

13° Congresso ECCO
European Crohn's and Colitis Organisation

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino

Vienna, 14 - 17 febbraio 2018

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



85 PAGINE
14 INTERVISTE
26 ARTICOLI



Introduzione

“Science improving patients life”, è stato questo il tema e filo conduttore del 13^o congresso ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) che si è svolto dal 14 al 17 febbraio scorso a Vienna. Secondo il presidente uscente **Julián Panés**, dell'University Hospital Clínic di Barcellona, è importante mettere a disposizione di tutti, soprattutto dei pazienti, le conoscenze scientifiche che devono avere, e lo stanno già facendo, un impatto consistente nella vita di tutti i giorni.

Per quanto riguarda i numeri del congresso, durante l'apertura lo stesso Panés ha evidenziato come c'è stata una crescita negli anni dei lavori sottomessi per la partecipazione al meeting annuale. Per il 2018 sono stati sottomessi 1300 abstract di cui 884 sono stati selezionati come presentazione poster e 38 come comunicazioni orali e 90 come digital oral presentation. Anche il numero dei partecipanti al congresso è cresciuto negli anni passando dai 350 della prima edizione del 2006 ai 6503 di quest'anno.

I membri della ECCO sono oggi 3030 provenienti da 81 Paesi (tra cui tutti e 36 i Paesi europei), che corrispondono a quelli in cui c'è la più alta prevalenza di IBD.

La ECCO è impegnata a 360 gradi nel diffondere il sapere riguardo la diagnosi, la cura e la gestione delle malattie infiammatorie croniche intestinali, dalla ricerca clinica, all'istopatologia, alla chirurgia per un totale di 11 aree tematiche, seguite da altrettante commissioni dedicate.

Quest'anno sono aumentati anche gli investimenti che la ECCO fa nella ricerca, raggiungendo un totale di 1 milione di euro distribuiti in premi, grant e borse di studio.

Il programma scientifico è stato strutturato intorno ai seguenti temi: scienza di base, medicina traslazionale e sessioni cliniche e ha incluso anche presentazioni orali dei migliori abstract, l'annuncio di borse di studio e sovvenzioni ECCO e presentazioni riassuntive delle nuove linee guida ECCO.



In questo quaderno abbiamo riassunto molte delle novità emerse durante questa edizione del congresso sulle malattie infiammatorie croniche intestinali (colite ulcerosa e malattia di Crohn).

Tra questi ne evidenziamo alcune, ma all'interno del quaderno ne troverete molte altre, altrettanto importanti.

- Il trial VERSIFY, multicentrico, di fase III, ha confermato dati di sicurezza già conosciuti per vedolizumab e dal punto di vista dell'efficacia ha confermato il farmaco come prima linea biologica da utilizzare dopo la terapia convenzionale in pazienti con malattia di Crohn moderata-severa.
- Lo studio presentato da Heike Schmitt dell'Università di Erlangen in Germania evidenzia come alla base della refratta-

rietà dei pazienti con Crohn non rispondenti alle terapie anti-TNF possa essere implicata l'interleuchina 23 (IL-23) che medierebbe immunoresistenza alla terapia anti-TNF.

- Un'analisi su 1792 metagenomi intestinali ha rivelato come l'identificazione dei batteri intestinali e la determinazione delle differenze nel microbioma nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali (IBD) e sindrome del colon irritabile (IBS), potrebbe costituire un'alternativa diagnostica e indirizzare il trattamento.
- Altro highlights riguarda i pazienti con colite ulcerosa trattati con apremilast. In uno studio di fase II, hanno raggiunto importanti miglioramenti clinici: alla dose di 30 mg hanno raggiunto miglioramenti importanti dal punto di vista della remissione clinica, il subscore endoscopico, i biomarkers quali la CRP e la calprotectina fecale e la guarigione della mucosa se paragonati al gruppo placebo. Alla dose più alta, 40 mg, rispetto al placebo sono stati osservati importanti miglioramenti dal punto di vista statistico per quanto riguarda la risposta clinica e i biomarkers.
- Lo studio CELEST, di fase II, evidenzia come il trattamento con upadacitinib sia associato a sostanziali miglioramenti precoci nei sintomi clinici e nei biomarkers dell'infiammazione durante il trattamento induttivo per i pazienti refrattari con varie gravità di malattia di Crohn.

- Rimanendo in tema di biomarcatori, è stato illustrato come l'utilizzo della calprotectina fecale (FC) sia un marcatore surrogato per l'infiammazione della mucosa quando si implementa una strategia treat-to-target nei pazienti con malattia di Crohn (studio CALM).
- Altra novità arriva da studi su modelli animali: l'oligonucleotide cobitolimod, un agonista del recettore toll-like 9 (TLR9) agendo sull'interleuchina 10 e sulla 17 potrebbe aprire un nuovo capitolo nel trattamento della colite ulcerosa colpendo nuovi target coinvolti nell'immunopatogenesi della malattia.

Durante il congresso sono stati annunciati anche i vincitori delle digital oral presentation, 10 studi selezionati dalle altrettante sessioni del congresso, e tra questi è stato selezionato e premiato anche uno studio italiano presentato da Loris Riccardo Lopetuso del Policlinico Gemelli di Roma.

Prende ora le redini della ECCO, in qualità di presidente per i prossimi due anni, il prof. **Silvio Danese** dell'Istituto Clinico Humanitas, e come presidente eletto **Laurent Peyrin-Biroulet** dell'Università di Nancy in Francia.

Il prossimo congresso si terrà a Copenhagen dal 6 al 9 marzo 2019.

LA VOCE DEI PAZIENTI

→ **Medicine innovative nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, la fotografia prodotta dall'EFCCA** 5



Medicine innovative nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, la fotografia prodotta dall'EFCCA

Mapping of innovative medicine è una vera e propria fotografia che dipinge lo stato dell'arte dell'accessibilità e della disponibilità di farmaci innovativi, biologici e biosimilari, in 31 Paesi in cui EFCCA (European Federation on Crohn's and Colitis Associations) ha associazioni affiliate. Dall'indagine emerge che esistono numerose diversità tra vari paesi europei nei sistemi sanitari, nelle politiche di rimborso dei farmaci e nell'accesso ai trattamenti. I dati emersi dall'indagine sono disponibili e scaricabili sul sito dell'EFCCA.



“È stata una ricerca molto interessante che si è svolta in due fasi, una fase pilota che ha interessato la fine del 2016, e una fase operativa che si è svolta nel 2017. A seconda del tipo di informazioni che andavano raccolte le associazioni facevano riferimento a enti diversi, ad esempio per le politiche di rimborso il riferimento erano le Istituzioni pubbliche” ha commentato ai nostri microfoni **Luisa Avedano**, direttore generale EFCCA.



Luisa Avedano

Mapping of innovative medicine e gli altri progetti dell'EFCCA per i pazienti con IBD

 **GUARDA IL VIDEO**

Da questa analisi è emerso che la prevalenza di pazienti con IBD varia notevolmente tra i paesi partecipanti. In pochissimi paesi esiste un registro dei pazienti; in Finlandia, ad esempio, l'Istituto delle assicurazioni sociali (Social Insurance Institute) è in grado di fornire informazioni su 45.000 persone che ricevono la copertura dei farmaci sulla base della diagnosi di IBD, mentre in Serbia, ad esempio, pur essendoci un registro dei pazienti con IBD, i dati sono incompleti e il numero di pazienti (7000-8000) è stimato dai gastroenterologi che si occupano di queste malattie.

In Austria, la stima è di 40.000-80.000 pazienti e in Bulgaria alcuni medici stimano che il numero di pazienti con IBD sia di circa

 **SCARICA IL REPORT**



Reimbursement policies

Having to pay everything up front, even with a later full reimbursement, can be difficult for those with low income and can even lead to the patient not being able to purchase prescription medicines.



patient pays nothing as **insurance covers everything**



patient pays a part at point of care and **insurance covers the rest**



patient pays **everything** at point of care and **gets reimbursed later**



other policies (e.g. there is an upper limit per calendar year after which the patient pays nothing, or insurance covers costs but patient pays co-payments for medication or hospital stays)



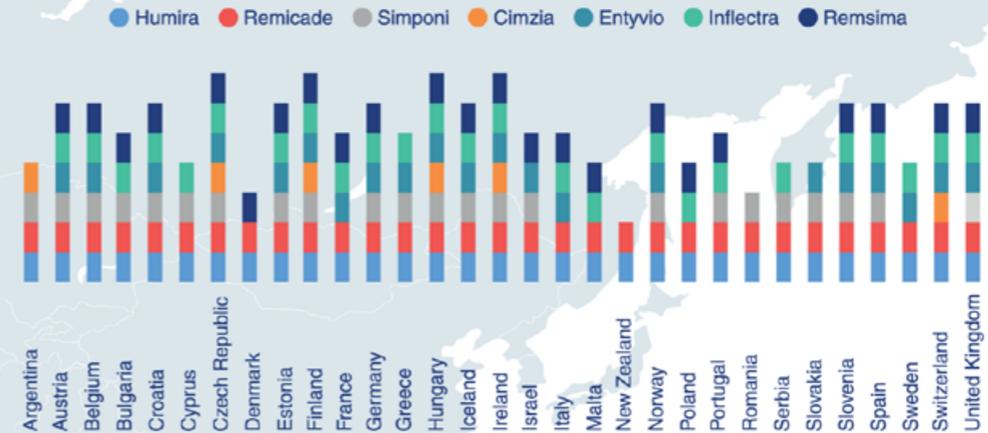
Regional differences in some countries

- the country's federations making up their own laws or having their own insurance systems
- geographical reasons
- distribution of specialists

Such variations can put IBD patients in very unequal positions in terms of access to care, even if they live in the same country and within the same health care system.



Availability and access to innovative medicines



- Participants were asked about access to seven medicines (5 biologics and 2 biosimilars)
- only 1 (Humira) of the 7 medicines was approved for IBD patients in all participating countries
 - only five countries could offer access to all of the 7 medicines to IBD patients



Patients' choice of doctor

A good patient-physician relationship is associated with better compliance to treatment. Being able to choose one's health care provider, instead of being appointed to one, may help develop a patient-physician relationship that promotes the patient's compliance to treatment and quality of life.



patient can **freely choose** his/her **health care provider**



other policy (e.g. the patient can choose their GP and the GP refers to a specialist, or the choice depends on the person's insurance)



health care provider is **defined by the system** based on (e.g. where the patient lives)



18.000, mentre secondo il Fondo nazionale di assicurazione sanitaria, circa 3000 ricevono farmaci IBD cofinanziati dal Fondo.

Solo la Svezia potrebbe fornire un numero esatto (41.361 pazienti al 30 giugno 2017) basato sul SWIBREG, il registro svedese delle malattie infiammatorie intestinali. La Francia potrebbe fornire i numeri dell'osservatorio IBD (145.220 pazienti) www.observatoire-crohn-rch.fr.

“Ci siamo concentrati sulle politiche di rimborso, perché sappiamo bene che in Europa non tutti i farmaci sono rimborsati allo stesso modo e non tutti i sistemi di rimborso sanitario funzionano alla stessa maniera. Inoltre, volevamo capire la reale disponibilità dei farmaci che sono sul mercato e sono approvati da EMA ma soprattutto volevamo capire quale era il ritorno reale per i pazienti di questa sorta di rivoluzione causata dall'introduzione di nuovi farmaci” ha aggiunto Avedano.

Nella raccolta dati non sorprende di aver trovato sistemi sanitari, copertura assicurativa e politiche di rimborso molto diversi da paese a paese passando da paesi con una copertura universale finanziata dall'ente pubblico per tutti i cittadini ad altri che prevedono esclusivamente l'intervento di assicurazioni private.

Anche le politiche di rimborso variano da sistemi in cui il paziente non paga nulla e l'assicurazione copre tutto (26%) a quelli in cui il paziente paga di tasca propria presso il punto di cura e viene rimborsato in seguito (6%).

I risultati di questo sondaggio mostrano chiaramente che l'accesso alle terapie innovative è anch'esso diverso tra i vari paesi. Solo adalimumab è stato approvato e disponibile per i pazienti con IBD di questi paesi e solo cinque dei paesi partecipanti (Repubblica ceca, Finlandia, Ungheria, Irlanda e Svizzera) possono offrire tutti e cinque i biologici e due biosimilari ai pazienti con IBD.

Oltre alle differenze tra paesi, ci sono anche quelle regionali all'interno dello stesso paese; queste possono essere causa di problemi geografici o economici tanto da porre i pazienti in posizioni fortemente disuguali. Il 16% delle associazioni ha riportato che i pazienti non possono scegliere il proprio medico, con conseguente impatto sulla qualità dell'assistenza e della vita del paziente.

Una buon rapporto medico-paziente è stato associato a una migliore compliance al trattamento (Kerse et al., 2004), e in una precedente indagine EFCCA il 54% degli intervistati riteneva di non essere in grado di dire al proprio medico qualcosa di potenzialmente importante sulla sua malattia (Lönnfors et al., 2014) – in molti casi a causa di problemi di fiducia o altre difficoltà nella comunicazione medico-paziente.

Recommendations



Access to new innovative therapies needs to be accelerated; national associations are encouraged to take advantages of the outcomes of this project in their work.



In rural areas and regions where distances are long, the possibilities of telemedicine and online services should be developed.



Developing **IBD patient registries** on national or European level **needs to be encouraged.**



Sulla base dei risultati di questo sondaggio, l'EFCCA ha creato una serie di raccomandazioni che possono essere ulteriormente sviluppate e realizzate in progetti futuri all'interno dell'associazione o in cooperazione con altre parti interessate:

- L'accesso a nuove terapie innovative deve essere accelerato; le associazioni nazionali sono incoraggiate a sfruttare i risultati di questo progetto nel loro lavoro;
- Nelle aree rurali e nelle regioni in cui le distanze sono lunghe, dovrebbero essere sviluppate le possibilità della telemedicina e dei servizi online;
- È necessario incoraggiare i registri dei pazienti con IBD a livello nazionale o europeo.



CROHN, NOVITÀ DALLA RICERCA E DALLA REAL LIFE

- **Malattia di Crohn, quando iniziare il trattamento? Nuovi dati dal congresso ECCO** 10
- **Malattia di Crohn, con vedolizumab elevata guarigione della mucosa dopo 26 settimane di trattamento. Studio VERSIFY** 13
- **Importanza del treat to target nel Crohn: gli step per raggiungere gli obiettivi terapeutici** 17
- **Upadacitinib, efficacia sul Crohn già dalle prime settimane di terapia** 20
- **Malattia di Crohn, risultati migliori con l'utilizzo dei biomarcatori** 22
- **Filgotinib, efficacia precoce dimostrata da nuove analisi dello studio Fitzroy** 25
- **Malattia di Crohn, sicurezza a lungo termine dell'anticorpo monoclonale anti-MAdCAM SHP647** 28
- **Perdita di risposta al trattamento nei pazienti con Crohn, la terapia con ustekinumab riporta i pazienti in remissione** 31
- **Fistole perianali nella malattia di Crohn, remissione prolungata con l'utilizzo di staminali mesenchimali Cx601** 33
- **Biosimilare di infliximab, efficacia e sicurezza paragonabile ad infliximab e adalimumab. I dati dal congresso ECCO di Vienna** 40
- **Efficacia e sicurezza di vedolizumab nella real life. I dati dalla coorte VICTORY** 42



Malattia di Crohn, quando iniziare il trattamento?

Nuovi dati dal congresso ECCO

Servono terapie appropriate, al tempo opportuno e nel giusto paziente. Inoltre, il miglior momento per intervenire nel trattare i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) con farmaci biologici è la finestra tra la diagnosi e la malattia in fase iniziale; dopo questa fase infatti la malattia evolve in maniera più rapida e anche violenta andando verso modifiche della struttura intestinale che possono condurre alla formazione di fistole e a una elevata disabilità.

È quanto evidenziato da Stefan Schreiber della Clinic of Internal Medicine I, Christian Albrechts University, Kiel Germania durante un simposio all'interno del 13^o congresso ECCO.

Quando la malattia di Crohn non viene gestita subito con appropriati trattamenti, secondo quanto riportato da Schreiber, le modifiche strutturali intestinali, che sono dovute ad aumento dell'infiammazione, possono portare alle fistole e agli ascessi che oggi necessitano di chirurgia e quindi anche a un aumento della disabilità.

Diventa necessario definire il goal di trattamento nella malattia di Crohn e per fare ciò è fondamentale definire la stadio della malattia considerando che la remissione sintomatica non è raggiungibile nella malattia avanzata.

Nel caso della malattia in fase iniziale il goal terapeutico è la completa assenza dei sintomi, la mancanza di progressione della malattia senza complicazioni e disabilità e una buona qualità di vita.

Nel caso di malattia avanzata quello che si cerca di raggiungere è la stabilizzazione dei sintomi non infiammatori, l'assenza di progressione del danno e della disabilità e un miglioramento nella qualità di vita.

È importante che gli interventi terapeutici iniziali vengano fatti con i farmaci appropriati; qui rientra il concetto adottato finora dei farmaci modificanti la malattia (DMAIDs) da utilizzare nelle fasi iniziali per modificare il decorso naturale del Crohn.

Tra questi gli steroidi abbinati all'azatioprina in caso di pazienti senza fattori prognostici sfavorevoli, con malattia non severa e senza complicazioni oppure l'utilizzo di biologici. Se l'abbinamento steroidi più AZA in 6 mesi non riduce i segni dell'infiammazione è previsto il passaggio ai biologici.

La strategia che prevede il trattamento individualizzato nel caso della malattia di Crohn lieve prevede di intervenire in maniera graduale evitando una terapia intensiva e gli immunosoppressori ma agendo con decisioni veloci. Nel caso di Crohn aggressivo invece bisogna agire subito con una terapia intensiva per evitare complicazioni.

Chi deve ricevere una terapia intensiva?

Bisogna valutare i fattori prognostici di progressione di malattia che implicano un comportamento "complicato" della patologia; questi comprendono la localizzazione precisa della malattia, il coinvolgimento del tratto gastrointestinale superiore, la presenza di manifestazioni extraintestinali ma anche l'età e l'eventuale presenza di malattia perianale alla diagnosi.



Altri fattori prognostici sono la severità endoscopica di malattia, la reattività sierologica ad agenti microbici, mutazioni in alcuni geni (es. NOD2), ma anche l'abitudine al fumo di sigaretta.

Diversi studi hanno confermato l'importanza di iniziare presto un trattamento farmacologico.

Ad esempio, la coorte americana VICTORY di real world, ha evidenziato che utilizzando il vedolizumab in un periodo di osservazione di 6 mesi si raggiunge la remissione clinica nel 38% dei pazienti, la remissione senza steroidi nel 43% dei pazienti e la

guarigione della mucosa nel 29% dei soggetti che avevano diagnosi di malattia da meno di due anni rispetto al 23%, 14% e 13% rispettivamente, per i soggetti con diagnosi da più di due anni ($p < 0.01$ per tutti i confronti).

Inoltre, il trattamento precoce con biologici è anche associato a un ridotto rischio di riacutizzazioni di malattia. Come mostra uno studio presentato da Patel H. al congresso AIBD 2017, il tempo medio fino alla prima riacutizzazione è di 79,5 giorni se il biologico viene dato a più di due anni dalla diagnosi e di 129,5 giorni se viene dato a meno di due anni dalla diagnosi.

Lo studio REACT su adalimumab ha mostrato che decisioni veloci nell'adattare l'uso dei biologici sono associate a una ridotta ospedalizzazione, chirurgia e complicazioni della malattia di Crohn.

In questo studio in particolare l'uso precoce di immunosoppressori associati all'adalimumab è accompagnato a una percentuale di ricorso a ospedalizzazione, chirurgia, inferiore rispetto alla terapia convenzionale (27.4% vs 34,7%; $p < 0.001$).

Utilizzo dei biologici

Da analisi del mondo reale emerge che i biologici sono sotto utilizzati (dati del registro norvegese sui biologici dal 2008 al 2015, per un totale di 4796 pazienti) anche se i pazienti considerano questi farmaci sicuri da un'analisi riportata sull'American Journal of Gastroenterology (Almario CV et al, 2018); secondo il 54% dei pazienti la sicurezza è la caratteristica più importante dei biologici seguita dall'efficacia (considerata più importante dal 28% dei pazienti).

Dalla real word (analisi del consorzio VICTORY) ci arrivano anche analisi di sicurezza che confrontano vedolizumab (VDZ) con gli anti-TNF per cui la percentuale di pazienti che presenta infezioni severe è pari al 4.1% con VDZ rispetto a 10.1% con gli anti-TNF; per gli eventi avversi severi la percentuale raggiunta con VDZ è di 4.7% rispetto al 14.5% con gli anti-TNF.

Conoscere lo stadio della malattia è importante anche per valutare gli specialisti che devono seguire il paziente in maniera multidisciplinare: dal gastroenterologo, al patologo, allo psicologo, al nutrizionista etc.

In conclusione, nella malattia di Crohn è importante una diagnosi precoce per iniziare a gestire il paziente nel modo più corretto e non permettere alla patologia di evolvere verso problematiche di più difficile trattamento.

Bibliografia

Stefan Schreiber. Maximising outcomes with early effective pharmacologic treatment of Crohn's disease. 13^a congresso ECCO (European Crohn's and Colitis Organization)

Malattia di Crohn, con vedolizumab elevata guarigione della mucosa dopo 26 settimane di trattamento. Studio VERSIFY

Lo studio VERSIFY, i cui dati sono stati presentati a Vienna in occasione della 13^a edizione del congresso ECCO, mostra come vedolizumab sia efficace e sicuro nel permettere il raggiungimento della remissione endoscopica e della guarigione mucosale sia in soggetti con malattia di Crohn (CD) che avevano fallito precedenti trattamenti con anti-TNF, sia in soggetti naive alla terapia. In particolare, i risultati migliori si ottengono nei soggetti non precedentemente trattati.

La guarigione della mucosa è uno dei traguardi più importanti per i pazienti con malattia di Crohn attiva moderata-severa. Studi clinici e revisioni della letteratura hanno mostrato che il raggiungimento della guarigione mucosale è associato a un beneficio più duraturo.

Lo studio VERSIFY

VERSIFY è il primo trial prospettico, di fase IIIb, disegnato per valutare l'effetto di vedolizumab sulla remissione endoscopica e sulla guarigione mucosale nei pazienti con CD attiva da moderata a severa.

Questo studio è un trial in aperto, di fase III, a singolo braccio, multicentrico in cui i pazienti con CD moderato-severo hanno ricevuto una dose standard di induzione di VDZ (300 mg al giorno 1 e alle settimane 2, 6, 14 e 22) fino alla settimana 26 senza possibilità di ottimizzazione della dose.

Percentuali di remissione, risposta endoscopica con VDZ nei pazienti naive e che avevano fallito precedenti trattamenti con anti-TNF

	Overall (N=101)	TNF-N (n=46)	TNF-F (n=55)
Endoscopic remission, %	12	20	6
Endoscopic response, %	25	28	22
Complete endoscopic healing, %	15	24	7

Abbreviations: TNF, tumour necrosis factor alpha; TNF-F, TNF antagonist failure; TNF-N; TNF antagonist naïve.

I pazienti sono stati sottoposti a una ileocolonosopia di screening il primo giorno, ma anche alle settimane 14, 26 e 52.

Durante il congresso di Vienna sono stati riportati i risultati fino alla settimana 26.

I criteri di inclusione consideravano pazienti con un CDAI tra 220 e 450, un SES-CD uguale o superiore a 7 e dovevano aver fallito un precedente trattamento convenzionale a base di corticosteroidi, immunosoppressori o anti-TNF.

L'endpoint primario era la remissione endoscopica alla settimana 26 con un punteggio SES-CD pari o inferiore a 4; gli endpoint secondari alla settimana 26 includevano la guarigione completa della mucosa con assenza di ulcerazioni, la risposta endoscopica con una diminuzione almeno del 50% dalla baseline del punteggio SES-CD, la remissione clinica con un CDAI inferiore a 150 alla settimana 10 e 26 e la valutazione del profilo di sicurezza.

Nello studio sono stati arruolati 101 pazienti con una malattia attiva (SES-CD=16±7.75 e CDAI in media di 324.4); il 55% dei pazienti avevano fallito un precedente trattamento a base di anti-TNF e il 40% dei pazienti aveva una CRP elevata (superiore a 10 mg/L).

Alla settimana 26 è stata raggiunta la remissione endoscopica dal 20% dei pazienti trattati con VDZ e naive agli anti-TNF e dal 6% di quelli che avevano fallito un precedente trattamento a base di anti-TNF.

Per quanto riguarda la guarigione completa della mucosa e quindi l'assenza di ulcerazioni questa è stata raggiunta dal 15% della popolazione globale dello studio trattati con VDZ; in particolare dal 24% dei pazienti naive agli anti-TNF e dal 7% di quelli che avevano fallito un precedente trattamento a base di anti-TNF.

La percentuale di risposta endoscopica si è mostrata maggiore rispetto alla percentuale di remissione endoscopica ma mostrando un pattern simile cioè più alto nei pazienti naive agli anti-TNF.

In particolare la risposta endoscopica alla settimana 26 è stata del 28% nei naive e del 22% in quelli che avevano fallito gli anti-TNF mentre la remissione endoscopica è stata del 20% e del 6%, rispettivamente.

È stata compiuta anche un'analisi sulla guarigione della mucosa a seconda del segmento intestinale coinvolto raggiungendo le seguenti percentuali di guarigione mucosale: 21% ileo, 45% colon ascendente, 51% colon trasverso, 32% colon discendente, 39% retto.



Le remissione clinica è stata raggiunta dal 36% dei pazienti alla settimana 10, percentuale che ha raggiunto il 46% alla settimana 26. Anche in questo caso il maggior beneficio è stato ottenuto dai pazienti naive agli anti-TNF, come già visto negli studi GEMINI.

Alla settimana 10 il 44% dei pazienti naive aveva raggiunto la remissione clinica con un aumento fino al 53% alla settimana 26 (29% e 33%, nei pazienti che avevano fallito il trattamento rispettivamente per le settimane 10 e 26).

Per quanto concerne la sicurezza, i dati hanno confermato quanto già noto per vedolizumab; non sono stati osservati nuovi

eventi avversi rilevanti e solo 2 pazienti hanno mostrato eventi avversi severi collegati al trattamento che ne hanno determinato l'interruzione.

È stato osservato un caso di infezione da pneumonia che è stato trattato con antibiotici e non ha determinato l'interruzione dello studio; non è stato rilevato nessun caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva e neanche decessi.

