

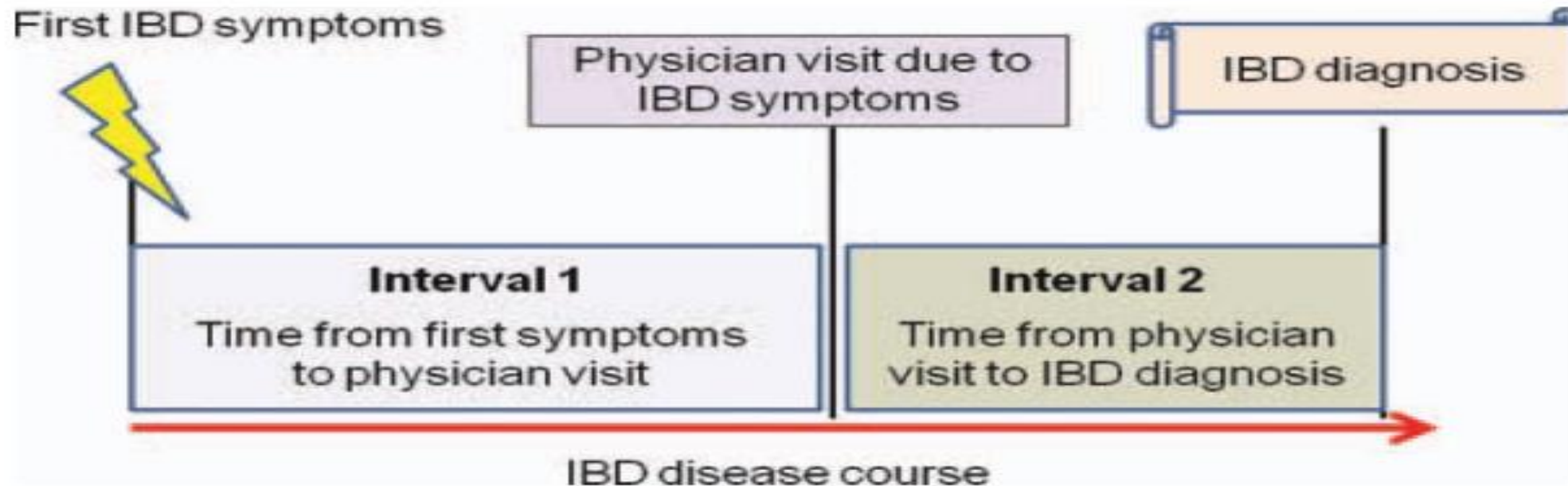
# Ritardo diagnostico nelle MICI

Giovanni Maurogiovanni

23.03.2024

## List of the three important time windows according to the diagnosis (1/2)

- ❑ Sono stati inoltre valutati separatamente gli intervalli di tempo che intercorrono tra i primi sintomi e la visita dal medico e tra questa visita e la diagnosi di IBD. (interval ½)
- ❑ L'obiettivo era quello di definire la relazione tra questi due intervalli individuando l'intervallo a più alta criticità



## List of the three Important time Windows (in months) according to the diagnosis (2/2)

	CD	UC	IC	<i>P</i> -value
Number of patients	932	625	34	
Time from first symptoms to IBD diagnosis (median, IQR)	9, 3-24	4, 1-12	3, 2-6	CD vs. UC: <i>P</i> < 0.001 CD vs. IC: <i>P</i> < 0.001 UC vs. IC: <i>P</i> = 0.441
Time from first symptoms to physician visit (median, IQR)	2, 0-6	1, 0-4	1, 0-2	CD vs. UC: <i>P</i> = 0.002 CD vs. IC: <i>P</i> = 0.025 UC vs. IC: <i>P</i> = 0.181
Time from physician visit to IBD diagnosis (median, IQR)	4, 0-18	1, 0-5	1, 0-4	CD vs. UC: <i>P</i> < 0.001 CD vs. IC: <i>P</i> = 0.003 UC vs. IC: <i>P</i> = 0.429

Time from first IBD symptoms until visiting a physician (interval 1), time from physician visit to IBD diagnosis (interval 2) and the time span from first symptoms until IBD diagnosis (interval 1+2). As data are nonparametric, values are presented as median and interquartile range (IQR). The *P*-value indicates the significance levels of the time-windows according to the diagnosis (nonparametric tests). CD = Crohn's disease, UC = ulcerative colitis, IC = indeterminate colitis.

Nei pazienti affetti da MC il ritardo diagnostico mediano dalla prima insorgenza dei sintomi correlati all'IBD alla diagnosi di IBD è stato di 9 mesi, che è significativamente più lungo rispetto ai pazienti con CU (4 mesi).

