524.

108. Anto VP, Dawes AJ, Vrees M, Watson AR, Lightner AL. Surgical Management of Inflammatory Bowel Disease. *R I Med J* 2013. 2022;105(10):25-30.
109. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(12):707-719.
110. Barnes EL, Lightner AL, Regueiro M. Perioperative and Postoperative Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2020;18(6):1356-1366.
111. Kosmidis C, Anthimidis G. Emergency and elective surgery for small bowel Crohn's disease. *Tech Coloproctology*. 2011;15 Suppl 1:S1-4.
112. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):78-90.
113. Toh JW, Stewart P, Rickard MJ, Leong R, Wang N, Young CJ. Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8892-8904.
114. Murphy B, Kavanagh DO, Winter DC. Modern surgery for ulcerative colitis. *Updat Surg*. 2020;72(2):325-333.
115. Gallo G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:71-78.
116. Lin CC, Lin HH, Chen HC, et al. Perioperative optimization of Crohn's disease. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023;7(1):10-26. doi:10.1002/ags3.12621
117. Fichera A, Michelassi F. Surgical Treatment of Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):791-803.
118. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RCG. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2373-2381.
119. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):293-301.
120. Bachour SP, Shah RS, Rieder F, et al. Intra-abdominal septic complications after ileocolic resection increases risk for endoscopic and surgical postoperative Crohn's disease recurrence. *J Crohns Colitis*. 2022;16(11):1696-1705.
121. Weber MC, Bauer J, Buck A, et al. Perioperative low-dose prednisolone treatment has beneficial effects on postoperative recovery and anastomotic

- healing in a murine colitis model. *J Crohns Colitis*. Published online January 13, 2023:jjad002.
122. Nickerson TP, Merchea A. Perioperative Considerations in Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29(2):80-84.
 123. Yamamoto T, Lightner AL, Spinelli A, Kotze PG. Perioperative management of ileocecal Crohn's disease in the current era. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(9):843-855.
 124. Maggiori L, Panis Y. Laparoscopy in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(1):183-194.
 125. Feinberg AE, Valente MA. Elective Abdominal Surgery for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1123-1140.
 126. Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):998-1008.
 127. Schwartzberg DM, Remzi FH. The Role of Laparoscopic, Robotic, and Open Surgery in Uncomplicated and Complicated Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(3):563-576.
 128. Rosenthal RJ, Bashankaev B, Wexner SD. Laparoscopic management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2009;27(4):560-564.
 129. Dasharathy SS, Limketkai BN, Sauk JS. What's New in the Postoperative Management of Crohn's Disease? *Dig Dis Sci*. 2022;67(8):3508-3517.
 130. Fousekis FS, Mitselos IV, Tepelenis K, et al. Medical, Endoscopic and Surgical Management of Stricturing Crohn's Disease: Current Clinical Practice. *J Clin Med*. 2022;11(9):2366.
 131. Angriman I, Pirozzolo G, Bardini R, Cavallin F, Castoro C, Scarpa M. A systematic review of segmental vs subtotal colectomy and subtotal colectomy vs total proctocolectomy for colonic Crohn's disease. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2017;19(8):e279-e287.
 132. Lightner AL. Segmental Resection versus Total Proctocolectomy for Crohn's Colitis: What is the Best Operation in the Setting of Medically Refractory Disease or Dysplasia? *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):532-538.
 133. Li Y, Stocchi L, Mu X, Cherla D, Remzi FH. Long-term Outcomes of Sphincter-Saving Procedures for Diffuse Crohn's Disease of the Large Bowel. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(12):1183-1190.
 134. Mahmoud NN, Halwani Y, Montbrun S de, et al. Current management of perianal Crohn's disease. *Curr Probl Surg*. 2017;54(5):262-298.
 135. Juncadella AC, Alame AM, Sands LR, Deshpande AR. Perianal Crohn's disease: a review. *Postgrad Med*. 2015;127(3):266-272.