Come funziona vedolizumab

Vedolizumab (VDZ) è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce in maniera selettiva, antagonizzando l'integrina alfa4beta7 a livello intestinale e inibendo il legame di questa integrina





- Vedolizumab può indurre la remissione endoscopica e la guarigione mucosale con assenza di ulcerazioni in un periodo di trattamento di 26 settimane sia in pazienti che avevano fallito precedenti trattamenti con anti-TNF, sia in soggetti naive alla terapia.
- Nei pazienti naive alla terapia, la remissione endoscopica e la guarigione mucosale sono particolarmente pronunciati.
- Dal profilo di efficacia e sicurezza che emerge da questi nuovi dati, vedolizumab si conferma come efficace prima linea biologica da utilizzare dopo la terapia convenzionale in pazienti con malattia di Crohn moderata-severa.

Attraverso il legame all'integrina alfa4beta7, vedolizumab limita la capacità dei linfociti di migrare dal circolo sanguigno nella mucosa intestinale, sede dell'infiammazione cronica alla base delle IBD (malattie croniche infiammatorie intestinali).

Questo farmaco, negli studi GEMINI 2 e 3, si è dimostrato efficace in maniera statisticamente significativa rispetto al placebo nell'indurre la remissione clinica nei pazienti con Crohn attivo da moderato a severo.

alla sua molecola di adesione cellulare (MAdCAM-1) e alla fibronectina ma non alla molecola di adesione vascolare (VCAM-1).

MAdCAM-1 è preferenzialmente espressa nei vasi sanguigni e nei linfonodi del tratto gastrointestinale. L'integrina alfa4beta7 è espressa sulla superficie dei globuli bianchi circolanti; questi ultimi giocano un ruolo nel mediare il processo infiammatorio nelle IBD, sia colite ulcerosa che Crohn.

Bibliografia

Danese S. et al., OP023 A phase 3b open-label multicentre study (VERSIFY) of the efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in moderately to severely active Crohn's disease (CD).

[Leggi](#)

Importanza del treat to target nel Crohn: gli step per raggiungere gli obiettivi terapeutici

Quali sono le principali barriere al treat to target nella malattia di Crohn? È con questa domanda che si è aperto un interessante simposio all'interno del 13 congresso ECCO di Vienna.

Il simposio è stato il momento per riflettere sugli sviluppi che ci sono stati negli ultimi anni nella gestione dei pazienti con Crohn dai nuovi strumenti diagnostici, a tecniche endoscopiche e laboratoristiche sempre più precise fino a farmaci con nuovi meccanismi d'azione o nuovi target che ci permettono una terapia personalizzata e finalizzata al raggiungimento degli obiettivi.

Come emerso dal simposio, le principali barriere al treat to target sono: compliance, costi, tempi, comunicazione, risorse, informazione che vanno superate con un rapporto più stretto tra medico e paziente in modo che l'aderenza alla terapia possa aumentare e con un'informazione molto più approfondita.

In questa direzione, gli sviluppi nelle malattie infiammatorie croniche intestinali sono stati tanti negli ultimi anni.

Partiamo dalla considerazione che con l'arrivo dei biologici è nettamente diminuito il ricorso alla chirurgia. Prima dei biologici, studi di popolazione avevano mostrato che la percentuale di ricorso alla chirurgia per i pazienti con Crohn era pari al 44% a 5 anni contro il 29% nell'era dei biologici.

Analogo risultato si ottiene consultando gli studi clinici randomizzati che riportano a un anno una percentuale del 9,1% prima dei biologici contro il 3,7% post biologici; anche i trial clinici



Prof. Paolo Gionchetti

Tight control e treat to target nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

GUARDA IL VIDEO

dei centri di riferimento confermano il dato della diminuzione con percentuali a 5 anni del 23,6% prima dei biologici rispetto a 21,4% dopo.

La finestra di opportunità per il trattamento è scesa a 18 mesi, perché è giusto trattare ai primi sintomi e sarebbe logico farlo con i biologici in modo da diminuire disabilità, danno e infiammazione.

Il concetto del treat to target prevede che si vada per step, per obiettivi di trattamento e che ci sia un continuo monitoraggio dell'andamento della malattia e dell'efficacia della terapia, in modo da evitare danni a lungo termine sull'intestino, complicazioni e crescenti disabilità con eventuale possibilità anche di modulare il trattamento.

Il paziente va anche stimolato a raggiungere il target di trattamento prefissato con lo specialista di riferimento in modo che si abbia la massima aderenza alla terapia; è bene ricordare che le IBD non sono una corsa da 100 metri da fare tutta d'un fiato ma piuttosto un lungo percorso che i pazienti devono affrontare per obiettivi.

La guarigione della mucosa è uno degli obiettivi più importanti del trattamento e per raggiungerlo bisogna tenere sotto controllo vari aspetti della malattia come le ospedalizzazioni, sintomi quali la diarrea, la qualità di vita, la chirurgia, il rischio di cancro, danni intestinali, dolore addominale.

Spesso i traguardi da raggiungere non sono gli stessi tra medico e paziente.

Il paziente ha una visione di breve periodo che si può riassumere come scomparsa dei sintomi, normale qualità della vita, mancanza di interruzioni lavorative/scolastiche, normale vita sociale e sessuale, minimizzazione degli eventi avversi, nessuna cicatrice o stomia.

Il medico ha invece una visione più a lungo termine che consiste nella remissione sostenuta, nell'indurre la guarigione della mucosa, evitare ospedalizzazioni e ricorso alla chirurgia, minimizzare il danno intestinale e le complicanze, cambiare la storia naturale della malattia ed evitare la tossicità dei farmaci.

I due punti di vista, anche se a volte diversi, devono convergere e soprattutto il medico deve riuscire a individualizzare il trattamento considerando le specifiche caratteristiche del paziente per raggiungere i goal prefissati considerando anche abitudini al fumo, stadio della malattia, eventuali ricorsi precedenti alla chirurgia, probabilità di complicazioni.

Bisogna però aver chiaro l'obiettivo finale che può essere la guarigione della mucosa, ma anche la diminuzione dei sintomi, o la remissione di laboratorio o endoscopica e non solo.

A tal fine è necessario che il paziente sia correttamente informato nel tempo e delle eventuali variazioni che potranno subire terapia e tempi di trattamento.



La personalizzazione della terapia beneficia dell'arrivo di nuovi farmaci, e altri saranno presto disponibili, in modo da avere nuovi e differenti target o meccanismi d'azione.

Sempre nell'ottica del raggiungimento degli obiettivi stanno cambiando diverse cose anche a livello di biomarkers, tra cui novità per monitorare la malattia con meno invasività (es. marcatori fecali) o anche per predire l'andamento della malattia o la risposta al trattamento. Anche le tecniche e gli strumenti si sono evoluti grazie a nuove tecniche endoscopiche, alla telemedicina, alla maggiore interazione tra medico e paziente (es. l'uso di App).



- Per raggiungere i benefit collegati al treat to target nella malattia di Crohn e quindi la remissione della malattia, l'efficacia, la guarigione della mucosa, la qualità di vita bisogna che il paziente sia ben informato di tutto il percorso e degli obiettivi da raggiungere di volta in volta.
- La tempistica del trattamento è fondamentale, bisogna agire presto e su più fronti, con una diagnosi precoce seguita da una terapia altrettanto tempestiva.

Upadacitinib, efficacia sul Crohn già dalle prime settimane di terapia

Il trattamento con upadacitinib è associato a sostanziali miglioramenti precoci nei sintomi clinici e nei biomarkers dell'infiammazione in pazienti refrattari con varie gravità di malattia di Crohn.

È quanto mostrato dai risultati dello studio di fase II Celest i cui dati sono stati presentati a Vienna al 13° congresso ECCO. Le analisi hanno tenuto conto soprattutto degli outcome riferiti dai pazienti (PRO) che hanno mostrato una differenza significativa tra upadacitinib e placebo.

Le nuove terapie per le IBD dovrebbero eccellere al di là degli standard correnti nella velocità d'azione e nella durata della loro efficacia. Gli standard correnti separano la sintomatologia dai giudizi obbiettivi sull'attività della malattia.

La rapidità nel miglioramento dei sintomi e nei markers dell'infiammazione sono di importanza cruciale tanto per i medici quanto per i pazienti, per la scelta delle terapie per la malattia di Crohn.

Upadacitinib (UPA) è un inibitore selettivo di Jak 1 a somministrazione orale ed è stato associato ad un'efficacia clinica ed endoscopica in pazienti con Crohn.

In questo lavoro è stata analizzata la rapidità di risposta clinica e i cambi nei markers dell'infiammazione durante la fase induttiva dello studio CELEST, un trial di fase II sui UPA in pazienti con Crohn di varia gravità.



Prof. Massimo Fantini

Inibire la risposta infiammatoria nelle IBD, nuovi dati su upadacitinib dallo studio CELEST

 **GUARDA IL VIDEO**

I pazienti reclutati avevano un'età compresa tra 18 e 75 anni, tutti con varie forme di Crohn. Inoltre erano tutti pazienti asintomatici, con uno score endoscopico almeno di sei, o di quattro nei casi con disturbi isolati all'ileo. I pazienti dovevano avere una risposta inadeguata o un'intolleranza agli immunosoppressori o agli antagonisti del TNF.

Sono stati considerati come non-responder quei pazienti che hanno interrotto lo studio prematuramente, che hanno iniziato una terapia con corticosteroidi o hanno utilizzato una dose troppo alta di corticosteroidi.

I pazienti avevano una lunga storia di malattia CD, dai 12 ai 15 anni e avevano utilizzato altri farmaci in precedenza: circa il

96 % era stato in trattamento con biologici, di cui il 50% avevano assunto anti-TNF e più del 50 % aveva utilizzato degli immunosoppressori.

I risultati sono stati considerati usando i dati forniti dai pazienti (i cosiddetti Patient Reported Outcome, PRO), non considerando quindi gli indici raccolti dai medici. I dati mostrano che la remissione inizia in maniera abbastanza precoce, dopo due settimane per le dosi più elevate. Prosegue poi fino all'8ª settimana, dove si è ottenuto il risultato migliore, mentre nelle settimane successive i risultati si sono stabilizzati.

I risultati sono stati calcolati anche seguendo l'indice CDAI e anche in questo caso è stato osservato come i miglioramenti giungono fin dalle prime settimane, intorno alle 4 la differenza diventa netta e prosegue poi nelle settimane successive. Emerge quindi come sia importante considerare l'indice e le risposte date dai pazienti, perché danno un'idea migliore dei risultati della terapia rispetto al CDAI.

Da sottolineare che già dalla prima settimana è stata osservata una risposta clinica che prosegue nel tempo.

La risposta è stata calcolata come un decremento dal basale pari al 30 % per la frequenza di scariche liquide (SF) o nel punteggio della fosfatasi alcalina (AP) o comunque risultati non peggiori rispetto al basale. Questa definizione è abbastanza equivalente al decremento di 70 punti presente nel CDAI.

Per quanto riguarda i due sintomi principali che i pazienti lamentano, dolore addominale e frequenza dell'incontinenza, è stata osservata un netto miglioramento dopo la prima settimana per la frequenza di incontinenza liquida e in misura più modesta per il dolore addominale.

È stata anche osservata una diminuzione dopo trattamento con UPA dei livelli di CRP e della calprotectina fecale.

In conclusione, il trattamento con upadacitinib è associato a sostanziali precoci miglioramenti nei sintomi clinici e dei biomarkers dell'infiammazione durante il trattamento induttivo per i pazienti refrattari con varie gravità di malattia di Crohn. La remissione clinica modificata basata sui dati forniti dai pazienti (PRO) ha mostrato una differenza significativa tra UPA e placebo a partire dalla quarta settimana. La risposta clinica è stata ottenuta dopo la seconda settimana di terapia con UPA, caratterizzata da primi miglioramenti nella frequenza dell'incontinenza. Miglioramenti significativi per i livelli dei biomarkers dell'infiammazione (hsCRP e calprotectina fecale) sono stati osservati a partire dalla seconda e quarta settimana, rispettivamente.

Bibliografia

Stefan Schreiber Rapidity of clinical and laboratory improvements following upadacitinib induction treatment: data from the CELEST study.

[Leggi](#)

Malattia di Crohn, risultati migliori con l'utilizzo dei biomarcatori

La gestione della malattia di Crohn (CD) si sta spostando verso l'obiettivo terapeutico della guarigione della mucosa utilizzando i biomarcatori di infiammazione, calprotectina fecale (FC) e proteina C-reattiva (CRP), al fine di ottimizzare la terapia.

Lo studio CALM condotto con adalimumab ha dimostrato risultati endoscopici superiori nei pazienti il cui trattamento è stato intensificato sulla base di un rigoroso algoritmo di controllo che utilizza sintomi e biomarcatori, rispetto ai pazienti trattati convenzionalmente. Durante il 13° congresso europeo della ECCO sono state presentate diverse analisi dello studio CALM tra cui l'associazione degli esiti endoscopici con i cut-off di FC e CRP e i risultati relativi all'analisi costo-efficacia a lungo termine (CE), oltre le 48 settimane.

I valori soglia (cut-off) dei due biomarcatori ottimali per predire la guarigione della mucosa, non sono stati stabiliti.

Biomarcatori associati alla guarigione della mucosa

Walter Reinisch, della Medical University of Vienna ha presentato uno studio su 244 pazienti adulti con CD in cui è stata valutata l'associazione tra guarigione della mucosa (CDEIS <4, Crohn Disease Endoscopic Index of Severity) e nessuna ulcera profonda (endpoint primario in CALM), con i cut-off dei biomarcatori (per FC (<250 o ≥250 µg/g) e CRP (<5 o ≥5 mg/L) dopo 48 settimane.

Proporzioni significativamente maggiori di pazienti con concentrazioni di CRP <5 mg/L hanno raggiunto l'obiettivo dello studio. Risultati simili, in misura maggiore, sono stati associati a FC

<250 µg/g. Infine, una percentuale ancora maggiore di pazienti ha raggiunto i due endpoint endoscopici quando sono stati considerati sia CRP che FC.

Dal punto di vista della localizzazione della malattia, l'associazione tra FC <250 µg/g con il raggiungimento dell'endpoint endoscopico, era indipendente dalla localizzazione della malattia, sebbene l'associazione maggiore sia stata osservata in pazienti con malattia localizzata nel colon.

L'associazione tra gli endpoint endoscopici e i cut-off di CRP e FC a 48 settimane è riportata in tabella.

Biomarker Cut-off	Mucosal Healing and No Deep Ulcers, n (%)		P value	Endoscopic Response, n (%)		P value
	Yes	No		Yes	No	
CRP						
<5 mg/L, n=98	65 (66.3)	33 (33.7)	<0.001	73 (74.5)	25 (25.5)	<0.001
≥5 mg/L, n=69	21 (30.4)	48 (69.6)		30 (43.5)	39 (56.5)	
FC						
<250 µg/g, n=97	72 (74.2)	25 (25.8)	<0.001	75 (77.3)	22 (22.7)	<0.001
≥250 µg/g, n=59	8 (13.6)	51 (86.4)		21 (35.6)	38 (64.4)	
CRP and FC						
<5 mg/L <250 µg/g, n=70	55 (78.6)	15 (21.4)	<0.001	56 (80.0)	14 (20.0)	<0.001
<5 mg/L ≥250 µg/g, n=18	3 (16.7)	15 (83.3)		9 (50.0)	9 (50.0)	
≥5 mg/L <250 µg/g, n=25	16 (64.0)	9 (36.0)		17 (68.0)	8 (32.0)	
≥5 mg/L ≥250 µg/g, n=41	5 (12.2)	36 (87.8)		12 (29.3)	29 (70.7)	

La correlazione dei cut-off dei biomarcatori con i risultati endoscopici è una scoperta importante per la gestione futura della malattia di Crohn. Sono necessari ulteriori studi per definire ulteriormente i cut-off dei biomarcatori.

CALM, analisi di costo-beneficio a 2 e 5 anni

Il prof. **Remo Panaccione** ha presentato i dati di un'analisi costo-beneficio a lungo termine, confrontando la gestione del paziente seguendo il tight control (TC) oppure la gestione clinica normale (CM) in UK.

Per misurare la gravità della malattia è stato usato lo score CDAI (remissione: CDAI <150, moderata: CDAI ≥150 a <300, grave: CDAI ≥300 a <450, molto grave: CDAI ≥450).

Le iniezioni di adalimumab (ADA) da 40 mg sono state sommate nell'arco di 48 settimane, e si è ipotizzato che il numero medio di iniezioni nelle settimane da 23 a 48 continuassero con la stessa frequenza anche dalla settimana 49 alla 260, in modo da avere una proiezione a 5 anni. I costi del farmaco si sono basati sui prezzi ex-factory.

Tasso di remissione, ospedalizzazioni legate alla malattia, iniezioni di ADA, altri costi medici diretti, anni di vita aggiustati per la qualità di vita (QALY, considerando che 1 QALY corrisponde all'aspettativa di un anno in condizioni di buona salute; il valore 0 corrisponde al decesso) e rapporto costo-beneficio incrementale (ICER), sono stati calcolati a 2 e 5 anni.

La produttività del lavoro e la limitazione delle attività sono stati convertiti in misure di produttività utilizzando i guadagni settimanali medi del Regno Unito e sono state condotte analisi di sensibilità probabilistica.



prof. Massimo Fantini

Importanza della gestione basata sui sintomi nel Crohn, risultati e outcome dalla studio CALM

GUARDA IL VIDEO

I risultati hanno mostrato che in 2 anni, la gestione attraverso TC era associata a un tasso di remissione più elevato (65,3% vs 50,7%), meno ospedalizzazioni legate alla malattia (0,275 vs 0,720/persona anno) e più iniezioni di ADA (media 61,34 vs 46,17) rispetto alla gestione CM.

I costi medici totali in 2 anni sono stati di 25.808 e 24.939 sterline, rispettivamente per TC e CM; TC era associato a un QALY più alto di 0,09 (intervallo di confidenza al 95% [CI]: da 0,16 a 0,03) e i costi medici totali erano di 868 sterline in più (IC 95%: da £ 4551 a - £ 34 094).

L'ICER (rapporto costo-beneficio incrementale) era di £ 10 102 per QALY (95% CI: £ 119 525 - £ 405 732). TC diventava dominante (cioè ICER <0) quando si includevano i costi associati alla produttività del lavoro guadagnata (- £ 9328 in TC e - £ 6206 in CM). I risultati per un periodo di 5 anni non si discostavano molto da quelli a due anni.



- Le analisi dallo studio CALM suggeriscono una associazione tra i cut-off dei biomarcatori e gli endpoint primari dello studio.
- La calprotectina fecale $<250 \mu\text{g/g}$ era fortemente associata con l'endpoint endoscopico primario dello studio CALM ed è stato osservato anche un effetto additivo della CRP $<5 \text{ mg/L}$.
- L'associazione tra FC $<250 \mu\text{g/g}$ con il raggiungimento dell'endpoint endoscopico era indipendente dalla localizzazione della malattia, sebbene l'associazione maggiore sia stata osservata in pazienti con malattia localizzata nel colon.
- Questi dati supportano l'utilizzo della FC come un marcatore surrogato per l'infiammazione della mucosa quando si implementa una strategia treat-to-target (strategia di gestione dei pazienti che mira a utilizzare il regime più efficace per raggiungere i risultati terapeutici ottimali) nei pazienti con malattia di Crohn.
- Anche le analisi costo-beneficio confermano che il tight control per la gestione del paziente con malattia di Crohn apporta maggiori benefici rispetto alla gestione clinica ordinaria. L'integrazione dei costi relativi alla produttività del lavoro rafforza ulteriormente il valore economico del TC.

Bibliografia

Reinisch W et al. Biomarker correlation with endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease: data from CALM

Leggi

Panaccione R et al. Long-term cost-effectiveness of tight control for Crohn's disease with adalimumab-based treatment: economic evaluation beyond 48 weeks of CALM trial



Filgotinib, efficacia precoce dimostrata da nuove analisi dello studio Fitzroy

L'analisi post hoc dello Studio Fitzroy presentate a Vienna durante la 13^a edizione del congresso ECCO ha evidenziato che il trattamento con filgotinib ha portato a un sollievo precoce dell'infiammazione sistemica e di quella della mucosa nei pazienti con malattia di Crohn, un effetto più pronunciato nei pazienti con risposta endoscopica.

Inoltre, è stato osservato che vi è un accordo generale da moderato a buono tra gravità endoscopica e istologica in tutti e cinque i segmenti intestinali analizzati nello studio.

Filgotinib è un inibitore selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1) attualmente in fase di valutazione negli studi clinici di fase III per il trattamento della colite ulcerosa e della malattia di Crohn (CD).

In uno studio di fase II in pazienti con CD da moderatamente a gravemente attiva (FITZROY), 10 settimane di trattamento con filgotinib 200 mg q.d hanno dimostrato tassi di remissione clinica significativamente più elevati rispetto al placebo.

Durante il congresso ECCO 2018, sono stati riportati dati riguardanti i cambiamenti indotti dal trattamento su citochine sieriche, CRP e calprotectina fecale. È stata studiata anche l'associazione di variazioni nei marcatori di citochine e infiammazione determinata dalle modifiche endoscopiche osservate.

Sono stati acquisiti campioni di siero al pre-trattamento e alle settimane 2, 4 e 10 e campioni di feci al pre-trattamento e a 10 settimane. Le citochine sieriche sono state misurate mediante





dosaggio di chemiluminescenza, CRP mediante dosaggio immunoturbidimetrico e calprotectina fecale mediante ulteriore saggio.

La percentuale di variazione dei biomarcatori dal basale nelle visite post-trattamento è stata confrontata tra i pazienti trattati con placebo (n=44) e filgotinib (n=128) utilizzando un modello ANCOVA aggiustato per i livelli basali dei biomarker e studiando i fattori di stratificazione (uso di steroidi, CRP basale, etc). L'associazione del cambiamento percentuale nei biomarcatori con risposta endoscopica alla settimana 10 (riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD) è stata valutata dall'AUROC.

I livelli basali di biomarker erano comparabili tra i gruppi di trattamento con placebo e filgotinib, ad eccezione di IL-17A e VEGF-A che erano più alti nel placebo (mediani a 3,2 e 547,2 pg/ml) rispetto al gruppo trattato con filgotinib (1,3 e 389,6 pg/ml, $p < 0,05$).

Riduzioni indotte dal trattamento con filgotinib nella calprotectina fecale (variazione percentuale mediana compresa tra -30% e -35%), IL-6 sierica (da -11% a -20%) e VEGF-A sierico (da -8% a -12%) a tutti i time points. Il declino della calprotectina fecale, della CRP e del VEGF-A in pazienti trattati con filgotinib è stato osservato già nella settimana 2 ed è stato significativo rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p < 0,05$).

Nessun effetto significativo del trattamento è stato osservato per IL-10, IFN- γ e IL-8. Non sono stati osservati cambiamenti significativi nella calprotectina fecale, nella PCR sierica e nelle citochine sieriche nei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con filgotinib, è stata osservata un'associazione significativa tra la diminuzione dei biomarcatori sistemici (CRP sierica e IL-6) e della mucosa (calprotectina delle feci) e la risposta endoscopica.

La guarigione delle mucose (MH) nella malattia di Crohn è definita prevalentemente dall'assenza di ulcerazione all'endoscopia. Tuttavia, anche nei pazienti con MH, l'infiammazione può persistere all'esame istologico (Neurath, 2014). Una percentuale maggiore di pazienti con CD moderatamente o severamente attivi trattati con filgotinib (200 mg di QD per 10 settimane) ha mostrato una remissione endoscopica e un miglioramento istologico rispetto ai pazienti trattati con placebo (FITZROY; Vermeire, 2016).

Un'ulteriore analisi post hoc dello studio FITZROY, ha esaminato la concordanza tra endoscopia (SES-CD) e istologia (Total Global Histologic Activity Score, TGHAS; D'Haens, 1998; Geboes, 2005) per un sottogruppo di pazienti per cui erano disponibili dati al basale e alla settimana 10 per tutti e cinque i segmenti intestinali con punteggio endoscopico (retto, sinistra, trasverso, colon destro, ileo).

Sono state ottenute biopsie corrispondenti all'area più colpita in ciascun segmento. Endoscopie e istopatologia sono state lette centralmente. La guarigione istologica per segmento è stata definita come TGHAS <2.

Su 300 segmenti esaminati, nel complesso si è osservato un accordo moderato (kappa) con una buona (%) tra assenza di ulcere in endoscopia (dimensione dell'ulcera SES-CD e superficie ulcerata = 0) e guarigione istologica, entrambi al basale (75-80%; κ 0,56, $p < 0,001$) e alla settimana 10 (75-82%; κ 0,56, $p < 0,001$).

È stata evidenziata solo una piccola variazione nel grado di accordo tra i segmenti, indipendente dal punto temporale (κ 0.46-0.62). Concentrandosi su segmenti senza ulcere macroscopiche, sono stati notate due potenziali fonti di discordanza. In segmenti senza evidenza istologica di infiammazione, 15/113 al basale e 20 casi su 137 alla settimana 10 hanno riportato evidenza di lesioni non specifiche (superficie interessata ≥ 1).

Tuttavia, nei segmenti con TGHAS ≥ 2 , 17 su 25 al basale e 20 su 33 alla settimana 10 sono stati valutati come non affetti (SES-CD=0), indicando un'infiammazione non rilevata. I casi in cui le ulcere sono state rilevate macroscopicamente ma non istologicamente possono essere dovuti alla scarsa scelta del sito di biopsia.

In conclusione, il trattamento con filgotinib ha portato a un'attenuazione precoce dell'infiammazione sistemica e di quella mucosale, più pronunciata nei pazienti con risposta endoscopica.

Inoltre, è stato osservato che vi è un accordo generale da moderato a buono tra gravità endoscopica e istologica in tutti e cinque i segmenti intestinali. La mancanza di concordanza tra i segmenti non ulcerati sull'endoscopia e la guarigione istologica è determinata dall'infiammazione istologica residua nonostante la mucosa apparente macroscopicamente normale o la presenza di lesioni non specifiche come l'eritema. La combinazione di istologia e punteggio endoscopico potrebbe fornire una valutazione più solida dell'attività della malattia intestinale.