- Abbiamo scoperto che per i pazienti affetti da MC l'intervallo di tempo dalla visita medica alla diagnosi di IBD era molto più lungo dell'intervallo di tempo tra i primi sintomi e la visita medica.
- Questi dati dimostrano che c'è un notevole ritardo del medico, che lascia spazio a miglioramenti.
- A differenza della MC, gli intervalli di tempo dalla visita medica alla diagnosi di CU sono paragonabili agli intervalli di tempo dai primi sintomi alla consultazione del medico.
- L'aumento del rischio di ritardo diagnostico lungo nei pazienti più giovani con MC può essere parzialmente spiegato dalla sovrapposizione dei sintomi della MC con le caratteristiche della sindrome dell'intestino irritabile, che porta a una sottostima della MC sottostante da parte del medico curante.
- Anche la MC ileale è risultata significativamente associata a un ritardo diagnostico prolungato.
- Sebbene non vi sia stato alcun ritardo rilevante da parte del paziente, è stato osservato un notevole ritardo correlato al medico. Questa osservazione può essere spiegata da una presentazione dei sintomi meno drammatica (dolore ma assenza di secrezione rettale sanguinolenta) nella MC ileale rispetto a quella del colon.

## Time Delays (Months) in Patients with CD (n=932), UC (n=625), and IC (n=34)

Time Intervals (Months) Disease	Time from First Symptoms to IBD Diagnosis			Time from First Symptoms to Physician Visit			Time from Physician Visit to IBD Diagnosis		
	CD	UC	IC	CD	UC	IC	CD	UC	IC
<b>Percentile</b>									
1%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5%	0	0	1	0	0	0	0	0	0
10%	1	1	1	0	0	0	0	0	0
25%	3	1	2	0	0	0	0	0	0
50%	9	4	3	2	1	1	4	1	1
75%	24	12	6	6	4	2	18	5	3
90%	96	36	12	18	12	6	60	23	6
95%	120	60	24	48	24	7	108	47	12
99%	252	120	36	180	72	24	240	114	35
<b>Range</b>	0-516	0-192	0-36	0-456	0-120	0-24	0-516	0-168	0-35

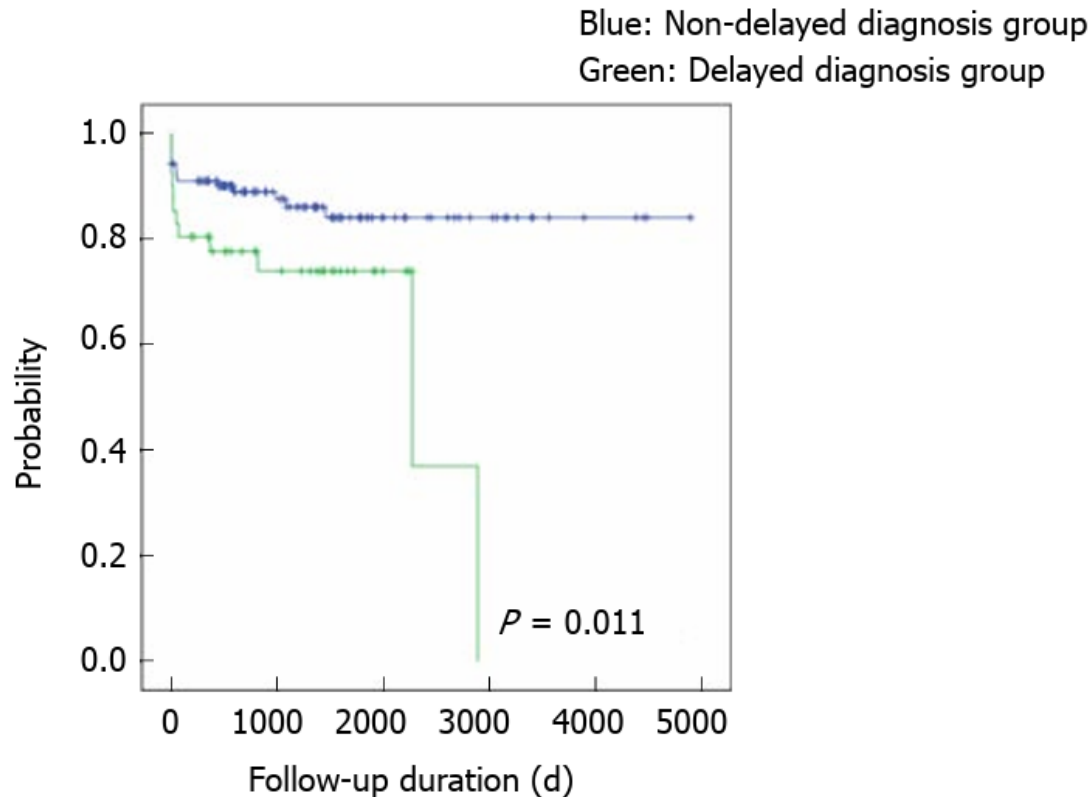
The listing of percentiles allows the readout of the percentage of patients diagnosed at specific time intervals