136. Ruffolo C, Citton M, Scarpa M, et al. Perianal Crohn's disease: is there something new? *World J Gastroenterol.* 2011;17(15):1939-1946. doi:10.3748/wjg.v17.i15.1939
137. Truong A, Zaghiyan K, Fleshner P. Anorectal Crohn's Disease. *Surg Clin North Am.* 2019;99(6):1151-1162.
138. Marzo M, Felice C, Pugliese D, et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1394-1403.
139. Zalieckas JM. Treatment of perianal Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):391-397.
140. Geltzeiler CB, Wieghard N, Tsikitis VL. Recent developments in the surgical management of perianal fistula for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):320-330.
141. Thomas H. Therapy: MSCs promote fistula closure in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):560.
142. Lightner AL. Duodenal Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):546-551.
143. Dietz DW, Fazio VW, Laureti S, et al. Strictureplasty in diffuse Crohn's jejunoileitis: safe and durable. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(6):764-770.
144. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(11):1968-1986.
145. Bailey EH, Glasgow SC. Challenges in the Medical and Surgical Management of Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1233-1244, vii.
146. Ryan DP, Doody DP. Surgical options in the treatment of ulcerative colitis. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):379-383.
147. Nandivada P, Poylin V, Nagle D. Advances in the surgical management of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(1):47-51.
148. Solina G, Mandalà S, La Barbera C, Mandalà V. Current management of intestinal bowel disease: the role of surgery. *Updat Surg.* 2016;68(1):13-23.
149. Hennessy O, Egan L, Joyce M. Subtotal colectomy in ulcerative colitis-long term considerations for the rectal stump. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(2):198-209.
150. Ugolini G, Montroni I, Rosati G, et al. Can POSSUM accurately predict post-operative complications risk in patients with abdominal Crohn's disease? *ANZ J Surg.* 2014;84(1-2):78-84.

151. Atasoy D, Aghayeva A, Bilgin İA, et al. Predictive parameters of early postoperative complications in Crohn's disease: Single team experience. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2018;29(4):406-410.
152. Lavorini E, Allaix ME, Ammirati CA, Astegiano M, Morino M, Resegotti A. Late is too late? Surgical timing and postoperative complications after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(4):843-848.
153. Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4320-4342.
154. Hanzel J, Vuyyuru SK, Narula N, Ma C, Feagan BG, Jairath V. Case Report: Managing Postoperative Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;18(10):568-573.
155. Joustra V, van Sabben J, van der does de Willebois E, et al. Benefit of Risk-stratified Prophylactic Treatment on Clinical Outcome in Postoperative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2023;17(3):318-328.
156. Jt U, L A, E L, et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(8).
157. Manser CN, Frei P, Grandinetti T, et al. Risk factors for repetitive ileocolic resection in patients with Crohn's disease: results of an observational cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1548-1554.
158. Spinelli A, Sacchi M, Fiorino G, Danese S, Montorsi M. Risk of postoperative recurrence and postoperative management of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3213-3219.
159. Dragoni G, Castiglione F, Bezzio C, et al. Comparison of two strategies for the management of postoperative recurrence in Crohn's disease patients with one clinical risk factor: A multicentre IG-IBD study. *United Eur Gastroenterol J*. 2023;11(3):271-281.
160. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1568-1578.
161. Mañosa M, Fernández-Clotet A, Nos P, et al. Ustekinumab and vedolizumab for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: Results from the ENEIDA registry. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2023;55(1):46-52.
162. Brierley R. 18th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(5):404.

163. Cohen-Mekelburg S, Schneider Y, Gold S, Scherl E, Steinlauf A. Risk Stratification for Prevention of Recurrence of Postoperative Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(11):651-658.
164. Yanai H, Kagramanova A, Knyazev O, et al. Endoscopic Postoperative Recurrence in Crohn's Disease After Curative Ileocecal Resection with Early Prophylaxis by Anti-TNF, Vedolizumab or Ustekinumab: A Real-World Multicentre European Study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(12):1882-1892.
165. Le Cosquer G, Altwegg R, Rivièrè P, et al. Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease among patients with prior anti-TNF α failure: A retrospective multicenter study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2023;55(6):727-734.
166. Zundler S, Fischer A, Schillinger D, et al. The $\alpha 4\beta 1$ Homing Pathway Is Essential for Ileal Homing of Crohn's Disease Effector T Cells In Vivo: *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):379-391.
167. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):292-301.
168. Hellers G, Cortot A, Jewell D, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. 1999;116(2):294-300.
169. Degli Esposti L, Daperno M, Dovizio M, et al. A retrospective analysis of treatment patterns, drug discontinuation and healthcare costs in Crohn's disease patients treated with biologics. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. Published online April 24, 2023:S1590-8658(23)00568-6.
170. Luglio G, Rispo A, Imperatore N, et al. Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2020;272(2):210-217.
171. Cremer A, Ku J, Amininejad L, et al. Variability of Faecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease Patients: An Observational Case-control Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(11):1372-1379.
172. Primas C, Hopf G, Reinisch S, et al. Role of fecal calprotectin in predicting endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(10):1169-1174.
173. Boube M, Laharie D, Nancey S, et al. Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2020;52(7):740-744.

174. Christensen B, Erlich J, Gibson PR, Turner JR, Hart J, Rubin DT. Histologic Healing Is More Strongly Associated with Clinical Outcomes in Ileal Crohn's Disease than Endoscopic Healing. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020;18(11):2518-2525.e1.