Bibliografia

X. Roblin et al., P643 Filgotinib decreases systemic and mucosal markers of inflammation that are associated with endoscopic improvement in moderately to severely active Crohn's disease patients. 13^a European Crohn's and Colitis Organisation Congress 14-17 Febbraio Vienna

[Leggi](#)

W. Reinisch et al., P633 Concordance between endoscopy and histology scores at baseline and following induction therapy with the JAK1 inhibitor filgotinib in active Crohn's disease: Results from FITZROY study. 13^a European Crohn's and Colitis Organisation Congress 14-17 Febbraio Vienna

[Leggi](#)

Malattia di Crohn, sicurezza a lungo termine dell'anticorpo monoclonale anti-MAdCAM SHP647

L'anticorpo monoclonale SHP647, in sviluppo per le malattie infiammatorie croniche intestinali, è stato ben tollerato e ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello degli studi precedenti, come ha evidenziato nella sua relazione al 13° congresso europeo della ECCO, Geert D'Haens, dell'Academic Medical Centre, Amsterdam, Olanda.

SHP647 è un nuovo candidato in sviluppo per il trattamento della colite ulcerosa e della malattia di Crohn. È un anticorpo monoclonale IgG2K completamente umano, che si lega selettivamente e con alta affinità alla MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1), inibendone l'interazione con l'integrina $\alpha 4\beta 7$ dei linfociti T e impedendo loro il passaggio nella mucosa intestinale.

«Nonostante i trattamenti disponibili, i pazienti con malattia di Crohn (CD) spesso presentano sintomi e complicazioni di infiammazione intestinale incontrollata. SHP647 è in fase di sviluppo per l'induzione e il mantenimento della remissione in pazienti con CD e colite ulcerosa», ha precisato D'Haens. «Lo studio OPERA II, una estensione dei precedenti studi, TOSCA di fase I e OPERA I di fase II, è un trial multicentrico, in aperto, della durata di 72 settimane, progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di SHP647 in pazienti con CD da moderata a grave».

Lo sviluppo clinico di SHP647

Consta di tre studi clinici. Nel 2017 sono stati pubblicati i dati dei primi due.

Lo studio TOSCA, di fase I, in aperto, della durata di 12 settimane, in pazienti con CD molto grave, aveva raggiunto l'80% di risposta clinica e il 77% di remissione alla 12a settimana

Lo studio OPERA I, di fase II, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane, aveva valutato SHP647 alle dosi di 22,5 mg, 75 mg o 225 mg in 265 pazienti. Il farmaco non aveva raggiunto gli endpoint a causa degli alti tassi di risposta e remissione ottenuti con il placebo.

Lo studio OPERA II, di fase II, multicentrico, in aperto, della durata di 72 settimane, è un trial di estensione dei precedenti TOSCA e OPERA I, progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di SHP647 in pazienti con CD da moderata a grave, con precedente fallimento della terapia immunosoppressiva.

Lo studio Opera II

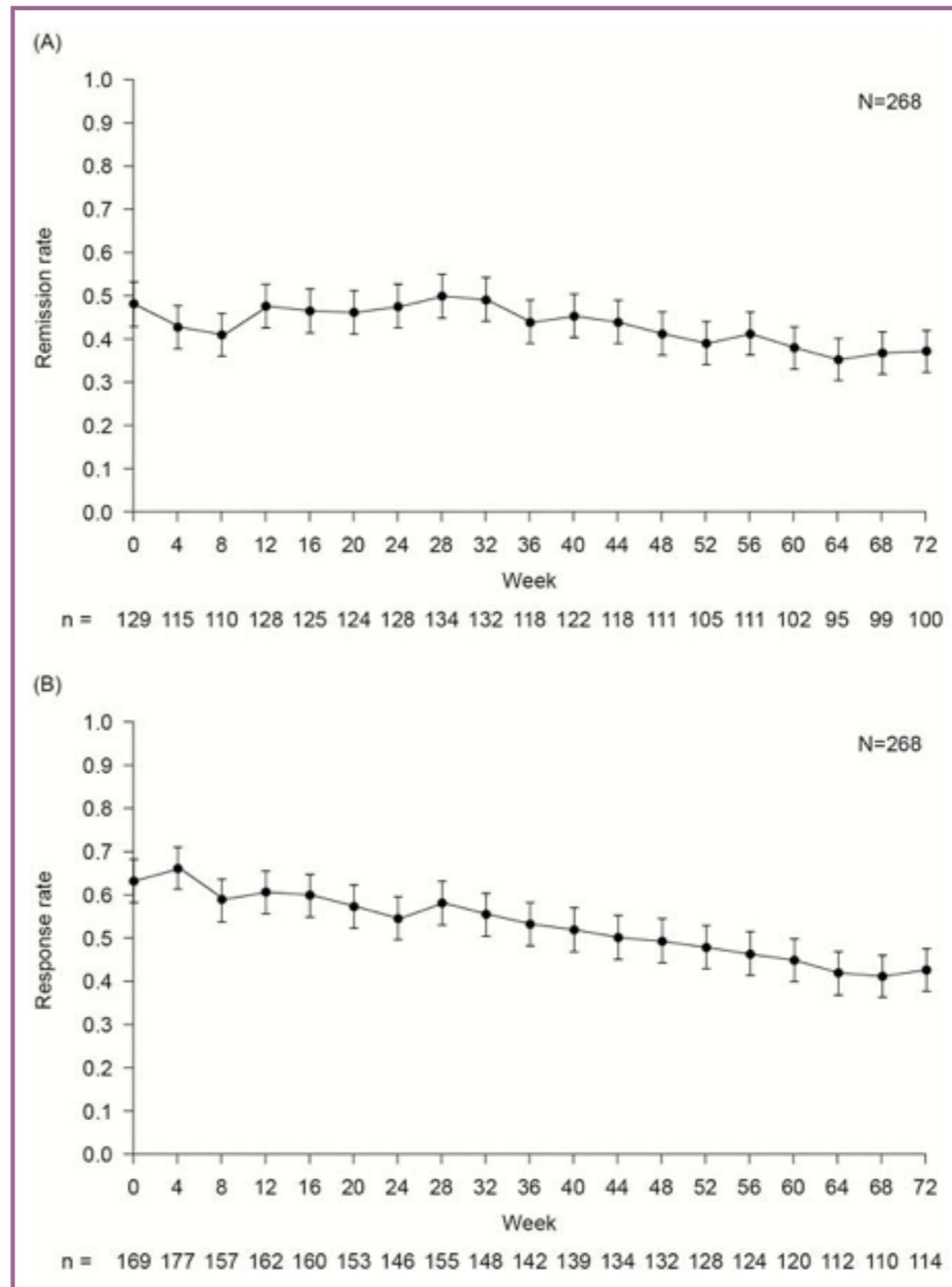
I pazienti arruolati avevano completato, con o senza risposta clinica, il trattamento di 12 settimane (placebo o SHP647 22,5 mg, 75 mg o 225 mg sc) in OPERA I, o avevano avuto una risposta clinica (almeno 3 punti di riduzione nel punteggio di Harvey Bradshaw Index [HBI]) con SHP647 225 mg in TOSCA.

I pazienti hanno ricevuto SHP647 75 mg sottocute ogni 4 settimane dal basale alla settimana 72, hanno ricevuto un follow-up mensile per ulteriori 6 mesi. L'eventuale riduzione graduale della dose a 22,5 mg a causa di intolleranza/eventi avversi (nessun paziente), o l'aumento a 225 mg a causa di deterioramento clinico/scarsa risposta (n=157), è stata concessa a giudizio dello sperimentatore.

Gli endpoint primari erano la frequenza di eventi avversi, gli eventi avversi che portavano al ritiro dallo studio e gli eventi avversi gravi. Gli endpoint secondari erano la farmacocinetica e la farmacodinamica, e gli endpoint esplorativi di efficacia erano la risposta clinica, (almeno 3 punti di riduzione di HBI), e la remissione (HBI inferiore a 5).

Eventi avversi di lieve entità e in pochi pazienti

Dei 268 pazienti assegnati al trattamento, 149 hanno completato lo studio. È stato osservato un totale di eventi avversi pari a 1150 durante il trattamento e 461 durante il follow-up. Gli eventi avversi correlati al trattamento più comuni sono stati nasofaringite (5,6%), artralgia (6,0%) e cefalea (5,2%). Nessun paziente ha sperimentato la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Ottanta pazienti hanno riportato eventi avversi gravi, e in 10 di questi sono stati considerati correlati al trattamento. Tra i 54 pazienti con eventi avversi che portavano alla sospensione, l'evento più comune era costituito dalla riacutizzazione della malattia. I tassi HBI di remissione e risposta clinica non hanno mostrato un decadimento imprevisto nel tempo (Figura).



(A) Proporzione di pazienti in remissione (punteggio HBI <5) (media ± 90% IC)

(B) percentuale di pazienti in risposta (responder al basale e senza recidive o con diminuzione punteggio HBI ≥3 punti) (media ± 90% IC).



«SHP647 è stato ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile a quello degli studi precedenti, con nessun caso di PML, come ci aspettavamo» ha concluso il relatore. «I tassi HBI di risposta clinica e remissione erano duraturi, e suggeriscono una efficacia durante le 72 settimane di trattamento. Questi risultati si aggiungono alle dimostrazioni di sicurezza ed efficacia a lungo termine di SHP647. Questo anticorpo è in ulteriore sviluppo da parte di Shire Pharmaceuticals, che avvierà nei prossimi mesi anche studi clinici nella colite ulcerosa».

MAdCAM-1

Nota anche come molecola di adesione cellulare addressina alla mucosa vascolare, è una proteina transmembrana espressa sull'endotelio delle venule.

Interagisce preferenzialmente con l'integrina $\alpha 4\beta 7$ e la L-selectina dei leucociti, per dirigerli nella mucosa e nei tessuti infiammati. È un membro della superfamiglia delle immunoglobuline ed è simile a ICAM-1 e VCAM-1. Mentre la MAdCAM è espressa in modo specifico nell'intestino, l'ICAM è ampiamente espressa sull'endotelio infiammato.

Con l'inibizione della MAdCAM-1 viene impedito il passaggio dei linfociti dal circolo sanguigno alla parete intestinale, sede dell'infiammazione cronica alla base delle IBD.

Bibliografia

D'Haens GR et al. Long-term safety and efficacy of the anti-MAdCAM monoclonal antibody SHP647 for the treatment of Crohn's disease: the OPERA II study. 13° ECCO congress 14-17 febbraio Vienna.

[Leggi](#)

Perdita di risposta al trattamento nei pazienti con Crohn, la terapia con ustekinumab riporta i pazienti in remissione

Nei pazienti che perdono la risposta al trattamento con ustekinumab, la reinduzione con lo stesso farmaco in pazienti con malattia di Crohn attiva è efficace nel riportare i pazienti in remissione.

È quanto evidenziato a Vienna durante il congresso ECCO in una presentazione sotto forma di poster. Altri dati su ustekinumab presentati allo stesso congresso (studio spagnolo) hanno evidenziato come tale molecola induce la remissione anche in pazienti che avevano fallito precedenti trattamenti con anti-TNF.

Ustekinumab (UST), un inibitore di IL-12 e IL-23, ha dimostrato di indurre efficacemente e mantenere la remissione nei pazienti con malattia di Crohn. Tuttavia, una parte dei pazienti non risponde o subisce una perdita secondaria di risposta a UST. Questo studio mira a valutare il ruolo della reinduzione con UST per ottenere una risposta clinica ed endoscopica in pazienti con malattia di Crohn in fase attiva, nonostante una terapia di mantenimento UST.

Lo studio, di tipo retrospettivo, osservazionale è stato eseguito in pazienti che hanno avuto una risposta parziale o una perdita secondaria di risposta a UST e sulla base di criteri clinici e/o endoscopici hanno ricevuto la reinduzione per via endovenosa o sottocutanea.

Dopo la reinduzione, la remissione clinica è stata definita come un HBI <5, la remissione endoscopica è stata definita come un punteggio SES-CD <3 e la risposta endoscopica è stata definita come una diminuzione del SES-CD $\geq 50\%$. Adeguate concentrazioni di farmaco sono state definite come un livello UST $\geq 1 \mu\text{g/ml}$.

Sono state eseguite dodici reinduzioni in 11 pazienti tra febbraio 2016 e giugno 2017. Tre reinduzioni sono state eseguite per non risposta clinica, 6 per malattia attiva in endoscopia o imaging e 3 per entrambe le indicazioni.

Tutti i pazienti avevano ricevuto la loro prima induzione per via sottocutanea alla dose di 90 mg alle settimane 0, 1 e 2 (n=7) o di 270, 180 e 180 mg alle settimane 0, 1 e 2 (n=4). Inoltre, sono stati tutti sottoposti a una dose di mantenimento di 90 mg UST ogni 4 settimane, ad eccezione di uno che ha avuto un periodo di non trattamento di 16 settimane prima della reinduzione.

La durata mediana del trattamento con UST prima della reinduzione era di 16 mesi (rapporto interquartile [IQR]: 12-32). Otto dosi di reinduzione (67%) sono state somministrate per via endovenosa al dosaggio di 260 mg (n=2) o 390 mg (n=6) in base al peso, mentre i restanti 4 (33%) sono stati somministrati per via sottocutanea (90 mg ogni settimana per tre dosi (n=1) o 270-180-180 mg alle settimane 0, 1 e 2 (n=3)).

Il follow-up clinico si è verificato a una media di $2\pm 0,8$ mesi dopo la reinduzione, mentre l'endoscopia di follow-up o l'imaging sono stati eseguiti a una media di 7 ± 4 mesi. Cinque su nove pazienti (55,5%) hanno ottenuto una risposta endoscopica ($n=4$) o remissione ($n=1$), mentre quattro su sei pazienti (66,7%) hanno ottenuto la remissione clinica.

Complessivamente, il 62,5% dei pazienti che hanno ricevuto la reinduzione IV ($n=8$) erano in remissione clinica o risposta endoscopica al follow-up. Il monitoraggio terapeutico del farmaco è stato eseguito in cinque pazienti prima della reinduzione, tutti con un livello $UST > 1 \mu\text{g/ml}$ (mediana 5,5, IQR: 5,4-6,99) e tre di questi pazienti (60%) hanno ottenuto remissione clinica o risposta endoscopica. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi dopo la reinduzione.

In un altro studio retrospettivo che ha coinvolto tre ospedali spagnoli, sono stati considerati 31 pazienti con CD e trattati con UST. Ventuno (67,7%) hanno ricevuto induzione con UST sottocute (sc; 90 mg, 0, 1, 2, 3) e 10 endovenoso (ev; 32,2%, 6 mg/kg) seguita da UST sc (90 mg sc/8 w) di trattamento di mantenimento.

La durata mediana del trattamento era di 19,3 mesi (3-64). Tra questi 31 pazienti (18 donne, età media 39,4 anni, durata mediana della malattia 10,8 anni), 24 (77,4%) non avevano risposto a 2 o più agenti anti-TNF e 6 a uno.

Al momento dell'introduzione di UST, 7 (22%) pazienti hanno ricevuto immunosoppressori (IS) e 11 degli steroidi (35,4%). La risposta a breve termine dopo l'induzione è stata raggiunta da 22 pazienti (71%). La risposta a 6 e 12 mesi è stata dell'80% (16/20) e del 70,5% (12/17). La remissione a 6 e 12 mesi era del 50% (10/20) e del 58,5% (10/17). La proporzione di pazienti che hanno raggiunto una risposta alla fine del follow-up è stata del

45,2% (14/31). Quando i ricercatori hanno confrontato la risposta a breve termine per regime di induzione non hanno trovato differenze (14/21 sc vs 8/10 iv, $p=0,4$). Sette pazienti (22,6%) hanno avuto bisogno di un'escalation della dose di mantenimento.

Uno studio irlandese-olandese, sempre presentato alla ECCO, ha mostrato che la somministrazione sottocutanea di UST produce gli stessi risultati di quella endovenosa ed è associata a miglioramenti dei sintomi e dei markers infiammatori, supportando l'uso della via sottocutanea rispetto a quella intravenosa quando questa rappresenta un problema al trattamento.

In conclusione, la reinduzione con ustekinumab può essere utilizzata in modo sicuro per indurre la risposta clinica ed endoscopica in pazienti con malattia di Crohn attiva, sia in quelli che avevano perso la risposta allo stesso ustekinumab, sia in chi aveva fallito il trattamento con anti-TNF.

Bibliografia

P438 Reinduction with ustekinumab in Crohn's disease patients with a loss of response to treatment

V. Heron

[Leggi](#)

P743 Ustekinumab use in Crohn's Disease: Does short-term effectiveness correlate to induction regimen?

A. Gutiérrez¹

[Leggi](#)

P481 Induction treatment with subcutaneous rather than intravenous ustekinumab is associated with comparable circulating drug levels and early clinical response

C.R. Rowan

[Leggi](#)

Fistole perianali nella malattia di Crohn, remissione prolungata con l'utilizzo di staminali mesenchimali Cx601

I pazienti con fistole perianali dovute alla malattia di Crohn (CD), trattati con un farmaco a base di cellule staminali mesenchimali (Cx601) necessitano di un tempo più breve per raggiungere la remissione clinica e mostrano una durata maggiore della remissione rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la terapia standard.

Questi risultati, presentati durante la 13^a edizione dell'ECCO di Vienna, supportano l'efficacia di Cx601 in pazienti con CD e fistole perianali, drenanti, complesse e refrattarie al trattamento.

I pazienti con Crohn possono andare incontro alla formazione di fistole perianali. La percentuale di formazione di queste ultime è pari al 12% nel primo anno di malattia e aumenta col passare del tempo al 21% dopo 10 anni e al 26% dopo 20 anni. Esistono vari tipi di fistole, la più comune è quella perianale che si verifica nel 54% dei pazienti (24% entero-enteriche, 9% retto-vaginali, 13% altre tipologie).

Le fistole perianali predicono un decorso disabilitante della malattia di Crohn con frequente ricorso alla proctomia, una procedura che richiede una stomia definitiva e che ha un forte impatto negativo sulla qualità di vita del paziente.

I trattamenti che fanno parte dell'attuale algoritmo di terapia (antibiotici con drenaggio e setone e immunosoppressori; farmaci biologici con gli immunosoppressori o abbinati alla chirurgia riparativa) non riescono a mantenere per un lungo periodo la remissione.



Prof. Antonino Spinelli

Fistole perianali da Crohn, remissione prolungata grazie alle staminali mesenchimali Cx601

 **GUARDA IL VIDEO**

Negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi sull'efficacia delle cellule staminali nella chiusura delle fistole perianali.

Lo scorso dicembre il CHMP dell'Ema ha espresso parere positivo raccomandando l'autorizzazione all'immissione in commercio di Cx601 per il trattamento delle fistole perianali complesse nella malattia di Crohn. La decisione finale dell'agenzia europea è prevista nella prima metà del 2018.

Le cellule staminali mesenchimali hanno proprietà immunomodulanti, promuovono la generazione di cellule T regolatorie, partecipano ai processi di riparazione del tessuto, e hanno mo-

strato risultati promettenti nella guarigione delle fistole perianali nei pazienti con malattia di Crohn in recenti studi.

Cx601 è una terapia locale composta da una sospensione di cellule staminali mesenchimali espanse allogeneiche derivate dal tessuto adiposo (eASC) indicata per fistole perianali complesse in pazienti con malattia di Crohn (CD).

Nello studio di fase III, ADMIRE-CD condotto in pazienti con CD e fistole (con le caratteristiche sopra descritte), un numero maggiore di pazienti trattati con Cx601 ha raggiunto la remissione clinica alla settimana 24 rispetto ai livelli standard di cura (SoC).

Lo studio ADMIRE-CD è proseguito fino alle 52 settimane e ha confermato i risultati osservati nei time points precedente.

Lo studio, in doppio cieco, ha coinvolto 49 ospedali in Europa e in Israele, per un totale di 212 pazienti (107 pazienti randomizzati a Cx601 e 105 a placebo) con CD e fistole perianali refrattarie al trattamento, drenanti e complesse.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) ai gruppi di trattamento per ricevere una singola iniezione locale di 120 milioni di cellule Cx601 o placebo (controllo), oltre allo standard di cura.

I risultati dello studio ADMIRE-CD, pubblicati lo scorso dicembre su Gastroenterology, hanno evidenziato che 171 pazienti (80,7%) hanno completato il follow-up di 24 settimane e 131 (61,8%) hanno completato il follow-up di 52 settimane.

In un'analisi intention-to-treat modificata, il 56,3% dei riceventi Cx601 e il 38,6% dei controlli ($p=0,01$) avevano raggiunto la remissione completa entro 52 settimane, con un pattern simile alla settimana 24 (51,5% vs 35,6%, rispettivamente).

Tra i pazienti che avevano raggiunto la remissione completa entro la settimana 24, un maggior numero di soggetti che avevano ricevuto Cx601 rispetto ai controlli (75,0% vs 55,9%) non ha avuto una ricaduta entro la settimana 52, sebbene questa differenza non fosse risultata significativa.



La percentuale di pazienti che ha manifestato eventi avversi correlati al trattamento ed emergenti dal trattamento fino alla settimana 52 è risultata confrontabile tra il gruppo Cx601 (20,4%) e il gruppo di controllo (26,5%) e il tasso di eventi gravi a 52 settimane era simile nei due gruppi (circa il 7% in entrambi).

All'interno dello studio ADMIRE-CD è stata eseguita un'analisi post hoc, i cui risultati sono stati presentati al congresso ECCO 2018, per valutare il tempo impiegato al raggiungimento della remissione clinica e il tempo fino alla recidiva.

La remissione clinica è stata definita come la chiusura di tutte le aperture esterne trattate che stavano drenando al basale nonostante la leggera pressione delle dita.

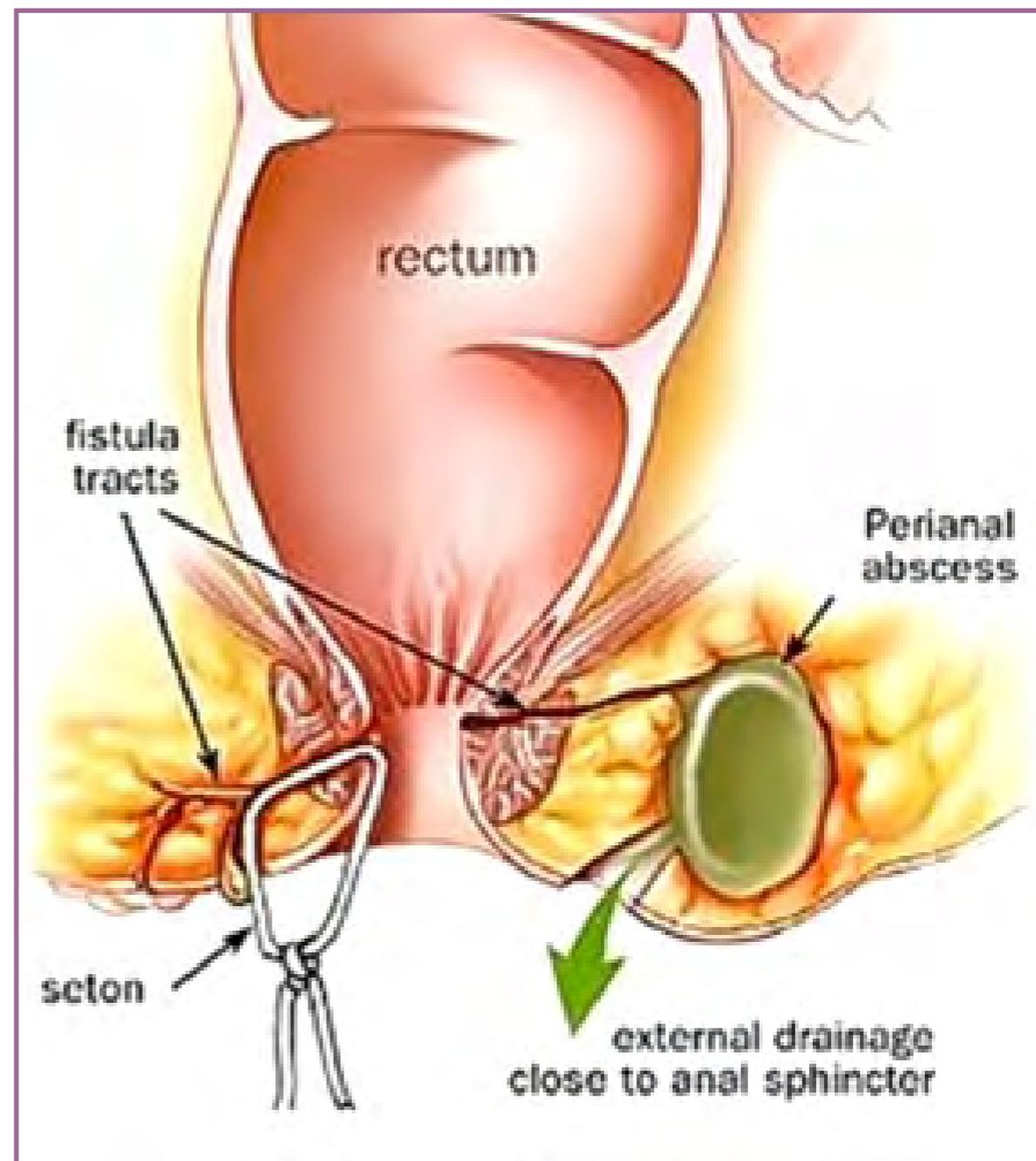
La ricaduta alla settimana 52 è stata definita come riapertura di qualsiasi fistola esterna trattata con drenaggio attivo come clinicamente valutato, e/o sviluppo di una raccolta perianale > 2 cm delle fistole perianali trattate, confermata da una valutazione MRI centralmente cieca in pazienti con remissione combinata alla settimana 24 (cioè la remissione clinica e nessuna collezione > 2 cm).

Gli intervalli di confidenza per la differenza di velocità sono stati calcolati con il metodo asintotico di Wald. I tempi di remissione clinica e recidiva sono stati analizzati dalla regressione di Cox con le stime di Kaplan-Meier. Sono state eseguite anche analisi di sottogruppi che assumevano o meno in contemporanea altri farmaci.

Alla settimana 6, il 51,4% dei pazienti trattati con Cx601 era in remissione clinica contro il 34,3% nel gruppo SoC (differenza assoluta 17,1 punti percentuali, IC 95%: 4,0-30,2, differenza relativa 49,9%).

La differenza persisteva tra le visite, e alla settimana 52 era pari a 17,0 punti percentuali (57,0% vs 40,0% per Cx601 e SoC, rispettivamente, 95% CI: 3,8-30,3, differenza relativa 42,5%).