# Take home messages

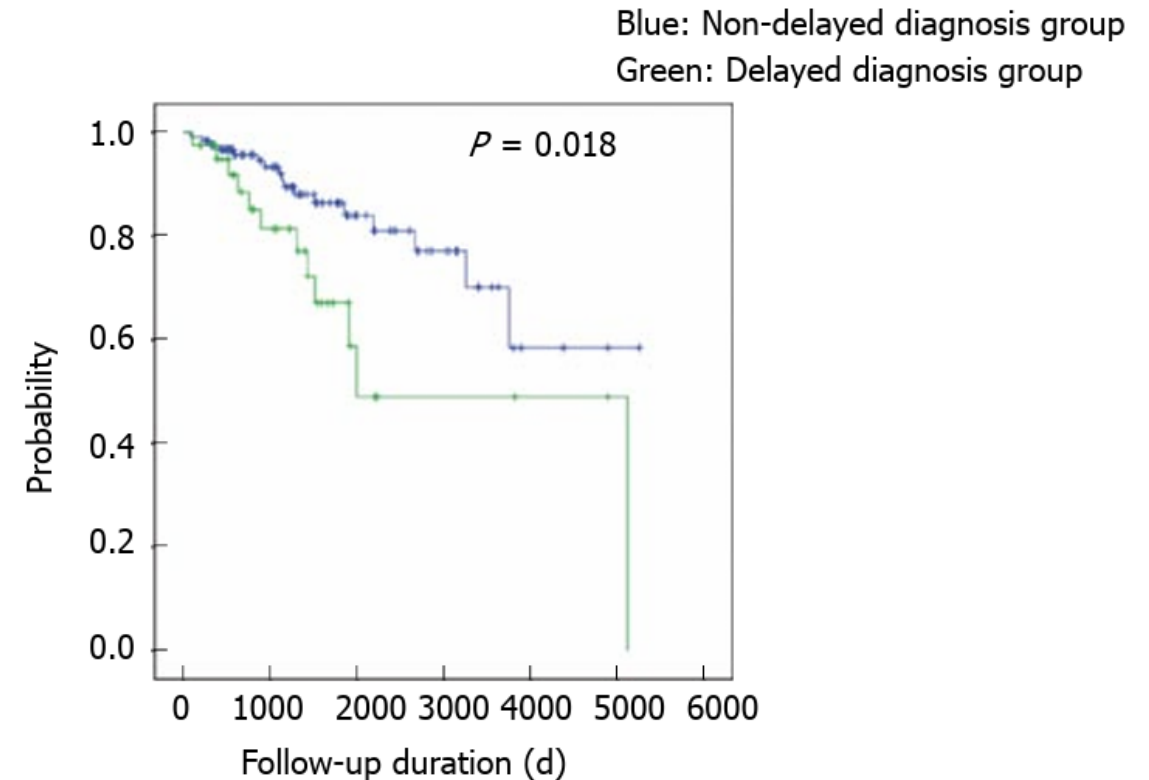
- Questo studio ha dimostrato un notevole ritardo diagnostico nei pazienti con IBD, specialmente nei pazienti con MC.
- Inoltre, un lungo ritardo diagnostico è stato significativamente associato a un rischio più elevato di chirurgia intestinale correlata all'IBD sia nei pazienti con MC che in UC.
- Nel presente studio, il periodo diagnostico per la MC è stato più lungo di quello per la CU; Questo risultato è coerente con studi precedenti.
- Il divario significativo nel periodo diagnostico tra MC e CU potrebbe essere dovuto ai sintomi iniziali:
  - ❖ Il dolore addominale è il disturbo principale iniziale più diffuso nei pazienti con MC; Tuttavia, è anche un sintomo comune di altri disturbi digestivi, come la sindrome dell'intestino irritabile. Inoltre, quando il dolore non è grave, è facilmente considerato banale e la diagnosi può essere mancata perché non vengono eseguiti i test necessari per la diagnosi di IBD.
  - ❖ Al contrario, l'ematochezia, che è uno dei principali sintomi della CU, non è solo un sintomo raro, ma provoca anche una grande paura al pubblico[18]. Ciò può indurre i pazienti a visitare l'ospedale in tempi relativamente brevi, portando a una diagnosi precoce.

# Surgery-free survival according to the presence of a long diagnostic delay in the patients with inflammatory bowel disease.

## Intestinal surgery in the patients with CD



## Intestinal surgery in the patients with UC



IBD: Inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis

**Un lungo ritardo diagnostico è stato associato ad un aumentato rischio di chirurgia intestinale nei pazienti con MC e CU**

## Risk factors associated with CD related surgery

Variables	Intestinal surgery			Any surgery		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
Age	0.99	0.96-1.03	0.743	1.00	0.97-1.03	0.973
Male	0.41	0.14-1.22	0.108	0.94	0.36-2.45	0.902
Smoking	1.90	0.74-4.87	0.182	1.10	0.51-2.38	0.812
Location						
L1	1 (Ref.)	-	-	1 (Ref.)	-	-
L2	1.19	0.32-4.50	0.793	1.74	0.57-5.31	0.332
L3	0.53	0.17-1.71	0.291	0.82	0.32-2.09	0.676
L4	1.07	0.29-3.97	0.924	0.91	0.28-2.94	0.878
Behavior						
B1	1 (Ref.)	-	-	1 (Ref.)	-	-
B2	4.44	1.67-11.8	0.003	2.93	1.30-6.60	0.009
B3	3.79	1.14-12.6	0.030	3.67	1.40-9.60	0.008
Perianal disease	0.97	0.20-4.81	0.968	1.84	0.69-4.87	0.222
CRP at diagnosis	1.02	0.96-1.08	0.520	1.01	0.96-1.06	0.792
Delayed diagnosis	2.54	1.06-6.09	0.036	1.76	0.87-3.57	0.119

CD: Crohn's disease; CRP: C-reactive protein; CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.

## Risk factors associated with UC related surgery

Variables	Intestinal surgery		
	OR	95%CI	P value
Age	1.00	0.93-1.07	0.986
Male	1.18	0.17-8.37	0.868
Smoking	0.82	0.05-13.8	0.890
IBD family history	5.39	0.44-66.5	0.189
Location			
Proctitis	1 (Ref.)	-	-
Left sided	0.85	0.10-7.24	0.878
Pancolitis	1.05	0.12-9.46	0.969
Severity <sup>1</sup>			
Mild	1 (Ref.)	-	-
Moderate to severe	2.67	0.24-30.2	0.427
Delayed diagnosis	6.81	1.12-41.4	0.037

<sup>1</sup>The severity was classified according to the Mayo score. UC: Ulcerative colitis; IBD: Inflammatory bowel disease; CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.



## Sociodemographic and clinical characteristics and diagnostic delay of the IBD population

	Crohn's disease (N= 830)	Ulcerative colitis (N= 435)	IBDU (N= 21)
<i>Sociodemographic characteristics</i>			
Age at the time of the questionnaire (years), median (IQR)	40 (31–51)	41 (31–53)	39 (25–50)
Diagnostic delay (months), median (IQR)	6 (2–23)	3 (1–10)	4 (1–23)