Il tempo mediano alla remissione clinica alla settimana 52 è stato di 6,7 settimane (IC 95%: 6,4-11,9) nel gruppo Cx601 rispetto a 14,6 settimane (IC 95%: 11,9-22,9) nel gruppo SoC (hazard ratio [HR]=1,72 [IC 95%: 1,25-2,38]).



Alla settimana 52, il 25,0% (13/52) dei pazienti trattati con Cx601 andava incontro a recidiva contro il 44,1% (15/34) nel gruppo SoC (differenza di meno 19,1 punti percentuali, IC 95%: da -39,5 a 1,3).

È stato, dunque, osservato un tempo maggiore fino alla recidiva entro la settimana 52 per i pazienti trattati con Cx601 rispetto al gruppo SoC (HR=0,47 [IC 95%: 0,22-1,00]). Una simile tendenza è stata osservata anche in sottogruppi indipendentemente dalla terapia concomitante.

Bibliografia

P691 D. García-Olmo. Cx601, a novel stem cell therapy for complex perianal fistulas in Crohn's disease has rapid onset of clinical remission and low relapse rate by week 52. 13^a European Crohn's and Colitis Organisation Congress. 14-17 febbraio Vienna

[Leggi](#)



- I dati di uno studio presentato all'ECCO supportano l'efficacia di Cx601 in pazienti con CD e fistole perianali, drenanti, complesse e refrattarie al trattamento.
- I pazienti trattati con Cx601 necessitano di un tempo più breve per raggiungere la remissione clinica e mostrano una durata maggiore della remissione rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la terapia standard.
- Il tempo più lungo fino alla recidiva è una caratteristica importante associata all'uso di questo farmaco, andrebbe a coprire un importante unmet need delle attuali terapie. Questo è stato osservato in sottogruppi di pazienti con/senza farmaci concomitanti.

FISTOLE PERIANALI, IPOTESI SUL MECCANISMO DI FORMAZIONE

Le fistole colpiscono dal 35 al 65% dei pazienti con malattia di Crohn. Le modifiche macroscopiche che avvengono e che coinvolgono la rottura del tessuto sono caratterizzata da: erosione della pelle, profonde ulcerazioni, e formazione di tessuto granulare. Un'ulteriore complicazione e la concomitante presenza di ascessi e stenosi rettale (anale).

L'equipe del dott. Michael Scharl ha formulato un'ipotesi sullo sviluppo delle fistole, che è stata presentata dallo stesso Scharl al congresso ECCO. In pratica, tale ipotesi suggerisce che il meccanismo di Transizione Epiteliale-Mesenchimale (TEM) possa avere un ruolo determinante in questa genesi.

La TEM è un processo fisiologico che accade normalmente (per esempio nell'embriogenesi e cicatrizzazione delle ferite), ma anche patologicamente (carcinogenesi, metastasi). Le caratteristiche delle cellule epiteliali intestinali è la perdita di polarità e del contatto cellula-cellula, la differenziazione e l'acquisizione della capacità migratoria. Quindi, secondo questa teoria, in caso di sviluppo di una fistola, la TEM è in grado di cicatrizzare una ferita. Successivamente, tramite diversi passaggi, le cellule epiteliali intestinali migrano verso un epitelio più profondo ed interno.

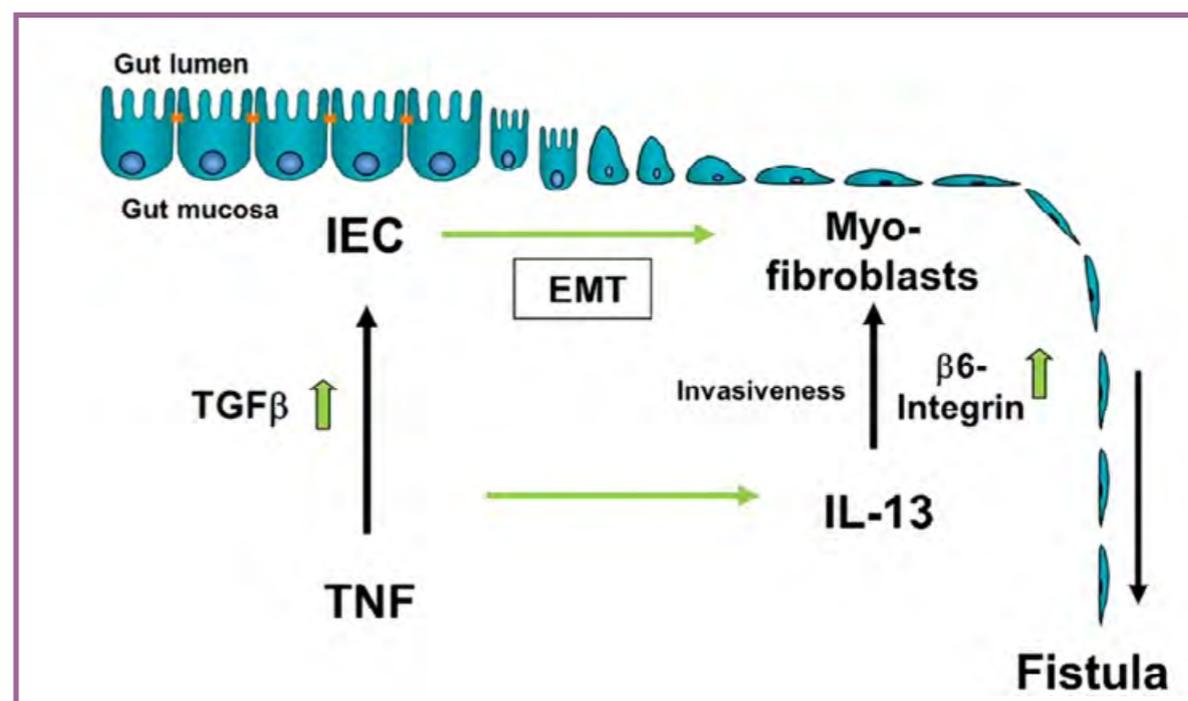
Da cosa deriva questa teoria?

Osservando le caratteristiche isto-patologiche delle lesioni, quello che si può vedere nel tratto fistolare, quando incomincia l'apertura della fistole, è la presenza di cellule epiteliali cilindriche. Proseguendo nel tratto fistolare e

nello strato di tessuto, queste cellule cilindriche diventano sempre più piatte e alla fine del tratto assumono una forma piatta o quadrata. Queste sono le transitional cells.

Marcando queste cellule è stato possibile dimostrare che fossero di origini epiteliali per esempio usando E-cadherin (un marker epiteliale); all'inizio del tratto le cellule risultano positive per questo marker e proseguendo nel tratto, sebbene la marcatura sia sempre meno evidente, sono comunque rilevabili. Lo stesso è avvenuto usando un marker per le cellule epiteliali intestinali, chiamato Cytokine A.

Scharl e i suoi colleghi hanno anche marcato le cellule per TGF β e le transitional cells sono risultate positive per questo marker; usando un marcatore dell'attivazione di TGF β (SNAIL1) e si è notato che i fattori di trascrizione



di TGF sono presenti nel tratto fistolare. Inoltre, la positività è presente in cellule di forma cubica nelle vicinanze delle fistole, indicando che i fattori di trascrizione sono effettivamente attivi.

Ben dieci anni fa gli stessi autori hanno incominciato a studiare le infiltrazioni immunologiche nelle fistole di Crohn. Si è notata la presenza positiva di cellule B, oltre che di molti macrofagi e anche di cellule T. Questo ha portato a concludere che non solo le TEM ma anche una forma di risposta immunologica può contribuire alla formazione di fistole in questa patologia.

Sono state anche analizzate le infiltrazioni immunologiche e la presenza di citochine espresse nelle cellule che delineano il tratto fistolare; è stato trovato che le transitional cells sono positive per IL13 e per il recettore IL13 $\alpha 1$, facendo ipotizzare che ci sia un meccanismo autocrino per l'espressione di IL13. Quando sono stati isolati i Colonic Lamino Fibroblast (oppure le TEM cells) dallo specimen delle fistole, si è notato che i pazienti senza malattie infiammatorie intestinali hanno una produzione quasi azzerata di IL13. I pazienti con Crohn senza fistole avevano anche un'espressione quasi nulla di IL13, mentre i pazienti con Crohn e fistole avevano livelli elevati di IL13.

Stimolando le cellule sferoid HT29, che rappresentano un modello in vitro per le TEM, trattandole con TGF β per una settimana, è possibile vedere che le cellule perdono capacità di contatto e si notano non più cellule aggregate ma cellule epiteliali intestinali isolate. Se si analizza l'mRNA nelle TEM trattate, si nota che TGF β induce fortemente la produzione di mRNA per IL13.



GUARDA IL VIDEO

Come contribuisce IL13 allo sviluppo di una fistola?

Nelle transitional cells, Scharl e colleghi hanno dimostrato una importante espressione dell'integrina $\beta 6$, specialmente nelle cellule dove la fistola cresce nel tessuto più in profondità (dimostrato tramite immunoistochimica e isolamento di cellule e analisi di mRNA e in test di espressione in vitro). Tutti questi risultati dimostrano quindi che IL13 è in grado di indurre l'espressione dell'integrina $\beta 6$ e che $\beta 6$ è associata ad una crescita cellulare (come evidenziato nella letteratura in studi su diversi tipi di cancro).

Come è coinvolto il TNF nel trattamento delle fistole?

Per rispondere a questa domanda sono state marcate le fistole per il TNF e per il recettore TNF-1. È stata così evidenziata la presenza di TNF e del recettore nelle transitional cells del tratto fistolare; questo suggerisce la presenza di un meccanismo autocrino per la produzione di TNF che quindi potrebbe essere un target ideale per il trattamento delle fistole grazie ad anticorpi anti-TNF.

La patogenesi della fistola, quindi, indica che, al momento della formazione, c'è un'infiammazione cronica nei pazienti Crohn, la presenza di una ferita e quindi la produzione di TGF β che stimola la produzione delle TEM che cicatrizzano la ferita.

A causa della produzione della citochina IL13 indotta da TGF β , i miofibroblasti acquisiscono la capacità di produrre integrina β 6, che regola i processi di invasione cellulare fino alla produzione di una fistola.

Questo è stato riscontrato grazie a tecniche di immunostochimica e a studi in vitro. Per capire meglio la patogenesi di una fistola e come eventuali trattamenti potrebbero essere efficaci la stessa équipe ha eseguito anche test su animali di laboratorio. Al momento, è stato sviluppato

un modello di topo con xenotrapianto che sviluppa fistole molto simili a quelle dei pazienti con Crohn e in essi sono stati analizzati varie citochine e marker.

È stato anche trapiantato un intestino umano in un topo; questo modello è probabilmente il primo disponibile per studiare le fistole umane in vivo. Infatti, questo modello rappresenta quasi fedelmente quello che avviene per le fistole umane. Può inoltre essere un modello utile per studiare gli effetti della terapia per la malattia di Crohn e per studiare eventuali nuovi trattamenti.

Bibliografia

Michael Scharl Pathogenesis of fistulising IBD 13^a Congress of ECCO Vienna 14-17 Febbraio



Biosimilare di infliximab, efficacia e sicurezza paragonabile ad infliximab e adalimumab. I dati dal congresso ECCO di Vienna

Sono stati presentati al 13° Congresso della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) i dati di uno studio di 12 mesi sulla terapia anti TNF personalizzata nella malattia di Crohn (Studio PANTS).

I risultati indicano che l'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di CT-P13 (infliximab biosimilare) nei pazienti con malattia di Crohn (CD) sono paragonabili ai parametri ottenuti con il trattamento con infliximab di riferimento e con il trattamento con adalimumab.

Lo studio, osservazionale, prospettico a 3 anni effettuato nel Regno Unito ha valutato la non risposta primaria (PNR), la perdita di risposta (LOR) e le reazioni avverse al farmaco (ADR) nel trattamento con infliximab di riferimento e CT-P13 e con adalimumab in 1.610 pazienti CD.

I dati hanno dimostrato un'efficacia comparabile tra CT-P13, l'infliximab di riferimento e adalimumab in termini di tassi di PNR, LOR e ADR. Alla settimana 54, inoltre, il tasso di remissione era rispettivamente del 39,7%, del 39,0% e del 32,7% per i pazienti trattati con l'infliximab di riferimento, con CT-P13 e con adalimumab.

Lo studio clinico PANTS ha valutato pazienti, farmaci e fattori farmacocinetici che predicono il fallimento della terapia anti TNF, con l'obiettivo di sviluppare strategie anti TNF personalizzate e di ottenere risultati migliori per i pazienti. Questo ampio studio di coorte prospettico basato sulla pratica clinica fornisce sia utili dati sull'efficacia clinica, sia campioni biologici per lo studio genomico.



Lo sperimentatore principale dello studio PANTS, Dr. Tariq Ahmad, direttore del gruppo di ricerca sulle malattie infiammatorie intestinali e di farmacogenetica dell'Università di Exeter, nonché consulente gastroenterologo presso il Royal Devon and Exeter Hospital, nel Regno Unito, ha dichiarato: "Siamo fermamente convinti che questo tipo di ricerca sia essenziale per lo sviluppo di strategie di trattamento convenienti per i pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali, per aumentare al massimo i benefici. I risultati dello studio PANTS suggeriscono l'esistenza di opportunità di ottimizzazione della gestione delle terapie anti TNF e di prevenzione del fallimento dei trattamenti".

Secondo questo studio, l'immunogenicità costituisce un fattore importante nella non remissione sia per i pazienti trattati con infliximab, sia per quelli trattati con adalimumab alla settimana 54, ma questo può essere mitigato con il ricorso a immunomodulatori come azatioprina, mercaptopurina e metotrexato. Lo studio PANTS ha dimostrato che questo rischio è in parte determinato geneticamente e, quindi, in futuro potrebbero venire sviluppati algoritmi di trattamento personalizzati.

Un gruppo di pazienti IBD supporta la ricerca per trattamenti più mirati e personalizzati

Nel corso di un simposio satellite organizzato da Celltrion Healthcare in concomitanza con il congresso, il vicepresidente della European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associa-



dott. Marco Daperno

Trattamento delle IBD, dai nuovi farmaci ai biosimilari.
Novità dal congresso ECCO2018

GUARDA IL VIDEO

tion (EFCCA) Salvo Leone ha tenuto una presentazione sull'argomento 'Accumulated Experience with Biosimilars' (Esperienza cumulativa sui biosimilari), evidenziando la necessità di farmaci più personalizzati al fine di migliorare la qualità della vita e del benessere delle persone affette da IBD.

Bibliografia

N.A. Kennedy et al., OP031 Clinical effectiveness, safety and immunogenicity of anti-TNF therapy in Crohn's disease: 12-month data from the PANTS study. 13[^] Congress of ECCO Vienna 14-17 Febbraio

[Leggi](#)

Efficacia e sicurezza di vedolizumab nella real life. I dati dalla coorte VICTORY

Vedoluzimab (VDZ) rappresenta una nuova ed efficace terapia per le malattie infiammatorie croniche intestinali. Confronti indiretti con trial clinici randomizzati hanno suggerito che l'utilizzo di farmaci anti-TNF potrebbe essere accompagnato da una maggiore remissione di malattia rispetto al VDZ. Ad oggi non sono stati effettuati confronti nel mondo reale.

Questo studio, presentato durante la 13^a edizione del congresso ECCO, ha avuto lo scopo di sanare questo gap e quindi confrontare l'efficacia della terapia con VDZ con la terapia con anti-TNF nella real life in una coorte multicentrica degli Stati Uniti. Il lavoro è stato effettuato sia per pazienti con malattia di Crohn che per soggetti con colite ulcerosa con malattia attiva moderata-severa.

Malattia di Crohn

Sono stati coinvolti 16 centri in tutti gli USA (coorte VICTORY) e sono stati raccolti dati di 1200 pazienti trattati con VDZ e quasi 1000 curati con anti-TNF.

È stato utilizzato il sistema propensity score per rendere omogenei i gruppi di confronto al fine di assicurare la giusta corrispondenza tra le variabili pre-definite.

Per il confronto sono stati utilizzati parametri come età, sesso, precedenti ricoveri; è stata considerata anche la storia clinica stenotomica o penetrante e precedenti operazioni chirurgiche all'intestino oltre a parametri endoscopici e clinici.

Altro dato preso in esame sono state le precedenti terapie: dipendenza o resistenza a steroidi al momento dell'inizio della terapia e terapia con anti-TNF non riuscita.

Sono stati confrontati i tassi cumulativi di: remissione clinica, remissione clinica libera da steroidi e remissione endoscopica.

I risultati sono stati raggruppati con delle percentuali cumulative dopo 12 mesi ed è stato usato il modello di Cox per paragonare l'efficacia delle terapie VDZ con anti-TNF. Il modello è stato poi modificato successivamente (post hoc) considerando la concomitanza di trattamento con steroidi o immunomodulatori, area colpita (ileale o colon) o considerando il numero di farmaci anti-TNF usati in precedenza.

Sono stati identificati 1.112 pazienti, 538 pazienti sono stati inclusi successivamente al matching. Il modello proposto ha avuto un'accuratezza dell'80 % nel predire gli effetti derivanti dal confronto tra i due diversi trattamenti.

Ciascuno dei due gruppi era formato da 269 partecipanti; nel confronto tra i due gruppi secondo i parametri sopra elencati, sono state osservate importanti differenze nel numero di anti-TNF utilizzati precedentemente, nell'utilizzo concomitante di steroidi o immunomodulatori. Per tale motivo il modello di confronto è stato modificato post hoc.

I risultati hanno evidenziato che le percentuali sull'efficacia per remissione clinica, remissione da steroidi e chiusura endosco-

pica sono state più elevate per il VDZ rispetto agli anti-TNF anche se la significatività statistica è stata raggiunta solo per la guarigione endoscopica, con un ratio di 1.67 (tabella 1).

Malattia di Crohn	VDZ	Anti-TNF
Remissione clinica	38%	34%
Remissione libera da steroidi	26%	18%
Guarigione endoscopica della mucosa	50%	41%

Considerando inoltre l'area interessata dalla patologia, VDZ è risultato più efficace nella zona del colon per remissione clinica, remissione da steroidi e guarigione endoscopica con una ratio di 1.50, 4.90 e 1.70. Non è stata riscontrata una superiorità del VDZ a livello di intestino tenue.

Colite ulcerosa

Anche in questo caso, è stata paragonata l'efficacia di VDZ con i farmaci anti-TNF nella coorte multicentrica VICTORY usando il Propensity Score matching (1:1) e le stesse variabili di età, sesso, precedenti ricoveri, durata e gravità della malattia sia clinica che endoscopica. È stata considerata la dipendenza/resistenza agli steroidi all'inizio della terapia e precedenti fallimenti con anti-TNF.

Il risultato più importante è stata la remissione clinica definita come la totale assenza di sintomi (definizione da Physician global assessment), remissione libera da steroidi e chiusura endoscopica definita dal punteggio di Mayo tra 0 e 1.

Sono state riportate percentuali cumulative a 12 mesi utilizzando modelli di Cox per paragonare l'efficacia dei farmaci.



All'inizio dell'analisi, sono state riscontrate delle differenze nell'uso concomitante degli steroidi o immunosoppressori e nel numero di precedenti agenti anti-TNF usati. Questi parametri hanno permesso di modificare il modello post hoc.

Sono stati identificati 646 pazienti, 334 inclusi dopo il matching. Il modello proposto ha avuto un'accuratezza del 73% nel predire gli effetti derivanti dal confronto tra i due diversi trattamenti.

Come per i pazienti con Crohn anche in questo caso la distribuzione prima del matching tra i due trattamenti non era uniforme mentre lo diventava dopo, suggerendo la riuscita dell'analisi con il propensity score.

I dati anagrafici dei pazienti mostravano un'età media simile (35-37 anni), in prevalenza maschi. Sono state evidenziate differenze nel numero di anti-TNF usati in precedenza, specialmente nel gruppo di pazienti con VDZ e inoltre differenze numeriche nell'uso concomitante di steroidi e immunosoppressori. Questo, come per il Crohn, ha indotto a modificare il modello di Cox post hoc.

I risultati hanno evidenziato che la remissione clinica riscontrata per il VDZ è stata del 54% e del 37% con anti-TNF per un ratio di 1.54. La remissione libera da steroidi è stata più alta per i pazienti con VDZ (49%) che per quelli con anti-TNF (38%), ma non ha raggiunto un'importanza statistica. Anche la guarigione endoscopica è risultata più alta nel gruppo con VDZ (50%) che in quello con anti-TNF (42%), con un ratio di 1.73.

C'è necessità di trial clinici randomizzati per verificare l'efficacia di questi farmaci e questi dati devono servire da guida clinica per i medici.

“I dati del Consorzio VICTORY evidenziano l'efficacia di vedolizumab nell'ottenere la guarigione della mucosa e la remissio-

ne clinica nel mondo reale e supportano l'uso di questo farmaco come terapia biologica di prima linea”, ha affermato William Sandborn, della divisione di Gastroenterologia, Università della California, San Diego. “Mentre sono necessarie ulteriori ricerche per confermare questi risultati, queste sono analisi di efficacia comparativa importanti di dati reali che coinvolgono la terapia con vedolizumab e anti-TNF, che aiutano ulteriormente la nostra comprensione della terapia biologica nella pratica clinica”.

Un'altra analisi dei dati dello stesso consorzio ha evidenziato che il vedolizumab, per i pazienti con malattia di Crohn (non per quelli con colite ulcerosa), è più attivo in coloro che hanno la malattia da meno tempo. È stato, infatti, effettuato un confronto tra pazienti che avevano la malattia da più o meno di 2 anni e i risultati sono riportati in tabella 2.

Malattia di Crohn	<2 anni (n=62)	>2 anni (n=588)
Remissione clinica	38%	23%
Remissione libera da steroidi	43%	14%
Guarigione endoscopica della mucosa	29%	13%
Colite ulcerosa	<2 anni (n=109)	>2 anni (n=328)
Remissione clinica	35%	33%
Remissione libera da steroidi	22%	20%
Guarigione endoscopica della mucosa	16%	22%

Sempre dal consorzio VICTORY è emerso che il trattamento combinato di VDZ con un immunomodulatore migliora le remissione clinica e la remissione libera da steroidi in tutti i pazienti con IBD.

LA COORTE VICTORY

Il consorzio VICTORY (Vedolizumab Health Outcomes in Inflammatory Bowel Diseases) è una collaborazione di 12 centri dedicati alle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sparsi negli Stati Uniti.

Rappresenta la prima grande, ben caratterizzata coorte di pazienti che assumono vedolizumab in un contesto di vita reale negli Stati Uniti.

I pazienti inclusi nella coorte sono stati identificati in ciascun sito attraverso ricerche in cartelle cliniche elettroniche, revisione di cartelle cliniche e/o richieste di registrazioni di centri di infusione.

Attualmente nel database del consorzio, che è stato lanciato negli Stati Uniti nel 2014, sono inclusi più di 1.700 pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn.



- Per i pazienti con malattia di Crohn e anche per quelli con colite ulcerosa le percentuali cumulative della remissione clinica e guarigione endoscopica sono risultate più alte in quelli trattati con VDZ che con anti-TNF.
- Nei pazienti con Crohn con coinvolgimento del colon vi era una maggiore possibilità di raggiungere gli obiettivi dello studio grazie al VDZ.
- Nei pazienti con colite ulcerosa, le percentuali della remissione da steroidi sono risultate numericamente maggiori ma statisticamente non significative nei pazienti con VDZ rispetto a quelli con anti-TNF.
- In generale, c'è bisogno di nuovi trials clinici randomizzati per confermare questi risultati e cercare di determinare la "posizione" del VDZ nei correnti algoritmi di trattamento.

STUDIO EUROPEO NELLE IBD, VEDOLIZUMAB EFFICACE E SICURO NELLA REAL LIFE

Negli studi registrativi GEMINI, i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD; malattia di Crohn (CD) e colite ulcerosa (UC)), naive alla terapia con inibitori del fattore di necrosi tumorale (anti-TNF) avevano dimostrato una risposta a vedolizumab (VDZ) superiore rispetto ai soggetti esposti agli anti-TNF.

Uno studio ECCO ha valutato il vedolizumab per verificare nel mondo reale questa maggiore efficacia nei pazienti naive agli anti-TNF.

Lo studio di tipo multicentrico, retrospettivo, di coorte europeo ha reclutato pazienti con IBD attiva anti TNF naive, trattati con vedolizumab.

La risposta clinica alla settimana 14 è stata definita come l'esito primario. I pazienti con follow-up oltre la settimana 14 e quelli che interrompevano il VDZ in qualsiasi momento sono stati inclusi per l'ultima analisi di follow-up. Il protocollo dello studio è stato esaminato e approvato dal comitato clinico ECCO (Clincom).

Da gennaio 2015, 184 pazienti naive agli anti-TNF afferenti a 23 centri hanno iniziato il trattamento con VDZ (CD-50, UC-134).

Per il Crohn, 42/50 (82%) pazienti hanno risposto alla settimana 14 e 32 (64%) erano in remissione clinica; 26/50 (52%) ha raggiunto la remissione senza corticosteroidi (CSFR). All'ultimo follow-up (44 (IQR 30-52) settimane), 27/35 (77,1%) pazienti con dati disponibili hanno risposto



Dott. Flavio Andrea Caprioli

Vedolizumab nelle IBD, efficacia e sicurezza confermate da un'ampia coorte europea

 **GUARDA IL VIDEO**

al trattamento; 24/35 (68,6%) erano in remissione clinica, 21/35 (60%) erano in CSFR.

Per la colite ulcerosa, 116/134 (79,1%) hanno risposto al trattamento e 53 (39,5%) erano in remissione alla settimana 14; 49/134 (36,6%) hanno raggiunto la CSFR. All'ultimo follow-up (42,5 (30-52) settimane), 79/103 (76,7%) hanno risposto al trattamento, 69/103 (67,0%) erano in remissione e 61/103 (59,2%) in CSFR.

Il miglioramento endoscopico è stato ottenuto in 8/11 (63,7%) e la guarigione della mucosa in 5/11 (45,5%) pazienti con CD con dati di riferimento/follow-up disponibili. Per i soggetti con UC, la guarigione della mucosa è

stata raggiunta in 31/55 (58,5%) pazienti. La perdita secondaria di risposta è stata sviluppata in 9/90 (10%) pazienti che hanno continuato il trattamento alla settimana 14 dopo 39 (32-42) settimane di follow-up.