# Publications on duration and risk factors for diagnostic delay (DD) in patients with CD and UC

CD

Author, Year	Country, region	N	Age at diagnosis (years), mean $\pm$ SD <sup>a</sup>	DD (months), median (IQR)	Risk factors for delayed diagnosis
Loftus et al., 1998 [3]	USA	225	33	3 <sup>b</sup>	n.a.
Pimentel et al., 2000 [4]	USA	45	42 $\pm$ 14	7.7 $\pm$ 10.7 years <sup>c</sup>	Greater age at diagnosis, colonic disease
Romberg-Camps et al., 2009 [5]	Netherlands	476	34 (5–79)	5 <sup>b</sup>	n.a.
Vavricka et al., 2012 [6]	Switzerland	932	30 $\pm$ 13	9 (3–24)	Age < 40 years at diagnosis, ileal disease
Nahon et al., 2013 [8]	France	364	30 $\pm$ 13	5 (2–12)	No risk factor identified
Burisch et al., 2014 [9]	Western Europe	430	34 (26) <sup>a</sup>	4.6 (10)	n.a.
Burisch et al., 2014 [9]	Eastern Europe	105	32 (21) <sup>a</sup>	3.4 (6.5)	n.a.
Lönnfors et al., 2014 [10]	Europe	2914	35–44 (25–34, 45–54) <sup>a</sup>	12–24 (<6; 36–48)	n.a.
Maconi et al., 2015 [11]	Italy	83	37 $\pm$ 15	8 (3–27)	Incomplete ileocolonoscopy, bloating at presentation
Li et al., 2015 [12]	China	343	32 $\pm$ 13	10 (2–34)	Age > 40 at diagnosis, basic educational level, no family history of Crohn's disease
Pellino et al., 2015 [13]	Italy	361	33 $\pm$ 12	11 (1–163)	Penetrating disease behavior at diagnosis
Moon et al., 2015 [14]	South Korea	1047	28 $\pm$ 13	3–6 <sup>b</sup>	Age > 40 years at diagnosis, concomitant upper gastrointestinal disease, penetrating disease behavior at diagnosis
Zaharie et al., 2016 [15]	Romania	478	33 (24–44) <sup>a</sup>	5 (1–18)	No EIM, smoking, symptom onset during summer
Nahon et al., 2016 [16]	France	497	26 (19–35) <sup>a</sup>	5 (2–13)	n.a.
Cantoro et al., 2017 [17]	Italy	1537	35 $\pm$ 15	7 (1–26)	Age > 40 years at diagnosis, complicated disease at diagnosis
Nguyen et al., 2017 [18]	USA	110	38 $\pm$ 17	9.5 (4–26)	Ileal disease, no hematochezia at diagnosis
Lee et al., 2017 [19]	South Korea	165	28 $\pm$ 14	6.2 (–21) <sup>d</sup>	Perianal discomfort
Present study	Austria	830	28 $\pm$ 12	6 (2–23)	Greater age at diagnosis, higher educational level

DD diagnostic delay, IQR interquartile range, n.a. not available, EIM extraintestinal manifestations  
<sup>a</sup>In some publications only median and interquartile range were available  
<sup>b</sup>IQR not available, <sup>c</sup>only mean  $\pm$  SD available

UC

Author, year	Country, region	N	Age at diagnosis (years), mean $\pm$ SD <sup>a</sup>	DD (months), median (IQR)	Risk factors for delayed diagnosis
Pimentel et al., 2000 [4]	USA	21	46 $\pm$ 14	1.2 $\pm$ 1.8 years <sup>c</sup>	No risk factor identified
Romberg-Camps et al., 2009 [5]	Netherlands	630	42 (8–84)	3 <sup>b</sup>	n.a.
Vavricka et al., 2012 [6]	Switzerland	625	33 $\pm$ 13	4 (1–12)	NSAID use, male gender
Burisch et al., 2014 [9]	Western Europe	668	39 (27) <sup>a</sup>	2 (0–21 years; 4.2mo)	n.a.
Burisch et al., 2014 [9]	Eastern Europe	145	36 (26) <sup>a</sup>	2.2 (0–5 years; 4.6 months)	n.a.
Lönnfors et al., 2014 [10]	Europe	1535	35–44 (25–34, 45–54) <sup>a</sup>	6–12 (<6; 12–24)	n.a.
Zaharie et al., 2016 [15]	Romania	682	38 (29–51) <sup>a</sup>	1 (–5) <sup>d</sup>	Age < 40 years at diagnosis
Cantoro et al., 2017 [17]	Italy	1855	38 $\pm$ 16	2 (0–7)	Age > 40 years at diagnosis
Nguyen et al., 2017 [18]	USA	67	45 $\pm$ 19	3.1 (1–10)	No risk factor identified
Lee et al., 2017 [19]	South Korea	130	39 $\pm$ 16	2.4 (–6) <sup>d</sup>	No risk factor identified
Present study	Austria	435	32 $\pm$ 13	3 (1–10)	Greater age at diagnosis

DD diagnostic delay; IQR interquartile range, NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs, n.a. not available  
<sup>a</sup>In some publications only median and interquartile range were available  
<sup>b</sup>IQR not available, <sup>c</sup>only mean  $\pm$  SD available, <sup>d</sup>25th percentile not available

# Publications on duration and risk factors for diagnostic delay (DD) in patients with CD and UC

CD

Author, Year	Country, region	N	Age at diagnosis (years), mean $\pm$ SD <sup>a</sup>	DD (months), median (IQR)	Risk factors for delayed diagnosis
Loftus et al., 1998 [3]	USA	225	33	3 <sup>b</sup>	n.a.
Pimentel et al., 2000 [4]	USA	45	42 $\pm$ 14	7.7 $\pm$ 10.7 years <sup>c</sup>	Greater age at diagnosis, colonic disease
Romberg-Camps et al., 2009 [5]	Netherlands	476	34 (5–79)	5 <sup>b</sup>	n.a.
Vavricka et al., 2012 [6]	Switzerland	932	30 $\pm$ 13	9 (3–24)	Age < 40 years at diagnosis, ileal disease
Nahon et al., 2013 [8]	France	364	30 $\pm$ 13	5 (2–12)	No risk factor identified
Burisch et al.,					
Burisch et al.,					
Lönnfors et al.,					
Maconi et al.,					
Li et al., 2015					
Pellino et al., 2					
Moon et al., 20					
Zaharie et al.,					
Nahon et al., 2010 [16]	France	457	26 (13–56)	5 (2–15)	n.a.
Cantoro et al., 2017 [17]	Italy	1537	35 $\pm$ 15	7 (1–26)	Age > 40 years at diagnosis, complicated disease at diagnosis
Nguyen et al., 2017 [18]	USA	110	38 $\pm$ 17	9.5 (4–26)	Ileal disease, no hematochezia at diagnosis
Lee et al., 2017 [19]	South Korea	165	28 $\pm$ 14	6.2 (–21) <sup>d</sup>	Perianal discomfort
Present study	Austria	830	28 $\pm$ 12	6 (2–23)	Greater age at diagnosis, higher educational level

DD diagnostic delay, IQR interquartile range, n.a. not available, EIM extraintestinal manifestations  
<sup>a</sup>In some publications only median and interquartile range were available  
<sup>b</sup>IQR not available, <sup>c</sup>only mean  $\pm$  SD available