Gli eventi avversi sono stati riportati in 20 (11%) dei pazienti, con conseguente interruzione del trattamento in 6 (3,3%).

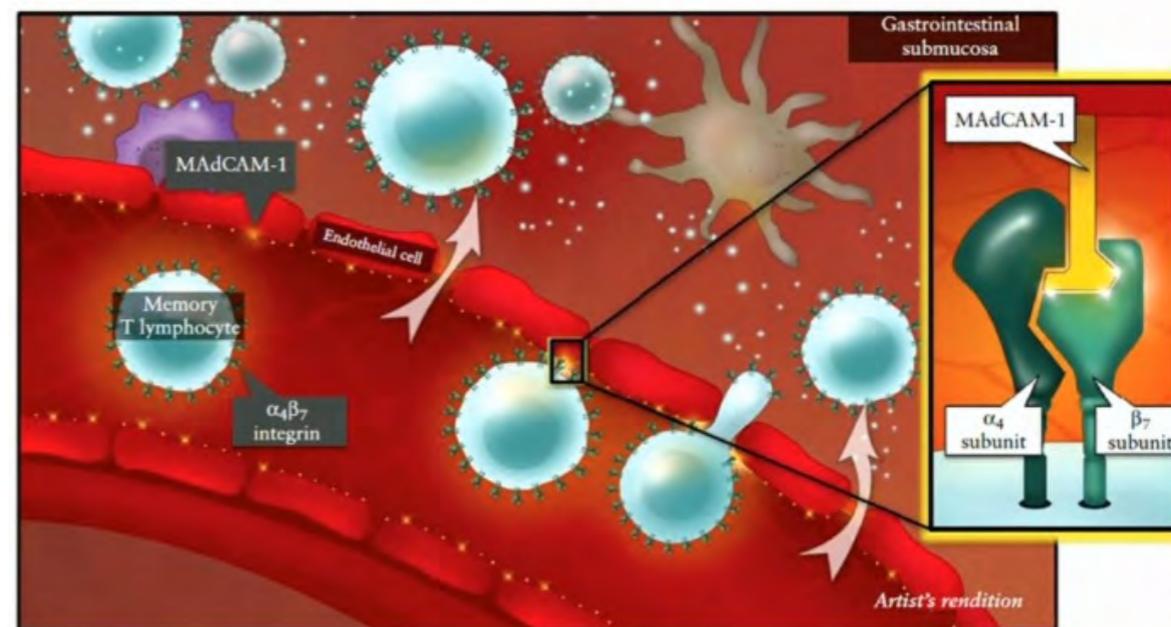
In conclusione, da quanto emerge da questo studio ECCO, vedolizumab è efficace nell'indurre la remissione e la risposta clinica nei pazienti naive agli anti-TNF. I tassi di risposta erano simili in UC e CD. L'efficacia è superiore a quella riportata nei pazienti già trattati con anti-TNF, confermando i dati degli studi GEMINI, ed è paragonabile a quella dei farmaci biologici anti-TNF in questa popolazione.

Bibliografia

U. Kopylov et al., *DOP001 Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF naïve patients with inflammatory bowel disease: a multicentre retrospective European Crohn's and Colitis Organisation study*

[Link](#)

Meccanismo d'azione del vedolizumab



Wyant et al, JCC 2016



TERAPIA DELLE IBD, NOVITÀ DALLA RETE SICILIA

Vedolizumab ha mostrato una buona efficacia dopo 10 e 22 settimane di trattamento, nell' ampia coorte di pazienti IBD siciliani. Inoltre, dall'analisi dei dati della coorte emerge un miglioramento dei sintomi articolari in un sottogruppo di pazienti, probabilmente come conseguenza del controllo concomitante dell'infiammazione intestinale. È quanto mostrato in un poster presentato alla 13^a edizione del congresso ECCO di Vienna.

L'efficacia del vedolizumab (VDZ) nella pratica del mondo reale è attualmente in fase di valutazione, mentre il suo ruolo nei casi di spondiloartrite associata a malattia infiammatoria dell'intestino non è ancora chiaro.

In questo studio sono stati valutati i dati raccolti in un grosso database siciliano sulle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), noto come rete siciliana delle IBD (SN-IBD) e cioè un gruppo composto da tutti i centri siciliani che prescrivono farmaci biologici.

I dati estratti sono stati utilizzati per eseguire uno studio osservazionale multicentrico sull'efficacia della terapia con VDZ sui sintomi intestinali e articolari dopo 10 e 22 settimane di trattamento.

Da luglio 2016 ad aprile 2017, sono stati inclusi 163 pazienti, 84 con malattia di Crohn (CD) e 79 con colite ulcerosa (UC).

Alla settimana 10, è stata ottenuta una remissione libera da steroidi in 71 pazienti (43,6%) e una risposta clinica in 37 (22,7%).



Prof. Ambrogio Orlando

Rete Sicilia, novità sulle terapie per le malattie infiammatorie croniche intestinali

GUARDA IL VIDEO

Alla settimana 22, il 40,8% dei pazienti era in remissione libera da steroidi e il 14,1% ha mostrato una risposta clinica.

All'analisi di regressione logistica multipla, una durata più lunga della malattia (OR 0,961, $p=0,047$) e la presenza di dipendenza da steroidi (OR 0,189, $p=0,033$) erano predittori di ridotti tassi di beneficio clinico alla settimana 10, mentre un basso livello sierico di proteina C-reattiva al basale (OR 0.950, $p=0.031$) prediceva un beneficio clinico alla settimana 22.

Un miglioramento dei sintomi articolari è stato riportato nel 39,5% e nel 45,4% dei pazienti con spondiloartrite alle settimane 10 e 22, rispettivamente.

L'unico fattore associato alla risposta articolare era la coesistenza del beneficio clinico sui sintomi intestinali (alla settimana 10: OR 8.471, p=0.05; alla settimana 22: OR 5.600, p=0.08).

In conclusione, l'analisi dei dati dell'ampia coorte siciliana sulle IBD evidenzia che vedolizumab è efficace dopo 10 e 22 settimane di trattamento, in particolare nei pazienti con carico infiammatorio limitato. Un sottogruppo di pazienti ha riportato un miglioramento dei sintomi articolari, probabilmente come conseguenza del controllo concomitante dell'infiammazione intestinale.

Bibliografia

P644 Effectiveness of vedolizumab on intestinal outcomes and articular manifestations: Macaluso F.S. et al., Real-world data from the Sicilian Network for inflammatory bowel disease (SN-IBD)

[Leggi](#)



Dott. Fabio Salvatore Macaluso

Rete Sicilia sulle IBD, efficacia real life sul vedolizumab

 **GUARDA IL VIDEO**

COLITE ULCEROSA, NUOVI DATI DA STUDI DI FASE 2 E 3

- Colite ulcerosa pediatrica, linee guida aggiornate presentate al 13° congresso ECCO 51
- Colite ulcerosa, apremilast efficace e sicuro nell'indurre la remissione clinica ed endoscopica 55
- Ozanimod nella colite ulcerosa:
remissione clinica, endoscopica e istologica mantenuta fino a 32 settimane 58
- Colite ulcerosa, tofacitinib migliora i sintomi e recupera la risposta clinica.
I dati dal programma OCTAVE 60



Colite ulcerosa pediatrica, linee guida aggiornate presentate al 13° congresso ECCO

In una relazione al 13° congresso europeo della ECCO, **Dan Turner**, del Shaare Zedek Medical Center, a Gerusalemme, Israele, ha presentato le nuove linee guida per la colite ulcerosa pediatrica, che saranno presto pubblicate sul Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, sei anni dopo le prime linee guida del 2011 e 2012.

L'approccio metodologico alle nuove linee guida ha ricalcato quello già adottato in passato, con la novità di una revisione sistematica della letteratura ad opera di un panel esterno di esperti. Il risultato è una serie di raccomandazioni avallate con oltre l'88% di consenso da parte di 43 pediatri esperti.

Il documento di aggiornamento del 2018 consta di 2 capitoli e soprattutto include i criteri diagnostici per le classi PIBD (IBD



prof. Paolo Lionetti

Malattie infiammatorie croniche intestinali in pediatria

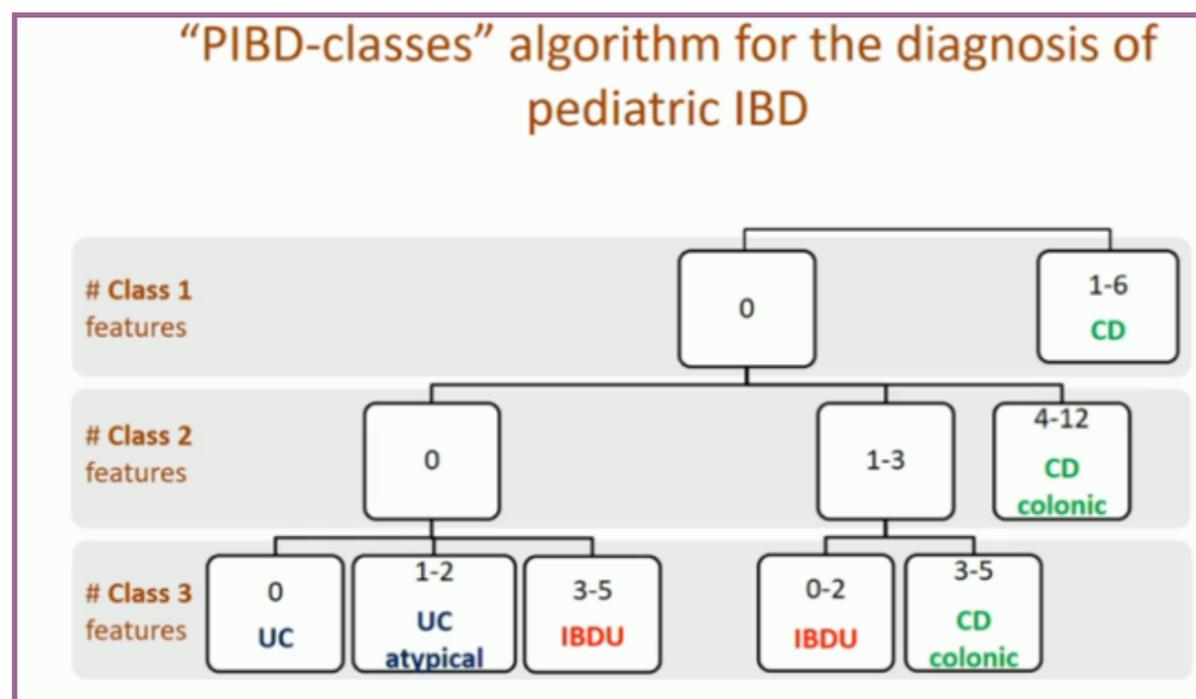
GUARDA IL VIDEO

pediatriche), sviluppati nel 2017 e utilizzati per standardizzare la classificazione dei sottotipi di IBD, composti da 23 caratteristiche tipiche della malattia di Crohn e categorizzati in 3 classi. In base alla presenza o meno di alcune caratteristiche, l'algoritmo consente di diagnosticare il tipo di colite ulcerosa.

L'algoritmo di trattamento

Una volta diagnosticato il tipo di colite ulcerosa, l'approccio terapeutico per l'induzione della remissione dovrebbe basarsi sul punteggio PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index):

- PUCAI lieve 10-30 utilizzo di 5-ASA
- PUCAI moderato 35-60 utilizzo di 5 ASA o prednisone a seconda della severità della malattia
- PUCAI severo >60 utilizzo di steroidi.



Una volta iniziato il trattamento, l'attività della malattia dovrebbe essere monitorata a ogni visita usando il punteggio PUCAI e, se questo è superiore a 10 punti, sarebbe opportuno rivalutare la terapia.

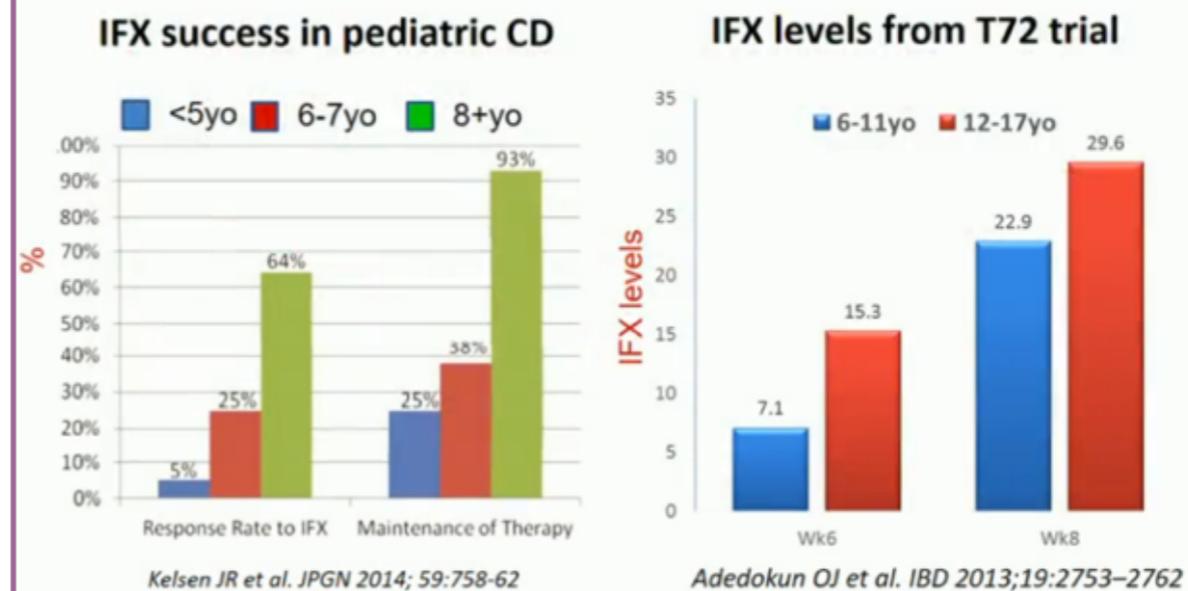
La calprotectina fecale dovrebbe essere valutata durante una remissione clinica duratura e, quando è superiore a 250, valore che indica che il paziente ha una infiammazione significativa, si dovrebbe considerare la colonscopia.

Dopo 2-3 mesi dall'inizio di ogni tipo di trattamento, l'algoritmo da seguire se il paziente non è in completa remissione, prevede un mantenimento con 5-ASA e/o tiopurine e/o biologici, dopo 3 mesi viene valutato il punteggio PUCAI se questo è inferiore a 10 viene misurata la calprotectina fecale e si agisce in base al valore di quest'ultima (ripetendola periodicamente se risulta inferiore a 250 ed effettuando una valutazione endoscopica se questa è invece superiore a 250). Se il PUCAI è superiore a 10 oppure c'è una dipendenza da steroidi allora bisogna assicurare la compliance, escludere infezioni, effetti avversi dei farmaci o altre patologie concomitanti e ottimizzare le terapie.

I biologici e l'adattamento delle dosi

- Nei bambini con colite ulcerosa cronicamente attiva o steroide-dipendente, non controllata da 5-ASA o tiopurine, dovrebbe essere considerato l'uso di infliximab come biologico di prima linea, essendo l'unico attualmente approvato per la colite ulcerosa pediatrica.
- Nei pazienti che inizialmente rispondono a infliximab, ma che poi perdono la risposta o mostrano intolleranza, andrebbero considerati adalimumab o golimumab, come trattamenti di seconda linea.

Young children require higher biologics dose/kg



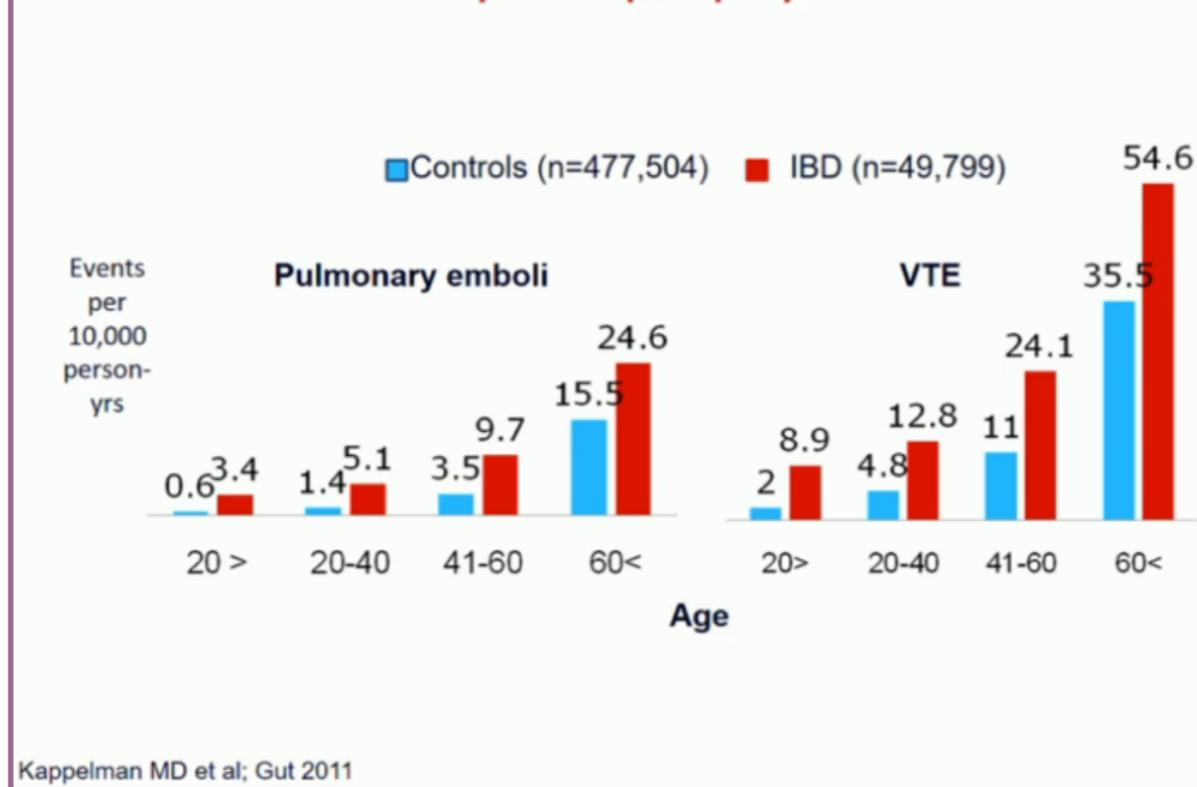
- A causa della rapida clearance di infliximab nelle ASC (acute severe colitis), si potrebbero considerare dosi fino a 10 mg/kg e una maggior frequenza di somministrazione rispetto al normale (ad esempio alle settimane 0, 1 e 4-5).

Vi sono infatti numerose evidenze che nei bambini è spesso necessario utilizzare dosi di infliximab superiori allo standard di 5 mg/kg. Di solito, se i pazienti pesano meno di 30 kg, necessitano di dosi più elevate, generalmente tra 7 e 10 mg/kg.

Raccomandazioni speciali per l'ASC

Nella maggior parte delle ASC si dovrebbe continuare con una dieta normale. La nutrizione enterale (o parenterale in caso di intolleranza) dovrebbe essere impiegata se quella orale non è tollerata o in caso di malnutrizione.

Heparin prophylaxis



Sono state modificate le raccomandazioni per l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) sottocutanea, che prima non era consigliata.

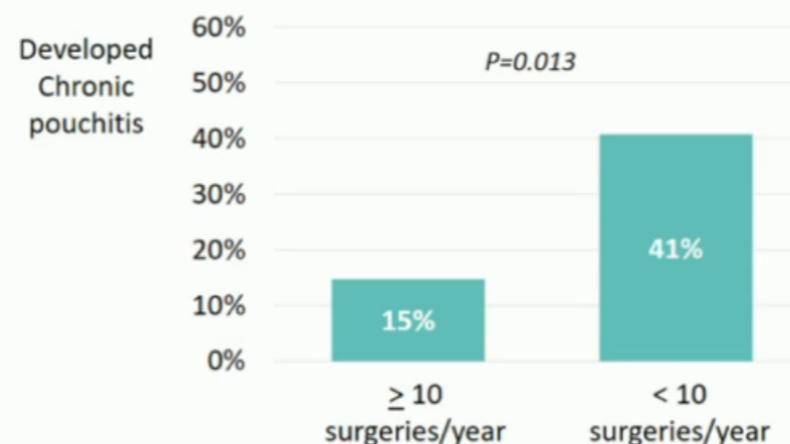
- Gli adolescenti con ASC dovrebbero ricevere LMWH quando è presente almeno uno dei fattori di rischio tra fumo, contraccettivi, immobilizzazione completa, catetere venoso centrale, obesità, infezioni concomitanti, problemi di coagulazione, storie precedenti o familiari di tromboembolia venosa.
- Nei bambini in età prepuberale la profilassi con eparina dovrebbe essere considerata in quelli con almeno 2 dei fattori di rischio.

L'indicazione è basata sulle evidenze sia nei bambini che negli adulti. Nei bambini il rischio di eventi trombotici anche gravi è molto più alto che nei controlli, ma comunque inferiore rispetto agli adulti.

La colectomia in caso di fallimento terapeutico

Il fallimento della terapia porta tipicamente a colectomia, che dovrebbe essere eseguita da chirurghi esperti in centri che effettuano almeno 9 pouch all'anno e sono esperti in chirurgia laparoscopica, sulla base di uno studio che mostra come l'esito delle pouch è peggiore se effettuato da chirurghi poco esperti in centri che effettuano pochi interventi.

A multicenter retrospective study of pouch surgery a report from the Porto Pediatric IBD Group of ESPGHAN



Orlanski Meyer E, et al. ESPGHAN annual meeting 2017

Bibliografia

Dan Turner ECCO-ESPGHAN Pediatric Guidelines on UC



Le principali novità delle nuove linee guida per la gestione della colite ulcerosa pediatrica sono le seguenti:

- Un algoritmo diagnostico per le varie tipologie di colite ulcerosa, basato sulle classi PIBD
- Un algoritmo di trattamento basato sul punteggio PUCAI
- Il monitoraggio dell'attività della malattia a ogni visita usando il punteggio PUCAI e, se questo è superiore a 10 punti, la revisione del trattamento
- La colonscopia quando la calprotectina è superiore a 250
- Un algoritmo per la gestione del paziente che, dopo 2-3 mesi, non è in remissione completa
- Indicazioni sull'impiego dei farmaci biologici in età pediatrica e l'aumento delle dosi, che si rende spesso necessario
- Le raccomandazioni speciali per l'ASC, in particolare riguardo all'impiego di eparina a basso peso molecolare sottocutanea, che prima non era consigliata, in base alla presenza di specifici fattori di rischio
- La colectomia in caso di fallimento terapeutico, eseguita da chirurghi esperti in centri che effettuano almeno 9 pouch all'anno, con esperienza in chirurgia laparoscopica.



Colite ulcerosa, apremilast efficace e sicuro nell'indurre la remissione clinica ed endoscopica

Il trattamento con apremilast è efficace e sicuro nell'indurre miglioramenti clinici ed endoscopici in pazienti con colite ulcerosa attiva che avevano fallito almeno una terapia convenzionale ma erano naïve alla terapia biologica.

È quanto evidenziato dai risultati parziali di uno studio di fase 2, presentato dal prof. **Silvio Danese**, dell'Istituto Clinico Humanitas di Milano e neo eletto presidente ECCO, durante la 13^a edizione del congresso che si è appena concluso a Vienna.

I risultati dello studio mostrano che una percentuale più alta di pazienti trattati con apremilast riesce a raggiungere la remissione clinica rispetto al placebo ($p < 0,05$).

Apremilast è una piccola molecola a somministrazione orale che inibisce la fosfodiesterasi-4 (PDE4) che è un'enzima la cui azione intracellulare regola modulatori pro e anti-infiammazione in numerose malattie infiammatorie, tra cui la colite ulcerosa (UC).

Tale farmaco ha dimostrato ampia azione antinfiammatoria e miglioramenti nei punteggi istologici ed endoscopici in modelli animali con la colite cronica indotta dall'Acido trinitrobenzen-solfonico, dal destrano sodio solfato (DSS) o dall'oxazolone.

Apremilast è già stato approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica (spondilo-artrite psoriasica) e per la cura delle placche psoriasiche; è in fase di studio per il trattamento di altre malattie quali la sindrome di Bechet e la UC.

Azione dell'apremilast sulla PDE4

La PDE4 converte la cAMP (Adenosina Monofosfato ciclico) in AMP, causando la upregulation della protein-chinasi A (PKA) che provoca a sua volta una maggiore espressione di NFκB. Di conseguenza, c'è uno sbilanciamento tra l'attività pro-infiammatoria di citochine come TNF-α o IL-23, rispetto all'attività anti-infiammatoria di citochine come IL-10. Quello che apremilast fa è inibire l'attività di PDE4, incrementando l'attività anti-infiammatoria in favore di quella pro-infiammatoria.

Lo studio

Lo scopo di questo studio in doppio cieco, controllato verso placebo è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di apremilast in soggetti con UC attiva (con punteggio Total Mayo Endoscopic Score (TMS) tra 6 e 11 e punteggio MES (Mayo Endoscopic Score) pari o superiore a 2) che non avevano risposto ad almeno un ciclo di terapia convenzionale per la UC e che non avevano mai effettuato nessuna cura con farmaci biologici.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1: a ricevere 30 mg (due volte al giorno-BID) di apremilast, 40 mg BID di apremilast e placebo per un periodo di 12 settimane. È stato calcolato il punteggio istologico ed endoscopico e, essendo lo studio ancora in svolgimento, durante il congresso ECCO sono stati riportati i risultati derivanti dal periodo di induzione delle prime 12 settimane.

In totale sono stati reclutati 170 pazienti di cui 58 pazienti trattati con placebo, 57 con 30 mg di apremilast e 55 con 40 mg del farmaco in studio.

Hanno completato lo studio, l'87 % dei pazienti placebo, il 93% del gruppo trattato con 30 mg di apremilast e 94.5% a cui erano stati somministrati 40 mg.

Al basale, un terzo all'incirca dei pazienti con UC faceva uso di corticosteroidi, un terzo aveva precedentemente usato immunomodulatori e il punteggio medio MAYO totale è stato calcolato intorno a 8 e il subscore endoscopico intorno a 2.6\2.7, mostrando una differenza tra i gruppi.

L'obiettivo primario era la proporzione di soggetti con una remissione clinica calcolata con un punteggio medio totale pari o inferiore a 2.