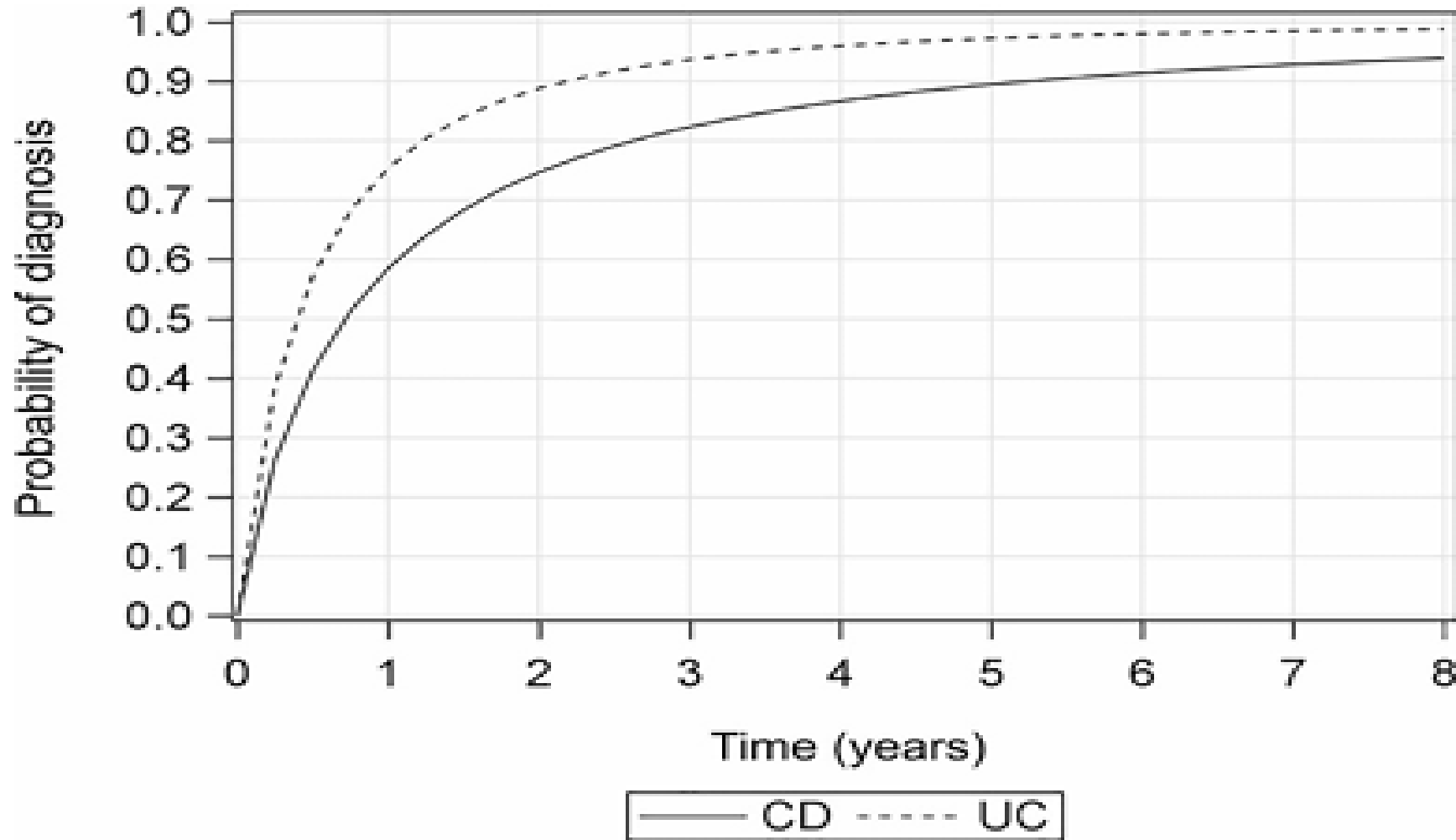
UC

Author, year	Country, region	N	Age at diagnosis (years), mean $\pm$ SD <sup>a</sup>	DD (months), median (IQR)	Risk factors for delayed diagnosis
Pimentel et al., 2000 [4]	USA	21	46 $\pm$ 14	1.2 $\pm$ 1.8 years <sup>c</sup>	No risk factor identified
Romberg-Camps et al., 2009 [5]	Netherlands	630	42 (8–84)	3 <sup>b</sup>	n.a.
Nguyen et al., 2017 [18]	USA	110	38 $\pm$ 17	9.5 (4–26)	Ileal disease, no hematochezia at diagnosis
Lee et al., 2017 [19]	South Korea	130	39 $\pm$ 16	2.4 (–6) <sup>d</sup>	No risk factor identified
Present study	Austria	435	32 $\pm$ 13	3 (1–10)	Greater age at diagnosis

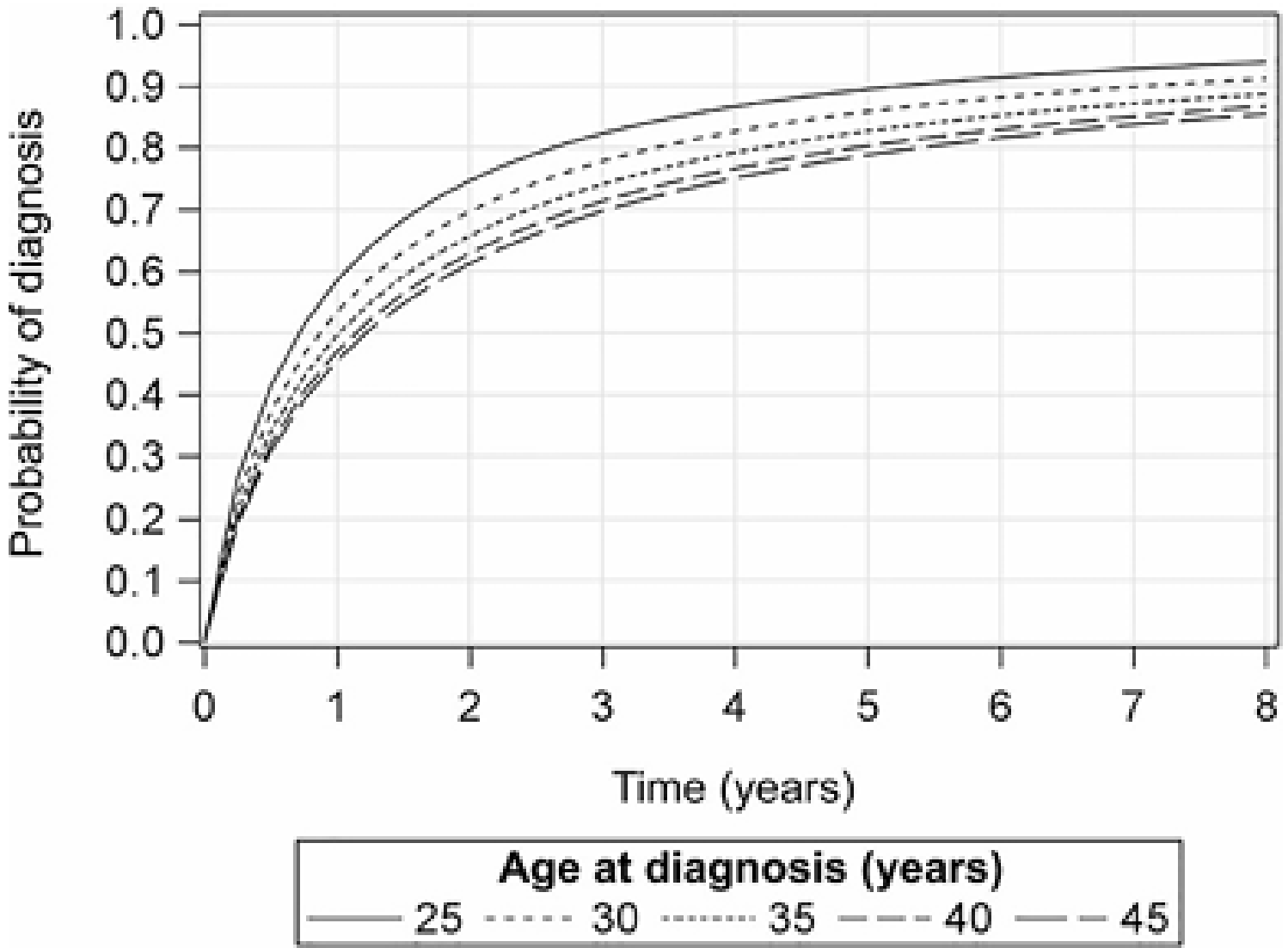
DD diagnostic delay; IQR interquartile range, NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs, n.a. not available  
<sup>a</sup>In some publications only median and interquartile range were available  
<sup>b</sup>IQR not available, <sup>c</sup>only mean  $\pm$  SD available, <sup>d</sup>25th percentile not available

I risultati della slide precedente sono in accordo con la letteratura in cui la DD è stata studiata in diverse pubblicazioni ed è stata riportata con un ampio intervallo da 3 a 24 mesi (valori mediani) nei pazienti con CD e da 1 a 12 mesi nei pazienti con UC

Probability of being diagnosed with IBD after first on set of symptoms depending on the diagnosis of CD or UC.



# Probability of being diagnosed with IBD after first on set of symptoms depending on the age at diagnosis



## Analysis of risk factors of diagnostic delay

	Hazard ratio (95% confidence interval)		
	All IBD	Crohn's disease	Ulcerative colitis
<i>Diagnosis</i>			
Ulcerative colitis vs. Crohn's disease	1.621 (1.403–1.874)	–	–
<i>Age at diagnosis</i>			
	Due to the squared term age*age the effect of age is best shown by Fig. 2	–	–
<i>Educational level</i>			
Level 1 vs. level 2	0.833 (0.653–1.063)	0.682 (0.511–0.910)	1.422 (0.881–2.296)
Level 1 vs. level 3	1.018 (0.796–1.302)	0.902 (0.674–1.208)	1.489 (0.920–2.410)
Level 2 vs. level 3	1.222 (1.066–1.402)	1.323 (1.118–1.565)	1.047 (0.815–1.345)
Definition of educational level: (1) primary school/compulsory education, (2) secondary school graduates and (3) university degree			
<i>IBD</i> inflammatory bowel disease			

**Lo studio non ha rilevato alcuna influenza del reddito familiare sulla DD, che non è stata studiata in precedenza, ma la deprivazione socioeconomica e lo stato occupazionale sono stati segnalati come non influenzare il tempo alla diagnosi.**

In Austria, l'assistenza sanitaria si basa su un modello di assicurazione sociale che garantisce a tutti gli abitanti un accesso equo ai servizi sanitari, indipendentemente dall'età, dal sesso, dall'origine, dallo status sociale o dal reddito.

L'assicurazione sanitaria sociale completa è una caratteristica importante del sistema sanitario austriaco, che copre il 99,9% della popolazione.

## Qual è l'impatto della DD?

- Da un lato, può portare a una riduzione della qualità della vita, a causa di sintomi causati da una malattia non trattata.
- D'altra parte, l'infiammazione cronica può portare a complicanze gastrointestinali come stenosi e formazione di fistole interne, che portano a danni intestinali e richiedono interventi chirurgici complessi. Infatti, i pazienti affetti da MC con DD lunga sono stati descritti come a più alto rischio di complicanze correlate all'IBD e/o di chirurgia intestinale.



# Take home messages

- **Questo è uno dei più grandi studi sulla DD nell'IBD.**
- **È stato riscontrato che la DD è più lunga nella CD che nella UC.**
- **I fattori di rischio per la diagnosi tardiva erano una maggiore età al momento della diagnosi e un livello di istruzione più elevato.**
- **C'era una tendenza per i pazienti con MC con DD più lunga ad essere a maggior rischio di chirurgia intestinale correlata alla MC**