La remissione TMS è stata raggiunta dal 31.6% dei pazienti con 30 mg del farmaco in studio, dal 21.8% dei pazienti trattati con 40 mg e dal 13.8 % di pazienti a cui era stato somministrato placebo.

Analizzando la proporzione di pazienti del gruppo 30 mg e considerando i pazienti con un subscore endoscopico inferiore o uguale a uno, lo studio ha evidenziato che il 56% dei pazienti trattati con apremilast ha raggiunto questo punteggio, contro il 24.1% del placebo.

La remissione calcolata tramite punteggio parziale Mayo (PMS) è stata raggiunta dal 59% dei pazienti con 30 mg di apremilast



contro il 36% con placebo; la risposta clinica invece è stata evidenziata nel 61.4 % dei pazienti nel gruppo 30 mg rispetto al 46.6 % del gruppo placebo.

Facendo la stessa analisi per il gruppo di pazienti trattati con 40 mg, è stato calcolato una variazione (delta) tra trattati e placebo pari al 10.4% per il subscore endoscopico, a 16.5% per la remissione clinica e di 20.7% per la risposta clinica.

Per quanto riguarda l'istologia, i pazienti che hanno raggiunto una remissione istologica calcolata come punteggio di Geboes inferiore a 2 erano il 44% nel gruppo 30 mg, 41.8% nel gruppo 40 mg e 29.3% per il placebo.

I pazienti che hanno raggiunto una guarigione nella mucosa (calcolato comprendendo il subscore endoscopico e il punteggio di Geboes minore di 2), alla fine della 12^a settimana sono stati il 33% dei pazienti del gruppo 30 mg di apremilast, il 21.8% del gruppo 40 mg e 15.5% del gruppo placebo.

La proteina C reattiva (CRP) è diminuita nell'arco delle 12 settimane in maniera significativa ad entrambe le dosi rispetto al placebo; analogamente è stato osservato un trend in diminuzione per la calprotectina fecale.

Per quanto riguarda la sicurezza, non sono stati osservati eventi avversi emergenti importanti, solo un paziente ha sofferto di pancreatite nel gruppo 40 mg. Considerando la piccola percentuale di pazienti con eventi avversi, il mal di testa, che è un effetto collaterale dell'apremilast già conosciuto, è stato riscontrato nel 20% dei pazienti in trattamento con 30 mg di apremilast ma non ha determinato l'interruzione dello studio. Altri effetti collaterali erano relativi alla UC, ma non ci sono differenze significative tra i due gruppi rispetto al placebo.

In conclusione, questo studio evidenzia che i pazienti con colite ulcerosa trattati con apremilast possono raggiungere importanti miglioramenti clinici se paragonati al gruppo placebo. I pazienti nel gruppo 30 mg hanno raggiunto miglioramenti importanti dal punto di vista statistico per quanto riguarda la remissione clinica, il subscore endoscopico, i biomarkers quali la CRP e la calprotectina fecale e la guarigione della mucosa se paragonati al gruppo placebo. Alla dose più alta, 40 mg, sono stati osservati importanti miglioramenti dal punto di vista statistico per quanto riguarda la risposta clinica e i biomarkers in relazione al gruppo placebo. Inoltre, non sono stati riscontrati nuovi segnali di sicurezza del farmaco nella popolazione studiata.

Bibliografia

S. Danese. OP006: Apremilast for active Ulcerative Colitis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study. ECCO congress 2018 Vienna, 14-17 febbraio.

S. Danese et al., OP006 Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study

[Leggi](#)

Ozanimod nella colite ulcerosa: remissione clinica, endoscopica e istologica mantenuta fino a 32 settimane

Il modulatore selettivo del recettore della sfingosina 1-fosfato 1 (S1PR1) e 5-fosfato (S1PR5) attivo per via orale, ozanimod, è risultato efficace nell'indurre la remissione clinica, endoscopica ed istologica alla settimana 32 in pazienti con colite ulcerosa da moderata a grave.

È quanto mostrato dai risultati di un poster presentato durante la 13^a edizione del congresso ECCO tenutosi a Vienna dal 14 al 17 febbraio. Gli autori dello studio, il prof. Brian G. Feagan, dell'Università degli Stati Uniti dell'Ontario in Canada e i suoi collaboratori hanno evidenziato che la remissione istologica alla settimana 32 dopo il trattamento con ozanimod è altamente concordante con la remissione endoscopica e clinica.

Attraverso il legame selettivo con i recettori S1PR1 si ritiene che ozanimod possa inibire un sottoinsieme specifico di linfociti attivati dalla migrazione verso siti di infiammazione. Il risultato è una riduzione dei linfociti T e B circolanti che determina attività anti-infiammatoria.

Lo studio in questione è il trial TOUCHSTONE, di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su ozanimod 1 e 0,5 mg in pazienti con colite ulcerosa (UC) da moderata a grave.

In questo studio, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con ozanimod 1 mg vs placebo ha raggiunto la remissione clinica, la risposta e la guarigione endoscopica della mucosa sulla base del punteggio di Mayo alle settimane 8 e 32.



Gli autori hanno dunque valutato se il trattamento con tale farmaco è accompagnato anche da miglioramento istologico e guarigione.

Sono stati reclutati 197 pazienti e randomizzati (1:1:1) a ozanimod 1 mg (n=67), 0,5 mg (n=65), o placebo (n=65); 103 di loro (52,3%) sono entrati in una fase di mantenimento e 91 (88,3%) lo hanno completato.

Le biopsie di base, alle settimane 8 e 32 sono state valutate al momento del trattamento e alla visita da un patologo, in cieco. Il miglioramento istologico si è basato sul cambiamento rispetto al basale nel punteggio Geboes (range 0-22). La remissione istologica è stata definita come Geboes <2. La remissione endoscopica è stata definita come punteggio endoscopico ≤1. La remissione clinica è stata definita come punteggio totale di Mayo ≤2, senza sottopunteggi > 1.

Il punteggio medio dello score Geboes al basale era simile nei gruppi 1 mg, 0,5 mg e placebo (12,92, 14,36 e 13,94, rispettivamente).

Il miglioramento istologico misurato dal cambiamento medio nel punteggio di Geboes era maggiore nel gruppo 1 mg rispetto al placebo sia alla settimana 8 (-4.37 vs -2.20, p=0.0345) che alla settimana 32 (-5.50 vs 2.24, p=0.0033).

Il gruppo 0,5 mg ha mostrato la stessa tendenza, ma la differenza rispetto al placebo non era significativa alla settimana 8 (-3,31 vs -2,20, p=0,5885) o alla settimana 32 (-4,31 vs -2,24, p=0,2448).

La remissione istologica (Geboes <2) alla settimana 8 si è verificata in 15 su 67 pazienti (22,4%) alla dose di 1 mg (p=0,0705 vs placebo), 9 su 65 (13,8%) per 0,5 mg (p=0,6294, vs placebo) e 7 su 65 (10,8%) per il placebo; alla settimana 32 la remissione istologica è stata osservata in 21 su 67 (31,3%) per la dose di 1 mg (p=0,0006, vs placebo), 15 su 65 (23,1%) con dosaggio 0,5 mg (p=0,0164 rispetto al placebo) e 5 su 65 (7,7%) per il placebo.

Nei pazienti trattati con ozanimod, la remissione endoscopica e la remissione clinica erano altamente concordanti con la remissione istologica (87,1% e 82,6%, rispettivamente) alla settimana 32. La concordanza tra remissione endoscopica e remissione istologica alla settimana 32 era elevata sia nei gruppi 1 che 0,5 mg (83,6% e 90,8%, rispettivamente). Nei pazienti trattati con ozanimod, la concordanza tra la remissione istologica e il Physician Global Assessment normalizzato (PGA=0) era del 75,8%, l'assenza di diarrea (SFS=0) era del 73,5% e il sanguinamento rettale (RBS=0) era del 65,2%.

In conclusione, il trattamento con ozanimod è stato efficace nell'induzione della remissione clinica, endoscopica ed istologica alla settimana 32 in pazienti con UC da moderata a grave. La remissione istologica alla settimana 32 dopo il trattamento con ozanimod è altamente concordante con la remissione endoscopica e clinica.

Bibliografia

Feagan B.G. et al., P544 Histological remission following ozanimod treatment is associated with concurrent clinical remission and endoscopic mucosal healing: Results from the TOUCHSTONE study

[Leggi](#)

Colite ulcerosa, tofacitinib migliora i sintomi e recupera la risposta clinica. I dati dal programma OCTAVE

I pazienti con colite ulcerosa di grado moderato-grave in trattamento con tofacitinib, un inibitore orale della Janus chinasi (JAK), hanno raggiunto un miglioramento dei sintomi dopo 3 giorni, hanno recuperato la risposta clinica persa aumentando il dosaggio e, se hanno mancato l'induzione, hanno raggiunto la risposta clinica prolungando la terapia.

Questo è quanto emerge dal programma di sviluppo OCTAVE su tofacitinib, i cui risultati sono stati presentati al 13° congresso europeo della ECCO.

Il programma di sviluppo di tofacitinib, denominato OCTAVE, consta di quattro studi clinici correlati fra loro, su pazienti con colite ulcerosa. Si tratta dei due studi OCTAVE Induction 1 e 2, di fase 2 il primo e di fase 3 il secondo, randomizzati, controllati con placebo, sulla fase di induzione della remissione, OCTAVE Sustain di fase 3 sulla fase di mantenimento della remissione e OCTAVE Open, uno studio di estensione a lungo termine in aperto, ancora in corso.

Miglioramento dei sintomi della colite ulcerosa entro 3 giorni

I due studi OCTAVE Induction 1 e 2, hanno valutato i tempi del miglioramento sintomatico nei pazienti con colite ulcerosa attiva trattati con tofacitinib, e l'effetto del trattamento in pazienti con e senza precedente fallimento della terapia con inibitori del TNF (TNFi).

I pazienti hanno ricevuto placebo (n=234) o tofacitinib 10 mg due volte al giorno (BID) (n=905) per otto settimane. Gli endpoint binari erano basati sulla frequenza delle feci calcolata dal punteggio Mayo (SF, stool frequency) e sul sanguinamento rettale (RB, rectal bleeding).

I dati raggruppati di entrambi gli studi, al terzo giorno hanno evidenziato che un numero significativamente maggiore di pazienti in terapia con tofacitinib ha raggiunto ciascuno degli endpoint di efficacia binaria rispetto al placebo ($p < 0,05$ per tutti gli endpoint).

Tra i pazienti con precedente fallimento del TNFi, 117 pazienti (26,8%) trattati con tofacitinib hanno avuto al terzo giorno una riduzione di SF ≥ 1 rispetto al basale, rispetto a 16 pazienti (14,0%) con placebo, e 133 pazienti (30,6%) trattati con tofacitinib hanno avuto al terzo giorno una riduzione di RB ≥ 1 rispetto al basale, contro 14 pazienti (12,5%) con placebo.

In conclusione tofacitinib ha comportato significativi miglioramenti sintomatici rispetto al placebo già al terzo giorno. Un effetto consistente del trattamento è stato osservato indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano avuto un precedente fallimento del trattamento con TNFi. Questi risultati supportano l'insorgenza rapida dell'efficacia di tofacitinib.

Recupero della risposta clinica grazie all'aumento della dose

È stata analizzata la sottopopolazione di pazienti che ha raggiunto la remissione dopo otto settimane di terapia di induzione con tofacitinib 10 mg BID (studi OCTAVE 1 e 2) che sono poi entrati nello studio OCTAVE Sustain dove hanno ricevuto tofacitinib 5 mg BID e hanno fallito il mantenimento tra la settimana 8 e la settimana 52, per entrare infine in OCTAVE Open e ricevere tofacitinib aumentato a 10 mg BID.

È stata valutata la risposta clinica, la guarigione delle mucose e la remissione al secondo e al dodicesimo mese dello studio OCTAVE Open, ed è stata anche valutata la sicurezza del farmaco.

Nei 58 non responders portati a tofacitinib 10 mg BID, la risposta clinica, la guarigione della mucosa e i tassi di remissione sono stati, rispettivamente, 58,6%, 41,4% e 34,5% al secondo mese, e 68,8%, 60,4% e 52,1% al dodicesimo mese. Il profilo

di sicurezza di tofacitinib 10 mg BID in questo gruppo è stato generalmente coerente con quello osservato nella popolazione complessiva dello studio.

In conclusione, l'aumento della dose a 10 mg BID ha consentito di recuperare la risposta clinica nella maggior parte dei soggetti entro il secondo mese e il farmaco è stato ben tollerato, senza nuove indicazioni di sicurezza. L'interpretazione del tasso di eventi avversi è limitata dalla dimensione ridotta del campione.

Prolungare la terapia favorisce la risposta clinica nei non-responders all'induzione

Un'ulteriore analisi ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib nei pazienti che negli studi OCTAVE Induction 1 e 2 non hanno raggiunto l'induzione della remissione in otto settimane con tofacitinib 10 mg BID, definiti non-responder all'induzione (IndNR), e che sono entrati nello studio OCTAVE Open per continuare la terapia per ulteriori otto settimane.



In totale, 429 pazienti IndNR sono stati arruolati in OCTAVE Open, e di questi 295 avevano ricevuto tofacitinib 10 mg BID durante gli studi di induzione. Dopo otto settimane di terapia aggiuntiva, il 60,1%, il 25,7% e il 16,2% dei pazienti ha raggiunto rispettivamente la risposta clinica, la guarigione della mucosa e la remissione della malattia.

In conclusione, la maggior parte dei pazienti che non ha raggiunto la risposta clinica con tofacitinib 10 mg BID negli studi di induzione, e che ha successivamente ha ricevuto tofacitinib 10 mg BID per otto settimane aggiuntive, raggiunto la risposta clinica, con un numero significativo di pazienti in remissione e/o con guarigione della mucosa. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza nelle ulteriori otto settimane di induzione. Questi dati suggeriscono un favorevole rapporto rischio-beneficio in ulteriori 2 mesi di terapia di induzione con tofacitinib.

Eventi avversi

Per valutare i tassi di patologie oncologiche del trattamento con tofacitinib, è stata effettuata un'analisi integrata delle neoplasie osservate nei quattro studi del programma OCTAVE di sviluppo del farmaco.

I pazienti che hanno ricevuto placebo o tofacitinib 5/10 mg BID sono stati analizzati come tre coorti: induzione (2 studi, n=1220), mantenimento (1 studio, n=592), e globale (pazienti con tofacitinib 5/10 mg BID in 2 studi di induzione, 1 di mantenimento e 1 in aperto in corso, n=1157).

Non sono stati evidenziati casi di neoplasia (escluso il cancro della pelle non melanoma, o NMSC) nella coorte di induzione, 1 paziente (placebo, carcinoma mammario) nella coorte di mantenimento e 8 pazienti nella coorte globale (tasso di incidenza [IR] 0,48, intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,21, 0,95).

Inoltre, non è stato notato alcun raggruppamento di neoplasie maligne (escluso NMSC). Nei pazienti trattati con tofacitinib, NMSC è stata riportata in: due pazienti (0,2%) nella coorte di induzione, tre pazienti nella coorte di mantenimento (tasso di incidenza, o IR, 1,91, IC 95% 0,39, 5,59) (tutti 10 mg BID) e 11 pazienti nella coorte globale (IR 0,67; 95% CI 0,33, 1,19).

I tassi di incidenza di NMSC nella coorte di mantenimento per tofacitinib 5 mg BID (IR 0,00, 95% CI 0,00, 2,48) non erano superiori al placebo (IR 0,97, IC 95% 0,02, 5,40). Degli 11 pazienti della coorte globale con NMSC, la maggior parte (10/11) era stata esposta ad azatioprina o 6-mercaptopurina e la maggior parte (10/11) aveva fallito il trattamento con TNFi.

In conclusione, il trattamento con tofacitinib nel programma clinico per la colite ulcerosa, raramente ha causato neoplasie. I tassi di incidenza erano simili a quelli riportati per tofacitinib nei pazienti con artrite reumatoide e per i farmaci biologici nei pazienti con colite ulcerosa.

Bibliografia

Hanauer S et al. Tofacitinib achieves symptomatic improvement within 3 days in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior tumour necrosis factor inhibitor treatment status: results from OCTAVE induction 1 and 2.

[Leggi](#)

Sands BE et al. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open.

[Leggi](#)

Feaganet BG et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders.

[Leggi](#)

Lichtenstein GR et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: analysis of malignancy rates from the OCTAVE clinical programme.

[Leggi](#)

SICUREZZA TERAPIE

- **Malattia infiammatorie croniche intestinali, parliamo di sicurezza delle terapie** 64
- **Malattie infiammatorie intestinali: farmaci sicuri anche in bambini e anziani?** 66



Malattia infiammatorie croniche intestinali, parliamo di sicurezza delle terapie

La sicurezza dei nuovi farmaci per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD, colite ulcerosa e malattia di Crohn), è stata al centro di una interessante lettura al 13° congresso europeo della ECCO, ad opera di Miguel Regueiro, professore di medicina all'Università del Pittsburgh Medical Center, in Pennsylvania.

Nella sua relazione, Regueiro ha posto l'accento sulla gestione degli eventi avversi delle terapie con i farmaci più recenti, soprattutto le infezioni e le neoplasie, sulla base dei risultati di safety riportati negli ultimi studi clinici disponibili. I nuovi trattamenti per le IBD presi in esame sono stati gli anti-TNF, gli anti-integrina (vedolizumab), gli inibitori dell'interleuchina anti-IL-12/23 (ustekinumab) e i JAK inibitori (tofacitinib).

Nuove terapie e infezioni

Dal punto di vista del contributo alle infezioni, gli anti-TNF rendono i soggetti trattati suscettibili a diverse tipologie di agenti patogeni, dal momento che, secondo i dati riportati, espongono i pazienti a infezioni virali, batteriche e soprattutto opportunistiche (funghi e micobatteri).

Gli inibitori dell'IL 12/23 predispongono a un'apparente suscettibilità limitata alle infezioni batteriche mentre i JAK inibitori predisporrebbero al solo herpes zoster.

Gli unici farmaci non correlati allo sviluppo di infezioni vengono ritenuti gli inibitori dell'integrina.

Nuove terapie e neoplasie

Non sono state rilevate associazioni tra tumori solidi e la terapia; in caso di linfomi è stata citata una correlazione con gli anti-TNF e forse con i JAK inibitori (comunque rara).

In presenza di tumori solidi la raccomandazione è di continuare la terapia con tutti i trattamenti, a meno che la chemioterapia non sia citotossica, in qual caso è meglio interrompere la somministrazione dei farmaci per le IBD.

Lo stesso in caso di linfomi, tranne che con gli anti TNF, per il quali si consiglia di sospendere il trattamento per poi, a seconda del caso, valutare se riprenderlo o eventualmente adottare un approccio più prudente e impiegare un farmaco differente.

La prevenzione e la gestione degli eventi avversi

Considerando questi problemi di sicurezza, la domanda che si è posto Regueiro è stata se è possibile migliorarla.



La chiave per evitare complicazioni è sempre e comunque la prevenzione, tramite una valutazione preliminare di base per tutti i pazienti, principio da considerare per ogni nuovo paziente con una diagnosi di IBD, ma anche per tutti i nuovi pazienti che si rivolgono a un clinico.

La valutazione preliminare deve prendere in considerazione il rischio di infezione, le vaccinazioni, la ricerca di un eventuale cancro alla pelle ed effettuare una batteria di esami di base di laboratorio.

In caso di eventi avversi occorre prima di tutto valutare se sono dovuti alla malattia o al trattamento, tenendo conto degli eventi più frequentemente correlati ai diversi approcci terapeutici.

Eventi avversi correlati ai trattamenti:

- anti-TNF: infezioni opportunistiche da funghi e batteri, linfoma;
- tofacitinib: aumento del colesterolo LDL e HDL, infezioni virali (herpes zoster), cancro della pelle (non melanoma);
- ustekinumab: anche se non ci sono avvertenze importanti, si consiglia il monitoraggio di potenziali eventi infettivi;
- vedolizumab: alterazioni transitorie della funzione epatica, artralgia e faringite non infettiva.

Ulteriori precauzioni sono legate all'età del paziente: oltre i 60 anni sarebbe raccomandabile considerare i biologici in monoterapia, valutando attentamente il rischio/beneficio dei farmaci (ad esempio, vedolizumab vs anti TNF)

Sulla base della sua esperienza clinica, Regueiro ha formulato una graduatoria della sicurezza dei nuovi agenti: all'apice di questa piramide troviamo vedolizumab, seguito da ustekinumab, dagli anti-TNF in monoterapia, dalle tiopurine (mercaptopurina, azatioprina) e da tofacitinib, per finire con la combinazione tiopurine/anti-TNF. Da non dimenticare gli steroidi, reputati il trattamento "più datato" con i maggiori effetti collaterali.

Anche una riacutizzazione della malattia va considerata come un evento avverso in corso di trattamento, da tradurre in termini di "inefficacia della terapia", qualunque sia il farmaco impiegato. In questo caso la raccomandazione è di prendere seriamente in esame l'impiego di un farmaco con meccanismo d'azione differente.

Bibliografia

Regueiro M. et al., Monitoring and improving safety of new agents. 13^a ECCO congress 14-17 febbraio Vienna.

Malattie infiammatorie intestinali: farmaci sicuri anche in bambini e anziani?

I farmaci attualmente utilizzati per trattare le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sono sicuri nella popolazione pediatrica e negli anziani? Queste molecole possono essere utilizzate come negli adulti o sono necessari particolari accorgimenti?

A queste domande hanno cercato di rispondere **Gigi Veereman** dell'Università di Bruxel e Pieter Hindryckx dell'Università di Ghent, in Belgio, attraverso un'analisi dei dati presenti in letteratura i cui risultati sono stati presentati alla 13^o edizione del Congresso ECCO tenutosi a Vienna.

Come spiegano gli esperti, in letteratura sono considerati anziani i pazienti con IBD di età superiore ai 60-65 anni. Questa popolazione è molto eterogenea perché i soggetti possono essere generalmente "in salute" o fragili e possono presentare la malattia da molti anni o avere avuto un esordio tardivo della IBD.

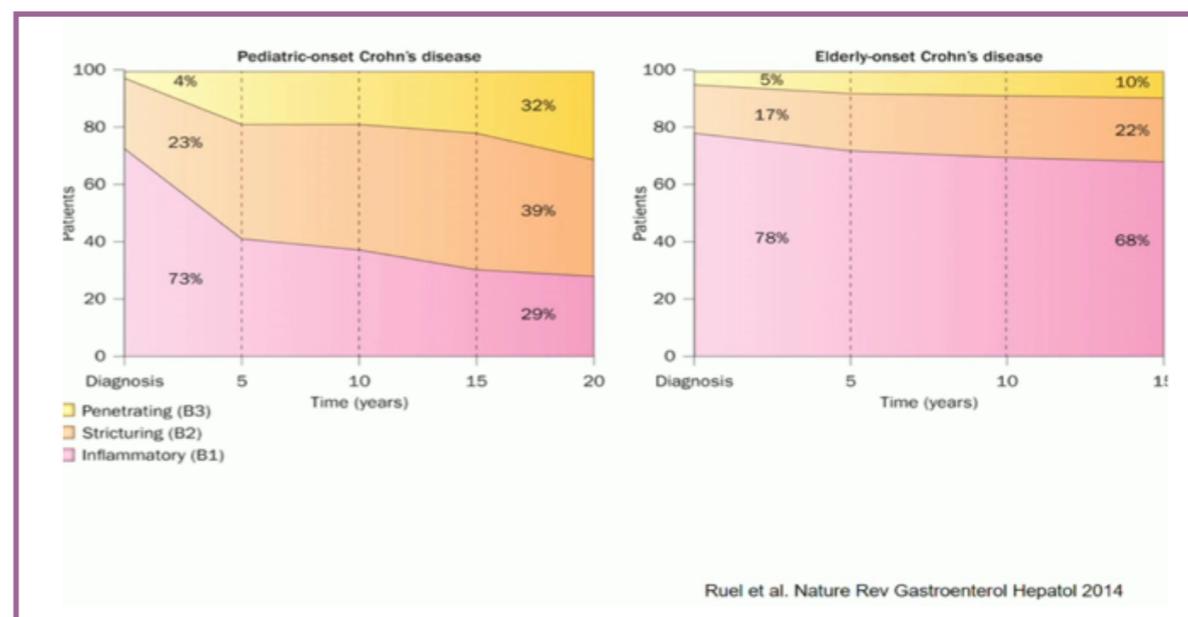
I pazienti giovani con malattie infiammatorie intestinali non sono piccoli adulti, ma differiscono da questi ultimi per molti aspetti. Quando si parla di terapia, esistono importanti differenze in termini di farmacocinetica tra pazienti pediatrici e adulti.

"Anche la capacità del sistema immunitario di difendere il nostro organismo è differente nelle varie fasi della vita. I bambini molto piccoli possono essere considerati immunodepressi. Quando presentano una colite, non si parla di una classica IBD, ma di un esordio molto precoce di una colite con specifiche caratteristiche", spiega Veereman.

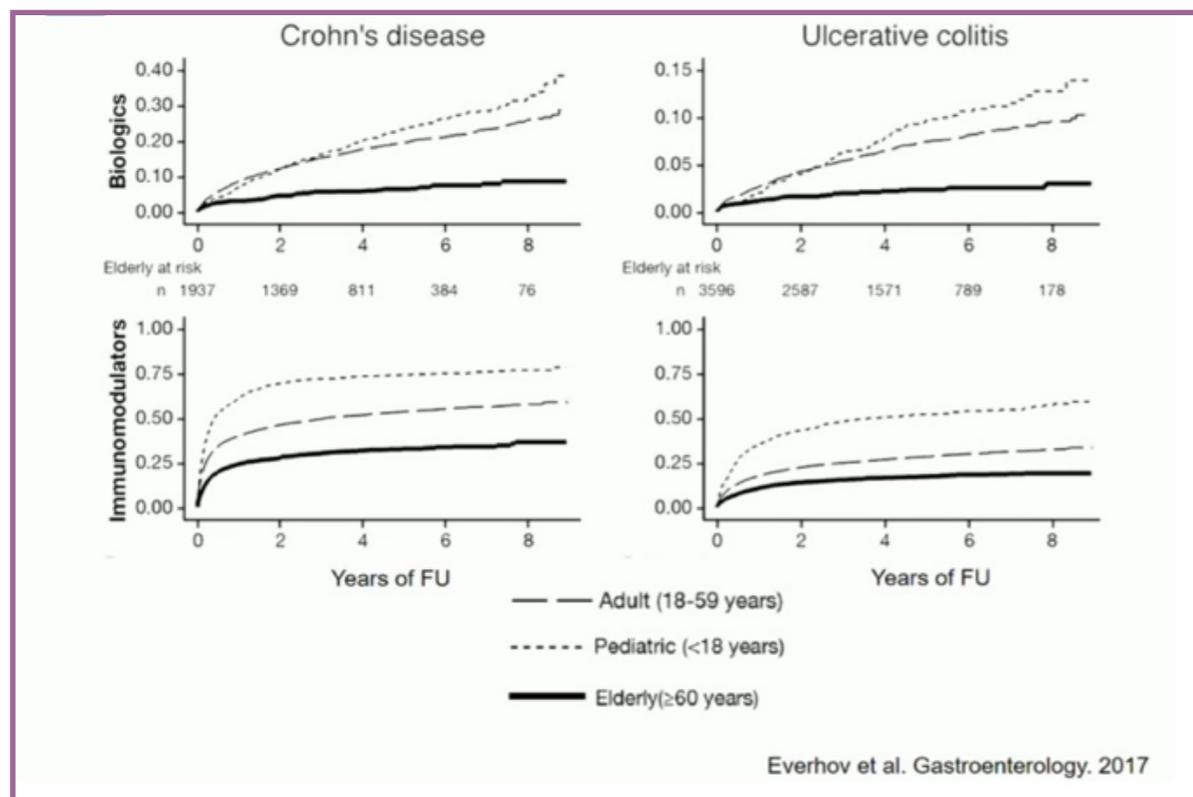
L'età in cui noi possiamo diagnosticare la classica IBD è a partire dai 6-7 anni, età in cui il sistema immunitario ha assunto un profilo simile a quello degli adulti.

Gli studi epidemiologici sulla malattia di Crohn nei pazienti pediatrici mostrano che negli stadi più precoci della patologia prevale la componente infiammatoria, ma con il passare degli anni il fenotipo si trasforma in una malattia penetrante e stenotante, quindi va verso una malattia più complicata.

Nei pazienti anziani, invece, la componente infiammatoria prevale per l'intera durata della malattia e il fenotipo è quello di una malattia non complicata.



Uno studio pubblicato su *Gastroenterology* nel 2017, riportano gli esperti, mostra che nei pazienti pediatrici con colite ulcerosa o malattia di Crohn vengono prescritti più farmaci biologici e immunosoppressori, rispetto al resto della popolazione affetta da queste patologie, quindi adulti e anziani.



Gli esperti hanno poi esaminato la sicurezza delle diverse classi di farmaci utilizzate nelle IBD, nei pazienti pediatrici e anziani.

Aminosalicilati

Questi farmaci possono essere utilizzati nei pazienti pediatrici e anziani in quanto risultano sicuri in questi soggetti, ma presentano alcune limitazioni legate alla formulazione in compresse, alla quantità da utilizzare e alla difficoltà della somministrazione per via rettale.

Corticosteroidi

L'utilizzo di questi farmaci non è consigliato nei pazienti pediatrici in quanto queste molecole possono aumentare il rischio di ritardo della pubertà e anomalie della crescita, demineralizzazione ossea, aumento della pressione sanguigna, sbalzi d'umore e acne.

Nei pazienti anziani, questi farmaci possono essere utilizzati, ma con cautela, perché questi soggetti presentano spesso delle comorbidity che possono essere aggravate dall'utilizzo di questi farmaci. I corticosteroidi, infatti, possono aumentare il rischio di diabete, insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni dello stato mentale, della visione e osteoporosi. Inoltre, questi farmaci possono aumentare il rischio di infezioni severe con un OR pari a 2,8 (2,1-3,7).

Tiopurine

La sicurezza delle tiopurine nei pazienti pediatrici dipende dal genere e dalla presenza o meno di infezione da virus di Epstein-Barr (EBV). Su questo ultimo aspetto ci sono delle controversie.

Gli studi dimostrano che questi farmaci sono più sicuri nel genere femminile. Alcuni dati, infatti, hanno dimostrato un aumento del rischio di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL) nei pazienti di sesso maschile di età inferiore ai 35 anni, trattati con tiopurine. Questi farmaci mettono i pazienti di sesso maschile a rischio di HSTCL e a rischio di linfoproliferazione dopo mononucleosi.

Inoltre, un registro di popolazione sulla sicurezza dei farmaci per le IBD, che ha analizzato 5.766 pazienti pediatrici trattati con questi medicinali per un periodo di 9 anni, mostra che 13 su 15 casi di neoplasie e 5 su 5 casi di linfocitocitosi emofagocitica osservati erano associati all'utilizzo di tiopurine.

Queste molecole non sono consigliate nei pazienti anziani perché aumentano il rischio di tumori della pelle di tipo non melanoma, linfomi e tumori del tratto urinario, specialmente nei pazienti di età più avanzata. Inoltre, questi farmaci possono aumentare il rischio di infezioni da herpes zoster nei pazienti più anziani.

Metotressato

Il metotressato è un farmaco generalmente sicuro sia nei pazienti pediatrici che nei pazienti anziani.

Ad oggi, i dati disponibili sulla sicurezza di questo farmaco nelle IBD non sono sufficienti. Abbiamo invece dati sufficienti nei pazienti con psoriasi. Gli studi dimostrano che il 48% dei pazienti affetti da psoriasi trattati con metotressato presentano eventi avversi, principalmente di tipo gastrointestinale (25%). Questi eventi vengono però superati grazie all'utilizzo di acido folico. Non sono state osservate associazioni tra l'utilizzo di questi farmaci e lo sviluppo di tumori. Ma non esistono dati a lungo termine in questo ambito.

Per quanto riguarda i pazienti anziani, ad oggi non abbiamo dati riguardanti l'associazione tra l'utilizzo di questo farmaco e lo sviluppo di tumori nei pazienti con IBD.

Farmaci biologici

I farmaci biologici risultano sicuri sia nei pazienti pediatrici che nei pazienti anziani.

Anti TNF

Per quanto riguarda gli anti TNF nei pazienti pediatrici, un registro di popolazione sulla sicurezza dei farmaci per le IBD, che ha analizzato 5.766 pazienti pediatrici trattati con questi farmaci per un periodo di 9 anni, non ha mostrato un aumento del rischio di neoplasie o disordini linfoproliferativi nei pazienti pe-

diatrici trattati con infliximab. L'EMA ha autorizzato l'utilizzo di infliximab e adalimumab (e i biosimilari) in questi pazienti, sottolineando però il fatto che questi soggetti potrebbero essere a maggior rischio di infezioni. Per quanto riguarda i pazienti di età superiore ai 65 anni, gli anti TNF aumentano di tre volte il rischio di eventi avversi. Infatti, in questi soggetti è più frequente l'interruzione del trattamento.

Altri farmaci biologici sono attualmente in sviluppo per la popolazione di pazienti pediatrici con IBD.

Per quanto riguarda i pazienti anziani, gli anti TNF non dovrebbero essere utilizzati nei soggetti con malattie demielinizzanti e con insufficienza cardiaca congestizia avanzata.

Vedolizumab

Un'analisi post hoc dello studio GEMINI I presentata alla Digestive Disease Week nel 2015 aveva dimostrato che vedolizumab ha un'efficacia e una sicurezza simili nelle diverse categorie di pazienti trattate suddivise per età, anche se i dati relativi alla popolazione con età superiore ai 55 anni erano limitati.

Ustekinumab

Ad oggi non sono state emanate avvertenze sull'utilizzo del farmaco nei pazienti anziani con psoriasi.

Non è possibile estrapolare ai pazienti pediatrici i dati degli studi clinici condotti negli adulti. È necessario definire la farmacocinetica di queste molecole nei pazienti più giovani e gli studi necessitano di outcome specifici come l'impatto su crescita, pubertà, sviluppo di tumori ed effetti a lungo termine. I trial sulla sicurezza non possono mai essere omessi per i pazienti pediatrici, inoltre, la valutazione della qualità della vita e degli esiti riportati dai pazienti devono essere adattate a questa specifica popolazione. Ad oggi, non abbiamo dati in questo ambito.

Anche per la popolazione anziana sono necessari studi specifici. Questo perché nel 20-25% dei casi le IBD compaiono in età avanzata. Questi soggetti sono sottorappresentati negli studi clinici e necessitano di valutazioni più ampie che tengano conto delle comorbidità e della politerapia, quindi delle interazioni farmacologiche, soprattutto con warfarin, PPI, digossina, allopurinolo e ACE inibitori.

L'ultimo aspetto preso in considerazione dai due esperti è quello delle vaccinazioni. Come ha spiegato Veereman, quando a un soggetto viene diagnosticata una IBD è bene accertarsi del grado di immunizzazione contro i vaccini vivi attenuati e i vaccini non vivi.

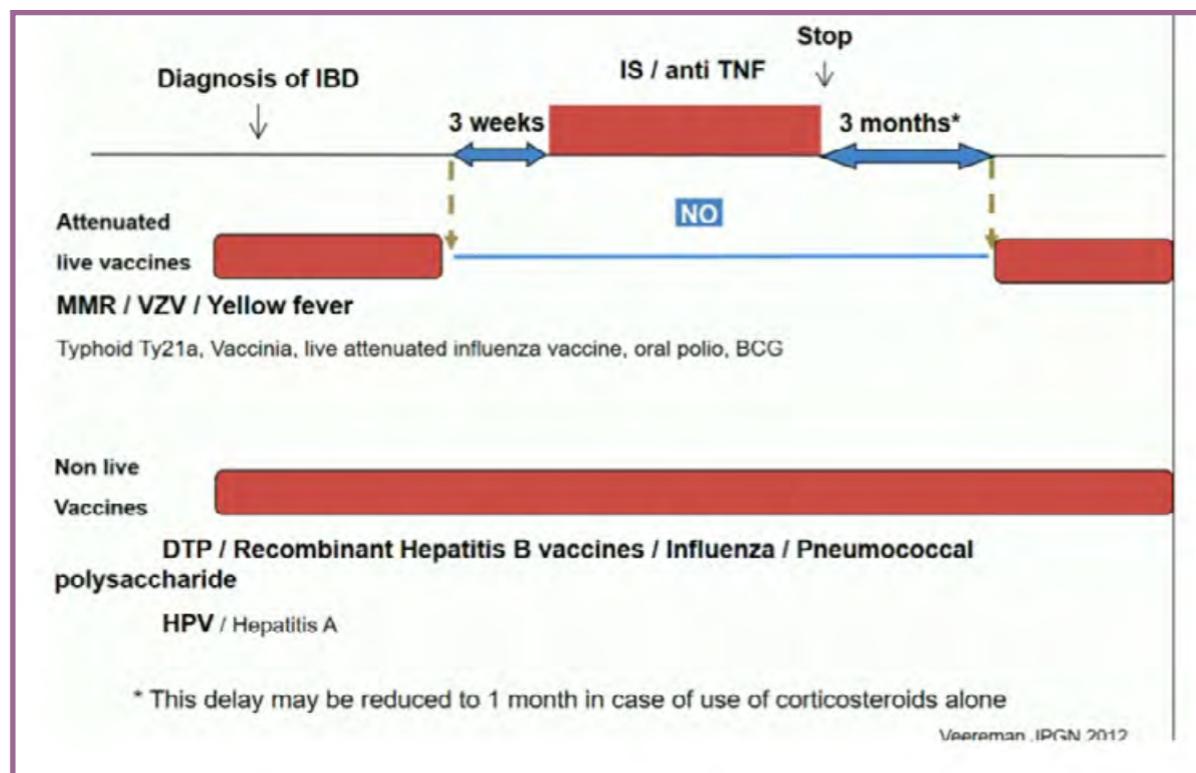
Per quanto riguarda i vaccini vivi, i soggetti non vaccinati in precedenza devono essere immunizzati prima di iniziare il trattamento con immunosoppressori. In particolare, dopo la prima dose del vaccino è necessario attendere tre settimane prima di

iniziare la terapia con questi farmaci e aspettare tre mesi dall'interruzione del trattamento prima di somministrare la dose successiva del vaccino.

È importante immunizzare i pazienti anche con vaccini non vivi. In questo caso non è necessaria l'interruzione del trattamento con immunosoppressori.

In conclusione, gli esperti sottolineano l'importanza di una diagnosi corretta di IBD nei pazienti anziani e pediatrici. In generale, in questi soggetti, la mesalazina può essere utilizzata in modo sicuro, mentre deve essere limitato l'uso di steroidi. In questi casi è meglio utilizzare budesonide, quando possibile.

Per i pazienti pediatrici si dovrebbero evitare le tiopurine, specialmente nei maschi, così come nei pazienti anziani. In questi soggetti si dovrebbe limitare l'uso di terapie combinate costituite da anti TNF e immunosoppressori e bisognerebbe prestare attenzione alle interazioni tra i farmaci.



Bibliografia

Hindryckx P. and Veereman G. Safe use of drugs in paediatric and elderly populations. ECCO, Vienna 14-17 febbraio 2018

ALTRE NOVITÀ

- **Small molecules, cosa sappiamo sulle IBD?** 71
- **Malattie infiammatorie croniche intestinali, possiamo diagnosticarle in fase pre-sintomatica?** 74
- **IBD e IBS, il microbioma intestinale può aiutare la diagnosi in presenza di quadri sintomatici molto simili.** 79



Small molecules, cosa sappiamo sulle IBD?

Le small molecules sono farmaci che usiamo da decenni, soprattutto per altre malattie croniche infiammatorie, ma nell'ultimo periodo sono aumentati gli studi sul loro utilizzo nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD).

Laurent Peyrin-Biroulet del Nancy University Hospital, Lorraine University in Francia, durante il 13^o congresso ECCO, ha effettuato una carrellata di queste molecole e di quanto sappiamo su efficacia e sicurezza e un confronto rispetto ai farmaci biologici.

La prima rivoluzione nel trattamento dei pazienti con IBD è avvenuto negli ultimi 20 anni con l'introduzione degli anticorpi monoclonali: per primi sono stati introdotti gli anti-TNF, poi gli anti-integrine e sono in arrivo gli anti-IL12 e IL23. I farmaci biologici hanno, però, dei limiti come la mancata risposta al trattamento (primary non response) che si ha in una percentuale superiore al 30%, oppure perdita di risposta negli anni, percentuale pari al 10%-20% (secondary non response).

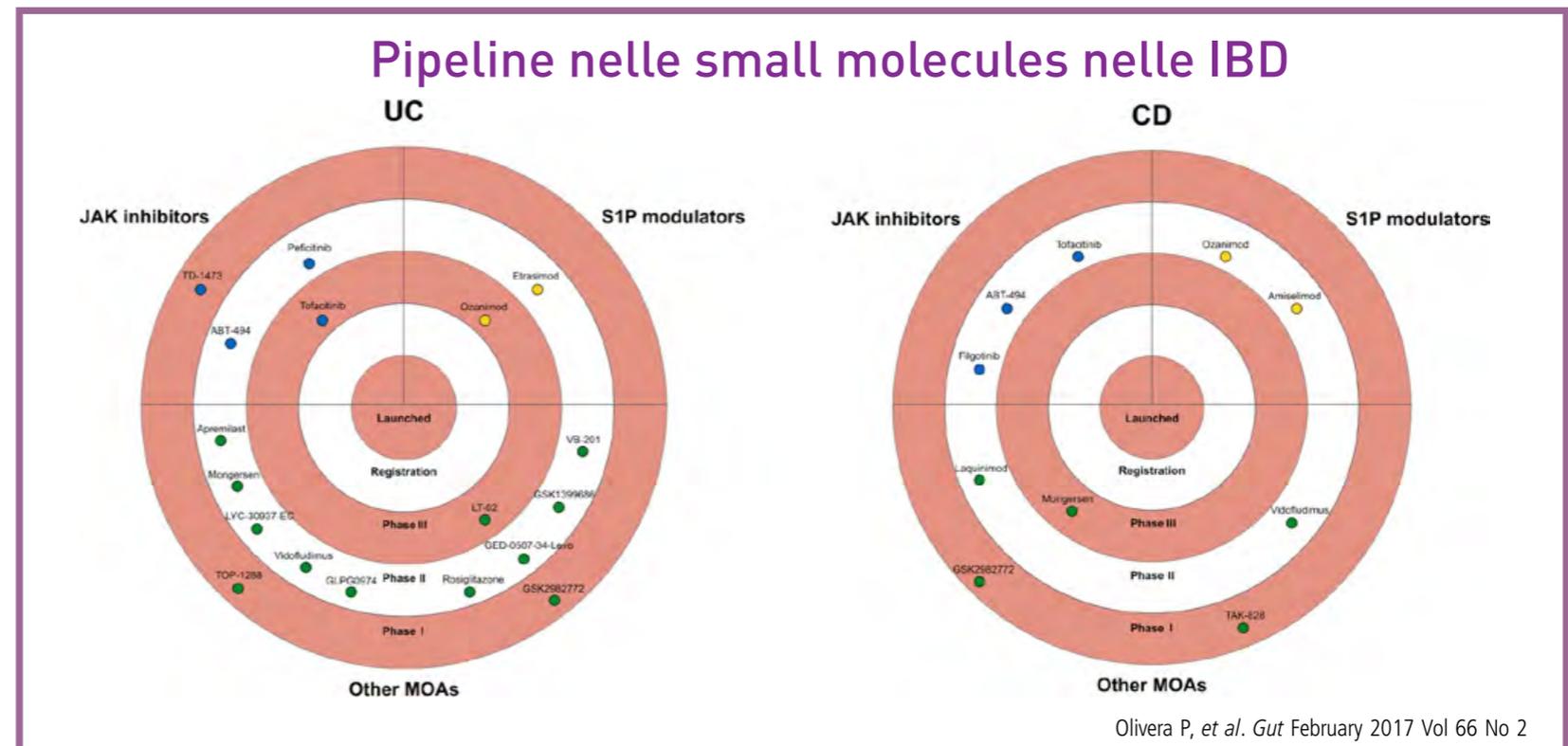
C'è poi il problema della immunogenicità, che è anch'essa collegata alla mancanza di risposta alla terapia. Equivale a circa il 50% del cosiddetto beneficio clinico dopo 5 anni. L'assunzione di questi farmaci può essere collegata a un aumento del rischio di reazioni nel sito di infusione. Problemi di immunogenicità possono anche insorgere con il ritrattamento, che invece non si presenta con le small molecules.

I biologici sono collegati anche ad alti costi e alla somministrazione per via parenterale.

Small molecules contro biologici

“Ci sono tre categorie di farmaci” ha evidenziato Peyrin-Biroulet nella sua presentazione “le small molecules come l'aspirina, le grandi molecole e poi i biologici”.

Il peso molecolare delle small molecules è meno di 1000 dalton mentre quello dei biologici è più di 1000 dalton. Un'altra differenza consiste nel fatto che le small molecules sono dei piccoli composti organici e per tale motivo sono in grado di avere un'azione intracellulare. Ovviamente la somministrazione è per via orale e l'emivita è abbastanza breve; non sono molecole antige-niche, caratteristica molto importante per i pazienti. (fig. 1)



Un'altra caratteristica delle small molecules è che i loro generici possono essere considerati simili, mentre per i biologici sono bio-similari.

Ci sono tre categorie di small molecules: inibitori di Jak, inibitori di S1P e poi farmaci con altri meccanismi di azione.

JAK inhibitor

Sono le small molecules su cui abbiamo più dati; ci sono due diverse tipologie di Jak-inhibitor: farmaci non specifici che bloccano le proteine Jak, come il tofacitinib ed altri più specifici per Jak1, che potrebbero incrementare la specificità dei trattamenti.

Tofacitinib per la colite ulcerosa (studio OCTAVE)

Se osserviamo le percentuali di risposta e remissione clinica o le percentuali di guarigione della mucosa, notiamo che i risul-

tati con tofacitinib e gli anticorpi monoclonali sono veramente molto simili, sorprendentemente.

Le dimensioni contano? In una importante e recente network meta- analisi (Bonovas et al, APT 2018) è stato evidenziato che non c'è nessuna differenza tra tofacitinib e anticorpi monoclonali per la percentuale di risposta clinica. Sembra quindi che i risultati si stiano avvicinando.

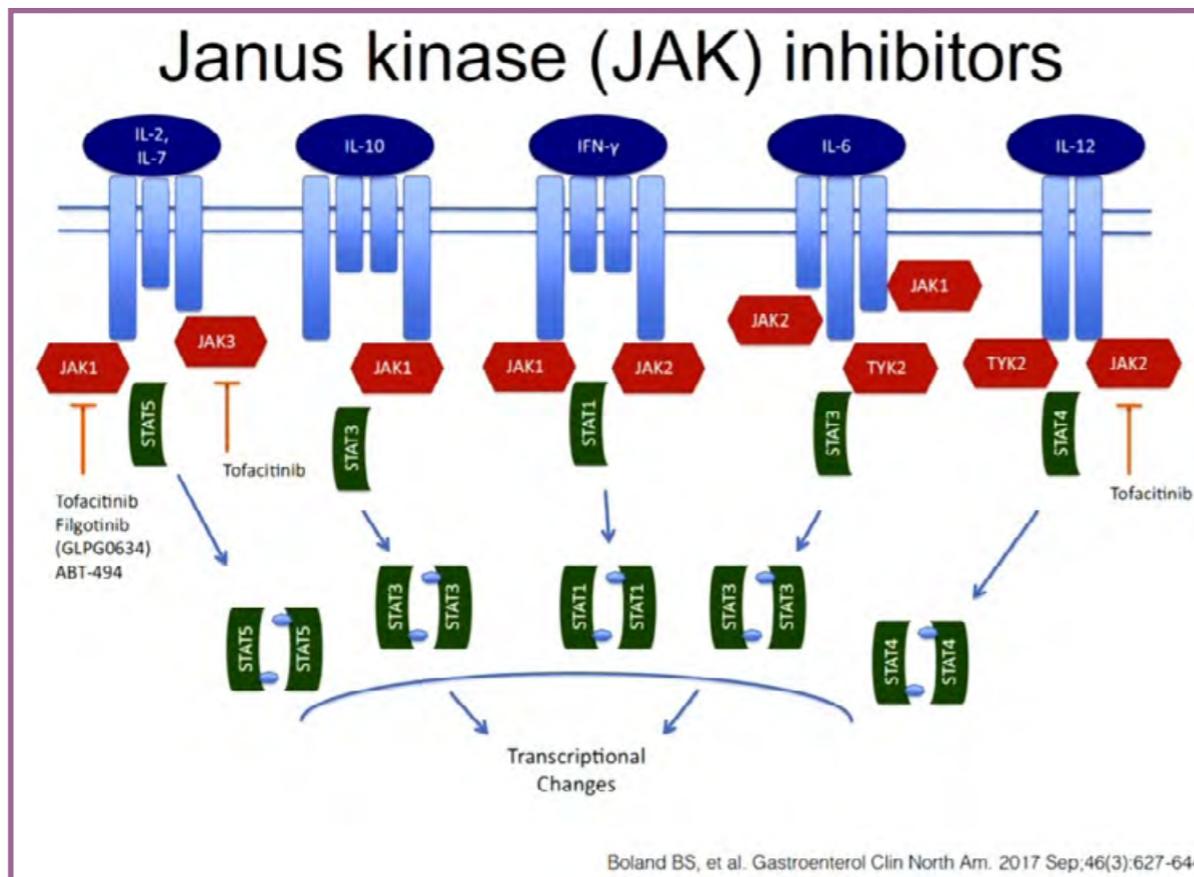
Un vantaggio importante del tofacitinib è la retention rate; non abbiamo dati sulle IBD, ma li abbiamo per l'artrite reumatoide e sono molto convincenti. Il registro SCQM evidenzia che i dati migliori si ottengono usando il tofacitinib e non i farmaci biologici. Questo vale per l'artrite reumatoide ma probabilmente questi risultati potrebbero ripetersi anche per le malattie croniche infiammatorie intestinali.

Sfortunatamente questo farmaco non è efficace per il Crohn ma abbiamo sempre più dati che dimostrano come l'uso degli inibitori Jak è efficace per il CD (es. filgotinib, upadacitinib).

Bisogna anche considerare la sicurezza degli inibitori di Jak; un modo per verificarla è la presenza di Herpes Zoster dopo utilizzo di tofacitinib (questo per l'artrite reumatoide).

È stato dimostrato, molto accuratamente per l'artrite reumatoide, che se si considerano dei farmaci concomitanti (es. metotressato, steroidi), c'è un rischio incrementato nello sviluppo di herpes, che diminuisce con la monoterapia con il solo tofacitinib.

Questo effetto collaterale è comunque gestibile perché in meno del 10% dei pazienti va interrotta la terapia. È quindi un problema di sicurezza gestibile visto che il 40% circa dei pazienti interrompe la terapia solo temporaneamente.



Le infezioni gravi sono invece collegate alla conta linfocitaria. Va tenuta sotto controllo ogni tre mesi, e se arriva a essere inferiore alle 700-750 cellule/mm³, allora è bene interrompere la terapia e poi riprenderla successivamente.

È stato, inoltre, osservato che i cambiamenti nel profilo lipidico sono modesti e non impattano sull'insorgenza di eventuali eventi cardiovascolari.

Inibitori di S1P

Queste molecole agiscono secondo un nuovo meccanismo d'azione, sono dei super agonisti che inducono l'internalizzazione del recettore, rendendo le cellule T non responsive al gradiente SP1 e intrappolandole nel linfonodo.

Uno di questi è fingolimod, approvato per la sclerosi multipla, usato per diversi anni per i pazienti con questa patologia. Si tratta di un modulatore di S1P non selettivo ma purtroppo collegato a rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Questo è dovuto alla non selettività e si spera di ottenere dati migliori con molecole più selettive.

Ci sono dei farmaci più specifici (S1P1 e 5), chiamati ozanimod ed etrasimod. Come ha sottolineato Peyrin-Biroulet "Questi farmaci sembra possano evitare il blocco di S1P1 e S1P3, portando alla diminuzione di eventi cardiovascolari. Se mi chiedete però se questo possa influenzare l'immunosoppressione ed aumentare il rischio di PML, onestamente ad oggi, non ho la risposta".

Per quanto riguarda ozanimod nella colite ulcerosa, i dati dello studio Touchstone sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine e mostrano che efficacia e sicurezza sono molto simili a quello che si verifica con le altre small molecules; non sono ancora una cura per le IBD, ma trattamenti che possono durare tutta la vita.

Altre categorie di small molecules

Tra queste rientra mongersen su cui il primo trial di fase II è stato estremamente positivo, ma Celgene ha interrotto la fase III per risultati non positivi emergenti da un'interim analysis.

"Apremilast, inibitore del PDE4 che lavora nella cellula modulando mediatori pro e anti infiammatori, ha invece prodotto risultati abbastanza promettenti che sono stati oggetto di altre presentazioni in questo congresso" ha aggiunto Peyrin-Biroulet.

Concludendo, le small molecules sono preferite dai pazienti per la loro somministrazione orale; non sono immunogeniche e sono efficaci nei pazienti che hanno fallito il trattamento con i biologici.

Però ci sono ancora delle domande che richiedono una risposta: quale sarà il posizionamento di queste molecole considerando l'attuale armamentario terapeutico? La specificità degli inibitori Jak e S1P come impatterà sul rapporto rischio/beneficio?

Inoltre, bisogna indagare meglio la combinazione con altri farmaci, ad oggi sappiamo che la combinazione con farmaci a base di cortisone può portare risultati avversi; dal punto di vista della sicurezza bisognerà monitorare eventuali infezioni, profilo lipidico. Infine, bisognerà capire se la somministrazione orale potrebbe essere accompagnata da problemi di aderenza.

Bibliografia

Laurent Peyrin-Biroulet. Small molecules are back.

Malattie infiammatorie croniche intestinali, possiamo diagnosticarle in fase pre-sintomatica?

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) sono sempre più frequenti nel mondo e anche nei paesi in via di sviluppo dove recentemente c'è stato un incremento di nuovi casi. Alcuni studi hanno analizzato le fasi precoci della malattia e sono stati identificati alcuni markers che nel prossimo futuro potrebbero essere utilizzati per la diagnosi pre-sintomatica di IBD. Se ne è parlato durante la 13^a edizione del congresso ECCO a Vienna.

Considerando la densità di popolazione di paesi quale Cina e India, l'incidenza delle IBD potrebbe raggiungere o superare quella dei paesi occidentali. Di conseguenza, le IBD potrebbero diventare un peso per l'economia e aumentare i costi di trattamento per i sistemi sanitari di in tutto il mondo.

Per tale motivo bisogna pensare a nuove strategie.

La domanda da porsi, secondo Joana Torres, Hospital Beatriz Angelo Portogallo e Icahn School of Medicine at Mount Sinai USA, è "possiamo prevenire l'aumento globale delle IBD? Possiamo prevedere chi soffrirà di questa malattia?"

Le IBD, come altre malattie autoimmuni, sono caratterizzate da un periodo asintomatico dove i pathways anormali interagiscono con disbiosi ed altri eventi chiave, preparando il terreno alla manifestazione della malattia.

Questo periodo incomincia probabilmente diversi anni prima della diagnosi; se potessimo studiare dei biomarkers specifici,



Prof. Sandro Ardizzone

Malattie infiammatorie croniche intestinali, possiamo diagnosticarle in fase presintomatica?

 **GUARDA IL VIDEO**

potremmo potenzialmente prevedere chi potrà soffrire di questi problemi. Questo è molto importante, perchè conoscere gli eventi che accadono prima della diagnosi può aiutarci a sviluppare un intervento o strategie che potrebbero anche prevenire il manifestarsi della malattia.

Il concetto di fase pre-clinica è stato estensivamente esplorato per malattie quali l'artrite reumatoide o il diabete di tipo 1; questi studi non hanno solo permesso di comprendere meglio la patogenesi della malattia, ma anche di individuare biomarkers per la predizione della stessa.

Come possiamo conoscere meglio la fase pre-clinica delle IBD?

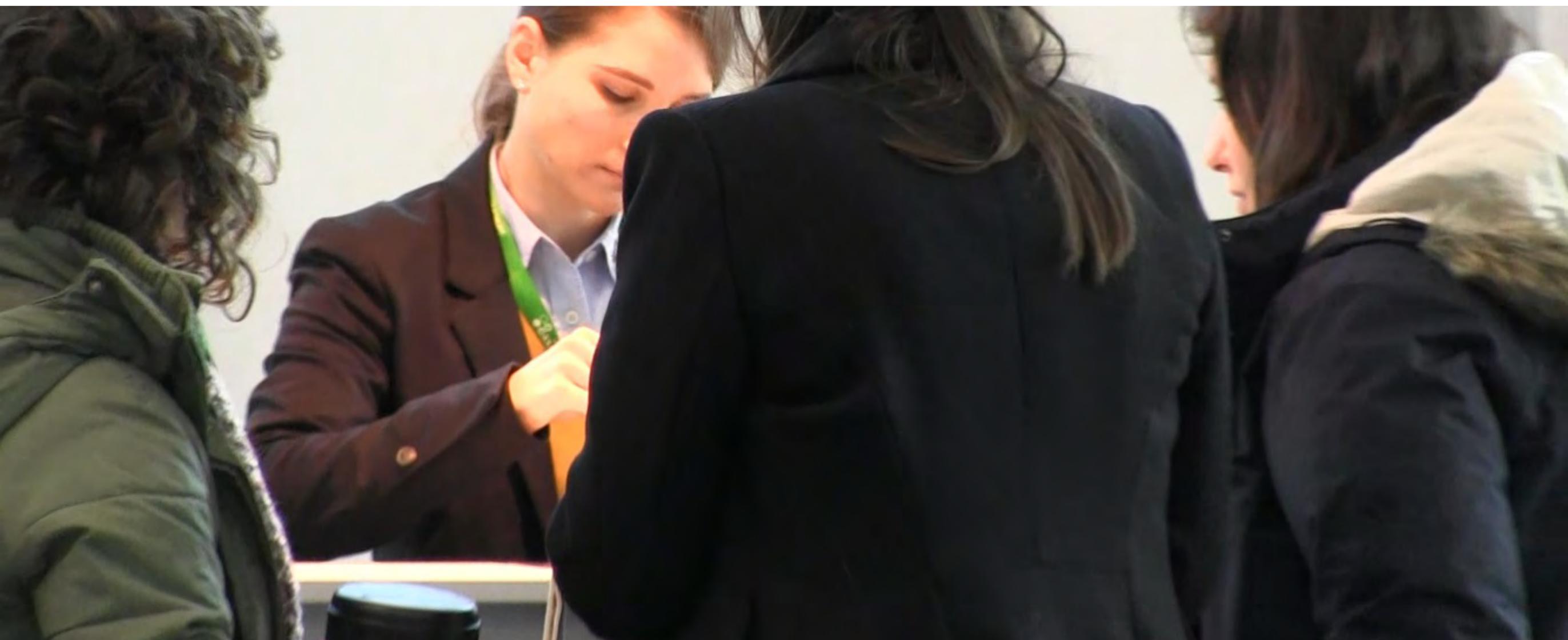
In tale direzione sono stati eseguiti degli studi ed altri sono in corso.

Avere un episodio “positivo” di questa malattia in famiglia, o tra i familiari, è decisamente il fattore di rischio più importante; è stato quindi confermato da diversi studi su parenti stretti che esistono eventi pre-clinici, tra cui la presenza di disbiosi.

Questi dati provengono da studi incrociati; altri studi “longitudinali” su parenti stretti di pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn, non hanno individuato markers genetici o sierologici che possano aiutare a prevenire la malattia.

Gli studi sulla popolazione generale hanno utilizzato il siero di pazienti che successivamente hanno sviluppato IBD; il primo è stato uno studio dell’esercito Israeliano su 40 pazienti con tali malattie. I ricercatori hanno confermato che nel 25%-31% dei pazienti è stata riscontrata la presenza di anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae, pANCA e ASCA circolanti nel sangue, 4 o 5 anni prima della diagnosi di IBD (questi due anticorpi vengono utilizzati per la diagnosi differenziale di colite ulcerosa e Crohn).

Un altro studio ha utilizzato una banca del siero di pazienti con cancro, principalmente donne di mezza età, analizzando la presenza di biomarkers generali nel sangue. È stato confermato che il 35%-39% dei pazienti aveva almeno un biomarker; inoltre, la combinazione di più markers è risultata essere molto più ac-



curata per la predizione della malattia. Infine, è stato riscontrato che il rischio di sviluppare la malattia in pazienti con questi markers nel sangue era molto più alto all'avvicinarsi della data della diagnosi.

In un altro studio promosso dal Nurses Health Study che ha studiato dei biomarkers per l'infiammazione, è stato confermato che markers pre diagnosi come IL6 e hsCRP erano più alti in tre pazienti se paragonati al gruppo di controllo. Questi tre pazienti avevano anche maggiore rischio di soffrire di IBD negli anni seguenti.

Questi studi sono stati molto importanti perchè ci hanno confermato che è possibile individuare markers per la prevenzione diversi anni prima della diagnosi; ciò nonostante, avevano dei limiti tra cui il numero relativamente basso di pazienti e il numero limitato di markers presi in considerazione che non hanno permesso di comprendere quali pathways possono essere coinvolti prima della diagnosi.

In tal senso uno studio molto importante è il PREDICT promosso dalla Icahn e dall'esercito Americano. Questo trial è stato possibile grazie al fatto che il personale militare ha l'obbligo di essere testato per HIV ogni due anni, il che significa che ci sono milioni di campioni di siero conservati. Sono stati identificati i pazienti tramite la loro storia clinica (cartella clinica) e considerati i loro sieri al momento della diagnosi e ogni due anni fino a 6 anni prima della diagnosi. Sono stati analizzati markers sierologici, proteine nel sangue e anche elementi virologici precedenti la diagnosi.

Sono stati presentati l'anno scorso dei risultati preliminari su 1000 campioni di siero, 100 campioni con malattia di Chron e 10 con colite ulcerosa e 100 controlli; sono stati studiati alcuni

markers sierologici ed è stata anche costruita una linea temporale dell'espressione di questi markers.

I dati evidenziano che 3000 giorni prima della diagnosi le linee temporali di chi poi avrebbe sofferto di colite ulcerosa si separavano (*dalle altre linee riferite al controllo*). Per quanto riguarda il Crohn, è importante notare come alcuni markers erano espressi molti anni prima della diagnosi, in alcuni casi anche 10-15. Anche in questo caso, come già osservato per la colite ulcerosa, l'accuratezza diagnostica era più che buona.

A parte la predizione della malattia, è stato inoltre dimostrato che è possibile individuare delle complicazioni come stenosi o addirittura operazioni chirurgiche. I livelli dei markers positivi nei pazienti che hanno mostrato complicazioni al momento della diagnosi, erano più alti già sei anni prima.

In futuro verranno integrati altri 600 campioni (200 per colite ulcerosa, 200 per Crohn e 200 controlli), includendo i markers sierologici e misurando più di mille proteine nel sangue. Si spera che alla fine dell'anno si possa avere un risultato che possa non solo aiutare a prevenire, ma anche a individuare fenotipi e possibili pathways che aiutino nella diagnosi.

Quando inizia la malattia?

Studi epidemiologici hanno mostrato che i primi sintomi possono essere importanti nel determinare un rischio di IBD. Recentemente è stata presa sempre in maggiore considerazione la teoria che i primi anni di vita possano essere fondamentali per l'insorgere della malattia, come anche per altre patologie simili.

Lo studio MECONIUM, che ha reclutato donne incinte con e senza IBD, ha analizzato campioni di siero per i primi 3 anni di vita

del bambino. Inoltre sono stati considerati dei dettagli clinici importanti e l'intero ambiente di crescita e di vita. È stato dimostrato che i bambini nati da madri con colite ulcerosa e Crohn presentano una popolazione batterica diversa, già immediatamente appena nati fino a 3 mesi dopo la nascita. In futuro verranno presentati i risultati sulla disbiosi di questi pazienti.

Oltre alla presenza di disbiosi precedente alla malattia, è probabile che l'esposizione a diversi fattori nel tempo possa influire sull'inizio della malattia e sulla sua seguente manifestazione.

Ad oggi è stato fatto poco per studiare i fattori ambientali che favoriscono l'insorgenza della malattia. Si spera che questo trend cambi velocemente.

Recentemente, si è scoperto che i denti si sviluppano in modo incrementale; proprio come gli anelli di un albero, che forniscono ai botanici informazioni sugli avvenimenti nel corso della vita della pianta, la matrice dei denti fornisce informazioni sull'esposizione ambientale come l'esposizione ad agenti chimici e cambi di dieta. Studiando i denti dei bambini, possiamo capire quello che è successo durante la vita intra-uterina, perché i denti cominciano a svilupparsi nel secondo trimestre di gravidanza. Quindi i denti funzionano come degli "hardware biologici"; dovrebbero arrivare a breve dei risultati su uno studio pilota che sta analizzando denti di bambini con IBD e si spera che questa ricerca possa aiutare nell'avviare un percorso di conoscenza sui biomarkers ambientali della malattia.

Infine, il progetto GEM multicentrico, in corso, sta reclutando parenti stretti di pazienti con queste malattie. Sono stati reclutati più di 5000 pazienti e sono stati seguiti negli anni; una piccola percentuale ha già sviluppato la malattia, quindi nei prossimi



dott. Marco Daperno

Impatto dell'ambiente sulle malattie infiammatorie croniche intestinali

GUARDA IL VIDEO

anni potremo conoscere ulteriormente le differenze nella microbiologia e sierologia dei pazienti con IBD e quelli che invece non hanno la malattia. Lo studio denominato Multiplex Jewish Cohort è in corso di realizzazione presso il Mount Sinai, a New York, su una popolazione molto specifica le cui famiglie hanno 10-15 bambini di cui 3 con IBD. Queste famiglie sono seguite molto nel tempo, attraverso una periodica raccolta di campioni. Tutto ciò consentirà di comprendere qualcosa in più sui markers e su come la malattia evolve nel tempo.

A breve partirà anche un sondaggio, organizzato dal National Representative Group e il Clinical Committee, sulle coppie con IBD.

In conclusione: conoscere le fasi pre-cliniche delle malattie croniche infiammatorie intestinali potrebbe portare ad identificare accuratamente individui a rischio per lo sviluppo di una malattia ed individui con un fenotipo specifico. Ad oggi sappiamo che la

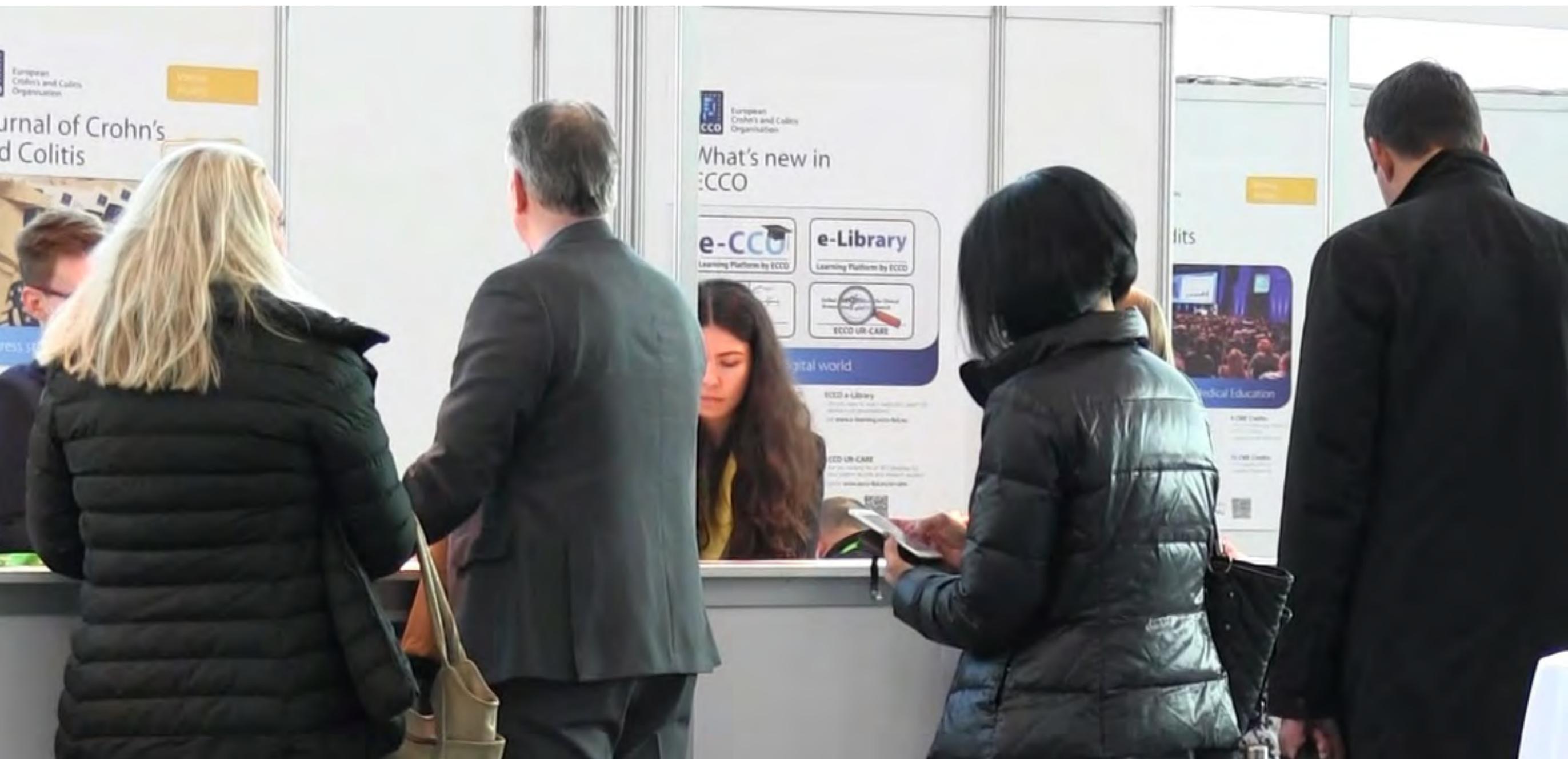
malattia inizia diversi anni prima della diagnosi. Di conseguenza, la fase pre-clinica potrebbe costituire una nuova possibilità per modulare o addirittura evitare la manifestazione della malattia con interventi terapeutici mirati agli eventi immunologici iniziali.

È bene anche analizzare le strategie preventive che devono essere considerate per i soggetti ad alto rischio di malattia.

In futuro, trials ancora in corso e studi prospettici che studiano biomarkers sierologici, microbiologici ecc, integrati con informazioni sulla storia familiare della malattia ed esposizione ambientale durante l'infanzia, si spera possano aiutare a formulare complessi algoritmi predittivi che aiutino ad individuare pazienti a rischio per prevenire lo sviluppo delle IBD.

Bibliografia

Joana Torres Can we diagnose pre-symptomatic IBD? 13th ECCO congress 14-17 February Vienna



IBD e IBS, il microbioma intestinale può aiutare la diagnosi in presenza di quadri sintomatici molto simili.

L'analisi dei batteri intestinali e la determinazione delle differenze nei microbioma dei pazienti con malattie infiammatorie intestinali (IBD) e sindrome del colon irritabile (IBS), potrebbe costituire un'alternativa diagnostica e indirizzare il trattamento, secondo quanto presentato durante il 13° congresso europeo della ECCO, da **Arnau Vich Vila**, di Groningen, in Olanda.

Il gruppo di ricerca è partito dal presupposto che distinguere tra IBD e IBS può costituire una sfida, dal momento che i due disturbi comportano in molti casi lo stesso tipo di sintomi, al punto che può essere necessario eseguire una colonscopia al fine di effettuare una diagnosi corretta.

I ricercatori si sono domandati se diversi microbioma possano da un lato essere usati come biomarcatori per identificare il tipo di patologia, dall'altro rappresentare dei possibili target terapeutici.

Per verificare l'ipotesi è stata effettuata un'analisi caso-controllo che ha preso in esame 1792 metagenomi (insiemi di microrganismi). Sono stati raccolti e analizzati in tal senso campioni fecali sia da controlli (1025) che da pazienti con IBD (355) e con IBS (412).

I risultati hanno mostrato che un ampio numero di specie batteriche possono variare di numero tanto nelle IBD quanto nelle IBS. A volte si tratta delle stesse specie, altre volte invece le specie sono diverse.

L'analisi ha anche evidenziato che la calprotectina fecale (il cui dosaggio riflette il livello di infiammazione dell'intestino) può rappresentare un marcatore interessante a scopo diagnostico, con un dato di AUC di 0.79, in particolar modo quando viene abbinata con l'analisi di microbioma selezionati nelle due diverse



patologie, dato che la combinazione dei due biomarcatori ha ottenuto un dato di AUC di 0.93.

Per comprendere le implicazioni funzionali di queste variazioni sono state valutate delle specifiche presenze batteriche, delle quali sono stati riportati due esempi.

Nella malattia di Crohn, ad esempio, è stata osservata una riduzione della sintesi di L-arginina, aminoacido importante per la guarigione delle ferite della mucosa intestinale, mentre la colite ulcerosa è caratterizzata da un aumento della tossina Mu.

Prodotta dal batterio anaerobio *Clostridium perfringens*, la tossina Mu è una esotossina di tipo II, una ialuronidasi in grado di danneggiare la membrana delle cellule della mucosa intestinale. Ha un effetto necrotizzante ed emolitico che, insieme alla distensione del tessuto ad opera del gas prodotto dalla fermentazione dei carboidrati, favorisce la diffusione della gangrena gassosa (mionecrosi). Può essere inoltre causa di una forma mista diarroico-dissenterica.

In conclusione, questo studio ha evidenziato che l'analisi delle variazioni della composizione microbica può contribuire a migliorare gli strumenti diagnostici, allo scopo di identificare la patologia corretta in presenza di quadri sintomatici molto simili.

Bibliografia

Vich Vila A et al. *The gut microbiome in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome*

[Leggi](#)



COLITE MICROSCOPICA E VIRUS EPSTEIN BARR, C'È UN COLLEGAMENTO?

Virus di Epstein Barr e colite microscopica potrebbero essere collegati. A svelare questo legame è uno studio che ha coinvolto i ricercatori dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Villa Sofia-Cervello, Palermo. È quanto mostrato in un poster presentato alla 13^a edizione del congresso ECCO di Vienna.

Il **virus di Epstein-Barr (EBV)** è un virus a DNA appartenente alla famiglia degli herpesvirus, responsabile della mononucleosi infettiva e coinvolto nella genesi di alcuni tumori epiteliali e di alcuni tipi di linfoma.

Il virus di Epstein-Barr (EBV) è stato associato all'infiammazione nel colon, in particolare nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali, anche se il suo potenziale impatto sulla fisiopatologia e sul decorso della malattia non è ancora chiaro. Al contrario, non sono disponibili dati sull'associazione tra EBV e colite microscopica (MC).

In questo studio gli autori hanno mirato a confrontare la frequenza di infezione da EBV nel colon in pazienti con MC, colite ulcerosa (UC) e sindrome dell'intestino irritabile (IBS).

A tal fine è stata analizzata, retrospettivamente, la frequenza dell'infezione da EBV a livello del colon in biopsie di 30 pazienti con MC, 30 pazienti con UC e 30 pazienti IBS che hanno fatto da controllo.

Sono state utilizzate, la PCR per rilevare il DNA virale nelle biopsie del colon e l'ibridazione in situ per identifi-



Dott. Fabio Salvatore Macaluso

Colite microscopica, nuove ipotesi sulla patogenesi

 **GUARDA IL VIDEO**

care e localizzare gli EBV-encoded small RNAs (EBERs) cioè piccoli RNA codificanti per l'EBV (EBER) all'interno delle cellule. Tali frammenti possono essere rilasciati dalle cellule infette e possono indurre vari cambiamenti. Hanno, ad esempio, un ruolo nell'inibizione dell'apoptosi, nell'aumento della proliferazione cellulare e nell'induzione di citochine pro-infiammatorie.

I pazienti con MC, UC e IBS mostravano le seguenti caratteristiche cliniche e istologiche: i tre gruppi erano tutti formati da 30 partecipanti, l'età media era rispettivamente di 47 anni (SD: 20-78), 48,7 (SD: 17-88), 44,5 (SD: 20-64); i maschi erano in numero di 7 (23,3%) 15 (50,0%) 15 (50,0%), rispettivamente.

I risultati hanno mostrato che la presenza del DNA dell'EBV è stata rilevata in 27 dei 30 pazienti affetti da MC, in 20 casi su 30 di UC e in nessuno paziente con IBS.

La frequenza del DNA per il virus di Epstein Barr nei pazienti con colite microscopica era significativamente più alta rispetto a quella riportata nei soggetti con colite ulcerosa (90,0% vs 66,7%, $p=0,03$).

Cellule EBERs+ sono stati osservate in 18 dei 30 pazienti con MC (che hanno anche mostrato la presenza del DNA per l'EBV), in soli 3 su 30 pazienti con UC (60,0% vs 10,0%, $p < 0,001$) e in nessuno paziente con IBS.

In conclusione, questo studio mostra per la prima volta che l'infezione da EBV è quasi sempre rilevabile nei pazienti con colite microscopica. L'alta frequenza di cellule EBER+ osservate nella popolazione MC suggerisce che il virus Epstein Barr può agire più a fondo in questi pazien-

ti rispetto a un soggetto sano, poiché potrebbe svolgere un ruolo causale nella patogenesi della malattia. Sono necessari ulteriori studi per confermare questa associazione e per chiarire il ruolo di questo virus nella MC e, più in generale, nell'infiammazione del colon.

Bibliografia

Rizzo A.G. et al., P090 Is Epstein-Barr virus infection associated with the pathogenesis of microscopic colitis? 13^a Congresso ECCO 14-17 febbraio Vienna

[Leggi](#)



Better Health, Brighter Future

C'è molto altro che possiamo fare per migliorare la vita delle persone. Guidati dalla passione nel realizzare questo obiettivo, noi di Takeda abbiamo reso disponibili farmaci innovativi sin dalla nostra nascita nel 1781.

Oggi affrontiamo ovunque nel mondo differenti questioni che riguardano la salute, dalla prevenzione all'attenzione verso la cura, ma la nostra ambizione rimane la stessa: trovare nuove soluzioni capaci di fare una positiva differenza e fornire farmaci migliori per aiutare quante più persone possibile, il prima possibile.

Con la nostra ampia esperienza e il nostro patrimonio di conoscenze, noi di Takeda saremo sempre impegnati a migliorare il futuro della salute.

www.takeda.it

Takeda Italia

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Emilia Vaccaro



Davide Cavaleri



Elisa Spelta

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT