

# COLITE ULCEROSA: impatto clinico, monitoraggio e ottimizzazione della cura

[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)

PDF INTERATTIVO



# SESSIONE 1

## L'impatto globale della colite ulcerosa

→ Peso globale della colite ulcerosa e impatto della malattia sul piano personale



# Peso globale della colite ulcerosa e impatto della malattia sul piano personale

Tratto dalla relazione del dott. Andrea Buda

Dirigente Medico, UOC di gastroenterologia e endoscopia digestiva, Ospedale di Feltre

## Peso globale della colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una patologia dell'epoca moderna. Il primo caso di malattia è stato identificato nel 1875 e successivamente si è assistito a un aumento progressivo dell'incidenza della malattia, parallelamente ai processi di industrializzazione e avanzamento sociale, soprattutto nei Paesi occidentali.

Se in questi Paesi l'aumento dell'incidenza e della prevalenza della malattia si è verificato in circa 100 anni a partire dall'inizio del '900, in Asia, Sud America ed Est Europa, questo processo si

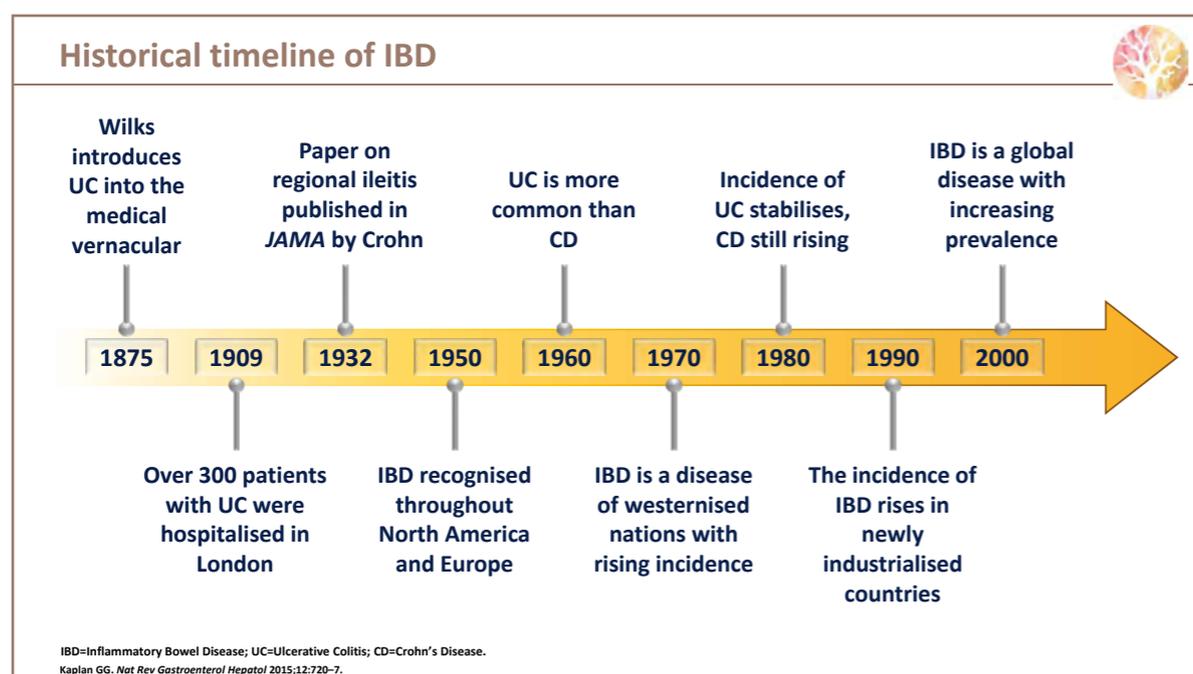


Figura 1

è verificato in tempi più recenti, a partire dal 1950, e con maggior velocità, parallelamente al fenomeno di globalizzazione di questi Paesi (figura 1).

In Europa, gli studi epidemiologici di base, come lo studio EpiCom condotto in 31 Paesi europei, hanno confermato un gradiente ovest-est nell'incidenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Questo gradiente è però risultato essere inferiore rispetto all'atteso e rispetto al gradiente nord-sud descritto in precedenza.

Un aspetto interessante emerso dallo studio EpiCom è che l'incidenza e la prevalenza di queste malattie sono correlate al prodotto interno lordo dei singoli Paesi. Questo spiega perché l'incidenza e la prevalenza della malattia possono variare anche tra Paesi limitrofi o essere simili in Paesi presenti in zone geografiche differenti, ma con un livello economico-sociale e culturale sovrapponibile (figura 2).

Il dato globale indica però che l'incidenza della malattia è pari a circa il doppio nei Paesi dell'Europa occidentale, rispetto ai Paesi dell'Europa dell'Est.

Lo studio ACCESS del 2011, condotto in 9 stati dell'Asia e del Pacifico, mostra un gradiente di incidenza e prevalenza di queste malattie a seconda delle zone geografiche considerate. L'incidenza maggiore è stata osservata in Australia e in Nuova Zelanda, quindi nei Paesi con uno stile di vita simile a quello occidentale.

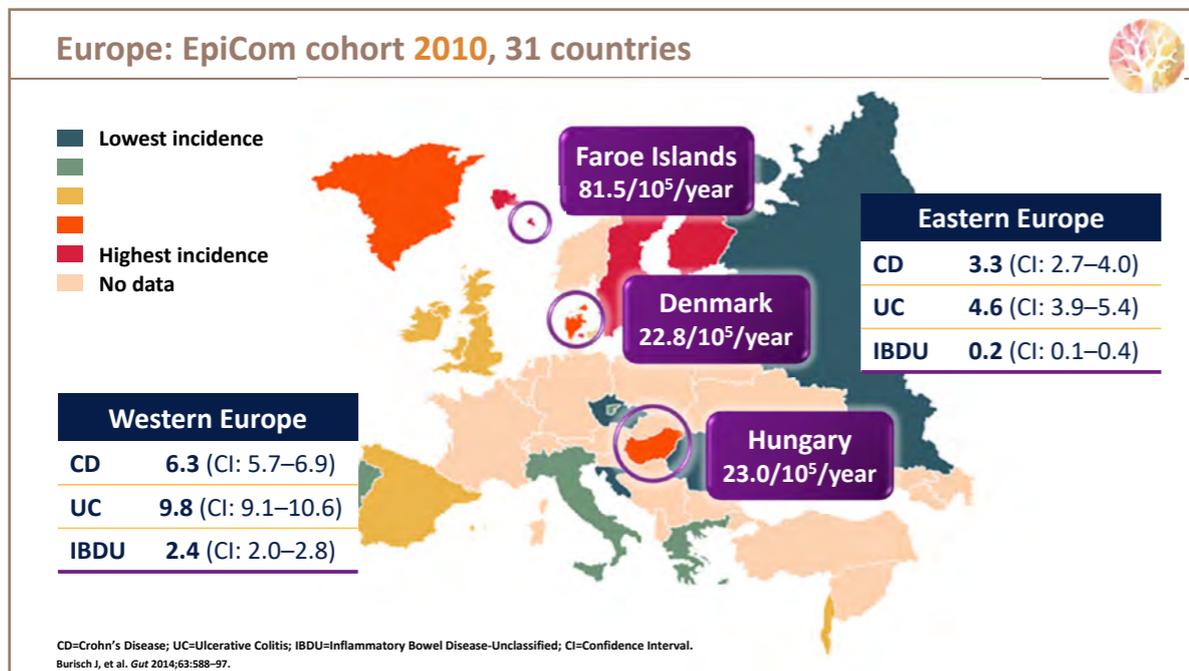


Figura 2

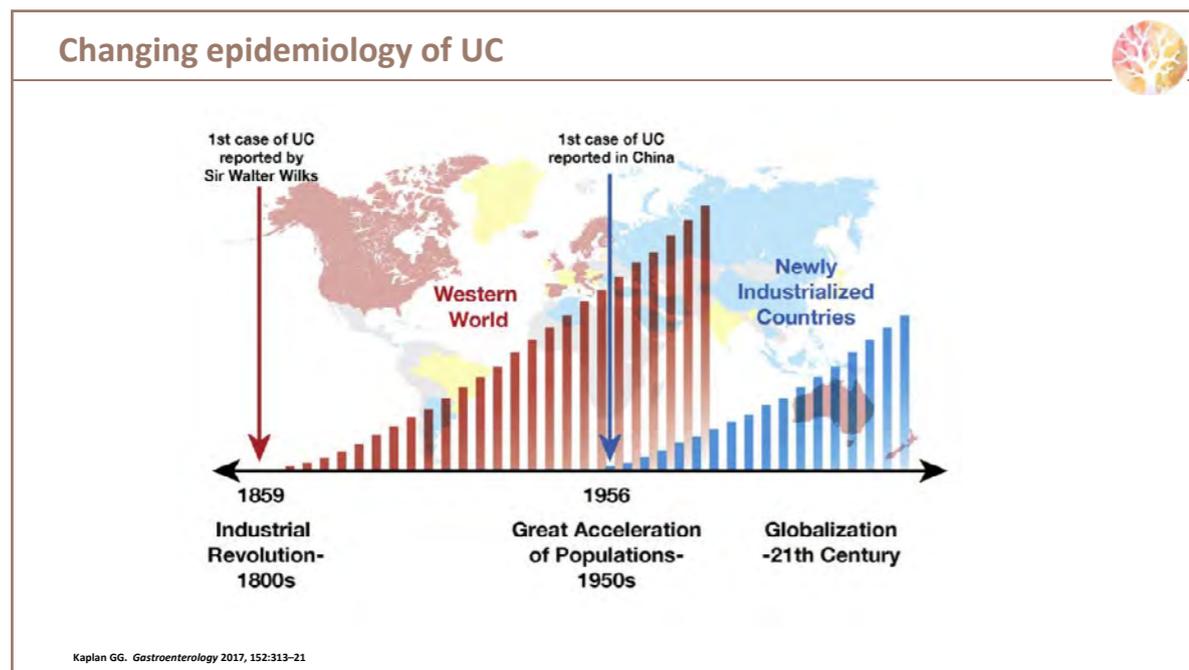


Figura 3

Questi dati dimostrano che l'incidenza della malattia è correlata allo stile di vita e ai processi di industrializzazione e modificazione culturale dei singoli Paesi. Sono però da considerare anche i fattori genetici e il miglioramento dei sistemi sanitari e delle metodologie di sorveglianza e identificazione dei casi di malattia (figura 3).

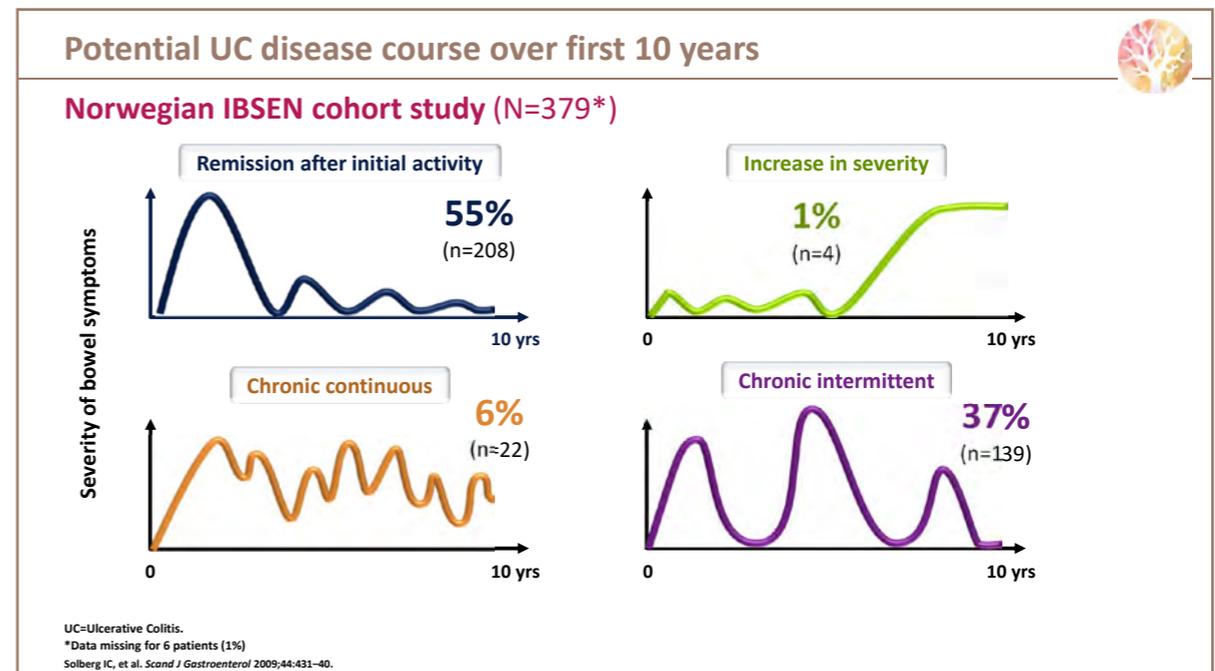


Figura 4

La colite ulcerosa è una malattia cronica e progressiva, che oltre al danno a livello intestinale può avere complicanze a livello sistemico. Nell'analizzare gli aspetti epidemiologici della malattia bisogna perciò tenere conto anche del suo decorso.

A questo proposito, i dati di popolazione della coorte scandinava dello studio IBSEN, che ha seguito per oltre 10 anni il decorso di nuove diagnosi di colite ulcerosa, mostrano che oltre il 40% dei pazienti permane in uno stato di flogosi intermittente o continua a distanza di 10 anni dalla diagnosi (figura 4). Inoltre, la progressione dell'estensione della malattia si verifica nel 10% dei pazienti con una malattia limitata al retto (proctite) alla diagnosi e nel 18% dei pazienti con proctosigmoidite, quindi con una malattia più estesa alla diagnosi (figura 5).

In aggiunta, uno studio canadese presentato quest'anno all'EC-CO dimostra che i pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali hanno una probabilità superiore di 7,5 volte di sviluppare un'altra malattia autoimmune rispetto a un paziente che non presenta queste patologie (figura 6).

La colite ulcerosa è associata a una bassa morbilità e colpisce prevalentemente i soggetti nelle fasce di età giovanili. Questo porta a un aumento progressivo della prevalenza della malattia, che si rifletterà anche nelle prossime decadi.

L'aumento della prevalenza della malattia si associa a un peso economico sostanziale della patologia legato a costi diretti, associati alle cure e stimati intorno a 5 miliardi di euro per anno e ai costi indiretti legati alla ridotta produttività e al mancato guadagno da parte dei pazienti. Se in passato la gran parte dei costi della malattia era dovuto alle ospedalizzazioni (50%), oggi i farmaci biologici rappresentano la parte più significativa dei costi della malattia (31-64%).

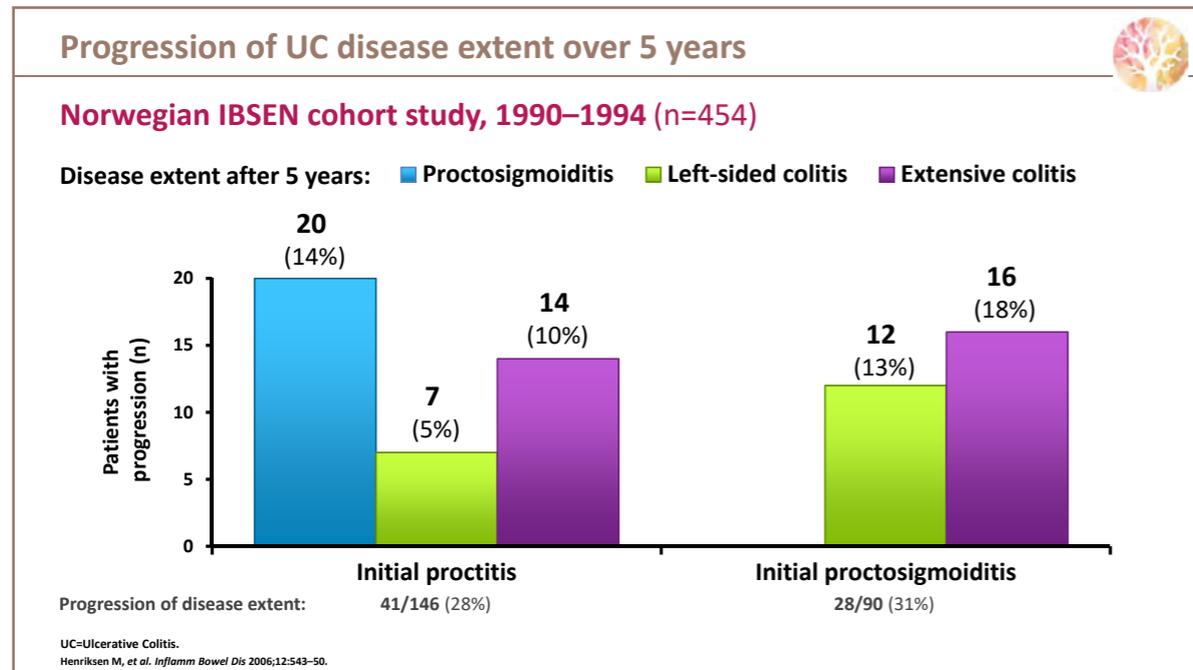


Figura 5

## Peso della malattia a livello personale

Quando si parla di “peso della malattia” a livello personale bisogna considerare diversi aspetti: l’impatto della malattia sulla qualità di vita, sul “sentirsi bene”, sulle aspettative future e sulla soddisfazione della cura dell’assistenza ricevuta.

In realtà il quadro è più complesso perché la colite ulcerosa influenza anche la vita della persona dal punto di vista economico, della propria educazione, nei rapporti con i familiari e ha un impatto psicologico importante (figura 7).

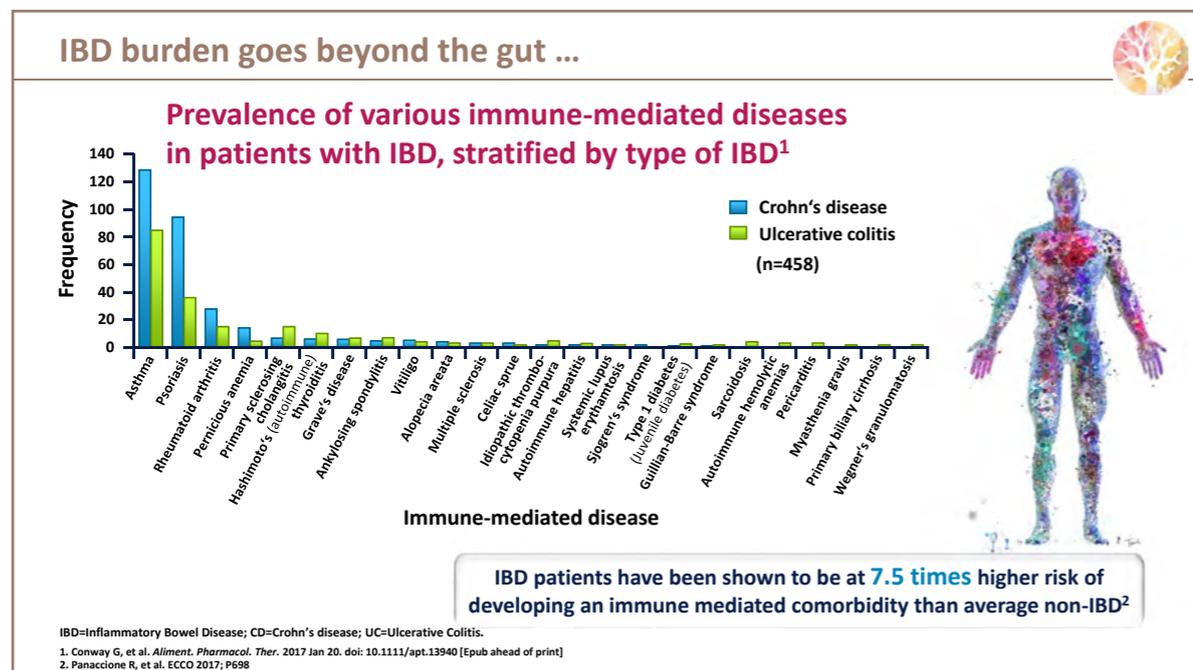


Figura 6

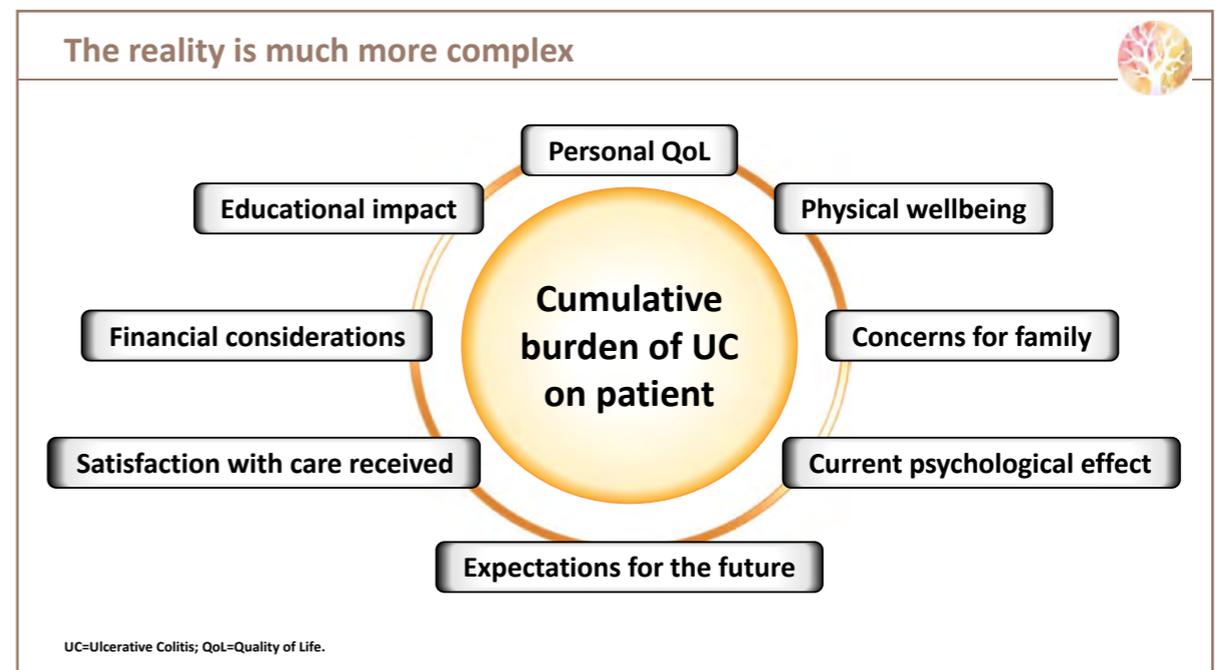
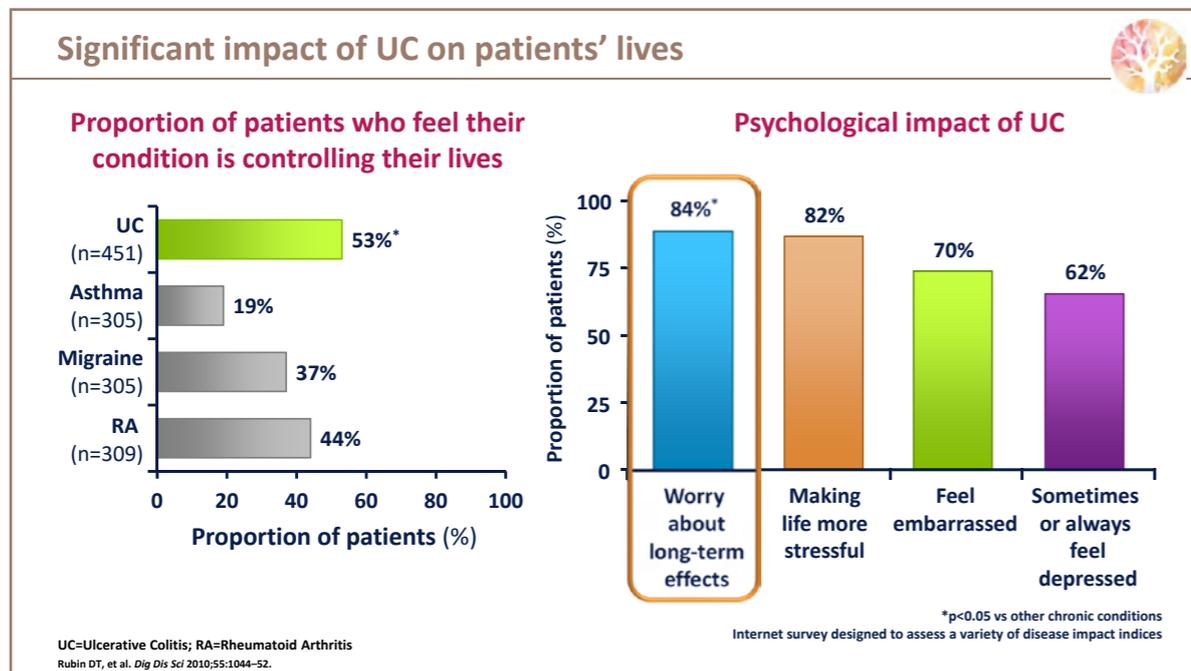


Figura 7



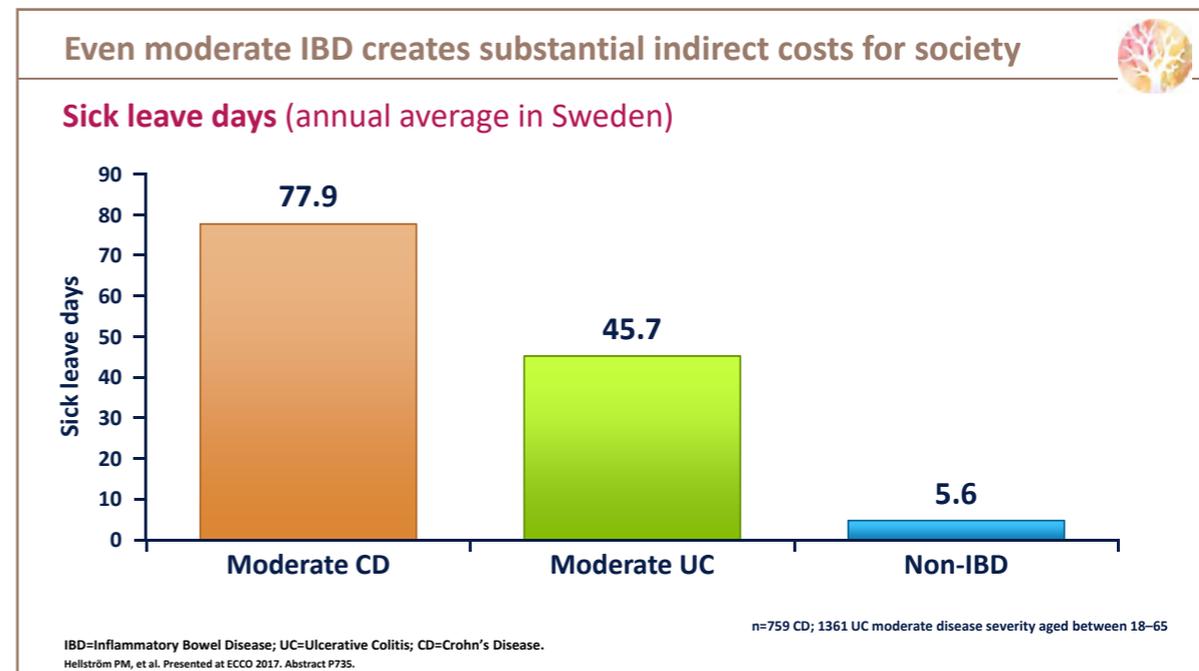
**Figura 8**

Una survey dell'EFFCA (European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations) condotta nel 2014, che ha valutato l'impatto della malattia sulla vita dei pazienti, dimostra che le persone che soffrono di colite ulcerosa sono stressate o si sentono sotto pressione anche nel lavoro e nel rapporto con gli altri.

Rispetto ad altre patologie croniche come le malattie reumatiche o l'asma, i pazienti con colite ulcerosa riferiscono che la malattia ha un peso più importante e interferisce maggiormente con la propria vita.

Inoltre, dall'indagine è emerso che l'impatto psicologico della malattia è dovuto anche alla paura, alla preoccupazione che si ha nei confronti del futuro e di quello che potrà essere il decorso della malattia nel tempo (**figura 8**).

Un aspetto della malattia che spesso non viene valutato è quello della *fatigue*. I pazienti con colite ulcerosa riferiscono di presentare stanchezza cronica molto più frequentemente delle perso-



**Figura 9**

ne che non soffrono di questa malattia. I dati dimostrano che questo tipo di stanchezza permane nel tempo e si ritrova anche a lunga distanza dalla diagnosi.

Anche l'impatto sulla sfera familiare non viene spesso valutato nei pazienti con colite ulcerosa.

Una survey canadese dimostra che non solo il paziente, ma anche i familiari riconoscono che avere accanto una persona con colite ulcerosa può avere un impatto nella vita quotidiana o nelle relazioni interpersonali.

Un dato interessante emerso è che l'impatto della malattia nella vita quotidiana non è solo legato alle fasi di riacutizzazione, ma anche ai momenti di remissione della patologia e questo si verifica nel 47% dei pazienti.

Inoltre, uno studio presentato lo scorso anno all'ECCO dimostra che al di là delle assenze dal lavoro, anche il malessere nell'ambito lavorativo ha un impatto in termini economici e questo si verifica anche nei periodi di non attività di malattia (**figura 9**).

## Bibliografia

Kaplan GG. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:720-7.

Kaplan GG. *Gastroenterology* 2017, 152:313-21

Burisch J, et al. *Gut* 2014;63:588-97.

Solberg IC, et al. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40.

Henriksen M, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:543-50.

1. Conway G, et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017 Jan 20. doi: 10.1111/apt.13940 [Epub ahead of print]

2. Panaccione R, et al. *ECCO 2017*; P698

Rubin DT, et al. *Dig Dis Sci* 2010;55:1044-52.

Hellström PM, et al. *Presented at ECCO 2017. Abstract P735.*

Plevy S, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1139-48.

Lewis JD, *Gastroenterology* 2011;140:1817-26.

Osterman MT, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1887-93.



- Il peso globale delle malattie infiammatorie croniche intestinali è destinato ad aumentare nelle prossime decadi, con un aumento costante della prevalenza nei Paesi occidentali e con un aumento dell'incidenza nei Paesi recentemente industrializzati.
- La malattia colpisce prevalentemente i giovani e può interessare diversi organi e apparati
- La colite ulcerosa ha un impatto importante sulla vita sociale e lavorativa del paziente e dei suoi familiari
- La malattia ha un peso economico importante legato ai costi per le cure e ai costi indiretti legati alla perdita di produttività.

# SESSIONE 2

## Monitoraggio avanzato della malattia: biomarker e steroidi

- Biomarker per la diagnosi e il monitoraggio non-invasivo delle IBD
- Monitoraggio e ottimizzazione dell'uso degli steroidi



# Biomarker per la diagnosi e il monitoraggio non-invasivo delle IBD

**Tratto dalla relazione del prof. Edoardo Vincenzo Savarino**

*Professore associato, Università degli Studi di Padova*

## Biomarcatori per la diagnosi delle IBD

Per definizione, un biomarcatore è una caratteristica che può essere oggettivamente misurata e valutata come indicatore di un normale processo biologico, di un processo biologico patogenetico o come una risposta farmacologica a un intervento terapeutico.

Un biomarcatore ideale deve avere le seguenti caratteristiche: deve essere semplice, di facile applicazione, non o poco invasivo, economico, deve dare risultati in tempi brevi ed essere riproducibile tra laboratori e soggetti.

Sono molti i biomarcatori studiati nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), ma quelli che vengono utilizzati maggiormente in clinica e che influiscono realmente sulle decisioni terapeutiche sono sostanzialmente due: la calprotectina fecale e la proteina C reattiva (PCR).

Questi biomarcatori vengono utilizzati per confermare la diagnosi di IBD, per differenziare queste malattie da altre patologie gastrointestinali, come la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), per distinguere la malattia di Crohn dalla colite ulcerosa e per predire il decorso di malattia nella colite ulcerosa.

## Ruolo della proteina C reattiva (PCR) nella diagnosi di IBD

La PCR non è esclusiva delle IBD ed esiste una eterogeneità considerevole nella generazione di questo biomarcatore in base

a fattori genetici. Inoltre, circa il 15% della popolazione generale non produce questa proteina.

Una recente meta analisi di 19 studi, che ha valutato in totale 2.499 pazienti, condotta per analizzare l'accuratezza diagnostica della PCR nelle IBD, ha definito una sensibilità di questo biomarcatore pari al 50% e una specificità del 90%.

## Ruolo della calprotectina fecale nella diagnosi di IBD

Per quanto riguarda la calprotectina fecale, i dati di letteratura relativi alla capacità di questo biomarcatore di distinguere una patologia organica da una non organica sono abbastanza buoni.

Uno studio pubblicato su Gastroenterology nel 2002 mostra che un valore di calprotectina fecale superiore a 100 mg/l è indice di patologia organica, mentre un valore al di sotto di questa soglia è indice di sindrome di IBS. Inoltre, i dati di questo studio mostrano una sensibilità della calprotectina fecale di identificare una patologia organica pari all'89%, con una specificità del 79% (OR 27,8 (17,6-43,7) a 50 ug/g) (**figura 1**).

Infine, una meta analisi di 8 studi pubblicata sull'American Journal of Gastroenterology nel 2015, condotta per valutare il grado di accuratezza diagnostica della calprotectina fecale nelle IBD, mostra che a un livello di calprotectina fecale pari 40 µg/g, una persona ha una probabilità pari all'1% di avere una IBD, al 14,9% di avere IBS e all'84,1% di essere un controllo sano.

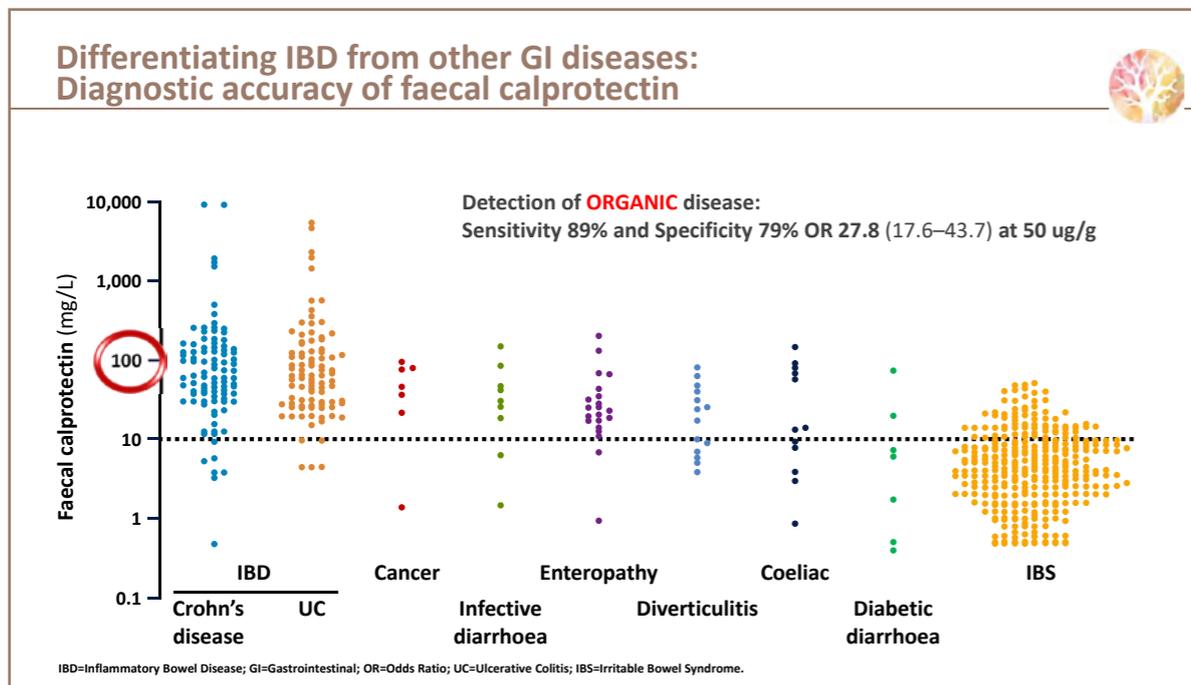


Figura 1

**“Un valore di calprotectina fecale inferiore o uguale a 40 µg/g esclude una IBD in pazienti con sintomi di IBS”**

#### Ruolo dei biomarcatori sierologici nella diagnosi di IBD

In questi ultimi anni stanno emergendo numerosi dati sull'utilizzo di marcatori anticorpali correlabili alle IBD: oltre agli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) e anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) sono stati identificati anticorpi diretti contro antigeni di origine batterica: anti-OmpC, anti-I2 e un nuovo gruppo di anticorpi anti-glicani, come gli anti-laminaribioside (ALCA), anti-chitobioside (ACCA) e anti-mannobioside (AMCA).

Uno studio pubblicato sul Journal of Crohn's Colitis nel 2015, ha analizzato 49 potenziali biomarcatori sierologici associabili alle IBD e, andando ad analizzare nello specifico due di questi (MMP-12 e OSM), è stata valutata una sensibilità pari all'83% e una specificità pari al 73% nel distinguere le IBD da altre patologie gastrointestinali.

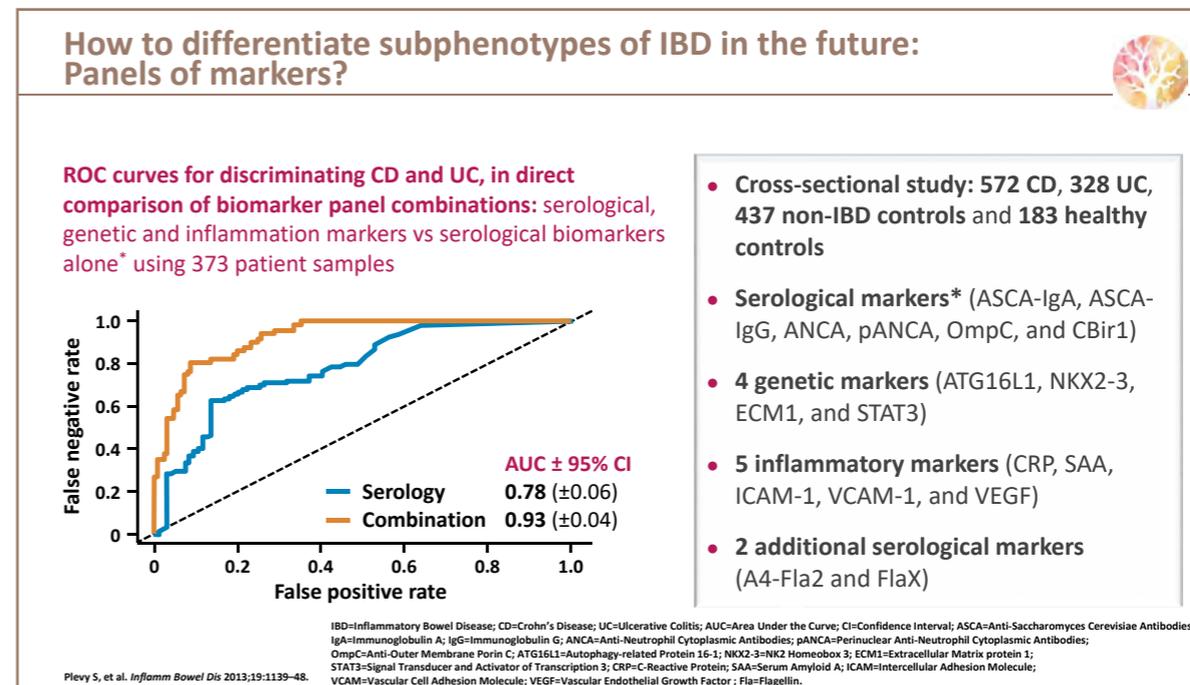


Figura 2

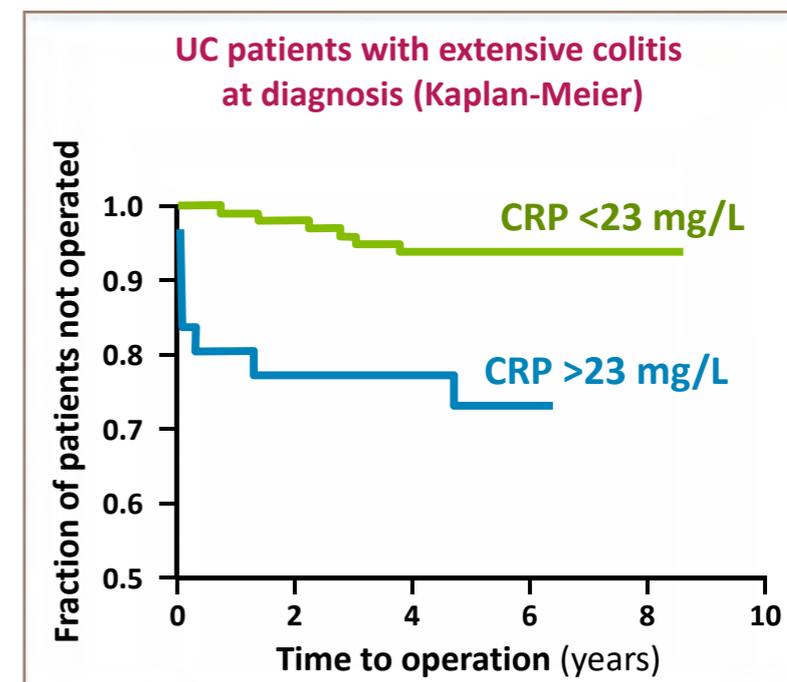
Il futuro potrebbe quindi essere quello di combinare biomarcatori sierologici, genetici e infiammatori per fare questo tipo di distinzioni (figura 2).

#### Biomarcatori per predire il decorso della colite ulcerosa

Ad oggi non esistono metodiche standardizzate per predire il decorso di malattia.

#### Ruolo della proteina C reattiva (PCR) nel predire il decorso di malattia

Lo studio norvegese IBSEN, che ha valutato 454 pazienti con colite ulcerosa (e 200 pazienti con



malattia di Crohn), seguiti per un periodo di tempo superiore ai 5 anni, mostra che i livelli di PCR alla diagnosi sono superiori nei soggetti con una malattia estesa. In questi soggetti, valori di PCR superiori a 23 mg/l alla diagnosi sono predittori di colectomia. Inoltre, a un anno, un livello di PCR superiore a 10 mg/l è predittore dell'intervento chirurgico nei 4 anni successivi. Lo studio non mostra però una correlazione tra i livelli di PCR e le riacutizzazioni di malattia e il 71% dei pazienti con colite ulcerosa aveva livelli normali di questo biomarcatore alla diagnosi.

### Ruolo della calprotectina fecale nel predire il decorso di malattia

Una meta analisi pubblicata su Inflammatory Bowel Disease nel 2012 indica una sensibilità e una specificità della calprotectina fecale nel predire le riacutizzazioni di malattia nei pazienti con IBD quiescente entro 12 mesi rispettivamente pari al 78% e al 73%, con un'accuratezza simile nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn.



## GUARDA IL VIDEO

Ad oggi le evidenze sull'utilizzo della calprotectina fecale come biomarcatore predittivo di colectomia sono scarse, ma alcuni dati indicano un ruolo nel predire il decorso clinico della colite ulcerosa acuta severa (**figura 3**).

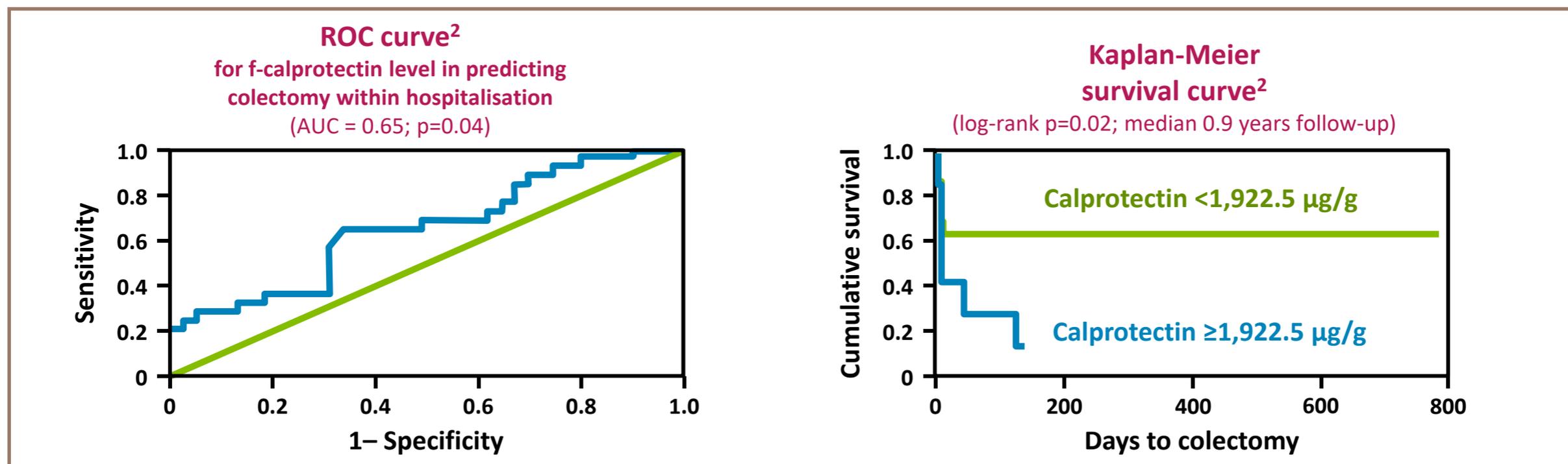


Figura 3

## “La proteina C reattiva e la calprotectina fecale sono biomarker utili nella diagnosi di IBD”

### Biomarcatori per il monitoraggio non-invasivo delle IBD

Per il monitoraggio non invasivo della colite ulcerosa i biomarcatori fecali e sierologici dovrebbero: confermare che la malattia è attiva con o senza sintomi clinici, valutare l'efficacia della terapia in corso, determinare precocemente le riacutizzazioni di malattia, far modificare un trattamento, far modificare la posologia di un trattamento o stratificare il trattamento.

Anche in questo ambito sono stati valutati diversi biomarcatori, ma la calprotectina fecale e la PCR sono quelli più studiati e utilizzati.

### Ruolo della proteina C reattiva (PCR) nel monitoraggio della malattia

La PCR come parametro di infiammazione della colite ulcerosa presenta alcuni limiti. Infatti, il 50% dei pazienti con la malattia ha una PCR normale durante la riacutizzazione. Inoltre, la PCR si comporta diversamente nel Crohn e nella colite ulcerosa.

Il biomarcatore tende ad aumentare nei pazienti che hanno una malattia più estesa e in questa popolazione la PCR può predire la colectomia a 5 anni. Ma i dati a favore della PCR in questo ambito sono contrastanti.

### Ruolo della proteina C reattiva (PCR) nella valutazione della risposta terapeutica

La PCR ha sicuramente un ruolo nel predire la risposta a una determina terapia. Uno studio pubblicato sul *Clinal Gastroenterology and Hepatology* nel 2015 dimostra che i pazienti trattati con infliximab e che mostrano una normalizzazione della PCR, hanno un minor rischio di avere una riacutizzazione di malattia.

### Ruolo della calprotectina fecale nel monitoraggio della malattia

Il ruolo della calprotectina fecale nel confermare l'attività delle IBD è stato valutato in diversi studi. Una meta analisi di 13 studi, pubblicata su *Inflammatory Bowel Diseases* nel 2014, che ha incluso 744 pazienti con colite ulcerosa e 727 soggetti con malattia di Crohn, mostra una buona sensibilità e specificità della calprotectina fecale in questo contesto (80% e 82%, rispettivamente), ma solo quando il cut off per il biomarcatore viene fissato a 250 µg/g.

Oltre al valore di cut off, un altro limite importante della calprotectina è la variabilità intraindividuale, che viene osservata, in alcuni casi, anche nella stessa misurazione.

### Ruolo della calprotectina fecale nella valutazione della risposta terapeutica

Uno studio italiano che ha arruolato 62 pazienti con IBD, trattati con anti TNF, condotto per valutare la capacità della calprotectina fecale di predire la risposta terapeutica a 12 mesi, ha mostrato che i soggetti che andavano incontro a una risposta clinica mostravano una normalizzazione della calprotectina, rispetto ai pazienti che avevano una persistenza dell'attività di malattia. In questo studio, il cut off di calprotectina fecale di 168 mcg/g ha identificato i pazienti con una risposta sostenuta con una sensibilità pari all'83% e una specificità del 74%. Inoltre, questo valore ha identificato i pazienti con guarigione mucosale a 12 mesi, con una sensibilità del 79% e una specificità del 54%.

Il ruolo della calprotectina nel predire l'attività di malattia e le riacutizzazioni è stato valutato in diversi studi. Uno studio pubblicato su *Gastroenterology* nel 2001 dimostra che quando i livelli di calprotectina fecale superano la soglia di normalità, la probabilità di presentare una riacutizzazione di malattia è bassa, al contrario, se i livelli del biomarcatore sono superiori alla soglia di normalità, la probabilità di riacutizzazione è pari all'80%.

Inoltre, uno studio pubblicato Inflammatory Bowel Diseases nel 2013 dimostra che due dosaggi di calprotectina fecale >300 mg/kg a distanza di un mese uno dall'altro sono più utili di un singolo dosaggio nel predire la risposta clinica le ricadute di malattia a tre mesi.

Ulteriori studi mostrano un ruolo della calprotectina fecale per la stratificazione del trattamento e per il monitoraggio remoto della malattia attraverso la mobile Health, in questo caso solo con valori di calprotectina fecale < 500 µg/g. Per concentrazioni superiori del biomarcatore, i risultati devono essere confermati attraverso altri metodi.

“Il monitoraggio della colite ulcerosa è fondamentale perché si tratta di una malattia ad andamento cronico-ricidivante e l'obiettivo delle terapie che oggi utilizziamo è quello di indurre una remissione stabile e duratura della malattia.

La malattia nel tempo tende a ripresentarsi con diarrea, ematochezia e dolore addominale quindi è utile disporre di parametri che diano la possibilità di valutare se la terapia, soprattutto quelle più avanzate, dallo steroide alle terapie biologiche, stia funzionando. Ciò lo possiamo vedere monitorando clinicamente e vedendo quindi se il paziente è o meno sintomatico, o ricorrendo ad altri strumenti come l'endoscopia e i biomarker, come la proteina C reattiva e la determinazione della calprotectina fecale. Questi marcatori li possiamo utilizzare anche quando il paziente è in remissione, perché da una parte si normalizzano

quando il paziente sta rispondendo alla terapia ma possono modificarsi velocemente e indicarci se la malattia si sta riattivando. Ciò ci induce a un monitoraggio più stretto della malattia.

Sul piano laboratoristico dobbiamo valutare l'emocromo, l'ettraforesi proteica, e la proteina C reattiva, indici infiammatori che sono aspecifici e che possono modificarsi in qualunque situazione infiammatoria. La proteina C reattiva è proprio uno di questi indici che però nel caso della colite ulcerosa può anche non modificarsi affatto. La determinazioni della calprotectina fecale ci da la possibilità di capire se si tratta di una recidiva di malattia o se si tratta di una sindrome dell'intestino irritabile”, spiega il Prof. **Sandro Ardizzone**, Direttore dell'UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia, A.S.S.T. Fatebenefratelli Sacco di Milano.

## Bibliografia

- Plevy S, et al. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1139-48.*  
*Lewis JD, Gastroenterology 2011;140:1817-26.*  
*Osterman MT, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1887-93.*  
*Munkholm P, et al. Gut 1994, Faubion W, et al. Gastroenterology 2001, Ho G, et al. APT 2006, Papi C, et al. AJG 2007*  
*Targownik L, et al. Inflamm Bowel Dis 2014;20:622-630.*  
*Gisbert J, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2010*  
*Solberg IC, et al. Scand J Gastroenterol. 2015*  
*Ardizzone S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:483-489.*

**PHARMASTAR** 

il Giornale on-line sui Farmaci



- Non esiste un singolo biomarcatore per confermare la diagnosi di IBD
- I biomarcatori oggi più utilizzati sono la PCR e la calprotectina fecale
- I marker sierologici sono limitati e hanno una modesta sensibilità
- Alcuni nuovi biomarcatori sembrano promettenti
- La combinazione di marker clinici e non clinici potrebbe essere la chiave
- Alcuni dati indicano che la PCR e la calprotectina fecale possono essere utili per predire il decorso della malattia.
- La PCR potrebbe essere di aiuto, ma non ha un'accuratezza del 100% come marker surrogato di infiammazione endoscopica in corso
- La normalizzazione della PCR in tempi brevi è indice di risposta alla terapia
- La calprotectina fecale conferma l'attività di malattia ed è importante per seguire la risposta e valutare l'efficacia della terapia
- La calprotectina fecale predice le ricadute di malattia utilizzando misurazioni consecutive ed è utile per stratificare il trattamento
- Il monitoraggio remoto della malattia con l'implementazione della mobileHealth può essere utile.

# Monitoraggio e ottimizzazione dell'uso degli steroidi

Tratto dalla relazione del prof. Flavio Caprioli

Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia

Fondazione IRCCS Ospedale Policlinico di Milano

I corticosteroidi hanno un ruolo centrale nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.

L'80% dei pazienti con colite ulcerosa risponde a questi farmaci durante il primo mese di trattamento. Di questi soggetti, il 40% avrà un decorso clinico senza steroido-dipendenza, mentre il 60% diventerà refrattario a questi farmaci a distanza di un anno (figura 1).

Una buona parte dei pazienti (30-40%) entro il primo anno dalla diagnosi di IBD è esposto ad almeno un ciclo di terapia steroidea sistemica e la quota aumenta intorno al 50% dopo 5 anni dalla diagnosi.

Ad oggi non esistono studi che ci possa fornire informazioni sull'utilizzo degli steroidi in ambiente ambulatoriale. Attualmente è in corso uno studio inglese che attraverso l'utilizzo di app fornite ai medici prescrittori si propone di quantificare l'esposizione agli steroidi in ambito ambulatoriale nelle IBD

Uno studio spagnolo, pubblicato recentemente sul Journal of Crohn's and Colitis, dimostra che i pazienti seguiti da gastroenterologi che non operano presso centri di riferimento per le IBD, hanno un'esposizione superiore agli steroidi (figura 2).

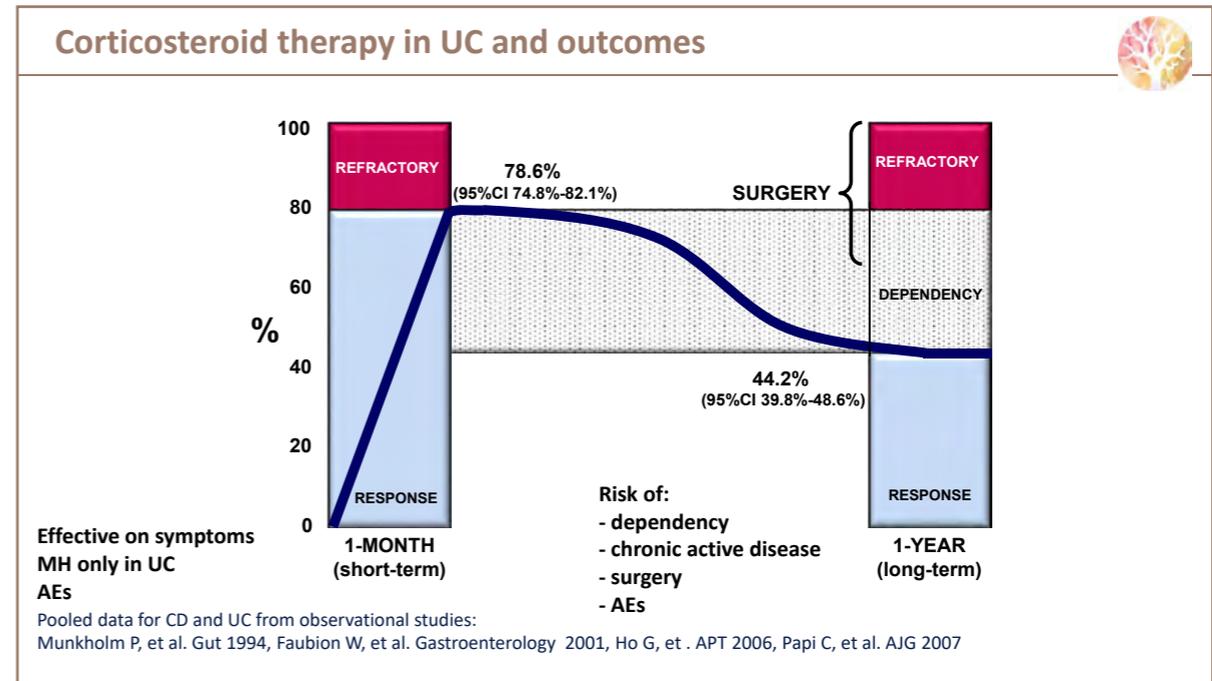


Figura 1

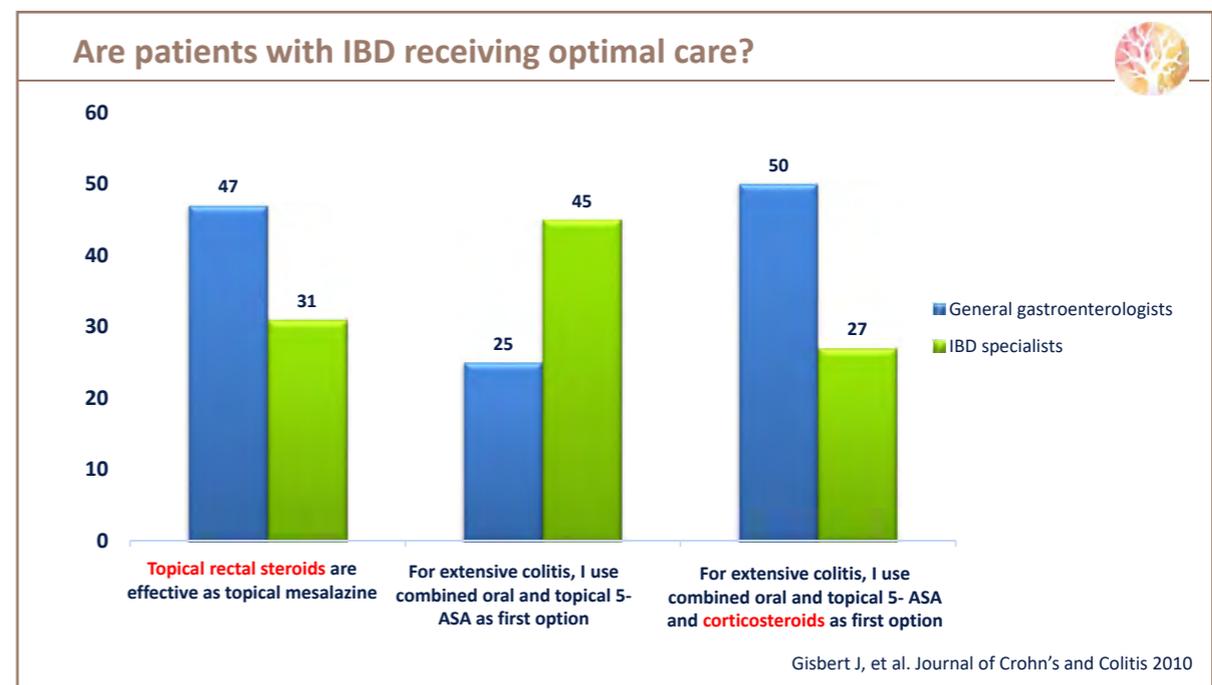


Figura 2

Gli effetti collaterali degli steroidi sistemici sono noti da tempo. Dati più recenti indicano che la terapia steroidea è un fattore importante anche per la prognosi della malattia. Lo studio norvegese IBSEN dimostra che l'uso di steroidi sistemici alla diagnosi è un fattore prognostico negativo per il rischio di colectomia (**figura 3**).

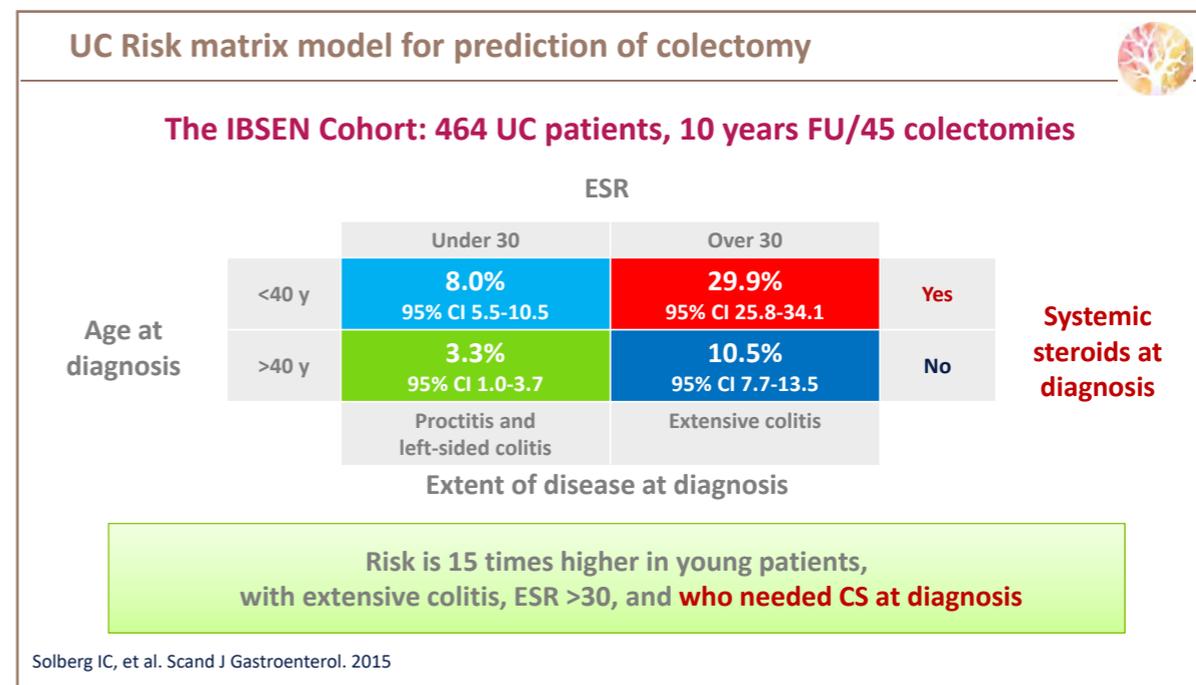
Queste problematiche sono state recepite dalle società scientifiche, le quali hanno iniziato a porre la terapia steroidea, e soprattutto l'abuso della terapia steroidea, come fattore per la valutazione della qualità delle cure nei pazienti con IBD.

Le raccomandazioni dell'America Gastroenterology Association e di altre società scientifiche indicano che l'utilizzo di terapie che prevengano l'esposizione agli steroidi sono un'importante fattore per la valutazione della qualità delle cure nei pazienti con IBD. L'ECCO indica la remissione libera da steroidi come un fattore importante per una gestione terapeutica ideale del paziente affetto da queste patologie.

La steroido-dipendenza viene definita come l'incapacità di ridurre gli steroidi sotto un dosaggio di prednisone equivalente pari a 10 mg/die (o budesonide sotto i 3 mg/die) entro tre mesi dall'inizio della terapia, senza una malattia attiva ricorrente o senza presentare una ricaduta entro tre mesi dall'interruzione degli steroidi, o la prescrizione di più di un ciclo di terapia steroidea in un anno.

L'utilizzo di queste definizioni di steroido-dipendenza sta portando buoni risultati. Ad esempio, nel Regno Unito, la percentuale di pazienti esposti per periodi prolungati a steroidi si è quasi dimezzata dal 2006 al 2010.

La definizione della steroido-dipendenza è andata di pari passo all'elaborazione di algoritmi allo scopo di cercare di ottimizzare e limitare l'uso di steroidi.



**Figura 3**

Gli steroidi a bassa disponibilità rappresentano un'alternativa terapeutica agli steroidi tradizionali.

Uno studio italiano del 2002 è stato tra i primi a dimostrare l'efficacia del beclometasone dipropionato, in aggiunta alla mesalazina, in pazienti con colite ulcerosa lieve-moderata, rispetto alla sola mesalazina e i dati sono stati ripetuti in uno studio più recente condotto nel 2015 e pubblicato sull'American Journal of Gastroenterology.

Quest'ultimo studio ha identificato una sostanziale equivalenza tra beclometasone dipropionato e steroide sistemico (prednisone). Inoltre, gli studi CORE I e II hanno dimostrato l'efficacia di budesonide MMX, un farmaco che ha un ruolo significativo nell'induzione della remissione nella colite lieve-moderata, rispetto alla mesalazina.

Uno studio pubblicato nel 2010 ha valutato l'utilizzo di marcatori clinici e fecali per la valutazione della terapia steroidea in pazienti con colite ulcerosa. Lo studio dimostra come la clinica

abbia un maggior valore predittivo sulla efficacia della terapia steroidea rispetto alla PCR.

## “La clinica è il principale fattore predittivo dell’efficacia delle terapia steroidea”

Infine, uno studio italiano del 2011 pubblicato su Clinical Gastroenterology and Hepatology, suggerisce che, nonostante la remissione clinica, se il paziente non ottiene una remissione endoscopica o una risposta endoscopica parziale a tre mesi, il rischio di sviluppare una recidiva di malattia alla sospensione della terapia steroidea è molto elevato (figura 4).

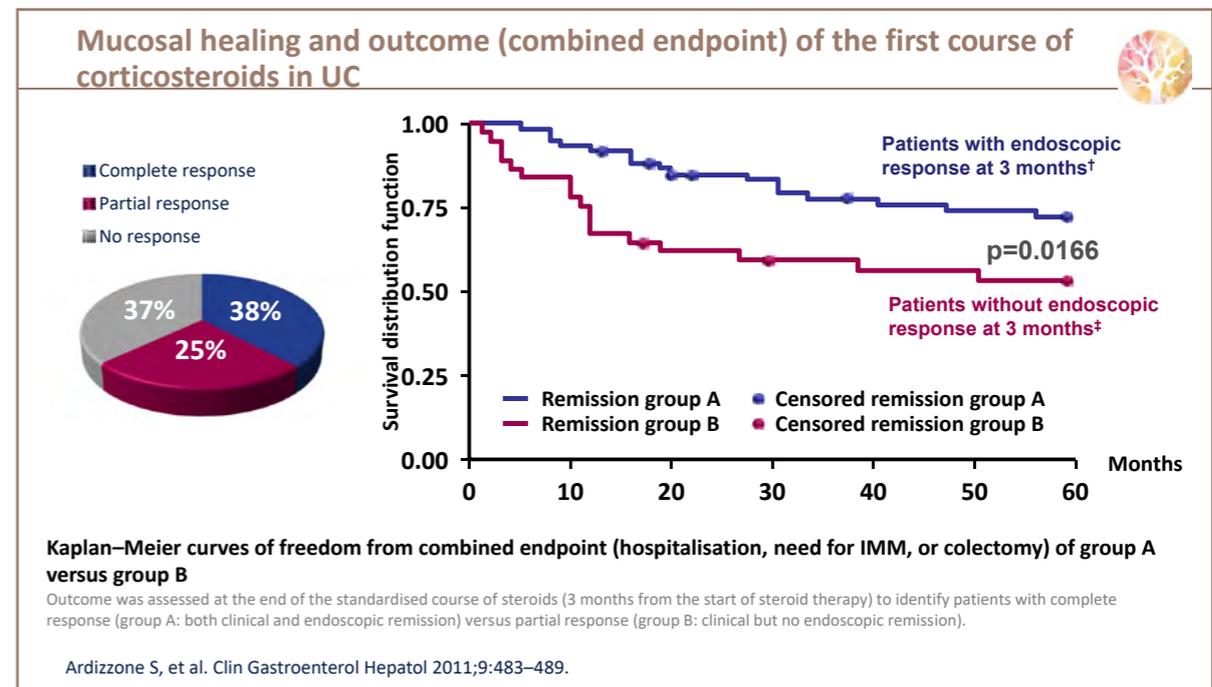


Figura 4

- I corticosteroidi hanno un ruolo centrale nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.
- Gli effetti collaterali degli steroidi sistemici sono noti da tempo. Dati più recenti indicano che la terapia steroidea è un fattore importante anche per la prognosi della malattia.
- Le società scientifiche hanno iniziato a porre la terapia steroidea, e soprattutto l’abuso della terapia steroidea, come fattore per la valutazione della qualità delle cure nei pazienti con IBD.
- La definizione della steroide-dipendenza è andata di pari passo all’elaborazione di algoritmi allo scopo di cercare di ottimizzare e limitare l’uso di steroidi.
- Gli steroidi a bassa disponibilità rappresentano un’alternativa terapeutica agli steroidi tradizionali.



# SESSIONE 3

## Monitoraggio avanzato della malattia: tiopurine e biologici

- Monitoraggio della terapia convenzionale
- Monitoraggio della terapia biologica e appropriatezza della pratica corrente



# Monitoraggio della terapia convenzionale

Tratto dalla relazione della dr.ssa Agnese Miranda

AOU Secondo Policlinico

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

## Efficacia delle tiopurine nel trattamento della CU

Le tiopurine (azatioprina o 6-mercaptopurina) sono farmaci efficaci nella prevenzione delle ricadute della colite ulcerosa (CU). Un'evidenza in questo senso viene da una metanalisi di sette studi controllati in cui si era valutata l'efficacia delle tiopurine verso placebo o 5-ASA nell'induzione e nel mantenimento della remissione (1). Nei quattro studi in cui si era valutata l'induzione della remissione, l'efficacia media è risultata pari al 73% nel gruppo trattato con le tiopurine contro 65% nei controlli, con un OR pari a 1,59 (IC al 95% 0,59-4,29); nei sei studi in cui si era valutato il mantenimento della remissione, invece, l'efficacia è risultata rispettivamente del 65% contro 35%, con un OR pari a 2,56 (IC al 95% 1,51-4,34). Considerando solo gli studi in cui le tiopurine erano state confrontate con il placebo, l'OR complessivo è risultato pari a 2,59 (IC al 95% 1,26-5,3), con una riduzione del rischio assoluto di ricaduta del 23% e un Number Needed to Treat (NNT) per prevenire ricadute pari a 5. Tuttavia, l'evidenza fornita da tale metanalisi è di bassa qualità per diversi motivi: basso numero di studi controllati e randomizzati, studi eseguiti parecchi anni fa, campioni di piccole dimensioni, dose inadeguata di azatioprina (AZA), utilizzo di endpoint non chiari e altri limiti metodologici.

L'efficacia e la sicurezza dell'AZA nell'induzione e nel mantenimento della remissione lungo termine nei pazienti con CU è stata confermata da un recente studio monocentrico su 255 pazienti, di cui 71 trattati con la tiopurina per più di 5 anni (2); in

quest'ultimo gruppo, l'effetto è risultato duraturo e 61 pazienti (85,9%) hanno ottenuto un beneficio clinico persistente, solo due (2,8%) hanno dovuto passare ai farmaci biologici e solo uno (1,4%) ha dovuto sottoporsi a colectomia.

## Efficacia maggiore in combinazione con anti-TNF alfa

Inoltre, uno studio randomizzato e in doppio cieco di Panaccione e collaboratori (3) ha dimostrato che nei pazienti con CU l'AZA è efficace quanto infliximab nell'induzione della remissione libera da steroidi a 16 settimane. I 239 pazienti sono stati divisi in tre bracci: uno trattato con la sola AZA, uno con il solo infliximab e uno con AZA più infliximab. La percentuale di pazienti in remissione libera da steroidi dopo 16 settimane è risultata rispettivamente del 24%, 22% e 40% (figura 1). La combinazione dei due farmaci, dunque, appare significativamente più efficace dei due agenti singoli nel raggiungimento di questo endpoint, mentre il

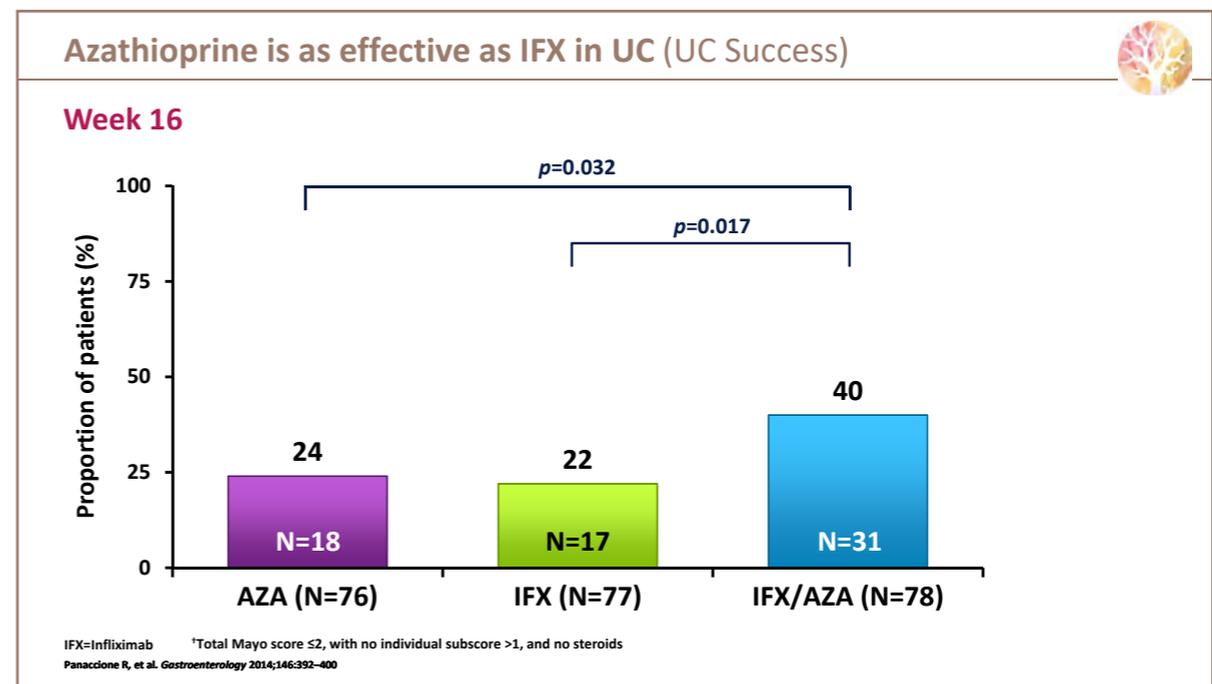


Figura 1

risultato è quasi sovrapponibile e non significativamente diverso con i due farmaci in monoterapia.

In questo stesso studio, tuttavia, l’AZA come agente singolo si è dimostrata significativamente meno efficace rispetto sia al solo infliximab sia alla combinazione dei due farmaci per quanto riguarda il raggiungimento di un altro endpoint, la guarigione mucosale (36,8% contro 54,6% e 62,8%).

## Efficacia maggiore ottimizzando la dose

Da una metanalisi del 2009 [4] sembra, comunque, emergere un effetto dose-risposta per quanto riguarda l’efficacia dell’AZA nell’induzione della remissione, con un OR pari 1,2 utilizzando AZA 1 mg/kg/die, 3,01 con AZA 2 mg/kg/die e 4,13 con AZA 2,5 mg/kg/die. Con i dosaggi più elevati (2-2,5 mg/kg/die), quindi, si ottiene un tasso di remissione nettamente più elevato rispetto ai dosaggi più bassi.

Inoltre, una recente metanalisi [5] di 17 studi, su un totale di 2049 pazienti, ha evidenziato come via sia una correlazione tra

i livelli dei nucleotidi della 6-tioguanina (6-TGN) e remissione clinica nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD). I risultati complessivi erano altamente eterogenei a causa della assenza di standardizzazione delle diverse metodiche di misura dei 6-TGN; per questo motivo, gli autori hanno eseguito una sottoanalisi su 10 studi in cui era stata utilizzata la stessa metodica di analisi e in questo caso hanno trovato un OR di remissione clinica della malattia nei pazienti che avevano un livello di 6-TGN compreso fra 230 e 260 pmol pari a 3,15 rispetto ai pazienti con un livello di 6-TGN inferiore a questo range (**figura 2**).

L’ottimizzazione della terapia con AZA con un dosaggio personalizzato sembra associarsi a percentuali di remissione maggiori rispetto a quello basato sul peso corporeo. Questa possibilità è stata indagata in uno studio multicentrico randomizzato, controllato e in doppio cieco [6], nel quale i pazienti sono stati divisi in due bracci, uno trattato con un dosaggio di AZA basato sul peso corporeo, 2,5 mg/kg/die, e uno con un dosaggio personalizzato in base all’attività della tiopurina metiltransferasi (TPMT) e ai livelli di 6-TGN; in questo secondo braccio, la dose iniziale di AZA era pari a 1 mg/kg/die se l’attività della TPM era intermedia e 2,5 mg/kg/die se normale, dopo 5 settimane dall’inizio del trattamento la dose veniva aggiustata fino a raggiungere livelli target di 250-400 pmol di 6-TGN, fino a un massimo di 4 mg/kg di peso corporeo. Lo studio è stato interrotto dopo che sono stati arruolati 50 pazienti per via di difficoltà di arruolamento; tuttavia, sia nella popolazione ITT sia in quella PP si è registrata una percentuale di remissione a 16 settimane numericamente (ma non significativamente) maggiore nel braccio trattato con il dosaggio personalizzato rispetto a quello trattato con il dosaggio basato sul peso corporeo: rispettivamente 40% contro 16% e 60% contro 25% (**figura 3**). La mancanza di una differenza statisticamente significativa viene imputata dagli autori probabilmente alla potenza statistica troppo bassa del trial e alla difficoltà di raggiungere i target di 6-TGN nel braccio trattato con il dosaggio personalizzato.

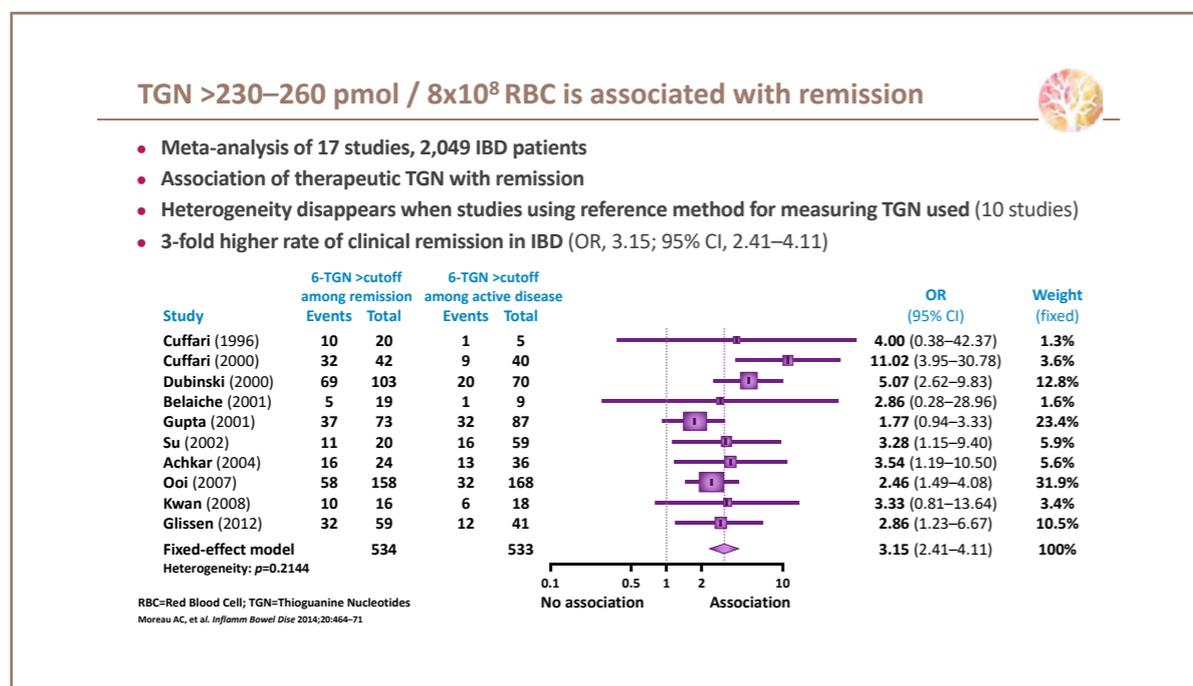
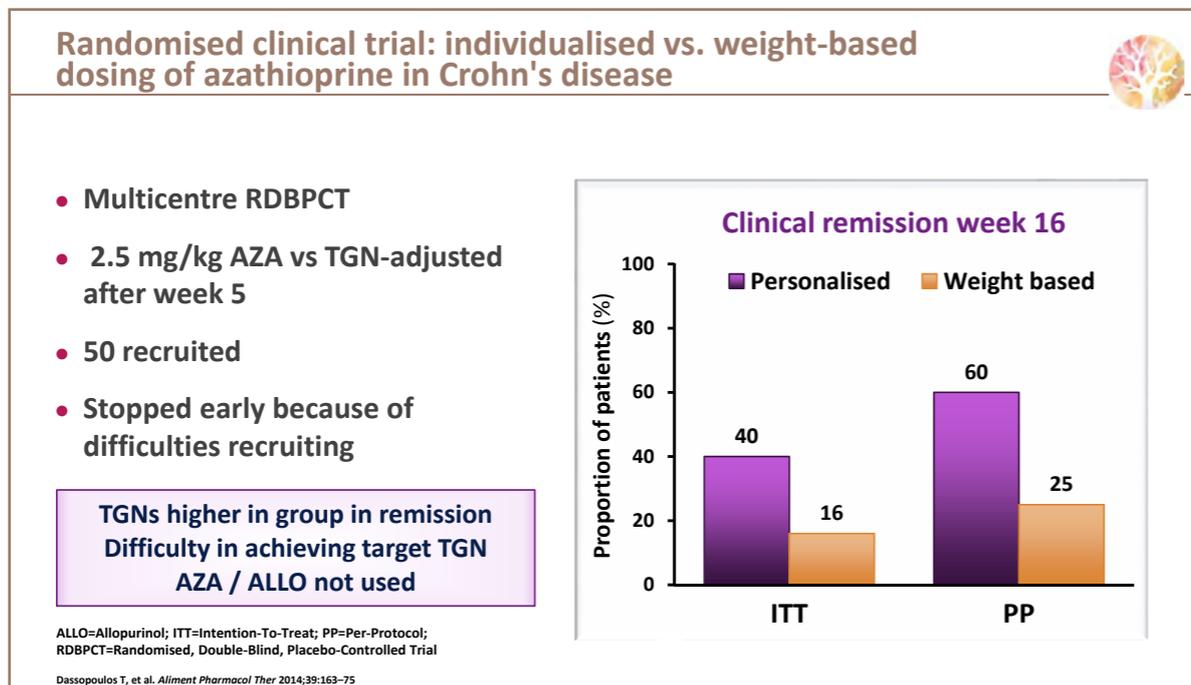
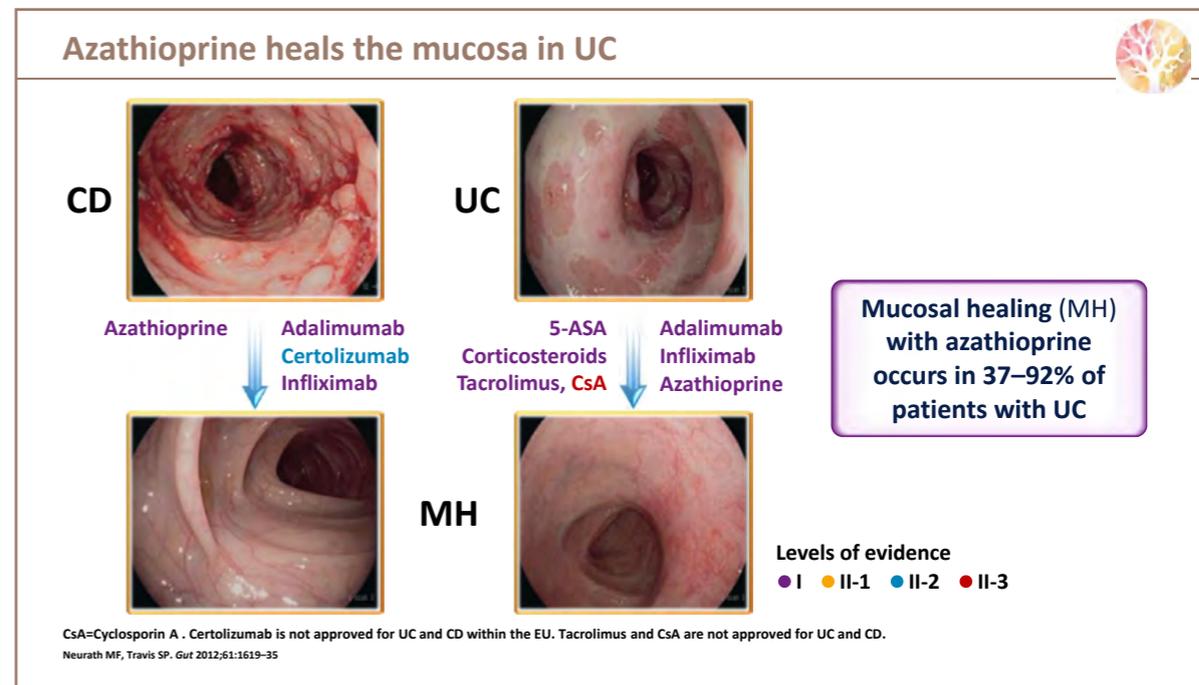


Figura 2



**Figura 3**

Sembra che anche un aumento del volume corpuscolare medio (MCV), un marker surrogato dei livelli di 6-TGN, sia associato a remissione di malattia. Il dato emerge da un'analisi post-hoc (7) dello studio randomizzato e controllato SONIC, in cui si è confrontata AZA con infliximab in 508 pazienti con malattia di Crohn (CD). In quest'analisi, gli autori hanno scelto come cutoff per la presenza di livelli di 6-TGN terapeutici un aumento del MCV ( $\Delta$ MCV) di almeno 7 fl e analizzato la percentuale di remissione libera da steroidi a 26 settimane nel braccio trattato con la sola AZA e in quello trattato con AZA in combinazione con infliximab. La percentuale di remissione è risultata maggiore tra coloro che avevano un  $\Delta$ MCV  $>$  7 fl rispetto a coloro che avevano un  $\Delta$ MCV più basso sia con AZA in monoterapia (63,6% contro 33,3%) sia con la combinazione AZA più anti-TNF (78% contro 64,4%) (**figura 4**). Inoltre, nel braccio in terapia combinata, un  $\Delta$ MCV  $>$  7 fl è risultato associato anche a un maggior tasso di remissione mucosale (75% contro 47,1%) e a una maggiore probabilità di avere livelli di valle di infliximab  $>$  3 mcg/ml a 30 settimane (68,4% contro 38,8%).



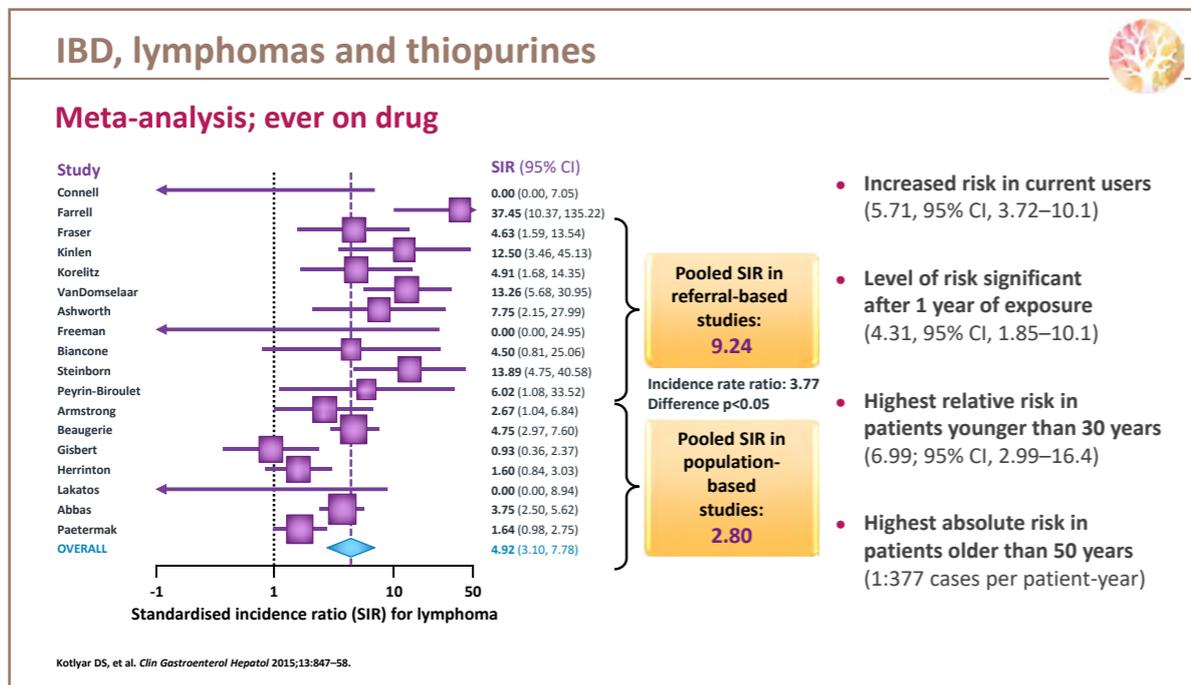
**Figura 4**

## Importanza della guarigione mucosale

Oggi la guarigione mucosale documentata dall'endoscopia è un parametro prognostico chiave nella gestione delle IBD ed è chiaro il suo ruolo come obiettivo chiave del trattamento, in grado di predire una remissione clinica a lungo termine e la sopravvivenza senza resezione (8). In una review nella quale sono stati analizzati tutti gli studi sulla guarigione mucosale in cui sono stati valutati gli effetti di farmaci diversi (5-ASA, corticosteroidi, AZA, ciclosporina, e gli anti-TNF adalimumab e infliximab) si è visto che il tasso di guarigione mucosale nei pazienti con CU trattati con AZA andava dal 37 al 92% (**figura 4**).

## Complicanze delle tiopurine

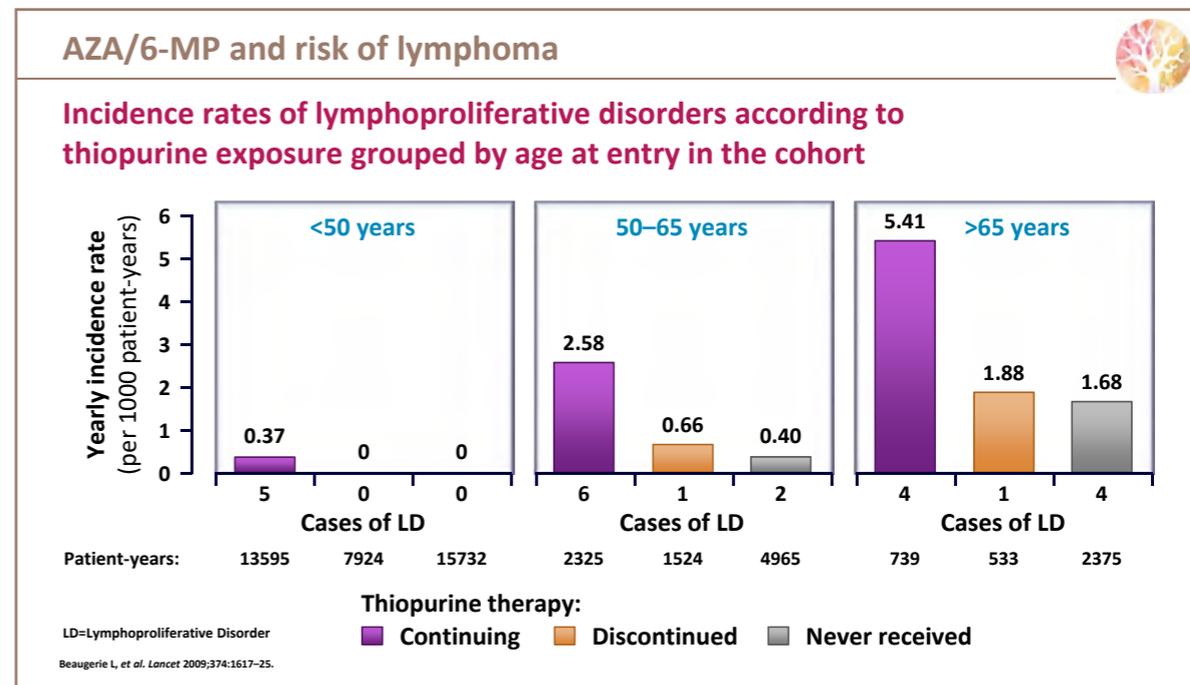
Il trattamento con AZA non è scevro da una percentuale elevata di complicanze, a cui va incontro fino a un terzo dei pazienti trattati col farmaco (9) e che rappresentano un ostacolo significativo alla fattibilità della terapia con immunomodulatori nei pazienti con CU. Le più frequenti sono le pancreatiti, l'infiammazione epatica, i disordini ematologici come la leucopenia e la piastrinopenia, artralgia, nausea, vomito, parestesie; complicanze a lungo termine sono poi le patologie linfoproliferative.



**Figura 5**

Sembra, infatti, esserci una forte associazione tra tiopurine e patologie linfoproliferative, soprattutto linfomi non Hodgkin. In una recente metanalisi (10) di 18 studi è stato calcolato che il rapporto di incidenza standardizzato (SIR) è quasi quintuplicato nei pazienti con IBD in trattamento con tiopurine (SIR 4,92; IC al 95% 3,10-7,78) (**figura 5**). Il lavoro mostra, inoltre, che il livello di rischio diventa significativo dopo un anno di esposizione alla tiopurina (SIR 4,31; IC al 95% 1,85-10,1), che i pazienti con il rischio relativo più alto (SIR 6,99; IC al 95% 2,99-16,4) sono quelli al di sotto dei 30 anni, ancor più se di sesso maschile, e che il rischio assoluto più alto, invece, si ha nei pazienti al di sopra dei 50 anni (1:354 casi per anni paziente, con un rischio relativo pari a 4,78).

Inoltre, in uno degli studi inclusi in questa metanalisi, lo studio CESAME (11), il tasso annuale di incidenza di linfoma è risultato più alto in coloro che facevano una terapia continuativa con tiopurine rispetto a chi l'aveva interrotta e a chi non l'aveva mai fatta, specie nei pazienti al di sopra 65 anni (**figura 6**).



**Figura 6**

Un'altra complicanza a lungo termine significativa delle tiopurine è la loro associazione con un aumento del rischio di tumori cutanei diversi dal melanoma (NMSC). Un'analisi dello studio CESAME (12) mostra che i soggetti a maggior rischio di sviluppare questi tumori sono quelli con un'età superiore ai 65 anni e, in questo sottogruppo, l'aumento del rischio riguarda anche, e in misura ancora maggiore, coloro che hanno fatto in passato un trattamento con tiopurine ma poi lo hanno interrotto, oltre ai pazienti in terapia continuativa con questi farmaci.

Il rischio complessivo di tumori associato all'impiego delle tiopurine nei pazienti con IBD è stato valutato in un ampio studio di popolazione danese (13) su quasi 46.000 pazienti, nel quale un trattamento in corso con AZA è risultato associato a un aumento di tale rischio (rate ratio, RR; aggiustato in base all'età 1,43; IC al 95% 1,17-1,74), mentre un trattamento con AZA fatto in precedenza no, rispetto al non trattamento (RR aggiustato 0,98; IC al 0,81-1,19); inoltre, le analisi sui sottogruppi hanno evidenziato nei pazienti in trattamento con AZA un aumento del rischio di patologie linfoproliferative (RR 2,4; IC al 95% 1,13-5,11) e di tumori delle vie urinarie (RR 2,84; IC al 95% 1,24-6,51).

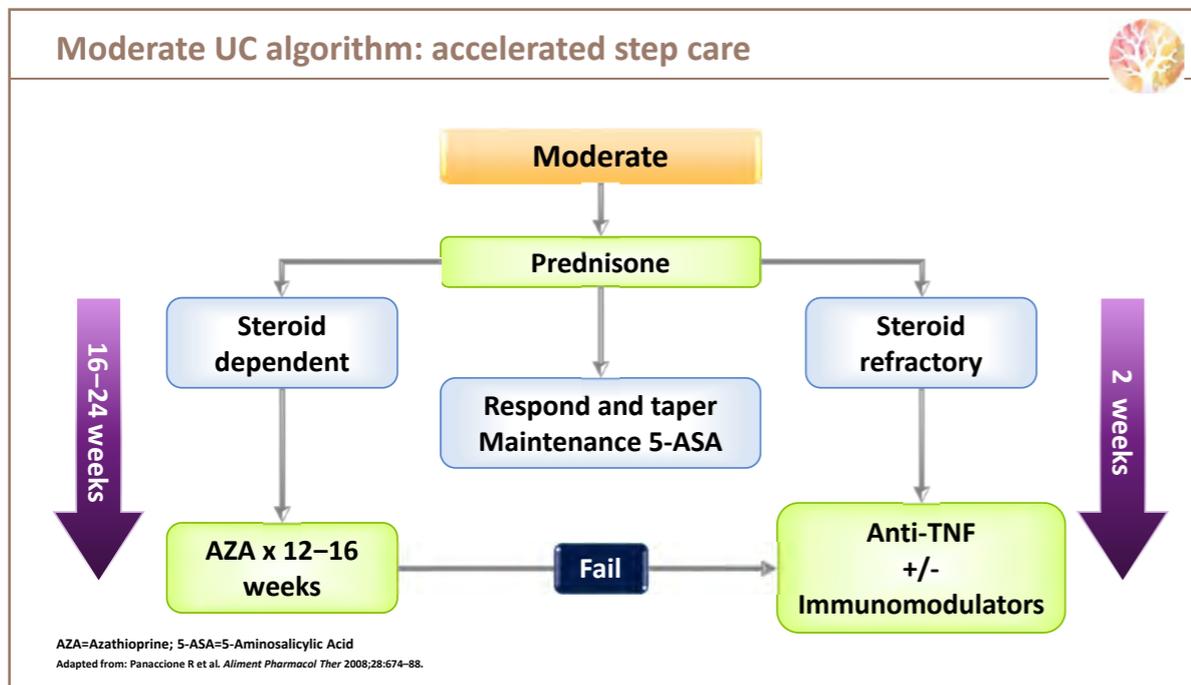


Figura 7

## Quando usare le tiopurine nei pazienti con CU?

Dunque, quando utilizzare le tiopurine nei pazienti con CU? Nei pazienti con CU moderata che iniziano un trattamento con corticosteroidi è stato proposto il seguente algoritmo terapeutico (figura 7) (14): nei soggetti che rispondono alla terapia iniziale (in genere nel giro di 1-4 settimane) si effettua prima un tapering dello steroide e si passa poi a un mantenimento con 5-ASA; in quelli steroido-refrattari, che andrebbero identificati nel giro di 2-4 settimane, si può iniziare direttamente il trattamento con anti TNF-alfa, in monoterapia o in combinazione con immunomodulatori; in quelli steroido-dipendenti, trattati con il cortisone per 16-24 settimane, si può iniziare trattamento con AZA per 12-16 settimane e, in caso di mancata induzione della remissione e quindi fallimento di questa terapia, si può passare al trattamento con anti-TNF-alfa più o meno immunomodulatori.



**GUARDA IL VIDEO**

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Gisbert JP, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126-37.
- (2) Sood R, et al. *J Crohns Colitis* 2015;9:191-7.
- (3) Panaccione R, et al. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.
- (4) Prefontaine E, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000545.
- (5) Moreau AC, et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:464-71.
- (6) Dassopoulos T, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:163-75.
- (7) Bouguen G, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:606-14.
- (8) Neurath MF, Travis SP. *Gut* 2012;61:1619-35.
- (9) Loftus EV, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1361-7.
- (10) Kotlyar DS, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847-58.
- (11) Beaugerie L, et al. *Lancet* 2009;374:1617-25.
- (12) Peyrin-Biroulet L, et al. *Gastroenterology* 2011;141:1621-8.
- (13) Pasternak B, et al. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296-305.
- (14) Panaccione R, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:674-88.



- Le tiopurine sono farmaci efficaci per il trattamento della CU.
- L'efficacia nell'indurre la remissione aumenta in combinazione con un anti-TNF alfa e se la dose è ottimizzata.
- La percentuale di remissione sembra essere correlata ai livelli di 6-TGN:
- Il trattamento con tiopurine si associa a una percentuale di guarigione mucosale variabile da 37 al 92%.
- Le tiopurine non sono esenti da complicanze ed effetti collaterali significative, sia a breve termine sia a lungo termine.
- Le complicanze a lungo termine più significative sono rappresentate dall'aumento del rischio di linfomi e di tumori cutanei diversi dal melanoma.

# Monitoraggio della terapia biologica e appropriatezza della pratica corrente

Tratto dalla relazione della dr.ssa **Giorgia Bodini**

*Clinica Gastroenterologica IRCCS S. Martino*

*Università degli Studi di Genova*

Gli anticorpi monoclonali anti-TNF alfa infliximab e adalimumab sono farmaci biologici efficaci per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD). Tuttavia, una quota non irrilevante di pazienti non risponde alla terapia e la perdita di risposta è del 40% all'anno. Inoltre, questi agenti possono avere effetti collaterali significativi. In tale ottica, il monitoraggio terapeutico dei farmaci (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM), cioè la determinazione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e l'eventuale variazione posologica sulla base di tali risultanze, può consentire di migliorare il trattamento del paziente aggiustando in modo personalizzato il dosaggio di un agente per il quale i trial clinici o la pratica quotidiana hanno dimostrato che ciò migliora gli outcome.

## Correlazione fra livelli di valle del farmaco e outcome della malattia e guarigione mucosale

È stato dimostrato che sia per adalimumab sia per infliximab esiste una correlazione tra livelli di valle (*through levels*, TL) del farmaco e outcome di malattia e guarigione della mucosa. Un'analisi post-hoc dello studio ULTRA 2 (1) mostra che concentrazioni più alte di adalimumab erano associate a percentuali più alte di pazienti in remissione e che la probabilità di remissione aumentava all'aumentare della concentrazione del biologico.

Lo stesso vale per infliximab. Un'analisi post-hoc degli studi ACT (2) ha evidenziato che i TL del biologico erano associati agli outcome a lungo termine in termini di risposta clinica, guarigione della mucosa e remissione clinica, sia dopo 8 settimane di induzione sia dopo un anno di trattamento (**figura 1**).

Tuttavia, bisogna anche tenere presente che un'analisi dello studio ULTRA 2 (3) ha mostrato come, sebbene i TL mediani di adalimumab fossero significativamente più alti nei pazienti in remissione rispetto a quelli non in remissione (sia alla settimana 8 sia alla 32 sia alla 52), i range di variabilità fossero molto ampi e presentassero ampie sovrapposizioni tra i due gruppi. Analogamente, l'analisi sopra citata degli studi ACT (2) ha mostrato che i livelli di infliximab erano predittivi della guarigione

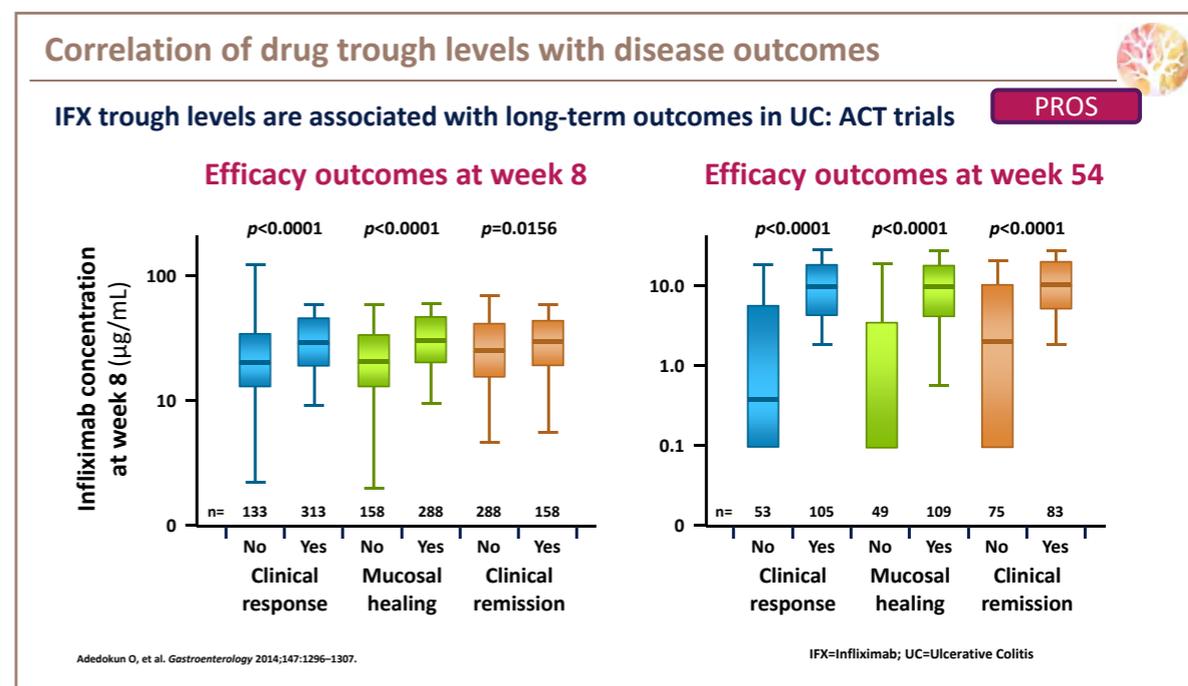


Figura 1

## Correlation of drug trough levels and Mucosal Healing

IFX levels predict mucosal healing at induction and maintenance, but with a wide range

CONS

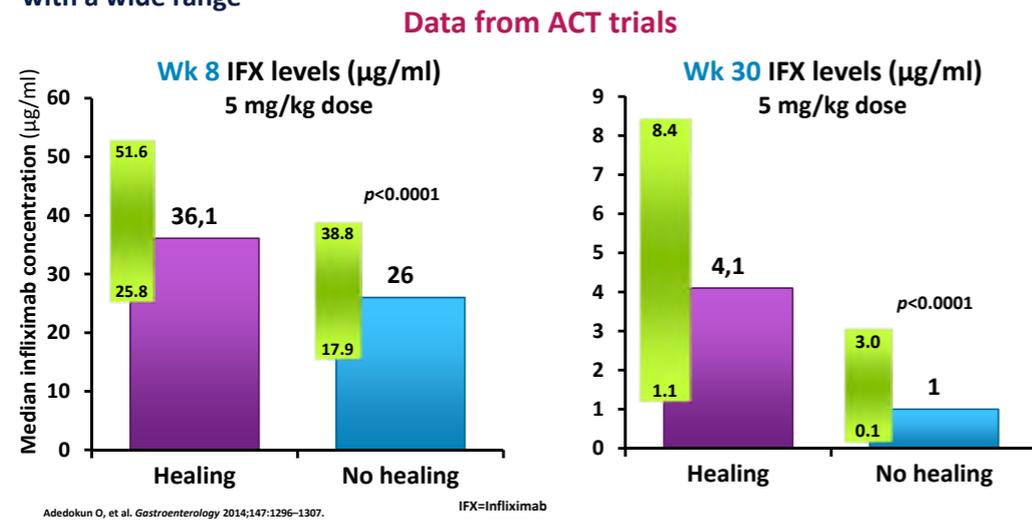


Figura 2

della mucosa, ma, anche in questo caso, con range molto ampi di concentrazione e una sovrapposizione notevole fra pazienti con mucosa guarita e pazienti che non mostravano guarigione della mucosa, nonostante la differenza statisticamente significativa fra i due gruppi (**figura 2**).

Inoltre, alcuni studi prospettici su quest'argomento mostrano come l'outcome non cambi a seconda che si decida quale dosaggio utilizzare valutando di volta in volta i TL e aggiustandolo di conseguenza oppure basandosi sulla clinica, ovvero sulla ricomparsa o meno di sintomi.

Per esempio, nello studio randomizzato TAXIT (4), pazienti in terapia stabile con infliximab inizialmente seguivano una fase di ottimizzazione (aumento o riduzione) della dose in modo da raggiungere un target di TL compreso fra i 3 e i 7 mcg/ml e quindi venivano assegnati casualmente a due bracci diversi, uno in cui il dosaggio dell'anti-TNF veniva deciso sulla base dell'andamento clinico e uno trattato con un dosaggio tale da mantenere il TL entro i valori target. L'outcome primario era la remissione clinica in termini di Harvey-Bradshaw Index (HBI)/Mayo Score

## Correlation of drug trough levels with disease outcomes

Drug-Concentration Versus Symptom-Driven Dose Adaptation of Infliximab in Patients with Active CD: a Prospective, Randomized, Multicenter Trial

CONS



A prospective randomized, double-blinded, multicenter controlled trial in 122 biologic naïve adult patients with active CD. At Week 14, after induction with 3 infusions of IFX 5 mg/kg + AZA, patients were randomized to 1 of 3 different maintenance strategies:

- dose intensification of IFX in (maximally 2) steps of 2,5 mg/kg based on clinical symptoms, biomarker analysis and serum IFX concentrations drawn before the previous infusion (Group 1)
- dose intensification of IFX from 5 to 10 mg/kg based on the same criteria (Group 2)
- IFX dose increase to 10 mg/kg based on clinical symptoms alone (Group 3)

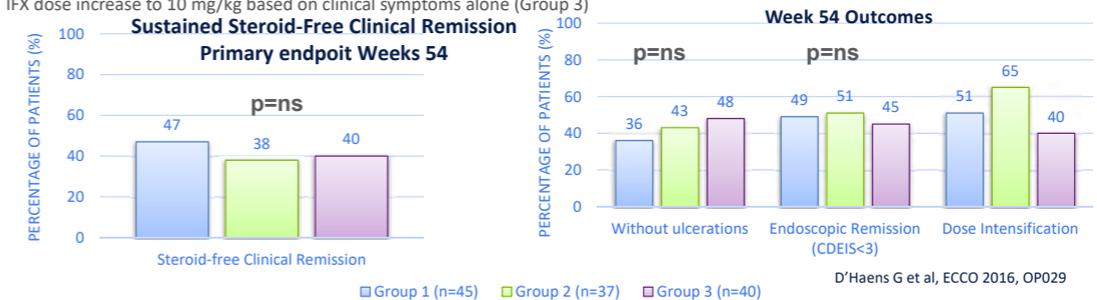


Figura 3

parziale a un anno dall'ottimizzazione e i risultati non hanno mostrato alcuna differenza significativa fra i due gruppi, con una percentuale di remissione del 69% in caso di dosaggio deciso sulla base della clinica e 72% in caso di dosaggio deciso sulla base dei TL (P = 0,7).

Un risultato simile si è ottenuto in uno studio randomizzato (5) presentato al congresso ECCO del 2016, nel quale pazienti con malattia di Crohn (CD) attiva venivano sottoposti a un'induzione di 14 settimane con infliximab più azatioprina e poi gestiti con tre diverse modalità di mantenimento: una in cui si incrementava la dose a 10 mg/kg alla perdita di risposta sulla base della clinica, una in cui si incrementava la dose in uno step unico, da 5 a 10 mg/kg, alla perdita di risposta sulla base dei livelli di valle e una in cui si faceva la stessa cosa del gruppo precedente, ma aumentando il dosaggio al massimo in due step da 2,5 mg/kg ciascuno. Non si sono osservate differenze statisticamente significative fra i tre gruppi né in termini di outcome primario, la remissione clinica libera da steroidi a 57 settimane, né in termini di outcome secondari, quali assenza di ulcerazioni, remissione endoscopica e necessità di intensificazione del dosaggio (**figura 3**).

## Monitoraggio dei TL per gestire la perdita secondaria della risposta

Monitorare i TL potrebbe essere utile in diverse situazioni cliniche, una delle quali è la gestione della perdita secondaria di risposta all'anti-TNF alfa. Per esempio, uno studio del 2010 (6), in cui si è valutata l'utilità clinica di misurare i livelli di infliximab e degli anticorpi anti-chimerici in pazienti con IBD, ha dimostrato che in presenza anticorpi anti-chimerici rilevabili è più probabile ottenere una risposta se si cambia anti-TNF, anziché incrementando la dose di infliximab e, viceversa, in presenza di concentrazioni subterapeutiche di farmaco in circolo è più probabile che il paziente risponda se si aumenta la dose, invece che cambiando il farmaco (figura 4).

Uno studio più recente (7) suggerisce che in presenza di una bassa concentrazione di farmaco in circolo e un alto titolo anticorpale è più probabile che il paziente mantenga nel lungo termine la risposta riottenuta se si cambia l'TNF anziché aumentare la dose di infliximab, mentre in presenza sia di una bassa concentrazione di farmaco sia di un basso titolo anticorpale probabilmente la strategia più utile da adottare è aumentare la dose del biologico.

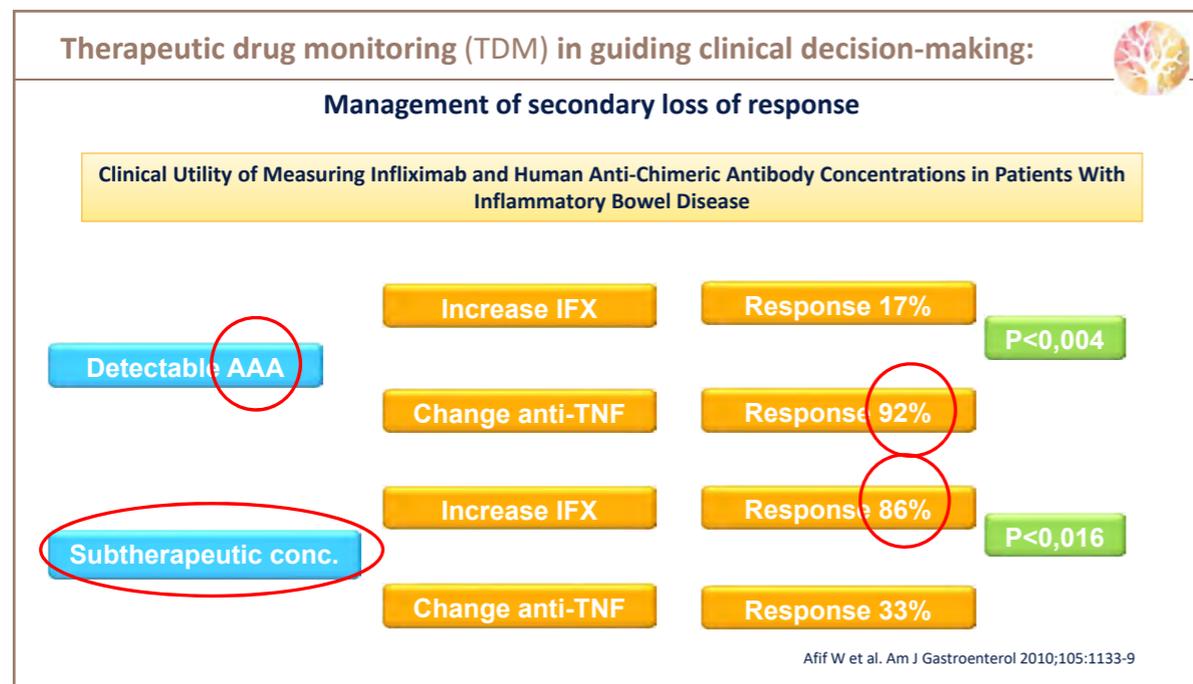


Figura 4

## Outcome migliori ottimizzando precocemente l'anti-TNF

Ottimizzare precocemente l'anti-TNF può essere utile anche per ottenere outcome migliori a lungo termine. Obiettivo della terapia, infatti, è non solo che il paziente ottenga la remissione, ma anche che la mantenga nel tempo. Nello studio TAXIT (4), per esempio, i pazienti con CD che nella fase di ottimizzazione del dosaggio avevano livelli subterapeutici di anti-TNF e hanno quindi richiesto un aumento della dose, dopo l'ottimizzazione hanno mostrato un miglioramento significativo dei parametri clinici (aumento della percentuale di pazienti con HBI  $\leq 4$  dal 65% all'88%) e degli indici di flogosi (con una riduzione dei livelli di PCR) (figura 5).

E ancora, in uno studio monocentrico olandese (8) su 73 pazienti con CU già trattati con infliximab, TL di adalimumab  $\geq 7$  mcg/ml alla settimana 4 sono risultati un fattore predittivo indipendente di risposta al farmaco a 12 settimane, ma anche a 52 settimane, in aggiunta alla precedente risposta a infliximab.

D'altro canto, una riduzione del dosaggio potrebbe massimizzare sia la sicurezza sia la cost-effectiveness della terapia. A sug-

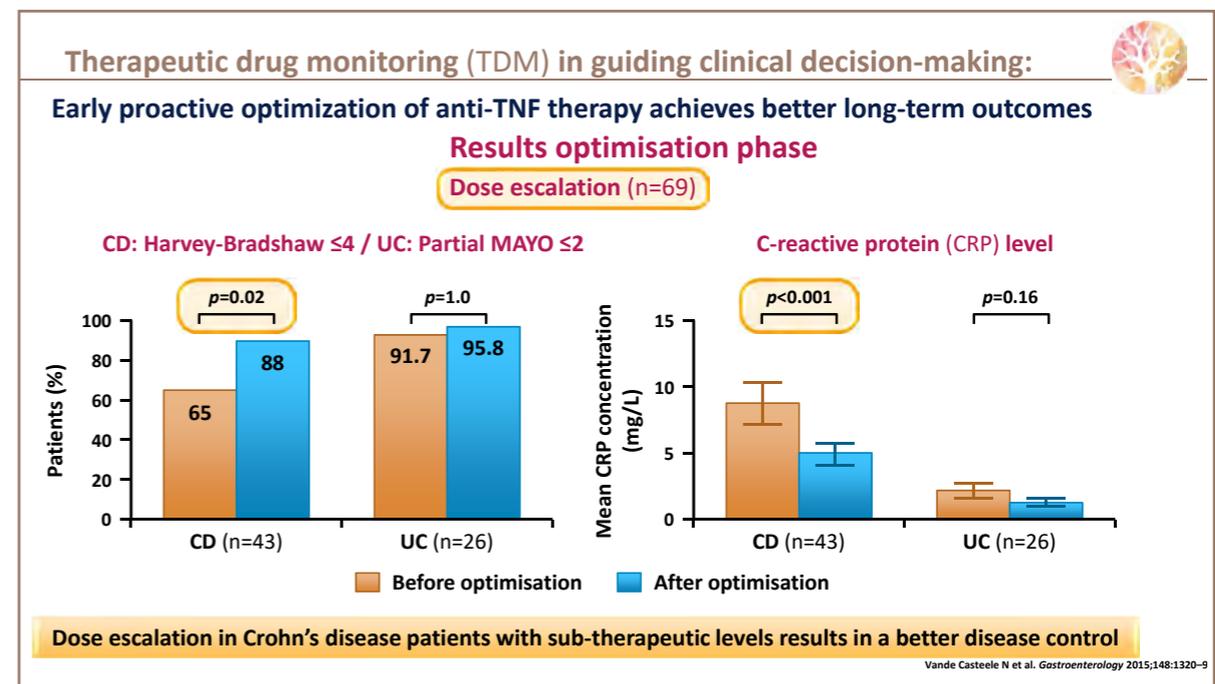


Figura 5

gerirlo, per esempio, sono ancora una volta i risultati dello studio TAXIT (4): infatti, nei pazienti che avevano TL elevati e sono stati sottoposti perciò a una riduzione della dose dell'anti-TNF le percentuali di risposta non sono risultate significativamente diverse prima e dopo l'ottimizzazione, e quindi non si è perso nulla in termini di risposta, ma in compenso si sono ridotti gli effetti collaterali e i costi, migliorando così la *cost-effectiveness*.

Un'ulteriore conferma arriva da uno studio randomizzato multicentrico (9) nel quale 69 pazienti con CD che avevano perso la risposta a infliximab sono stati assegnati a due bracci: uno sottoposto a un'intensificazione standard del dosaggio del biologico (5 mg/kg ogni 4 settimane) e l'altro un'ottimizzazione basata su un algoritmo che teneva conto dei TL e dei livelli anticorpali anti-infliximab. Dopo 14 settimane, le percentuali di risposta sono risultate simili e non significativamente diverse (58% contro 53%), ma il costo/paziente della terapia è risultato significativamente inferiore nel braccio trattato con l'algoritmo basato sui TL (**figura 6**).

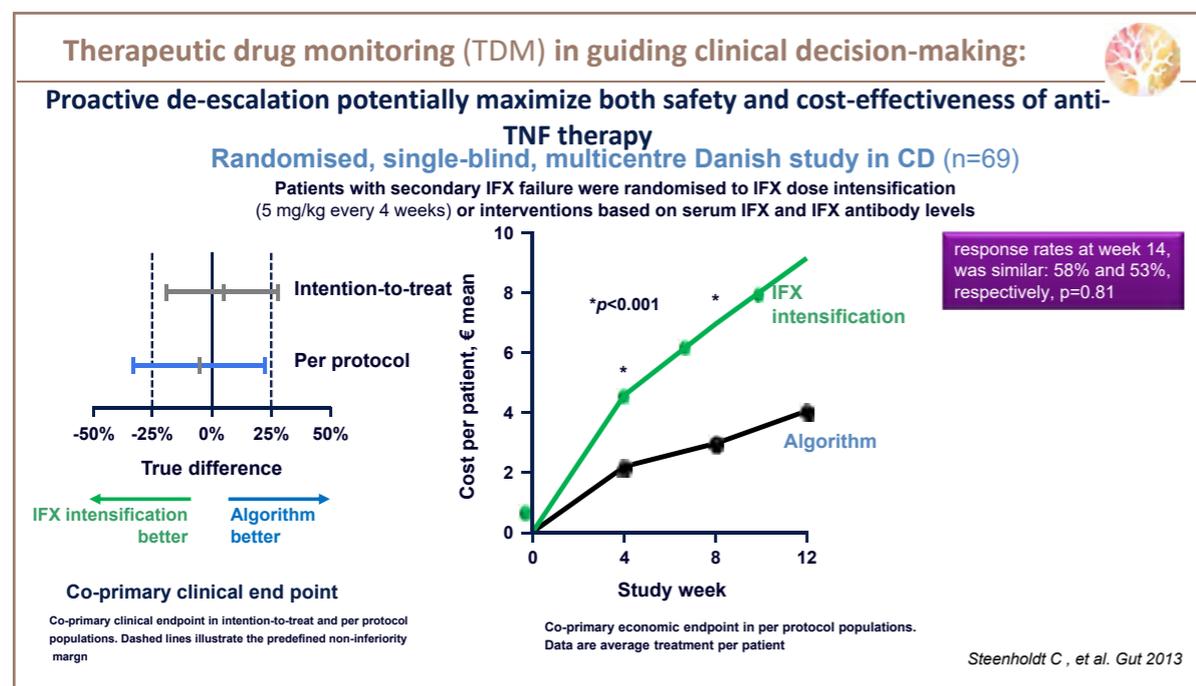


Figura 6

## Utilità del TDM per decidere quando sospendere o reintrodurre l'anti-TNF

Uno dei quesiti clinici più importanti nella gestione di un paziente con IBD in terapia con anti-TNF alfa riguarda il quando sospendere il farmaco e in quali soggetti. Una risposta a tale quesito può arrivare dal TDM. Infatti, i TL del biologico possono essere anche utili a predire come andrà il paziente quando si sospende il trattamento. In uno studio retrospettivo (10) su 48 pazienti con IBD in remissione e perciò portati alla sospensione del biologico, e di cui erano disponibili i TL al momento della sospensione, si è visto che il gruppo con TL non rilevabili manteneva maggiormente la risposta a lungo termine senza farmaco rispetto al gruppo con TL rilevabili. Infatti, i pazienti ricaduti dopo 12 mesi sono stati il 32% nel primo caso contro l'83% nel secondo (OR 30; IC al 95% 5,8-153;  $P < 0.001$ ).

Un altro studio (11) pubblicato nello stesso anno, in cui si sono valutati gli outcome a lungo termine di pazienti con CD in cui si era interrotto l'anti-TNF alfa dopo il raggiungimento della remissione, ha identificato tra i fattori predittivi indipendenti di remissione clinica duratura anche TL di infliximab  $< 6$  mcg/ml al momento della sospensione del farmaco (**figura 7**).

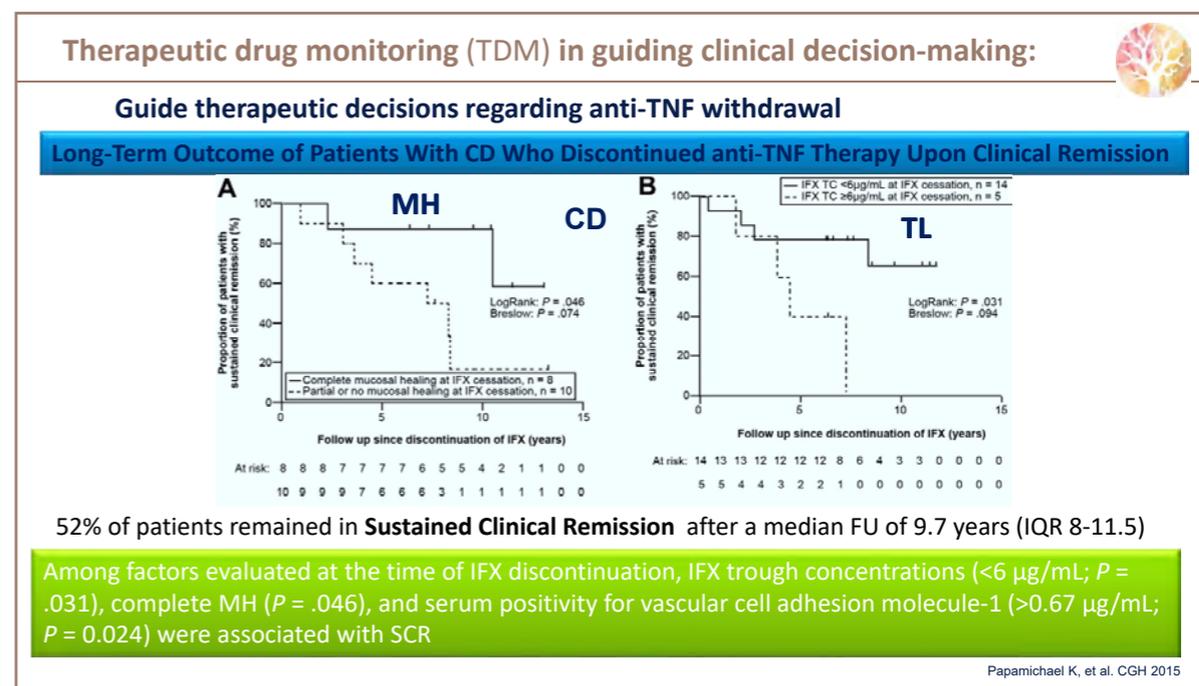
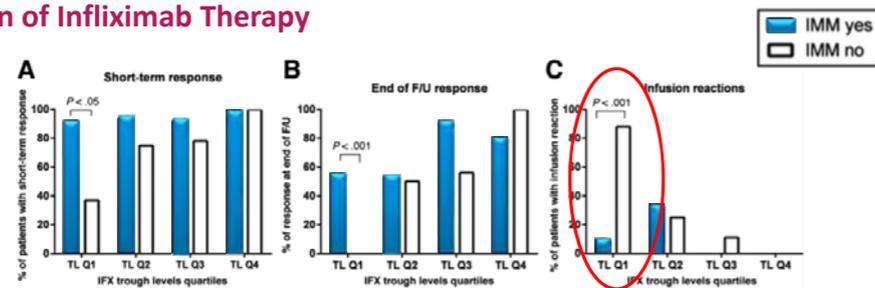


Figura 7



Guide therapeutic decisions in re-introduction of anti-TNF therapy after a long drug holiday  
**Early Trough Levels and Antibodies to Infliximab Predict Safety and Success of Reinitiation of Infliximab Therapy**



- Reinitiation of infliximab therapy produced a response in 84.5% of patients at week 14
- The absence of antibodies to infliximab at T1 and reinitiation with concomitant immunomodulator therapy were associated with short-term responses

Baert et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:1474–1481

**Figura 8**

Infine, la valutazione dei TL, unitamente a quella degli anticorpi anti-farmaco può essere utile per prevedere la sicurezza e l'efficacia della reintroduzione dell'anti-TNF alfa. Uno studio retrospettivo (12) su pazienti con IBD che avevano sospeso infliximab e dopo una mediana di 15 mesi avevano ricominciato ad assumerlo mostra che la reintroduzione è stata sicura ed efficace (la percentuale di risposta a 14 settimane è risultata dell'84,5%), ma anche che TL più alti poco dopo la reintroduzione del farmaco (T1) erano associati a una risposta a lungo termine e che l'assenza di anticorpi contro infliximab at T1 e il riavvio del biologico non in monoterapia, ma in combinazione con un immunomodulatore, erano associati a una risposta a breve termine; la combinazione con l'immunomodulatore, inoltre, abbassava nettamente la probabilità di reazioni infusionali (**figura 8**).

## Il problema degli anticorpi anti-farmaco

L'immunogenicità rappresenta il fattore più importante e convalidato che influenza la clearance e l'efficacia dei biologici anti-TNF. Ogni farmaco biologico può indurre la produzione di anticorpi anti-farmaco, anche se questo riguarda soprattutto quelli chimerici. Nel caso di infliximab e adalimumab, la produzione di tali anticorpi si è dimostrata maggiore in caso di trattamento episodico rispetto a un trattamento schedato, con tassi anticorpali variabili dal 14,6 al 23%.

Tali anticorpi non sono tutti uguali e possono essere di isotipi diversi (per es, IgG, IgE o IgM) e diretti contro epitopi diversi dell'anti-TNF: alcuni si legano al frammento Fab, cioè la regione attraverso cui il biologico svolge la sua azione, e sono quindi anticorpi che neutralizzano l'efficacia del farmaco; altri, invece, definiti anti-allotipo, sono poco significativi, perché si legano agli epitopi sul dominio FC e con maggiori probabilità permettono al farmaco di svolgere comunque la sua azione. Inoltre, si possono dividere in transitori, cioè che compaiono e scompaiono, e probabilmente non vanno a incidere sulle concentrazioni di farmaco e sulla sua efficacia, e persistenti, cioè anticorpi che vengono rilevati ad ogni valutazione e di cui bisogna tenere conto quando si voglia usare il TDM nella pratica clinica.

Si deve tenere sempre conto che l'anticorpo tende a svilupparsi prevalentemente nei primi 12 mesi di terapia e che l'incidenza della formazione di anticorpi anti-farmaco si riduce se al biologico si associa un immunomodulatore (13). Quest'ultimo effetto è evidenziato anche da uno studio retrospettivo (14) su cinque pazienti con IBD che avevano perso la risposta a infliximab perché avevano sviluppato anticorpi contro il farmaco; a tre di essi si è aggiunta azatioprina o 6 mercaptopurina e a due metotrexate (MTX). In tutti i pazienti, l'aggiunta dell'immunomodulatore ha portato alla graduale riduzione degli anticorpi anti-farmaco e dei livelli circolanti di TNF alfa, a un aumento dei TL di infliximab e al ripristino della risposta clinica (**figura 9**).

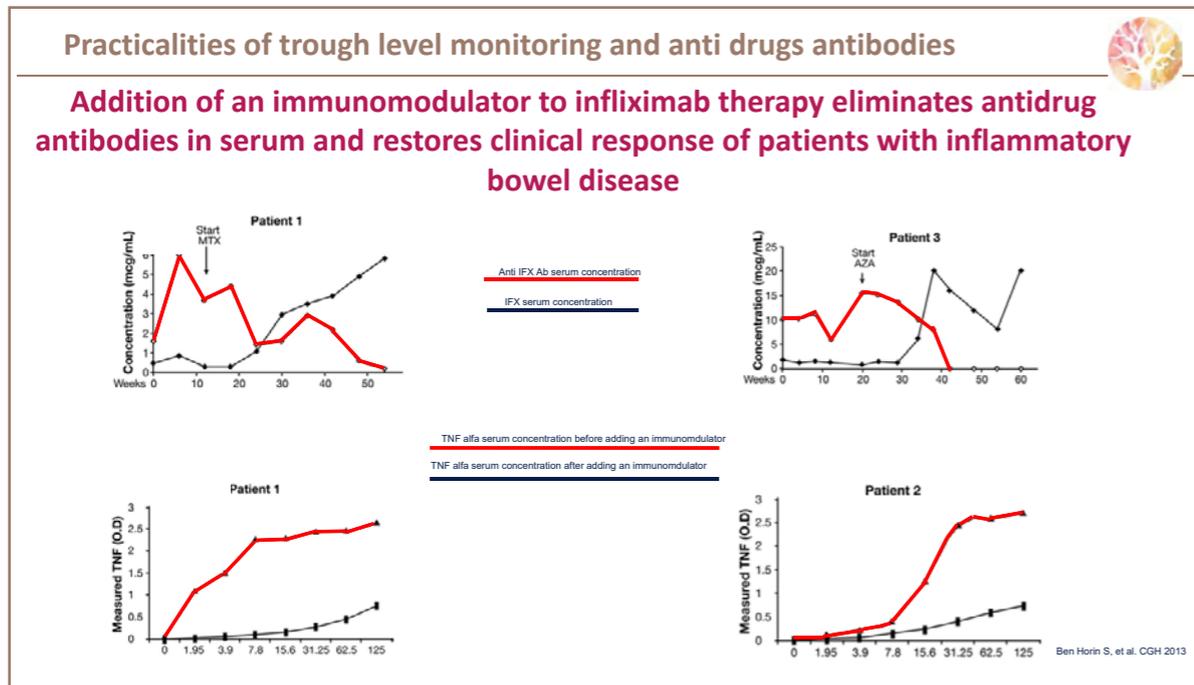


Figura 9

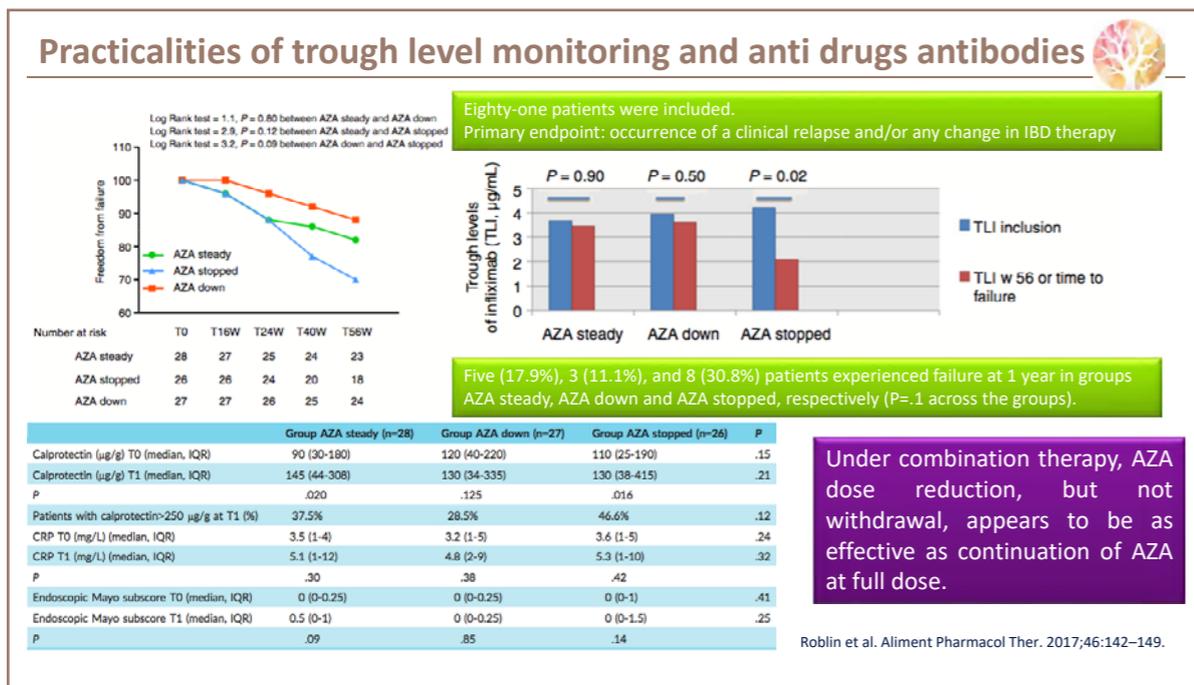


Figura 10

Un recentissimo studio prospettico randomizzato (15) su 81 pazienti con IBD che avevano raggiunto la remissione con una terapia combinata con infliximab più azatioprina mostra, peraltro, che in questi pazienti dimezzare la dose dell'immunomodula-

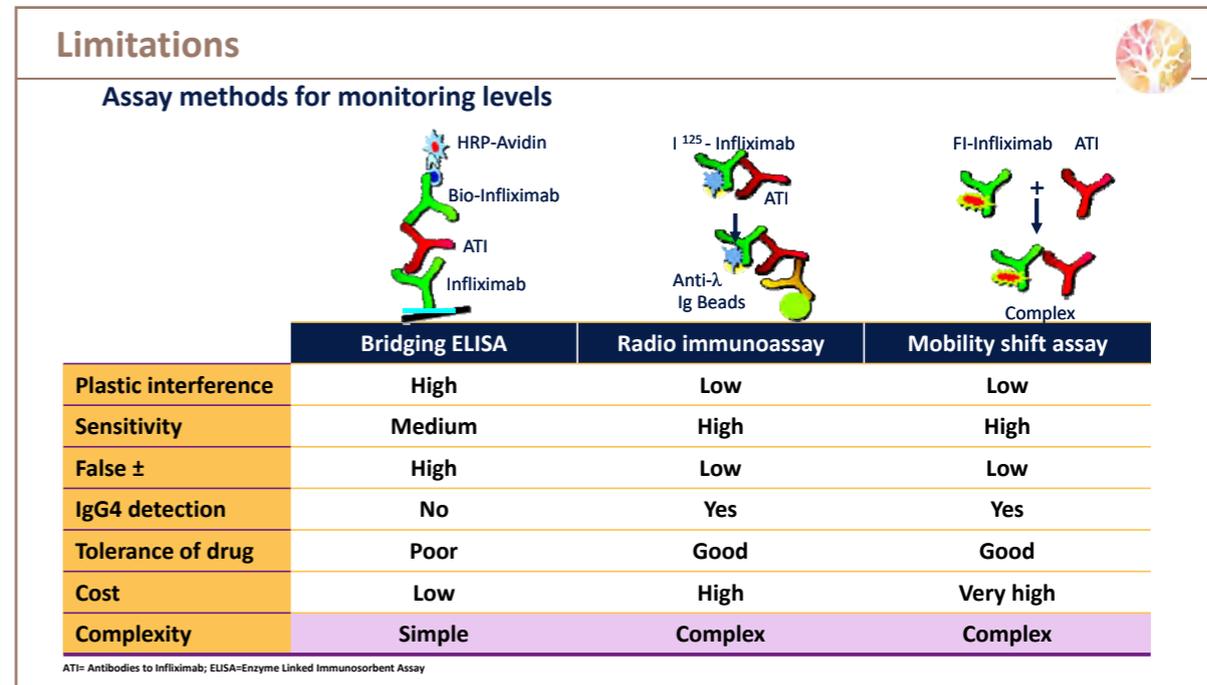


Figura 11

tore, arrivando a 1,25 mg/kg, ma non sospenderlo, è efficace quanto continuare ad assumerlo a dosaggio pieno (2-2,5 mg/kg) (figura 10). Infatti, dopo un anno, i TL di infliximab sono risultati simili a quelli misurati al momento dell'inclusione e simili tra loro nel gruppo trattato con metà dose di azatioprina e in quello trattato con dose piena, mentre si sono pressoché dimezzati nel gruppo che l'aveva interrotta. Anche le percentuali di ricaduta a un anno sono risultate simili nei primi due gruppi e all'incirca raddoppiate nel terzo (rispettivamente 11,1% e 17,9% contro 30.8%). Il lavoro, seppur con il limite del follow-up un po' breve, suggerisce, quindi, che in un paziente in terapia combinata in remissione da qualche tempo, ci sono buone chance di poter dimezzare il dosaggio di azatioprina senza portare a un peggioramento dal punto di vista clinico e dei TL di infliximab.

## Limiti del TDM

I limiti dell'applicabilità del TDM nella pratica clinica sono ancora parecchi. Uno dei più importanti riguarda la metodica utilizzabile per misurare le concentrazioni sieriche dell'anti-TNF (figura 11).

In Italia si tende a utilizzare l'ELISA, che è di facile utilizzo e poco costosa, ma ha diversi limiti, tra cui l'alta percentuale di falsi positivi e negativi. Metodiche sicuramente più sensibili, ma più complesse, sono il radioimmunoassay (RIA) o il mobility shift assay, quest'ultima una tecnica molto costosa, usata prevalentemente negli USA. In ogni caso, qualora si voglia dosare i TL di un paziente nel tempo, è importante utilizzare la stessa metodica per tutte le misurazioni.

Un altro limite è insito nella definizione di quale sia la migliore concentrazione target per i TL del farmaco. L'analisi post-hoc dello studio ACT (2) sopra menzionata ha evidenziato per i pazienti con CU trattati con infliximab una soglia di 3,7 mcg/ml a 30 settimane per il mantenimento della risposta clinica (PPV dell'82% e NPV del 51%) ed è emerso che i pazienti con concentrazioni di farmaco superiori a questa soglia allo steady state avevano una probabilità più che doppia di risposta clinica durante il mantenimento. In pazienti con CD trattati con infliximab, un TL  $\geq 3$  mcg/ml all'inizio del mantenimento è risultato predittivo di una risposta prolungata al farmaco (16).

Tuttavia, il cutoff può variare a seconda di ciò che si vuole ottenere. I valori sopra indicati si riferiscono a un endpoint clinico. Se si sceglie come endpoint la guarigione mucosale, i cutoff potrebbero essere più alti. In uno studio retrospettivo del 2016, per esempio, gli autori concludono che sono necessari TL pari a 6-10 mcg/ml per infliximab e 8-12 mcg/ml per adalimumab per ottenere la guarigione mucosale nell'80%-90% dei pazienti con IBD e questi valori potrebbero essere considerati una "finestra terapeutica" (figura 12).

## Conclusioni

In conclusione, il TDM potrebbe essere utile nell'orientare le decisioni cliniche. Si è scoperto che i TL sono correlati agli outcome di malattia e in caso di perdita della risposta si possono utilizzare come valori soglia quelli indicati da grandi trial o da ampi studi di popolazione. Invece, nei pazienti che non hanno perso la risposta, l'utilizzo routinario del TDM per ora deve essere limitato agli studi clinici e non è applicabile nella pratica quotidiana.

Il TDM dovrà essere personalizzato a seconda della fase del trattamento (induzione o mantenimento), dell'attività della malattia e di fattori legati al paziente. I cutoff dovranno essere sia malattia-specifici sia farmaco-specifici ed è di fondamentale importanza arrivare a una standardizzazione delle metodiche di analisi dei TL.

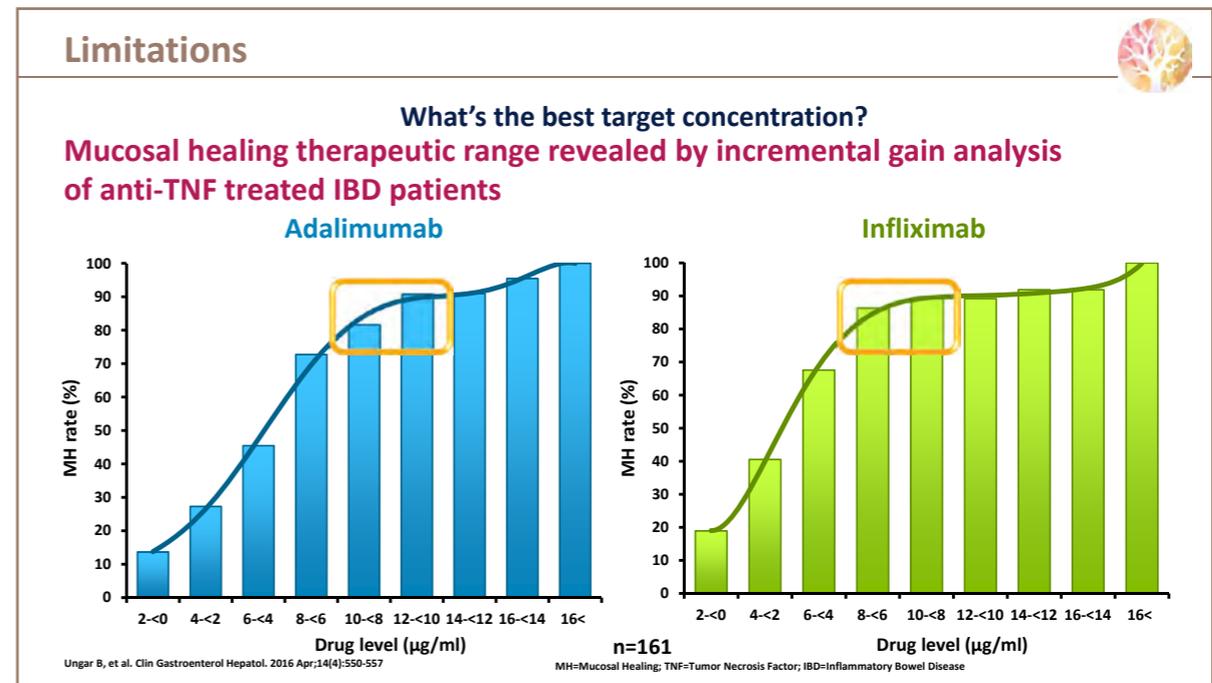
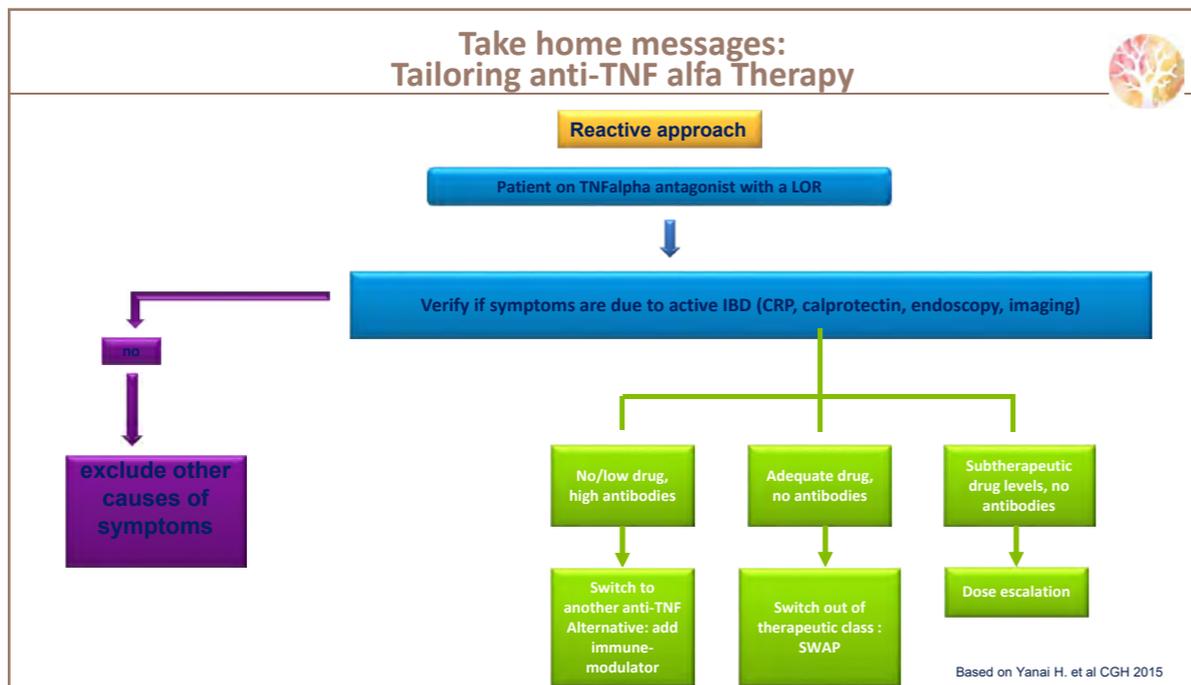


Figura 12



**GUARDA IL VIDEO**

**Figura 13**

Ad oggi, il setting in cui il TDM è applicabile e più utile è quello dei pazienti con una perdita documentata di risposta.

Infine, nella **figura 13** è riportato un possibile algoritmo per l'utilizzo del TDM in questo setting. In un paziente che ha perso la risposta, qualora le analisi rilevino la presenza di livelli adeguati di farmaco e assenza o bassi livelli di anticorpi, probabilmente la malattia non è TNF-mediata e quindi conviene passare a un'altra classe di farmaci (inutile continuare con l'anti-TNF); in presenza di livelli subterapeutici di farmaco e in assenza di anticorpi, invece, la strategia migliore è tentare un aumento del dosaggio; infine, in caso di livelli bassi o nulli di farmaco e alti livelli di anticorpi anti-farmaco, si può scegliere se passare a un altro anti-TNF-alfa o, eventualmente, cercare di abbassare questi anticorpi aggiungendo un immunomodulatore.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Wolf D, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:486-97
- (2) Adedokun O, et al. *Gastroenterology* 2014;147:1296-307.
- (3) Sandborn W, et al. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
- (4) Vande Casteele N, et al *Gastroenterology* 2015;148:1320-9.
- (5) D'Haens G, et al, *ECCO 2016, OP029.*
- (6) Afif W, et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133-9.
- (7) Yanai H, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):522-30.
- (8) Baert F, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1324-32.
- (9) Steenholdt C, et al. *Gut.* 2014 63(6):919-27.
- (10) Ben-Horin, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(3):356-64.
- (11) Papamichael K, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(6):1103-10.
- (12) Baert F, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1474-81.
- (13) Ungar, et al. *Gut* 2014;63(8):1258-64.
- (14) Ben Horin S, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):444-7.
- (15) Roblin X, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:142-149.
- (16) Reinisch W, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):539-47.e2.
- (17) Ungar B, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Apr;14(4):550-557.



- Nei trial clinici, i TL di adalimumab e infliximab hanno dimostrato di essere correlati agli outcome di malattia e alla guarigione della mucosa
- Il TDM può essere utile nell'orientare il processo decisionale clinico.
- Il TDM può essere utile nella gestione della perdita secondaria di risposta.
- Un'ottimizzazione precoce e proattiva dell'anti-TNF porta ad outcome a lungo termine migliori.
- Il TDM può essere utile nell'orientare le decisioni riguardo alla sospensione dell'anti-TNF.
- Il TDM può essere utile nell'orientare le decisioni riguardo alla reintroduzione dell'anti-TNF dopo una lunga sospensione del farmaco.
- Sia infliximab sia adalimumab sono immunogenici e si associano alla produzione di anticorpi anti-farmaco, soprattutto nei primi 12 mesi di terapia.
- Il problema degli anticorpi anti-farmaco si può ridurre aggiungendo un immunomodulatore.
- Uno degli attuali limiti del TDM è l'assenza di standardizzazione delle metodiche di analisi dei TL.
- Un altro limite del TDM è che il cutoff del TL può variare a seconda dell'endpoint considerato.
- Nei pazienti che non hanno perso la risposta, ad oggi il TDM è utilizzabile di routine solo negli studi clinici, e non nella pratica quotidiana.

# SESSIONE 4

## Raggiungere il pieno potenziale della terapia biologica nella colite ulcerosa

- Dai trial registrativi alla pratica clinica “real world”
- Ottimizzare gli approcci terapeutici in colite ulcerosa: il management delle manifestazioni extraintestinali
- Ottimizzare gli approcci terapeutici in colite ulcerosa: minimizzare i rischi delle terapie e definire il timing della chirurgia



# Dai trial registrativi alla pratica clinica “real world”

## Tratto dalla relazione del dott. Gionata Fiorino

Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia  
Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Rozzano (MI)

Nell'ultimo decennio si è assistito a una rivoluzione nella terapia delle malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD) sia perché si sono scoperti nuovi meccanismi d'azione dei farmaci sia perché sono stati sviluppati nuovi agenti biologici. Le evidenze maggiori su efficacia e sicurezza di questi farmaci sono quelle che arrivano dai trial clinici, che restano uno strumento importante per orientare le decisioni terapeutiche. È importante, tuttavia, essere consapevoli che il disegno del trial e il modo in cui vengono analizzati i dati può influire sui risultati.

## Limiti dei trial clinici

Occorre tener conto che nei trial clinici spesso non si fa un confronto diretto tra farmaci e nei trial registrativi per lo più il farmaco sperimentale è stato confrontato con un placebo. I trial di confronto testa a testa sono più utili di quelli controllati con placebo per decidere quale opzione terapeutica scegliere; tuttavia, vengono fatti di rado, perché per testare la superiorità di un agente rispetto all'altro occorre un campione di dimensioni molto ampie, in quanto le differenze tra i farmaci probabilmente risulteranno piccole, il che rende questi studi costosi e spesso non fattibili.

Idealmente, i risultati degli studi clinici non dovrebbero essere utilizzati per confrontare il rapporto rischi-beneficio di due farmaci diversi, a meno che questi siano stati confrontati diret-

tamente in uno studio testa a testa sufficientemente ampio e ben disegnato. Nella realtà, tuttavia, poiché, appunto, gli studi di confronto diretto sono rari, i clinici si trovano costantemente a fare confronti fra trial diversi al momento della scelta fra un agente e un altro.

Inoltre, quando si analizzano le metanalisi che combinano i dati di studi diversi, in genere emerge che sia nella malattia di Crohn (CD) sia nella colite ulcerosa (CU) le percentuali di remissione associate al placebo possono essere anche molto alte: dal 13 al 24% nella CD, considerando il Crohn's Disease Activity Index (CDAI), e dal 2 al 12% per lo UC Disease Activity Index nella CU (1). Le alte percentuali di remissione osservate nei gruppi trattati con placebo possono dipendere da diversi fattori: utilizzo di indici non adeguati per valutare la remissione o la risposta sulla base dei parametri su cui sono basati, tempi più lunghi di valutazione, numero superiore di visite durante lo studio, talora un'attività di malattia più bassa al momento dell'inclusione, a volte la complessità dell'intervento che altera i risultati, e anche una lunga durata della malattia.

## Evoluzione dei trial clinici sulle IBD

Bisogna anche tener conto del fatto che nel tempo ci sono stati un'evoluzione e un aumento della complessità del disegno dei trial clinici sulle IBD (2). Inizialmente, negli anni intorno al 1995, si sono fatti trial di durata limitata, 4-16 settimane, in cui si effettuava solo una breve induzione, dopodiché si valutava l'efficacia del farmaco in esame (Targan, CLASSIC-1, ULTRA 1); in seguito, negli anni intorno al 2000, si è passati a trial nei quali

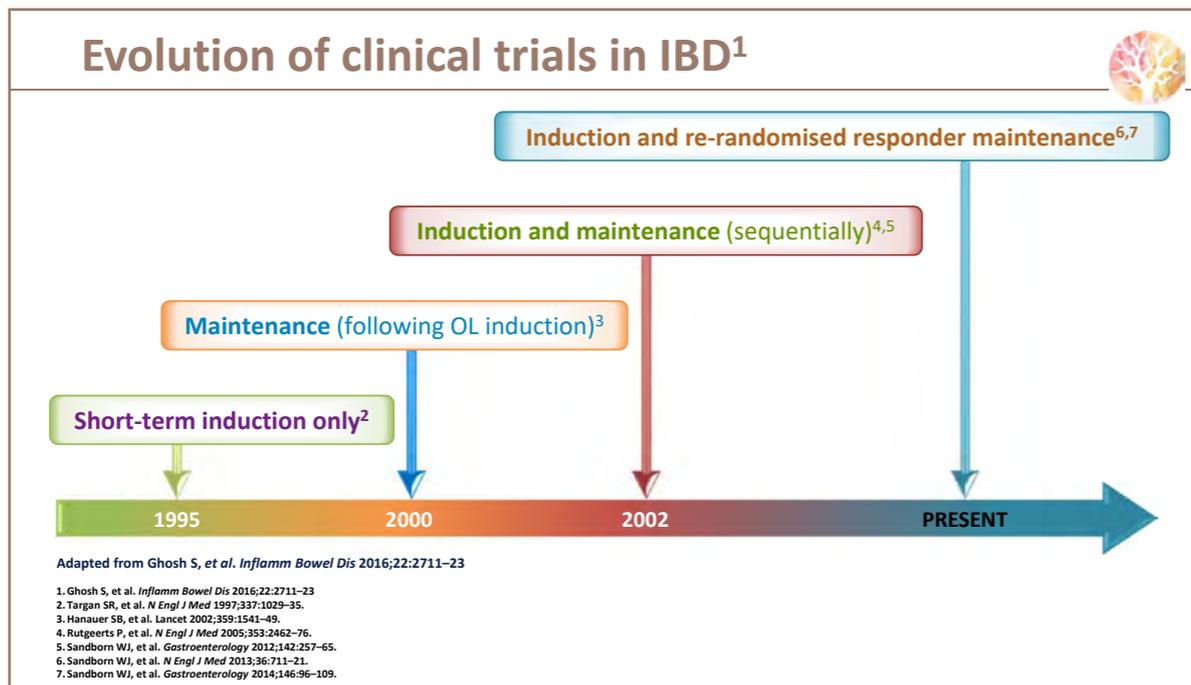


Figura 1

si effettuava un'induzione in aperto e i pazienti responder venivano randomizzati per continuare una terapia di mantenimento con l'agente sperimentale o un placebo per un massimo di un anno (ACCENT 1, CHARM, PRECISE 2); si è quindi arrivati a trial che prevedevano la randomizzazione dei pazienti sia nella prima fase, di induzione, sia nella fase successiva, di mantenimento (ULTRA 2, ACT 1 e 2, PRECISE 1); infine, negli ultimi studi, il disegno dello studio prevedeva l'induzione randomizzata e in doppio cieco e poi una nuova randomizzazione soltanto dei pazienti che avevano risposto all'induzione per il mantenimento (GEMINI, PURSUIT) (figure 1 e 2).

Un esempio dei limiti insiti nel confrontare l'efficacia di farmaci differenti basandosi sui risultati di trial diversi è fornito dagli ultimi trial su adalimumab nei pazienti con CU, nei quali si sono ottenuti tassi di remissione apparentemente più bassi rispetto agli altri biologici. In realtà, se si analizzano i metodi utilizzati negli studi ULTRA, nella valutazione dell'efficacia si è considerato il MAYO score peggiore degli 3 giorni precedenti sia per il sanguinamento rettale sia per la frequenza delle evacuazioni (3,4), mentre negli altri trial si era utilizzato lo score medio dei

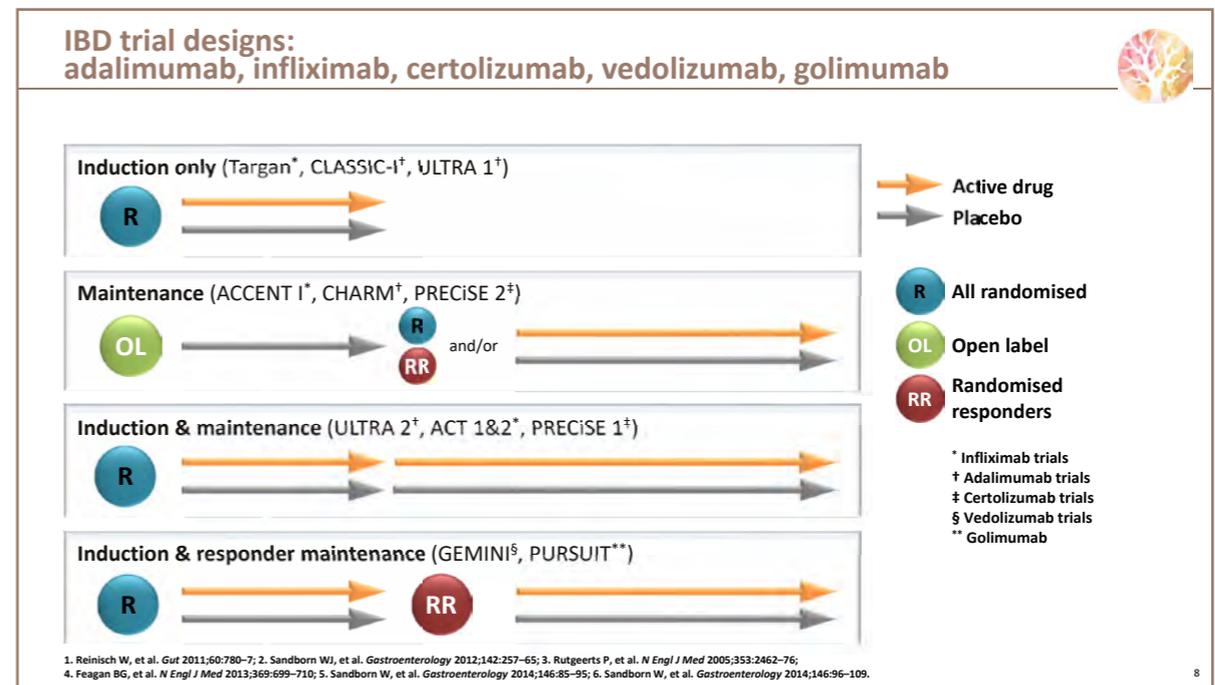


Figura 2

3 giorni precedenti (5); ciò, negli ULTRA, ha portato a valutare come aventi una malattia attiva pazienti che negli altri studi sarebbero stati considerati in remissione (figura 3). I risultati di un trial, quindi, possono cambiare a seconda del modo in cui si calcola il MAYO score e di questo bisognerebbe tener conto quando si disegna un protocollo.

### Conservative Mayo score calculation method used in the ULTRA programs

- In the adalimumab UC trials, the **worst score** from prior 3 days was captured as subscore for RBS and SFS<sup>1,2</sup>
- Other biologic trials used **average score** from prior 3 days<sup>3</sup>

|                          | Stool frequency daily scores |   |   | Worst-rank | Average |
|--------------------------|------------------------------|---|---|------------|---------|
| Patient receiving Drug A | 3                            | 0 | 0 | 3          | 1       |

To achieve an **average score of 3**, a patient would need a score of 3 every day

RBS, rectal bleeding score; SFS, stool frequency score.

- Ghosh S, et al. *United European Gastroenterol J* 2014;2:AS32.
- Sandborn WJ, et al. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
- Schroeder KW, et al. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.

Figura 3

## I trial clinici su adalimumab: ULTRA 1, ULTRA 2 e ULTRA 3

Nello studio ULTRA 1 su pazienti con CU, adalimumab 160/80 si è dimostrato superiore al placebo in termini di percentuale di pazienti in remissione alla settimana 8, mentre il dosaggio inferiore (80/40) non ha mostrato differenze significative rispetto al placebo (6); inoltre, l'estensione in aperto mostra che dopo un anno una buona quota di pazienti, circa il 30%, rispondeva al farmaco (7), percentuale in linea con quanto osservato con gli altri biologici, anche nella pratica clinica (figura 4).

Lo studio ULTRA-2, oltre a confermare la superiorità di adalimumab 160/80 rispetto al placebo, ha evidenziato che la risposta al farmaco è rapida, perché già dopo 2 settimane più di un terzo dei pazienti rispondeva alla terapia (il 39,1% contro il 19,9% con il placebo) e alla settimana 8 la percentuale di risposta era circa del 50%, contro il 35% con il placebo (figura 5) (8).

Combinando i dati dei due studi si osserva che la risposta al farmaco a 8 settimane è significativamente superiore a quella al

### ULTRA 1: Clinical remission (Week 8 and OLE Week 52)

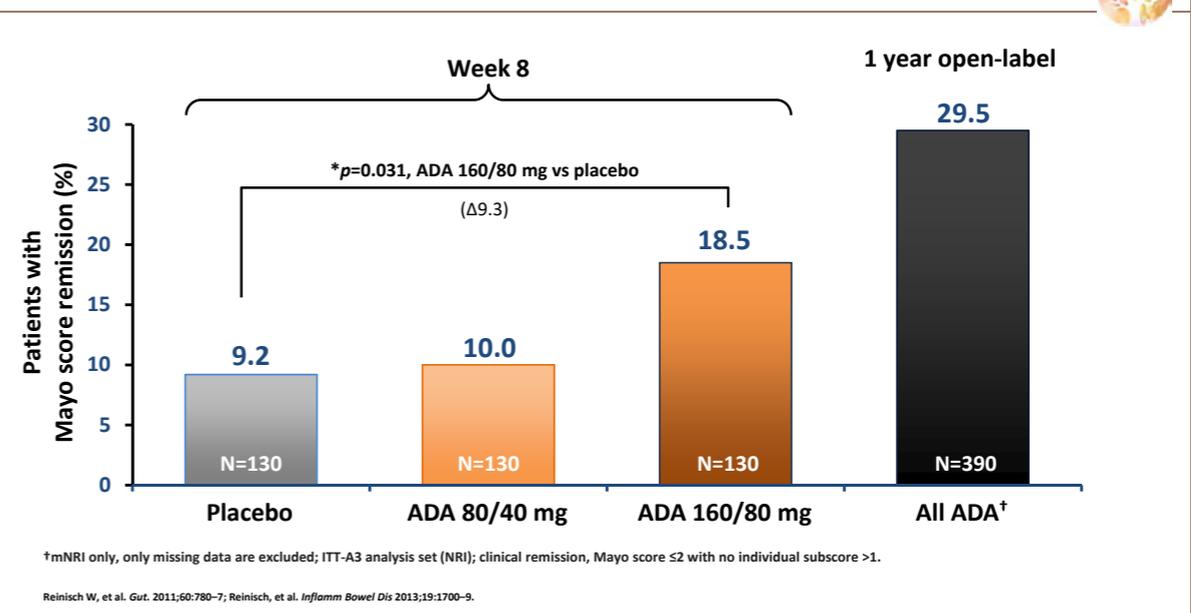


Figura 4

placebo, sia in termini di sanguinamento rettale sia in termini di frequenza delle evacuazioni (figura 6) (8,9).

Nello studio ULTRA-2, inoltre, adalimumab si è dimostrato significativamente superiore al placebo non solo in termini di remissione clinica (16,5% contro 9,3%) e risposta clinica (50,4%

### ULTRA 1 & 2: Rapid response to adalimumab - stool frequency and rectal bleeding scores

Pooled data from ULTRA 1 & 2

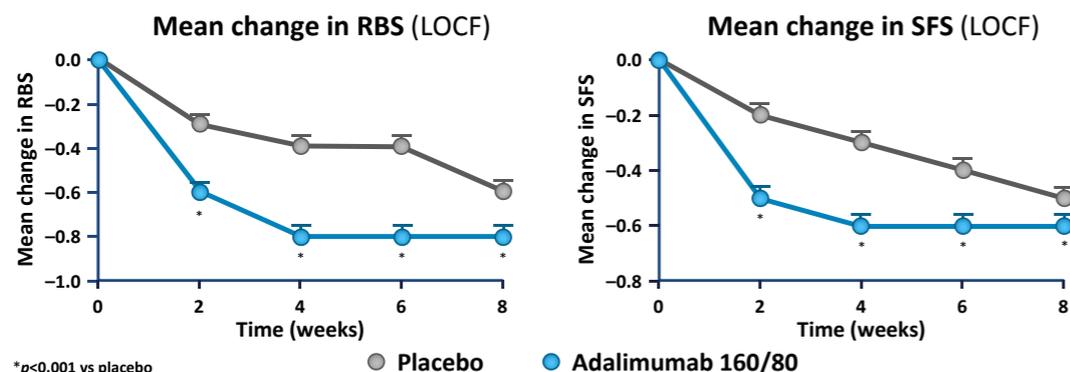


Figura 5

### ULTRA 2: Remission, response, mucosal healing (Week 8)

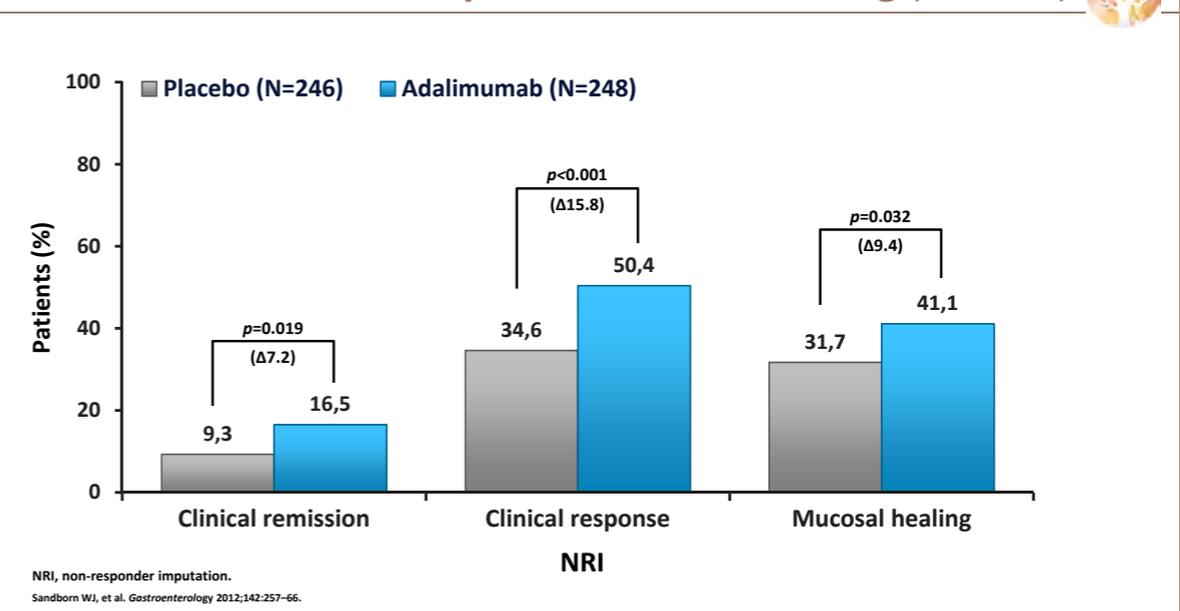


Figura 6

## ULTRA 2: Remission, response, mucosal healing (Week 52)

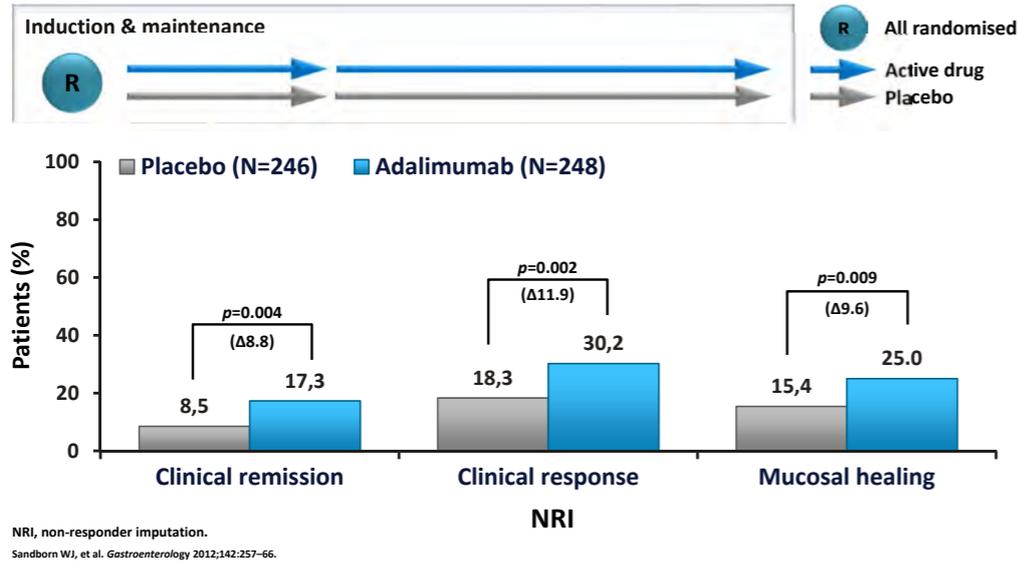


Figura 7

contro 34,6%), ma anche in termini di guarigione mucosale (41,1% contro 31,7%) a 8 settimane (**figura 7**) (4).

La percentuale di remissione clinica più bassa rispetto a quella di guarigione mucosale è probabilmente correlata al fatto che il

MAYO score non coglie appieno la remissione, in quanto si basa sul numero di evacuazioni, sul sanguinamento, sulle valutazioni endoscopiche e sul giudizio complessivo del medico, e a volte il paziente va in guarigione endoscopica, ma presenta qualche evacuazione in più perché il retto non tiene o ha qualche altro problema che determina questa differenza di percentuali tra remissione clinica e remissione endoscopica, differenza riscontrata, peraltro, in tutti i trial sulla CU.

La superiorità significativa di adalimumab rispetto al placebo in termini di remissione clinica, risposta clinica e guarigione mucosale nello studio ULTRA 2 è stata confermata anche nell'estensione in aperto dello studio, a 52 settimane (4), con risultati ancora migliori restringendo l'analisi ai pazienti che avevano risposto dopo 8 settimane di trattamento (8); di questi pazienti, oltre il 37% ha mantenuto la remissione clinica e oltre il 63% ha mantenuto la risposta clinica (**figura 8**), mentre almeno un quarto è rimasto in remissione libera da steroidi e più della metà ha mantenuto la guarigione mucosale (**figura 9**).

## ULTRA 2: Week 52 remission and response in Week 8 responders

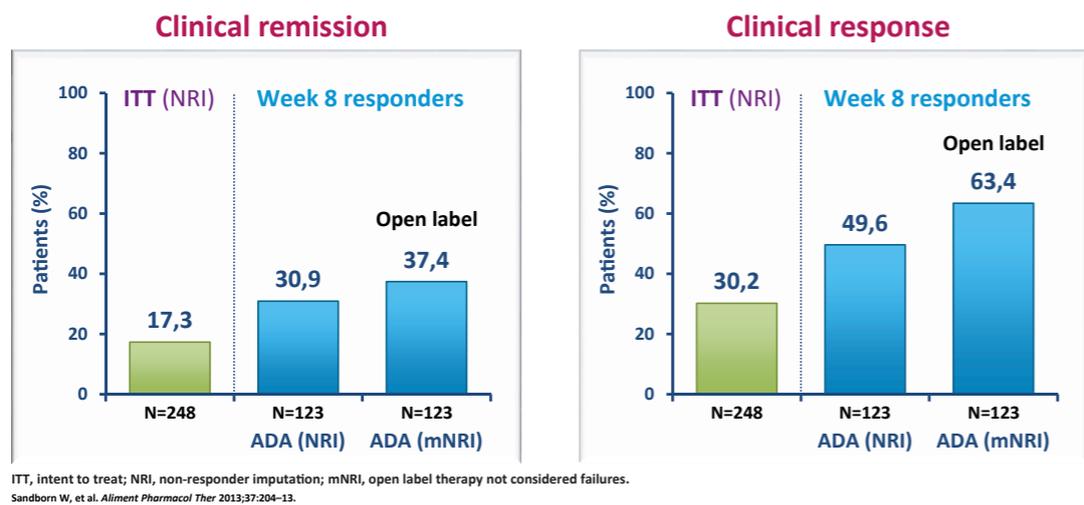


Figura 8

## ULTRA 2: Week 52 steroid-free remission and mucosal healing in Week 8 responders

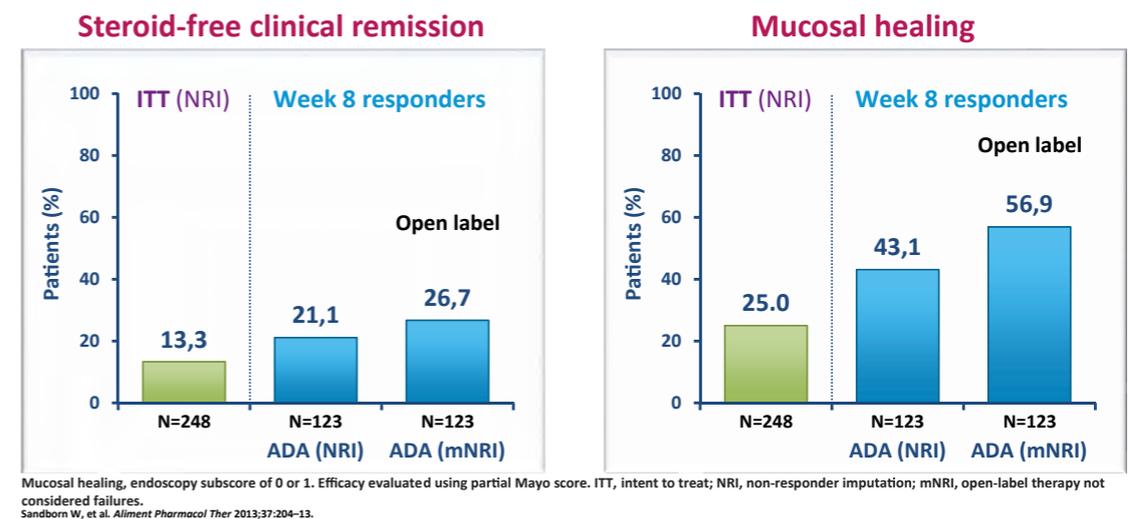


Figura 9

Negli studi ULTRA 1 e ULTRA 2, inoltre, adalimumab ha dimostrato di offrire un beneficio rispetto al placebo anche su altri parametri, come le percentuali di ospedalizzazione (sia per qualsiasi causa sia correlata alla CU) sia a 8 sia a 52 settimane (**figura 10**) (10).

Infine, lo studio ULTRA 3 ha evidenziato un buon mantenimento nel lungo termine (156 settimane) sia delle percentuali di remissione sia di quelle di guarigione mucosale, con una perdita di risposta che nell'analisi della LOCF si attesta intorno al 12-13%, più o meno la percentuale attesa con per tutti i biologici (**figura 11**) (11).

### Studi in corso su adalimumab

Oltre che di adalimumab, gli studi clinici pivotal hanno dimostrato l'efficacia anche degli altri due anti-TNF alfa utilizzati per il trattamento della CU (infliximab e certolizumab) e dell'anti-integrina vedolizumab. Le differenze nel disegno dei vari trial e nelle popolazioni studiate rendono difficili i confronti di effica-

cia fra questi biologici. Tuttavia, nella maggior parte di essi si sono osservate una risposta duratura al farmaco anche a lungo termine e un buon profilo di sicurezza, senza apparentemente differenze di rilievo tra i vari agenti. Occorre naturalmente fare ulteriori studi, soprattutto sulle popolazioni non incluse nei trial clinici e su nuovi dosaggi.

Per esempio, per quanto riguarda adalimumab, si è ipotizzato che dosaggi più alti di quelli standard, sia nella CD sia nella CU, possano essere più vantaggiosi rispetto al dosaggio standard, un po' come accade con infliximab e anche ustekinumab, per i quali si è dimostrato che utilizzando un dosaggio pro kg, e quindi differenziato in base al peso del paziente, si ottengono risposte migliori. Nel caso di adalimumab, quest'ipotesi è al vaglio nello studio di fase III SERENE UC, in cui si valuta durante l'induzione l'efficacia di un dosaggio più alto di quello standard di adalimumab nell'indurre la remissione clinica; dopo 8 settimane i pazienti vengono rivalutati e nuovamente randomizzati per il mantenimento in tre gruppi: uno trattato con adalimumab

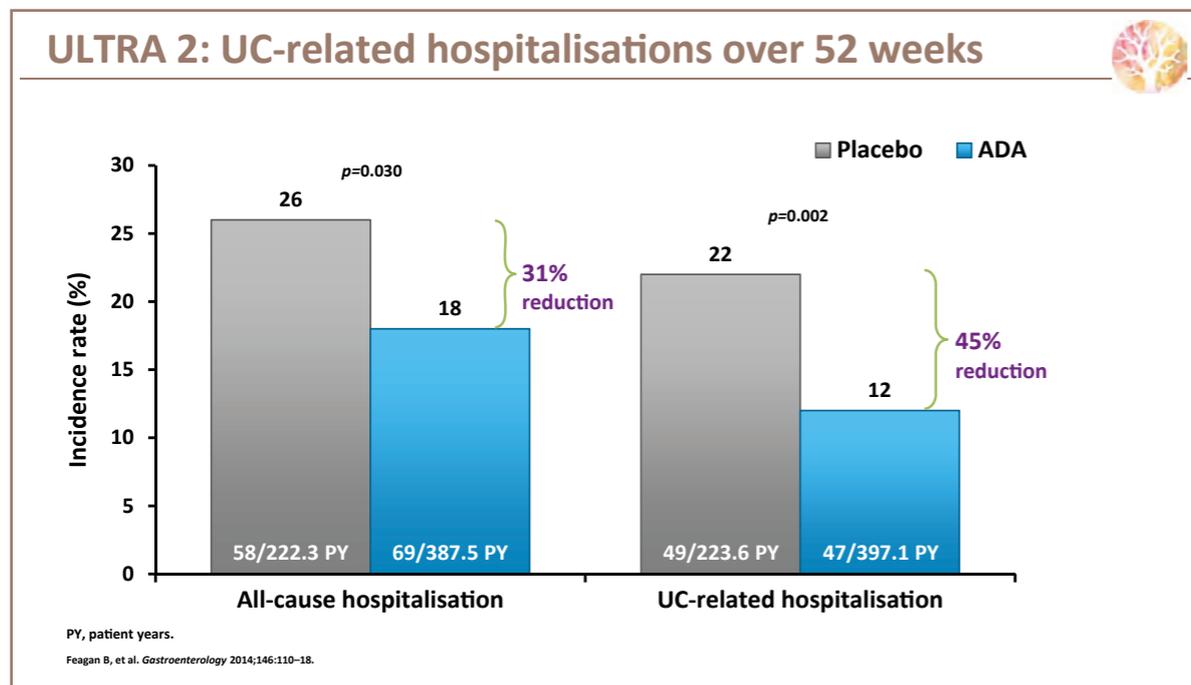


Figura 10

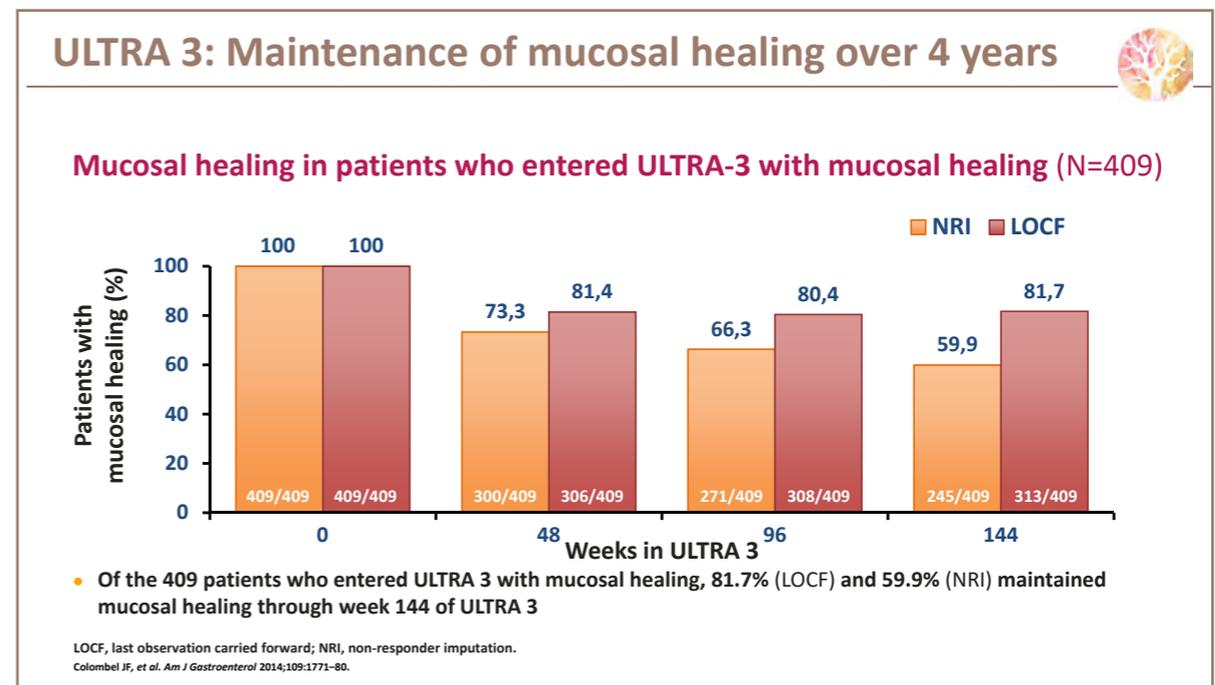


Figura 11

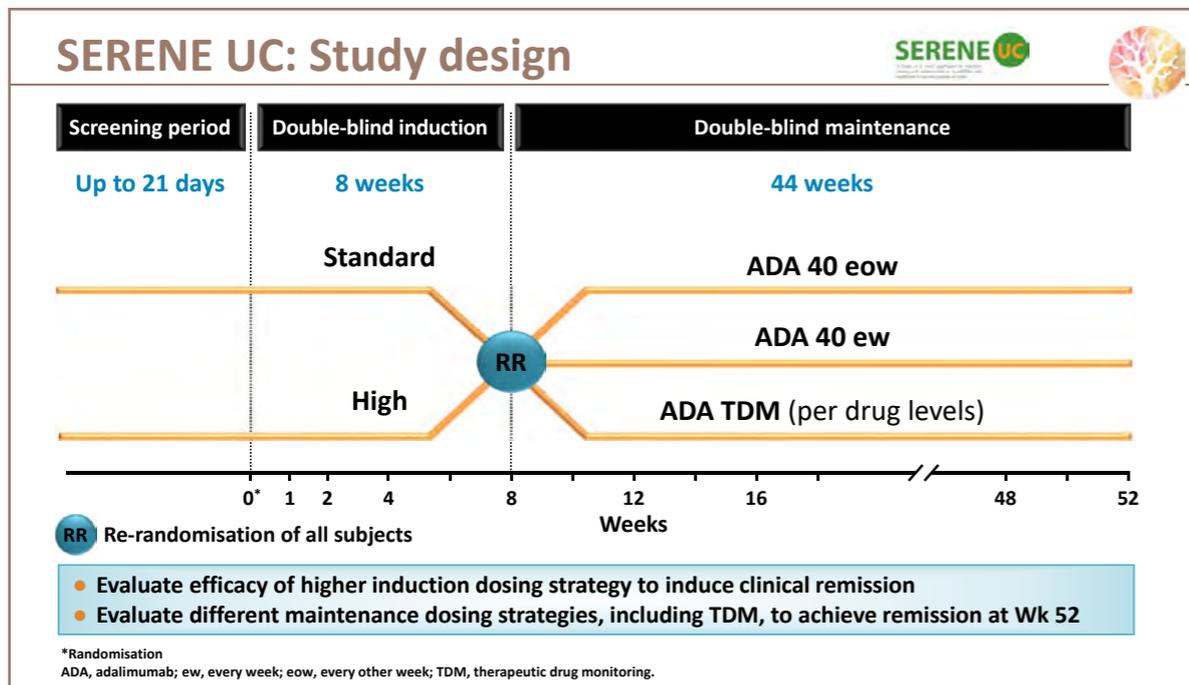


Figura 12

40 mg ogni 2 settimane, un altro con adalimumab 40 mg ogni settimana e un terzo con un dosaggio ottimizzato in base ai livelli di valle del farmaco (figura 12).

Un secondo trial in corso su adalimumab nella CU, coinvolgente la popolazione pediatrica, è lo studio multicentrico di fase III ENVISION, nel quale, nuovamente, si confronta un dosaggio elevato di adalimumab rispetto al dosaggio standard nelle prime 8 settimane di induzione, si valuta la remissione clinica (misurata mediante il partial MAYO score), dopodiché i partecipanti vengono sottoposti al mantenimento con tre approcci diversi: la dose standard di farmaco, una dose più alta (ottimizzata in base al peso corporeo) oppure un placebo per 52 settimane (figura 13).

### I dati della pratica clinica

Nel valutare l'efficacia dei biologici nel trattamento della CU è importante analizzare anche i dati provenienti dalla pratica clinica, perché nei trial viene in genere esclusa un'ampia fetta di pazienti che in clinica, invece, spesso si trova di fronte nella sua attività quotidiana: individui con una storia di tumori, con malattie

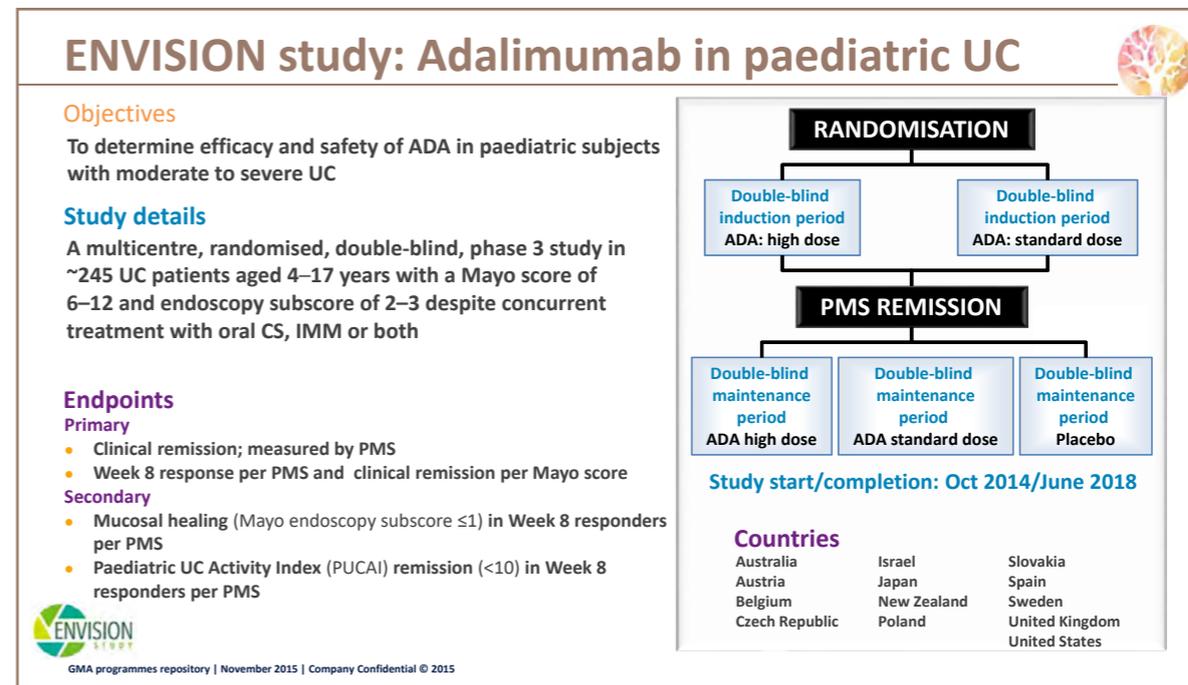
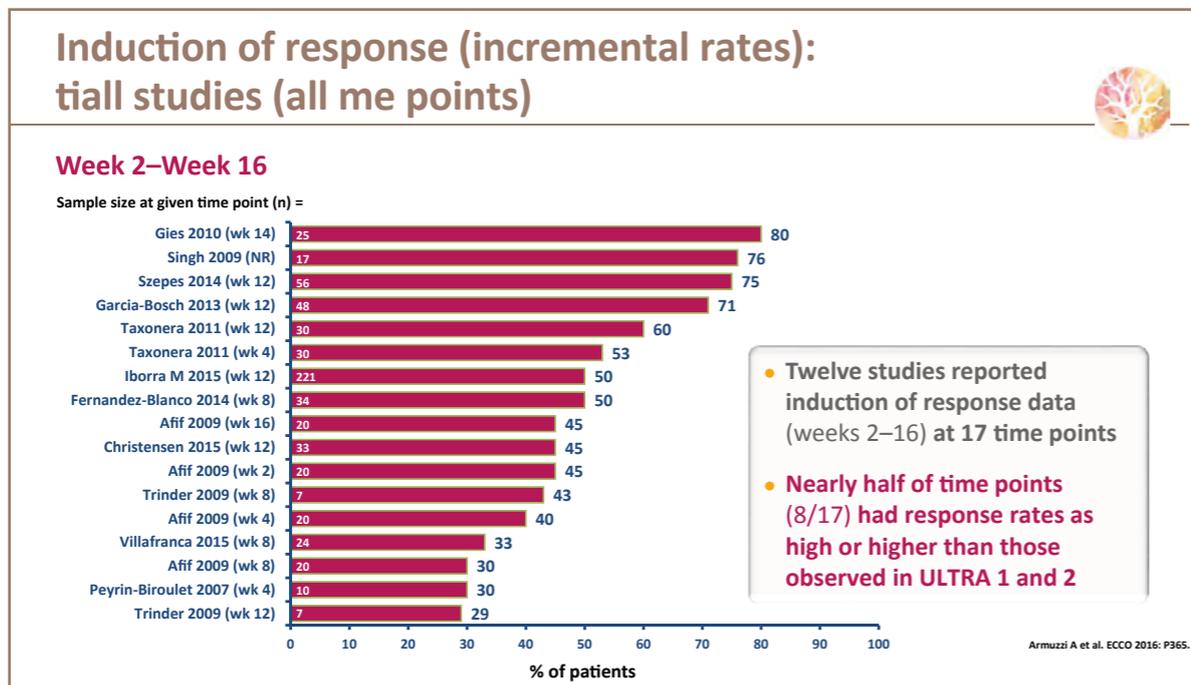


Figura 13

complicate, con comorbilità particolari, nel caso della CD magari portatori di una stomia, dunque popolazioni molto più eterogenee di quelle arruolate nei trial. Inoltre, nella pratica clinica i regimi di terapia spesso variano e sono diversi da quelli ben definiti del trial clinico, e la cadenza delle visite di follow up non è prefissata.

I dati provenienti dal 'mondo reale' in genere sono diversi da quelli dei trial clinici e non confrontabili con essi perché spesso i campioni sono piccole dimensioni, le misure e le definizioni di outcome possono essere diverse, i clinici possono aggiungere, aggiustare o sospendere a loro discrezione altre terapie concomitanti, tra cui gli steroidi, per massimizzare il beneficio clinico, e possono ottimizzare il dosaggio dei biologici, i pazienti fanno di stare assumendo il farmaco, il che può aumentare l'effetto placebo e, soprattutto, spesso nelle pubblicazioni su studi di pratica clinica le analisi statistiche non vengono riportate, per cui non è chiaro come siano stati analizzati i dati.

Una revisione sistematica degli studi di 'real world' pubblicati su adalimumab ha identificato un totale di 34 lavori, di cui 30

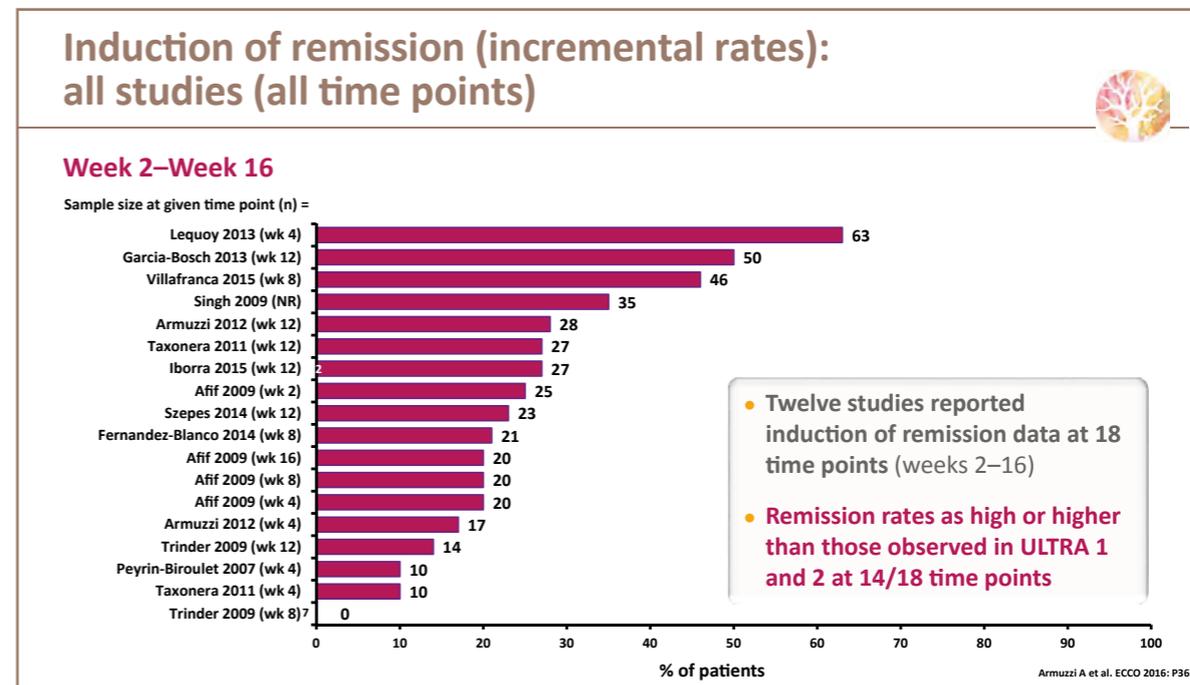


**Figura 14**

sulla CU nell'adulto, tre sulla popolazione pediatrica e uno sulla pouchite (12); di questi, 12 riportavano i dati di risposta all'induzione in un arco di tempo variabile da 2 a 16 settimane e in 17 momenti di valutazione. Il dato interessante emergente da quest'analisi è che in più della metà dei casi (8 momenti di su 17) i tassi di risposta sono alti come quelli ottenuti negli studi ULTRA 1 e ULTRA 2, o addirittura più alti (**figura 14**).

Nove studi riportavano i dati di risposta alla terapia di mantenimento per 24-104 settimane, con 14 valutazioni. Sebbene le casistiche non siano molto numerose, anche in questo caso le percentuali di risposta sono risultate superiori a quelle osservate nello studio ULTRA 2 in 12 valutazioni su 14.

Dodici studi, inoltre, riportavano le percentuali di induzione della remissione in 18 momenti di valutazione e, di nuovo, nella maggior parte delle valutazioni (14 su 18) tali percentuali sono risultate sovrapponibili o più alte rispetto a quelle degli studi ULTRA 1 e 2; risultati analoghi si sono ottenuti per quanto riguarda il mantenimento della remissione (**figura 15**).

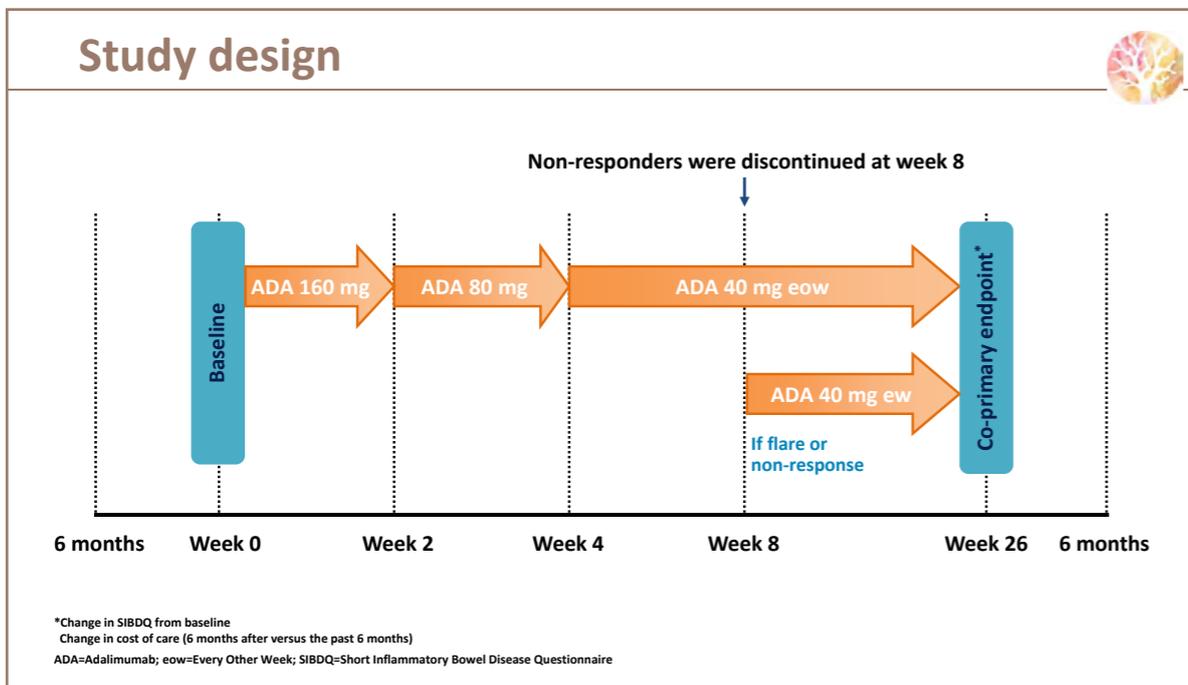


**Figura 15**

## Lo studio INSPIRADA

Dati più recenti di 'real world' sull'impiego di adalimumab nei pazienti con CU provengono dallo studio INSPIRADA, un trial multicentrico internazionale (20 i Paesi coinvolti), nel quale i partecipanti sono stati trattati con l'anti-TNF secondo la pratica clinica abituale e seguiti nel tempo per valutare la qualità di vita legata alla salute, l'utilizzazione dei servizi sanitari, i costi della terapia e gli outcome clinici (13). Nella **figura 16** è riportato il disegno dello studio. I pazienti venivano sottoposti all'induzione; se non rispondevano terminavano il trattamento alla settimana 8, se mostravano una risposta continuavano con il dosaggio standard e se avevano un flare o non rispondevano in modo ottimale i clinici potevano ottimizzare il dosaggio, come si fa nella pratica clinica.

I partecipanti avevano un'età media di 41,8 anni, erano affetti da colite in media da 7,3 anni e avevano uno score medio di malattia (SCCAI) al basale pari a 7,7. Il 15,6% era già stato trattato con anti-TNF, quindi la maggior parte del campione era formata da pazienti naïve.



## GUARDA IL VIDEO

Sul fronte dei parametri clinici, dopo 26 settimane di trattamento si sono osservate alte percentuali di risposta e remissione (misurate con l'indice SCCAI e non con il MAYO, come negli studi ULTRA) e in oltre metà dei casi assenza di sangue nelle feci (figura 18) (15).

Figura 16

Dal basale alla settimana 26 si è osservato un miglioramento della qualità di vita (endpoint primario dello studio), sia complessivo sia dei diversi parametri considerati dallo strumento di valutazione (il Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, SIBDQ): collegati direttamente all'intestino, sociali, sistemici, ed emozionali (figura 17) (14).

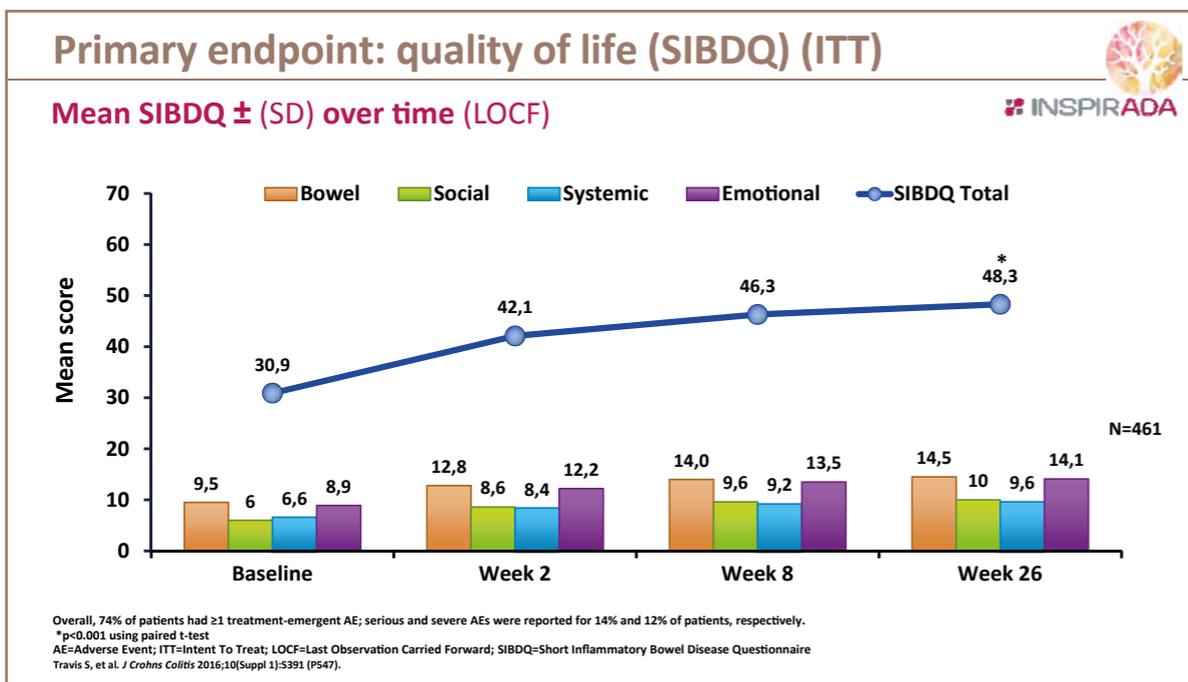


Figura 17

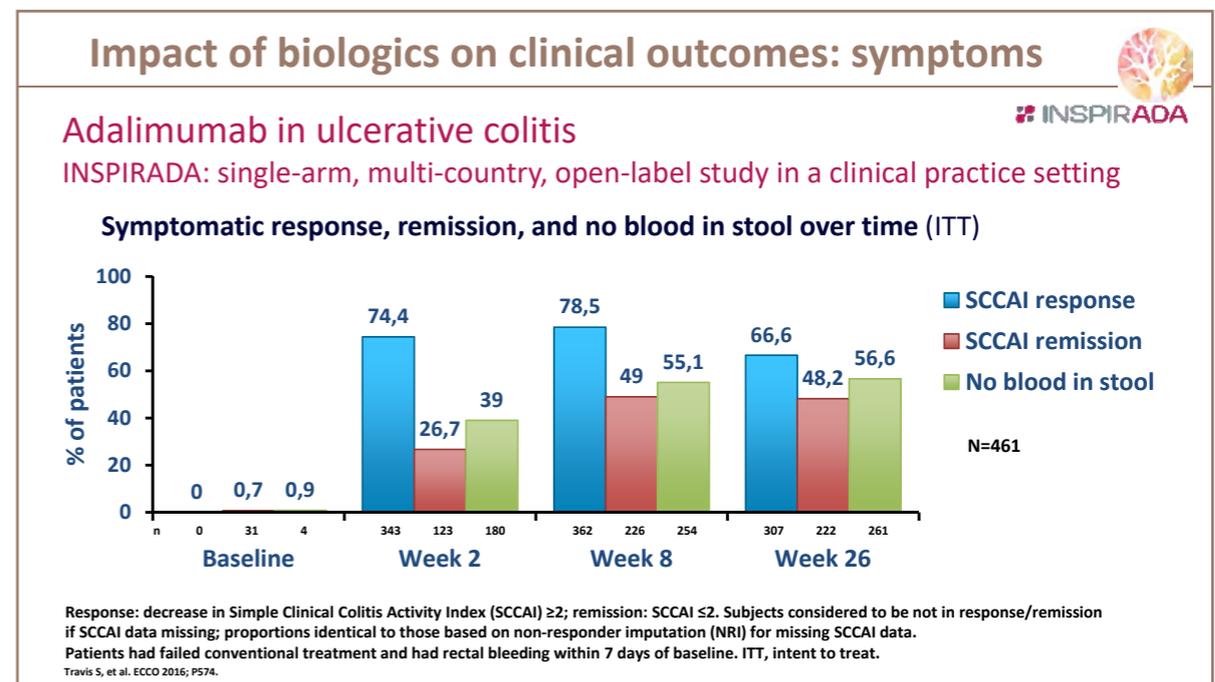
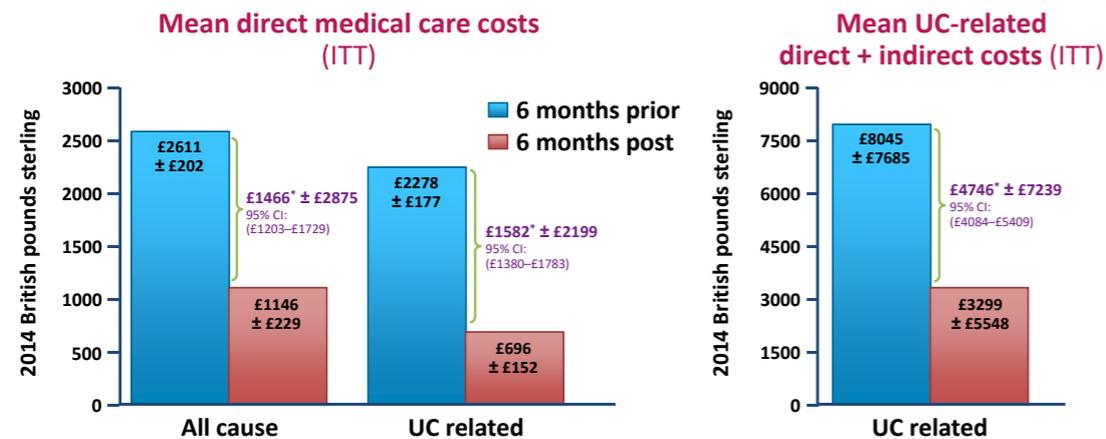


Figura 18

## Healthcare costs (ITT)



INSPIRADA



Direct costs were medical costs (excluding Adalimumab costs) associated with hospitalisations and outpatient procedures and were standardised using UK National Health Service (NHS) reference costs for all participating countries. Indirect costs were costs associated with work loss resulting from absenteeism and disability and were based on the Work Productivity and Activity Impairment questionnaire using average weekly earnings from the 2014 UK Annual Salary Survey of Hours and Earnings (ASHE) for all participating countries. All costs were adjusted to 2014 British pounds. \*p<0.001 using paired t-test ITT=Intent To Treat; CI=Confidence Interval  
Travis S, et al. *J Crohns Colitis* 2016;10(Suppl 1):S298 (P398).

## Bibliografia

- (1) D'Haens G, et al. *Gastroenterology* 2012;143:1461-9.
- (2) Ghosh S, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2711-23.
- (3) Ghosh S, et al. *United European Gastroenterol J* 2014;2:A532.
- (4) Sandborn WJ, et al. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
- (5) Schroeder KW, et al. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
- (6) Reinisch W, et al. *Gut*. 2011;60:780-7.
- (7) Reinisch, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1700-9.
- (8) Sandborn W, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:204-13.
- (9) Hanauer SL, et al. *J Crohns Colitis* 2015;9(Suppl 1):S289.
- (10) Feagan B, et al. *Gastroenterology* 2014;146:110-8.
- (11) Colombel JF, et al. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1771-80.
- (12) Armuzzi A et al. *ECCO* 2016:P365.
- (13) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01550965>
- (14) Travis S, et al. *J Crohns Colitis* 2016;10(Suppl 1):S391(P547).
- (15) Travis S, et al. *ECCO* 2016; P574.
- (16) Travis S, et al. *ECCO* 2017; DOP018.
- (17) Travis S, et al. *J Crohns Colitis* 2016;10(Suppl 1):S298(P398).
- (18) Travis S, et al. *ECCO* 2016;P462.

Figura 19

Il farmaco si è poi dimostrato efficace anche sulle manifestazioni extraintestinali di malattia (soprattutto l'uveite), che al basale avevano una prevalenza circa del 19%, in linea con i dati di letteratura, e dopo 26 settimane del 10,8% (16); inoltre, si è associato a una riduzione significativa del numero medio dei ricoveri e della loro durata (1,3 giorni nei 6 mesi post-trattamento contro 3,8 nei 6 mesi precedenti) (17), nonché dei costi diretti legati alla terapia e dei costi totali (costi diretti legati alla CU più costi indiretti) (figura 19) (17).

Infine, lo studio ha evidenziato come il trattamento con adalimumab abbia avuto un impatto positivo sul paziente e sulla società, associandosi a un miglioramento della produttività lavorativa correlato a una riduzione delle assenze dal lavoro e dell'impatto della malattia sull'attività professionale (18).



- Gli studi registrativi hanno dimostrato l'efficacia dei tre anticorpi monoclonali anti-TNFalfa e di vedolizumab nella CU.
- Differenze nel disegno dei trial e nelle popolazioni studiate rendono difficile un confronto di efficacia tra i singoli biologici studiati in trial differenti.
- Nella maggior parte degli studi pivotal sui biologici nel trattamento della CU si sono osservate risposte durature e un buon profilo di sicurezza.
- Negli studi ULTRA 1 e 2 adalimumab si è dimostrato superiore al placebo in termini di risposta clinica, remissione e guarigione mucosale.
- Lo studio ULTRA 3 ha mostrato un buon mantenimento della risposta ad adalimumab nel lungo termine (fino a 4 anni).
- I dati di 'real life' sono utili per capire se il farmaco è efficace anche nella pratica clinica e quindi nelle popolazioni in genere escluse dai trial.
- Gli studi di 'real life' hanno mostrato che i biologici sono efficaci quanto meno come nei trial clinici sull'induzione e il mantenimento della risposta clinica e la remissione, la remissione senza steroidi, la guarigione della mucosa e altri outcome nei pazienti con CU moderata-severa.
- Adalimumab si è dimostrato efficace nella pratica clinica in diverse popolazioni di pazienti.
- Nella pratica clinica, da ultimo nello studio INSPIRADA, adalimumab ha mostrato un'efficacia duratura su diversi outcome rilevanti per il clinico e il paziente.

# Ottimizzare gli approcci terapeutici in colite ulcerosa: il management delle manifestazioni extraintestinali

**Tratto dalla relazione della dott.ssa Daniela Pugliese**

Fondazione Policlinico Gemelli Presidio Columbus

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Le malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD) sono malattie sistemiche; come tali, sono caratterizzate da pathway patogenetici che possono portare a manifestazioni infiammatorie anche al di fuori dell'intestino. È stato dimostrato che i pazienti con IBD hanno un rischio 7,5 volte più alto di sviluppare una comorbidità immunomediata rispetto al paziente medio non affetto da IBD e fino al 50% di essi può presentare nell'arco della vita una o più manifestazioni extraintestinali o malattie immunomediate, che spesso condividono un patrimonio genetico comune con le IBD, possono essere presenti prima della diagnosi della malattia intestinale e contribuiscono ad aumentare la morbilità e a peggiorare la qualità di vita (1-4).

Le manifestazioni extraintestinali associate più frequentemente alle IBD sono quelle che coinvolgono l'apparato muscolo-scheletrico, la cute e l'occhio; meno frequenti sono quelle epatobiliari, comunque da non sottovalutare e, ancora meno importanti in termini di incidenza e prevalenza, quelle polmonari (**tabella 1**) (5,6).

La loro patogenesi dipende dal tipo di manifestazione extraintestinale considerata. Alcune (per es. l'artrite carico delle grosse articolazioni e l'eritema nodoso) sono direttamente correlate all'infiammazione intestinale; altre, invece, come l'artrite periferica, possono essere innescate da quest'infiammazione, ma non sempre mostrano una chiara correlazione con l'attività intestinale; sicuramente vi è una predisposizione genetica condivisa con l'IBD, anche se alcune, come il tromboembolismo venoso (TEV), in realtà possono essere considerate più una complicanza correlata alla flogosi sistemica che una manifestazione extraintestinale vera e propria (1,2).

Most common EIMs associated with IBD: estimates of frequency<sup>1,2</sup>

| System / organ  | Extraintestinal manifestation   | Estimated frequency in IBD                                 |
|-----------------|---|--|
| Musculoskeletal | Peripheral arthralgia / arthritis   | UC: 5–10% / CD: 10–20%                                     |
|                 | Axial arthritis   | 3–5%   |
|                 | Sacroiliitis  | Up to 25%  |
| Skin            | Erythema nodosum  | UC: Up to 10%; CD: Up to 15%                               |
|                 | Pyoderma gangrenosum  | 0.4–2.0%   |
|                 | Sweet's syndrome  | Rare (case reports)  |
|                 | Oral lesions  | Up to 10%  |
| Ocular          | Episcleritis  | Ocular combined:<br>UC: 1.6–4.6%; CD: 3.5–6.3%             |
|                 | Uveitis   |  |
| Hepatobiliary   | Iritis  | Overall hepatobiliary:<br>Up to 50%<br>PSC: 2.4–7.5% in UC |
|                 | Primary sclerosing cholangitis (PSC), small-duct PSC, fatty liver disease, granulomatous hepatitis, autoimmune liver and pancreas disease, cholestasis, gallstone formation, liver injury |  |
| Pulmonary       | Various, including bronchiectasis, bronchiolitis, pulmonary function abnormalities  | Rare: Exact frequency unknown                              |

1. Vavricka SR, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1982–92

2. Schleiermacher D, et al. *J Crohn's Colitis* 2007; 1:61–9.

EIM=Extra Intestinal Manifestation; IBD=Inflammatory Bowel Disease; CD=Crohn's disease; UC=Ulcerative Colitis

Tabella 1

## Manifestazioni muscolo-scheletriche

Le manifestazioni muscolo-scheletriche sono tra le manifestazioni extraintestinali a maggiore prevalenza e, in quest'ambito, le più frequenti sono le artriti, in particolare le spondiloartriti sieronegative (1). Queste manifestazioni sono più frequenti nei pazienti con malattie del colon rispetto a quelli con malattie del tenue e più frequenti in presenza di malattia di Crohn (CD) che non di colite ulcerosa (CU); inoltre, vengono suddivise fondamentalmente in due tipologie: forme assiali, che coinvolgono la colonna vertebrale, e forme periferiche (figura 1).

Le artriti periferiche, a loro volta, sono suddivise in forme di tipo 1 (pauciarticolari) e di tipo 2 (poliarticolari). Il tipo 1 ha una prevalenza del 35% nei pazienti con CU e 29% in quelli con CD, coinvolge meno di cinque articolazioni, prevalentemente quelle di grosse dimensioni, in genere è asimmetrica e non erosiva, ha un'attività correlata all'attività clinica intestinale ed è caratterizzata da episodi autolimitanti, di durata inferiore alle 10 settimane; nel caso del tipo 2, invece, la prevalenza è rispettivamente del 24% e 20%, le articolazioni coinvolte sono in genere

più di cinque e di piccole dimensioni, per esempio quelle metacarpo-falangee, l'artrite può essere anche erosiva, in genere ha un andamento più subdolo e cronico, tende ad avere una durata maggiore rispetto al tipo 1 e, soprattutto, non sempre l'attività articolare correla con quella intestinale (figura 2) (7).

In un paziente con IBD, la presenza di una spondiloartrite assiale va sospettata nei soggetti al di sotto dei 45 anni che lamentino un dolore lombare da almeno 3 mesi e in presenza di segni di sacroileite all'imaging più almeno una caratteristica della spondiloartrite assiale oppure di HLA-B27-positività (HLA-B27+) più almeno due caratteristiche della spondiloartrite assiale (8); da segnalare che nelle forme di spondiloartrite assiale associata a un'IBD, l'HLA-B27+ non ha una prevalenza così elevata come nella forma idiopatica, ma quasi tutti i pazienti con IBD e HLA-B27-positivo sviluppano poi una spondilite anchilosante (figura 3).

Inoltre, si può porre diagnosi di spondiloartrite periferica in presenza di artrite o entesite o dattilite e almeno una caratteristica della spondiloartrite tra uveite, psoriasi, Crohn/colite, infezione

**Common EIMs: musculoskeletal**

**Musculoskeletal pain most common EIM (9–53%)**

- **Arthritis**
  - Seronegative spondylarthropathies
  - Colonic disease > SB disease
  - CD > UC pancolitis > UC left-sided
  - **Axial arthritis**
    - Nearly all IBD pts +HLA-B27 will develop ankylosing spondylitis
    - Independent of gut pathology
  - **Peripheral arthritis**
    - Type 1: pauciarticular (knee)
      - associated with IBD activity
    - Type 2: polyarticular (MCP joint)
      - independent of active bowel disease
  - **Secondary hypertrophic osteoarthropathy**




SB=Small Bowel; MCP=Metacarpophalangeal; HLA=Human Leukocyte Antigen EIM=Extra Intestinal Manifestation; IBD=Inflammatory Bowel Disease; CD=Crohn's disease; UC=Ulcerative Colitis  
Levine J & Burakoff R. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2011;7:235–41.

**Classification of peripheral arthritis: pauciarticular (Type 1) or polyarticular (Type 2)**

| Feature                               | Type 1 (pauciarticular)  | Type 2 (polyarticular)  |
|---------------------------------------|--|---|
| Prevalence in UC                      | 35%  | 24%   |
| Prevalence in CD                      | 29%  | 20%   |
| # of joints involved                  | <5   | ≥5  |
| Joints typically involved             | Mainly large joints<br>Knee > ankle > wrist > elbow > MCP > hip > shoulder | Mainly small joints<br>MCP > knees > PIP > wrist > ankle > elbow > shoulder |
| Symmetry                              | Asymmetric   | Can be asymmetric or symmetric, may be erosive                              |
| Association with IBD disease activity | Parallels intestinal activity  | Independent of IBD activity   |
| Persistence of symptoms               | Self-limited episodes lasting <10 weeks                                    | Persistent inflammation for months or even years                            |
| Association with other EIMs           | High frequency of other EIMs (erythema nodosum, uveitis)                   | Associated only with uveitis  |

MCP=Metacarpophalangeal; PIP=Proximal Interphalangeal joint ; EIM=Extra Intestinal Manifestation; IBD=Inflammatory Bowel Disease; CD=Crohn's disease; UC=Ulcerative Colitis  
Vavricka SR, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982–92.

Figura 1

Figura 2

## ASAS Classification Criteria for Axial SpA



In patients with  $\geq 3$  months back pain and age at onset  $< 45$  years

**Sacroiliitis on imaging\***  
plus  
 **$\geq 1$  SpA feature#**

OR

**HLA-B27**  
plus  
 **$\geq 2$  other SpA features#**

#SpA features

- inflammatory back pain
- arthritis
- enthesitis (heel)
- uveitis
- dactylitis
- psoriasis
- Crohn's/colitis
- good response to NSAIDs
- family history for SpA
- HLA-B27
- elevated CRP

\*Sacroiliitis on imaging

- active (acute) inflammation on MRI highly suggestive of sacroiliitis associated with SpA
- definite radiographic sacroiliitis according to mod NY criteria

n=649 patients with back pain;  
Sensitivity: 82.9%, Specificity: 84.4%  
Imaging alone: Sensitivity: 66.2%, Specificity: 97.3%

Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis 2009

**Figura 3**

precedente, HLA-B27+, sacroileite all'imaging oppure almeno due altre caratteristiche della spondiloartrite (8) (figura 4).

Per quanto riguarda il trattamento delle artropatie correlate alle IBD, le ultime linee guida della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (9) dicono che i pazienti con forme assiali

dovrebbero essere gestiti in collaborazione con i reumatologi e che brevi cicli di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono efficaci, ma un trattamento prolungato non è raccomandato, mentre in queste forme la sulfasalazina e il metotrexate (MTX) hanno un'efficacia limitata, per cui nei pazienti refrattari o intolleranti ai FANS il trattamento di scelta è da considerarsi un anti-TNF alfa iniziato precocemente. Nelle forme periferiche il trattamento della IBD sottostante può essere sufficiente, tuttavia trattamenti di breve durata con FANS o infiltrazioni locali di steroidi alleviano i sintomi; brevi cicli di steroidi orali sono efficaci, ma questi farmaci vanno sospesi appena possibile, mentre la sulfasalazina e il MTX hanno un loro spazio; nelle forme refrattarie, in questo caso si può ricorrere agli anti-TNF alfa.

## Manifestazioni dermatologiche

Nei pazienti con IBD, le manifestazioni dermatologiche hanno una prevalenza variabile dal 2% al 34% e si distinguono fondamentalmente due forme: reattive e specifiche (figura 5) (1). Fra le reattive rientrano l'eritema nodoso, il pioderma gangrenoso, la psoriasi, la stomatite aftosa, la sindrome di Sweet e il CD me-

## ASAS Classification Criteria for Peripheral SpA



**Arthritis or enthesitis or dactylitis**  
plus

- $\geq 1$  SpA feature
- uveitis
  - psoriasis
  - Crohn's/colitis
  - preceding infection
  - HLA-B27
  - sacroiliitis on imaging

OR

- $\geq 2$  other SpA features
- arthritis
  - enthesitis
  - dactylitis
  - inflammatory back pain (ever)
  - family history for SpA

Sensitivity: 77.8%, Specificity: 82.2%; n=268

Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis 2011

**Figura 4**

## Common EIMs: dermatologic and oral



### Dermatologic EIMs reported in 2–34% of IBD patients

Reactive lesions:

- Erythema nodosum,
- pyoderma gangrenosum, psoriasis,
- aphthous stomatitis,
- Sweet's syndrome, metastatic CD

Specific lesions:

- Fissures, fistulae



EIM=Extra Intestinal Manifestation; IBD=Inflammatory Bowel Disease; CD=Crohn's disease  
Levine J & Burakoff R. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011;7:235–41.

**Figura 5**

tastatico; il pioderma gangrenoso si manifesta inizialmente con noduli che poi evolvono verso forme ulcerative con necrosi dei tessuti, nelle quali si può anche arrivare all'esposizione dell'osso e dei tendini. Tra le forme specifiche possono esserci, invece, fissurazioni e fistole.

Sebbene non rientrino tra le manifestazioni dermatologiche propriamente dette delle IBD, meritano una menzione anche gli effetti avversi dermatologici correlati ai farmaci utilizzati per la cura di queste patologie (**tabella 2**) (9).

Negli ultimi anni, in particolare sono aumentati e si è imparato a gestire quelli associati agli anti-TNF alfa, fra cui la psoriasi paradossa, che nella maggior parte dei casi, fino al 60-70%, si manifesta in forma lieve, gestibile con una semplice terapia locale.

Per quanto riguarda la gestione di queste manifestazioni extraintestinali, le linee guida ECCO (9) dicono che nel caso dell'eritema nodoso bisogna fondamentalmente curare la malattia sottostante, ma nelle forme severe sono necessari i corticosteroidi sistemici, mentre le forme recidivanti e resistenti posso-

no essere trattate con immunomodulatori e anti-TNF alfa; in presenza di pioderma gangrenoso occorre essere un po' più aggressivi e si può far ricorso ai corticosteroidi sistemici, agli anti-TNF alfa infliximab o adalimumab o agli inibitori della calcineurina orali o topici.

## Manifestazioni oculari

Le manifestazioni oculari delle IBD hanno una prevalenza variabile dallo 0,3 al 5%, come quelle muscolo-scheletriche sono più frequenti nei pazienti con malattia localizzata nel colon piuttosto che nell'intestino tenue e si ritiene che possano essere una forma di reattività da immunocomplessi; esistono diverse forme di infiammazione oculare, variabili per gravità e sede, ciascuna delle quali richiede una valutazione specifica; la più comune è l'episclerite, a cui si aggiungono la sclerite, l'uveite (meno comune), l'irite e le ulcere corneali (**figura 6**) (1).

Le forme meno severe, come una congiuntivite o un'episclerite, possono essere gestite in autonomia dal gastroenterologo; diverso è il caso di un'irite o un'uveite, che devono, invece, essere valutate e trattate dall'oculista. Di fronte a un paziente con occhio

| Dermatological drug adverse events                  |  |  |
|---|--|--|
| <b>Table 2. Dermatological drug adverse events.</b> |  |  |
| Drug  | Adverse events   | Prevalence/comments  |
| Thiopurines   | Skin and soft tissue infection<br>Non-melanoma skin cancer<br>Drug hypersensitivity<br>Shingles  | Frequently cellulitis<br>Patient education, sun protection, and routine annual skin check important<br>Prevalence up to 10% <sup>277</sup><br>Patients aged > 60 years treated in combination with systemic corticosteroids are at higher risk <sup>278,279</sup><br>Subcutaneous injection site reaction and delayed infusion reaction <sup>280</sup> |
| Anti TNF  | Skin reactions<br>Drug-induced lupus erythematosus [DILE]<br>Skin and soft-tissue infection<br>Melanoma<br>Paradoxical skin reactions: eczema-like, psoriasis-like | Rare; no class effect <sup>281</sup><br>Cellulitis, erysipelas, abscess [0.1% to 7%] <sup>282,283</sup><br>Slight increased risk <sup>282,283,284</sup><br>Psoriasis: pustular phenotype [commonly palms and soles]; eczema: atopic diathesis <sup>283,284</sup>   |
| Sulfasalazine                                       | Exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis   | Rare but serious skin reactions, some fatal; discontinue drug if skin or mucosal lesion <sup>287</sup>   |
| Methotrexate  | Alopecia<br>Generalised skin rash<br>Oral and intertriginous lesions   | < 10%; more common long term<br>Less frequent than reported<br>Rare; consider drug over-dosage [daily instead of weekly] <sup>288</sup>  |
| Vedolizumab   | Infusion-related and hypersensitivity reactions<br>Rash, pruritus, eczema, acne  | Requires previous antihistamine, hydrocortisone, and/or paracetamol <sup>289</sup>   |

Harbord M, et al. JCC 2016

Tabella 2

### Common EIMs: ocular

**Occur in 0.3–5%**

- Colitis/ileocolitis > small bowel disease
- Postulation: immune complex hypersensitivity to a colonic antigen

**Episcleritis (most common)**

- Parallels IBD activity

**Scleritis**

- Requires systemic steroids or immunosuppressants
- Scleromalacia perforans (painless)

**Uveitis (less common)**

- Often in conjunction with joint and dermatological EIMs
- Immediate evaluation with slit lamp
- Needs steroids
- Often does not parallel flares

**Iritis**

**Corneal ulcers**

EIM=Extra Intestinal Manifestation; IBD=Inflammatory Bowel Disease  
Levine J & Burakoff R. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011;7:235–41.



Figura 6

### Differentiating features of "red eye"

| Feature                | Conjunctivitis  | Subconjunctival hemorrhage   | Keratitis  | Iritis (anterior uveitis)                          | Acute angle closure glaucoma  | Scleritis   |
|------------------------|---|--|--|--|---|---|
| Conjunctival injection | Diffuse, unilateral or bilateral  | Unilateral, not truly injected, but rather discrete confluent hemorrhagic change (generalized in severe cases) | Ciliary pattern, unilateral  | Ciliary pattern, unilateral                        | Ciliary pattern, unilateral   | Localized, unilateral   |
| Cornea                 | Clear   | Clear  | Hazy, localized opacity (Infiltrate), epithelial defect (fluorescein positive) | May be hazy  | Hazy, iris detail indistinct  | Clear   |
| Pupil                  | Unaffected  | Unaffected   | Unaffected (unless 2ndary uveitis present)                                     | Constricted, poor light response, may be distorted | Fixed, mid-dilated  | Unaffected (unless secondary uveitis present)                                 |
| Vision                 | Generally unaffected  | Unaffected   | Moderately to severely reduced   | Mildly to moderately reduced                       | Severely reduced, blurred, possible coloured halos around lights                    | May be reduced  |
| Discharge              | Yes, purulent more likely with bacterial, watery more likely with viral | Minimal (watery)   | Yes; usually watery  | Minimal (watery)                                   | Minimal (watery)  | Minimal (watery)  |
| Ocular pain            | Yes; gritty or stabbing pain  | Generally none   | Yes; usually severe  | Yes; moderate to severe                            | Yes; usually severe (with vomiting and headache), globe tender and hard if palpated | Moderate to severe (described as deep pain), localised significant tenderness |
| Photophobia            | No  | No   | Yes  | Yes  | Sometimes   | Sometimes   |

Adapted from: NICE Clinical Knowledge Summaries. Red eye. Available from: <http://cks.nice.org.uk> (Accessed March 2017); Galor A, et al. *Clev Clin J Med* 2008;75(2):137-44; and Carney S, et al (eds). *The red eye. Decision making in medicine*. Third ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2010. p.26-31. Cited in: Causes, complications and treatment of a red eye. *Best Practice Journal* 2013; 54.

**Tabella 3**

rosso, quindi, il gastroenterologo deve essere in grado di capire chi deve essere inviato tempestivamente dal collega oculista e di distinguere una semplice congiuntivite da un'episclerite o una sclerite oppure da un'uveite. La congiuntivite è caratterizzata da un arrossamento diffuso dell'occhio, unilaterale o bilaterale, da secrezioni purulente, dall'assenza di disturbi della vista, fotofobia e dolore, e dalla frequente presenza nella storia del paziente di un'infezione delle vie aeree superiori; diverso è il caso di una sclerite, in cui l'arrossamento è localizzato e unilaterale, le secrezioni sono minime, la visione può essere ridotta e il paziente lamenta dolore moderato-severo localizzato e, talvolta, fotofobia, diverso ancora è il caso dell'irite, in cui si inizia ad avere un'uveite anteriore, la visione è lievemente o moderatamente ridotta, sono presenti minime secrezioni acquose, e sono sempre presenti dolore moderato-severo e fotofobia; sintomi di un'uveite, che devono far pensare alla necessità di una valutazione oculistica sono il dolore, l'offuscamento della vista, il mal di testa e la fotofobia (**tabella 3, figura 7 e tabella 4**) (10-12).

Quanto al trattamento (9), le episcleriti sono, a volte, manifestazioni autolimitatesi, ma per il trattamento dei sintomi si posso-

### Differentiating conjunctivitis, episcleritis and scleritis

#### CONJUNCTIVITIS



- Hyperemia of palpebral and bulbar conjunctiva
- Often history of URTI

#### EPISCLERITIS



- Inflammation of vascular layer between conjunctiva and sclera
- mild or no pain
- If recurrent, work up as scleritis

#### SCLERITIS



- Deep vessel inflammation
- Often severe pain, vision may be decreased
- Work-up for systemic disease (collagen-vascular disorders, vasculitis)

URTI=Upper Respiratory Tract Infection

**Figura 7**

no usare FANS topici o sistemici oppure corticosteroidi topici, mentre nelle forme di sclerite e uveite, che dovrebbero essere gestite dall'oculista, si può pensare anche a un trattamento con farmaci sistemici, tra cui corticosteroidi sistemici, immunosoppressori convenzionali e agenti anti-TNF alfa.

### Differentiating the ocular EIMs of IBD

|                                      | Uveitis  | Scleritis   | Episcleritis  |
|--------------------------------------|--|---|---|
| <b>Symptoms</b>                      | Eye pain, blurred vision, photophobia, headache<br>Insidious onset | Severe eye pain, tenderness to palpation, visual impairment | Painless or itching/burning                               |
| <b>Prevalence</b>                    | Anterior: 17%<br>Posterior: <1-10%                                 | Up to 18%   | Up to 29%   |
| <b>Association with IBD activity</b> | No; more common in UC  | Yes   | Yes; closely parallels disease flare<br>More common in CD |

EIM=Extra Intestinal Manifestation; IBD=Inflammatory Bowel Disease; CD=Crohn's disease; UC=Ulcerative Colitis  
Mintz R, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135-9.

**Tabella 4**

## Manifestazioni epatobiliari: la colangite sclerosante

Fra le manifestazioni extraintestinali epatobiliari, la più importante per la sua severità è la colangite sclerosante, che può portare anche alla morte del paziente (1). Questa manifestazione presenta una forte associazione con le IBD (fino al 75% dei pazienti con colangite sclerosante ha una CU) ed è una malattia cronica, evolutiva e progressiva che porta a stenosi e fibrosi dei dotti biliari intra- ed extraepatici, con presentazione variabile, alla cui diagnosi si arriva fondamentalmente con la risonanza magnetica e si può utilizzare la biopsia nelle forme in cui potrebbe esserci una sovrapposizione con le epatiti autoimmuni. Ciò che rende particolarmente preoccupante la colangite sclerosante è il fatto che può evolvere verso una cirrosi biliare, un'insufficienza epatica e anche un colangiocarcinoma (**figura 8**).

Purtroppo, sul fronte del trattamento non esistono terapie mediche sicuramente efficaci per questa manifestazione epatobiliare delle IBD (9). Anche se l'acido ursodesossicolico può migliorare i parametri di funzionalità epatica, bisogna evitare i dosaggi elevati e in realtà non ci sono prove che possa migliorare la

prognosi del paziente. Nelle forme in cui si ha sovrapposizione con un'epatite autoimmune si dovrebbero prendere in considerazione gli steroidi e/o immunosoppressori come l'azatioprina. Inoltre, nei pazienti che sviluppano insufficienza epatica o presentano sintomi disabilitanti di colestasi occorre prendere in considerazione il trapianto di fegato.

Bisogna poi ricordare sempre che i pazienti con colangite sclerosante e IBD hanno un rischio aumentato di tumore del colon-retto (13), per cui devono essere sottoposti a sorveglianza endoscopica al massimo ogni 2 anni dopo la diagnosi di colangite sclerosante e la strategia di sorveglianza raccomandata dalle linee guida è la cromoendoscopia con biopsie mirate (9) (**tabella 5**).

## Necessaria una gestione multidisciplinare

Di fronte a un quadro così complesso, è evidente che la gestione delle manifestazioni extraintestinali delle IBD non può ricadere unicamente sulle spalle del gastroenterologo. Al contrario, serve un approccio multidisciplinare, nel quale al gastroenterologo spetta il compito di identificare i *red flags*, cioè i segni

**Common EIMs: primary sclerosing cholangitis (PSC)**

**One of most serious EIMs**

- Strong association with IBD
- ~75% PSC pts have coexisting UC
  - Another 5–10% have CD
  - However, only 5% of UC and 2% of CD patients develop PSC

**Chronic progressive disorder with stricturing and fibrosis of medium and large intra- and extrahepatic ducts**

- Variability of presentation
- “Beading on ERCP / MRCP”
- Complications: biliary cirrhosis and cholangiocarcinoma

**Course of PSC bears no relationship to active IBD**

EIM=Extra Intestinal Manifestation; IBD=Inflammatory Bowel Disease; UC=Ulcerative Colitis; CD=Crohn's Disease  
ERCP=Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography; MRCP=Magnetic Resonance Cholangiopancreatography  
Levine J & Burakoff R. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2011;7:235–41.

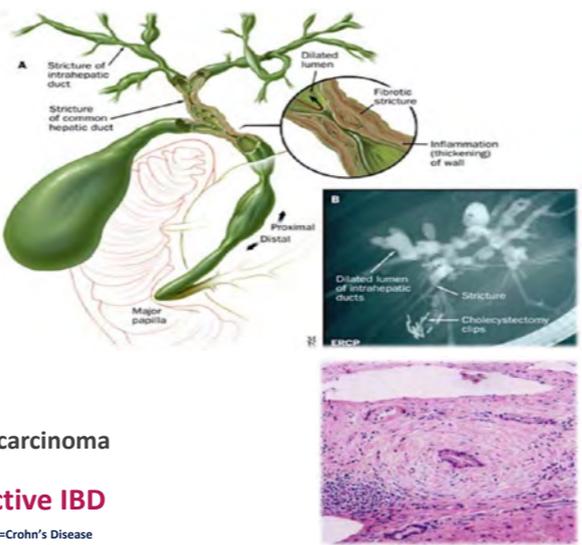


Figura 8

**Common EIMs: primary sclerosing cholangitis (PSC)**

| VARIABLE                        | CONTROLS (N=136) | CASES (N=68) | ODDS RATIO (95% CI) | P VALUE |
|---------------------------------|------------------|--------------|---------------------|---------|
| Colonoscopy inflammation score  | 1.89 (0.52)      | 2.22 (0.78)  | 2.54 (1.45–4.44)    | 0.001   |
| Histological inflammation score | 2.05 (0.41)      | 2.38 (0.56)  | 5.13 (2.36–11.14)   | <0.001  |
| Family history of CRC (%)       | 18 (14)          | 7 (12)       | 1.09 (0.40–2.94)    | 0.17    |
| PSC (%)                         | 2 (2)            | 4 (6)        | 4.00 (0.73–21.84)   | 0.11    |
| Mesalamine use (%)              | 122 (90)         | 65 (96)      | 2.38 (0.67–8.54)    | 0.32    |
| Azathioprine use (%)            | 37 (28)          | 12 (18)      | 0.73 (0.30–1.78)    | 0.22    |
| Folate supplement (%)           | 5 (4)            | 1 (1)        | 0.40 (0.05–3.42)    | 0.40    |
| Current smoker (%)              | 9 (7)            | 2 (4)        | 0.43 (0.08–2.23)    | 0.37    |

Rutter M, et al. *Gastroenterology*. 2004

**ECCO Statement 7G**

Surveillance colonoscopy in PSC patients with IBD is recommended every 1 to 2 years after diagnosis of PSC [EL1]. Chromo-endoscopy with targeted biopsies is the recommended surveillance strategy [EL2]. In PSC patients without evidence of IBD, colonoscopy is recommended every 5 years [EL5]

Tabella 5



Prof. Alessandro Armuzzi

Manifestazioni extraintestinali della colite ulcerosa: quali sono e come gestirle

## GUARDA IL VIDEO

e sintomi o gli altri dettagli clinici di allarme, che possono far capire come siano necessarie una valutazione e una gestione specialistica integrata. L'intervento di un team multidisciplinare serve per evitare il ritardo diagnostico, che potrebbe avere gravi conseguenze (per esempio, in presenza di un'artrite erosiva è

essenziale che il paziente non arrivi troppo tardi dal reumatologo), per avere algoritmi terapeutici ben definiti e per migliorare la qualità di vita dei pazienti. Nella **tabella 6** sono elencati i *red flags* delle manifestazioni muscolo-scheletriche delle IBD a cui deve prestare attenzione il gastroenterologo, oltre ai *red flags* di IBD a cui deve stare attento, invece, il reumatologo (14).

Per quanto riguarda le manifestazioni extraintestinali cutanee e oculari non ci sono *red flags* validati da studi specifici; tuttavia, la presenza di lesioni cutanee o di sintomi oculari quali dolore, fotofobia, alterazioni della vista, più il mal di testa, devono indurre il gastroenterologo a sospettare una manifestazione di questo tipo.

## Anti-TNF alfa efficaci in molte manifestazioni extraintestinali delle IBD

Tra le varie terapie raccomandate per il trattamento delle diverse manifestazioni extraintestinali delle IBD, gli anti-TNF alfa hanno un impatto notevole su molte di esse, per cui la presenza di tali manifestazioni in questi pazienti può condizionare lo specialista nella scelta dell'algoritmo terapeutico (**tabella 7**) (15-24).

"Red flags" for gastroenterologist and rheumatologist

| Diagnostic clues for the rheumatologist (A)  | Diagnostic clues for the gastroenterologist (B)   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Family history of IBD</li> <li>Clinical symptoms:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronic diarrhea</li> <li>Chronic abdominal pain</li> <li>Rectal bleeding</li> <li>Weight loss</li> <li>Persistent fever</li> </ul> </li> <li>History or evidence of perianal fistula/abscess</li> <li>Anemia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronic back pain (&gt;3 months)</li> <li>Peripheral joint pain/swelling</li> <li>Presence of signs of enthesitis (inflammation of the sites where tendons, capsules and ligaments attach to bone)</li> <li>History or evidence of dactylitis ("sausage" digit)</li> </ul> |

Olivieri et al. Autoimm Rev 2014

Anti-TNF successfully treats many of the common EIMS of IBD

Treatment of IBD with anti-TNF agents results in the improvement of EIM

| EIM                            | Prevalence in IBD patients | Parallel course of IBD | Anti-TNF treatment response | Anti-TNF agent   |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|--|
| <b>Musculoskeletal</b>         |                            |                        |                             |  |
| Ankylosing spondylitis         | 3 – 10% <sup>1</sup>       | Not necessarily        | Yes                         | Infliximab <sup>2</sup> ; adalimumab <sup>3</sup>                                  |
| Peripheral arthritis           | 10 – 20% <sup>1</sup>      | Yes                    | Yes                         | Infliximab <sup>4,5</sup> ; adalimumab <sup>3</sup>                                |
| Sacroiliitis                   | 20 – 25% <sup>1</sup>      | Not necessarily        | Yes                         | adalimumab <sup>3</sup>  |
| <b>Dermatologic</b>            |                            |                        |                             |  |
| Erythema nodosum               | 3 – 20%                    | Yes                    | Yes                         | Adalimumab <sup>3</sup>  |
| Pyoderma gangrenosum           | 0.5 – 20%                  | No                     | Yes                         | Infliximab <sup>6</sup>  |
| <b>Ocular</b>                  |                            |                        |                             |  |
| Uveitis                        | 6%                         | No                     | Yes                         | Adalimumab <sup>7</sup> infliximab <sup>8</sup>                                    |
| Episcleritis                   | 2 – 6%                     | Yes                    | Yes                         | Infliximab <sup>8</sup>  |
| <b>Hepatobiliary disease</b>   |                            |                        |                             |  |
| Primary sclerosing cholangitis | 7.5 – 18%                  | No                     | No                          | but no worsening of condition in IBD patients treated with adalimumab <sup>9</sup> |

1. Barrie A and Regueiro M. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(2):1424–1429; 2. Generini S, et al. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1664–1669; 3. Louis E, et al. Presented at ECCO 2009. Abstract P118; 4. Ellman MH, et al. *J Clin Rheumatol.* 2001;7:67–71; 5. Herfarth H, et al. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2688–90; 6. Regueiro M, et al. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(8):1821–6; 7. Rudwaleit M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696–701; 8. Murphy CC, et al. *Ophthalmology* 2004;111:352–6; 9. Panaccione R, et al. Presented at ECCO 2009; Abstract P205

Tabella 6

Tabella 7

Per esempio, nello studio di fase III INSPIRADA, uno studio in aperto condotto in un setting di pratica clinica, il trattamento con adalimumab ha dimostrato di impattare positivamente non solo sull'outcome intestinale, sugli outcome sociali e sulla qualità di vita, ma anche sulle manifestazioni extraintestinali nel loro complesso, e in particolare su quelle muscolo-scheletriche come l'artrite (**figura 9**) [23].

## Bibliografia

- (1) Levine J, Burakoff R. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:235-41.
- (2) Ardizzone S, et al. *Dig Liv Dis* 2008;40S:S253-59.
- (3) Jose FA, Heyman MB. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:124-33.
- (4) Conway G, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:814-23.
- (5) Vavricka SR, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1982-92.
- (6) Schleiermacher D, et al. *J Crohn's Colitis* 2007; 1:61-9.
- (7) Vavricka SR, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-92.
- (8) Rudwaleit M, et al. *Ann Rheum Dis* 2009.
- (9) Harbord M, et al. *JCC* 2016
- (10) Galor A, et al. *Clev Clin J Med* 2008;75(2):137-44.
- (11) Carney S, et al (eds). *The red eye. Decision making in medicine. Third ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2010. p.26-31. Cited in: Causes, complications and treatment of a red eye. Best Practice Journal* 2013; 54.
- (12) Mintz R, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135-9.
- (13) Rutter M, et al. *Gastroenterology*. 2004
- (14) Olivieri et al. *Autoimm Rev* 2014
- (15) Barrie A, Regueiro M. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(2):1424-9.
- (16) Generini S. et al. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1664-9.
- (16) Louis E, et al. Presented at ECCO 2009. Abstract P118.
- (17) Ellman MH, et al. *J Clin Rheumatol*. 2001;7:67-71.
- (18) Herfarth H, et al. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2688-90.
- (19) Regueiro M, et al. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1821-6.
- (20) Rudwaleit M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696-701.
- (21) Murphy CC, et al. *Ophthalmology* 2004;111:352-6.
- (22) Panaccione R, et al. Presented at ECCO 2009; P205
- (23) Travis S, et al. Presented at ECCO 2017; DOP018.

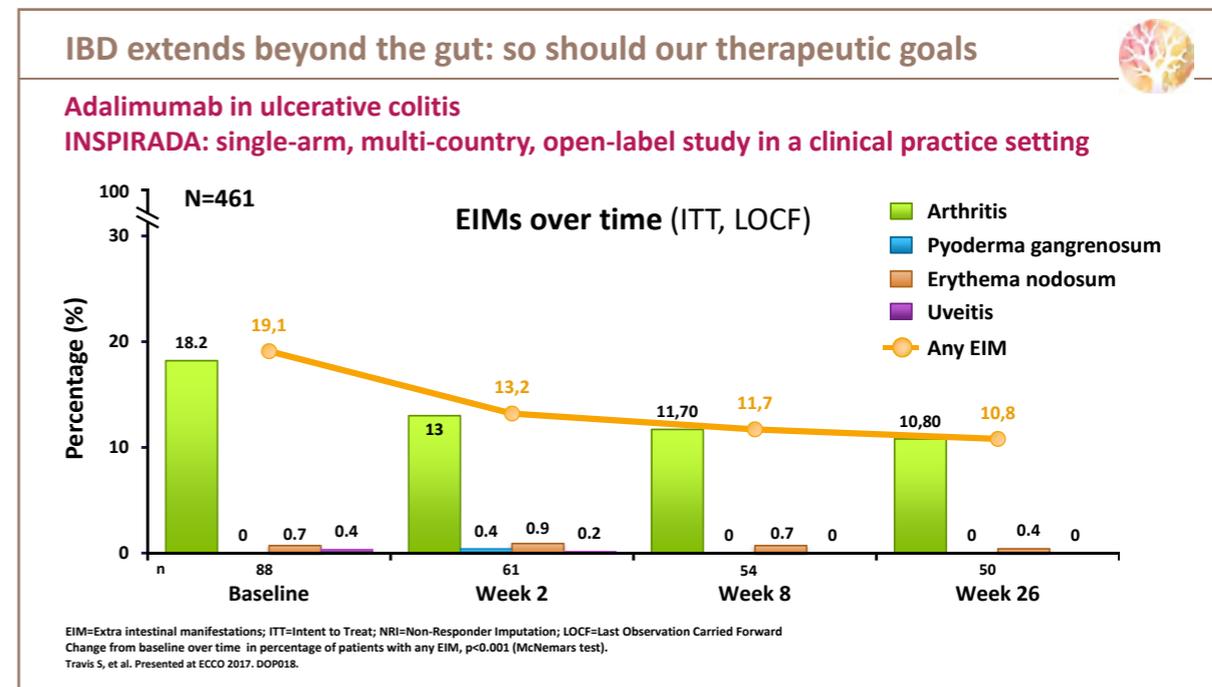


Figura 9



- Fino al 50% dei pazienti con IBD può presentare una o più manifestazioni extraintestinali.
- Le manifestazioni extraintestinali più comuni sono quelle muscoloscheletriche, cutanee e oculari; meno frequenti quelle epatobiliari e polmonari.
- Tali manifestazioni hanno un impatto notevole sulla qualità di vita e alcune (per es. colangite sclerosante primaria e TEV) possono risultare fatali.
- La gestione delle manifestazioni extraintestinali deve essere affidata a un team multidisciplinare.
- Gli anti-TNF alfa hanno un impatto notevole su molte delle manifestazioni extraintestinali delle IBD.

# Ottimizzare gli approcci terapeutici in colite ulcerosa: minimizzare i rischi delle terapie e definire il timing della chirurgia

Tratto dalla relazione di Sara Renna

A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello", Palermo

Quando si sceglie l'approccio terapeutico occorre soppesare l'efficacia e i possibili effetti collaterali dei farmaci che si pensa di utilizzare, a maggior ragione nei pazienti con colite ulcerosa (CU) e, più in generale, con malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD), da quando sono diventati disponibili farmaci ad alto impatto biologico come gli immunosoppressori e, appunto, i biologici, che hanno portato a focalizzare ancor di più l'attenzione su alcuni rischi, come quelli di mortalità, di ospedalizzazione, di infezioni o di sviluppare neoplasie.

**Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO**

**Table 2.** Impact of anti-TNF therapy on hospitalisation rates based on post-hoc analysis of RCT data.

| Author year <sup>ref</sup>     | Trial Name     | Follow-up | Drug       | Difference [vs placebo]  |
|--------------------------------|----------------|-----------|------------|--|
| Targan 1997 <sup>14</sup>      | -----          | 12 wk.    | Infliximab | 1% vs 4%   |
| Hanauer 2002 <sup>15</sup>     | ACCENT I       | 54 wk.    | Infliximab | 0% vs 46% when mucosal healing achieved  |
| Rutgeerts 2004 <sup>16</sup>   | ACCENT II      | 54 wk.    | Infliximab | 10% vs 35%   |
| Sands 2004 <sup>17</sup>       |                |           |            |  |
| Lichtenstein 200 <sup>18</sup> | -----          | 3 yr.     | Infliximab | 16% vs 28%   |
| Gustavsson 2010 <sup>19</sup>  | -----          | 3 yr.     | Infliximab | 16% vs 28%   |
| Rutgeerts 200 <sup>20</sup>    | ACT I – ACT II | 54 wk.    | Infliximab | 20% vs 40%   |
| Sandborn 2009 <sup>21</sup>    | CHARM          | 1 yr.     | Adalimumab | 57% reduction  |
| Colombel 2007 <sup>22</sup>    |                |           |            |  |
| Panaccione 2010 <sup>23</sup>  | ADHERE         | 3 yrs.    | Adalimumab | 42% reduction  |
| Kamm 2011 <sup>24</sup>        | EXTEND         | 52 wk.    | Adalimumab | 0% when deep remission achieved  |
| Rutgeerts 2012 <sup>25</sup>   |                |           |            |  |
| Feagan 2014 <sup>26</sup>      | ULTRA 1 & 2    | 52 wk.    | Adalimumab | 10% reduction in UC-related [ $p = 0.002$ ] and drug-related [ $p = 0.005$ ] rates |

*Annese V et al. Journal of Crohn's and Colitis 2015, 1–10*

Tabella 1

## Rischio di mortalità e di ospedalizzazione

L'impatto dei 'nuovi trattamenti', cioè gli immunosoppressori e i biologici, sui tassi di mortalità e ospedalizzazione nei pazienti con IBD è stato valutato in una review del 2015 (1), che evidenzia come nei grossi trial su infliximab e adalimumab si sia osservata una riduzione dei tassi di ospedalizzazione nei soggetti trattati con questi farmaci rispetto a quelli trattati con placebo (**tabella 1**), riduzione confermata anche in ampi studi di coorte; la stessa review mostra, inoltre, che nella maggior parte degli studi considerati non si è osservato un aumento del rischio di mortalità nei pazienti trattati con biologici o immunosoppressori (**tabella 2**).

**Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO**

**Table 4.** Impact of immunosuppressant and anti-TNF $\alpha$  therapy on risk of mortality.

| Author, year <sup>ref</sup>                | Study type                     | Diagnosis | Drugs examined               | Mortality risk               |
|--|--------------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|
| Jess et al., 2006 <sup>25</sup>            | PBS                            | CD; UC    | Thiopurines + MTX + anti-TNF | Not increased                |
| Hoie et al., 2007 <sup>26</sup>            | PBS                            | UC        | Thiopurines                  | Not increased                |
| Huftless et al., 2007 <sup>27</sup>        | Health care programme database | CD; UC    | Thiopurines + MTX            | CD Increased<br>UC-Decreased |
| Caspersen et al., 2008 <sup>28</sup>       | National                       | CD        | Anti-TNF                     | Increased                    |
| Camus et al., 2013 <sup>29</sup>           | Referral centre                | CD        | Thiopurines                  | Increased                    |
| Lewis et al., 2008 <sup>100</sup>          | Registry                       | CD; UC    | Thiopurines                  | Not increased                |
| Lichtenstein et al., 2006 <sup>54</sup>    | Registry                       | CD        | Thiopurines; anti-TNF        | Not increased                |
| Lichtenstein et al., 2012 <sup>54</sup>    | Registry                       | CD        | Thiopurines; anti-TNF        | Not increased                |
| Peyrin-Biroulet et al., 2008 <sup>93</sup> | Meta-analysis                  | CD        | Anti-TNF                     | Not increased                |
| Lichtenstein et al., 2012 <sup>101</sup>   | Pooled analysis of CT data     | CD; UC    | Thiopurines; anti-TNF        | Not increased                |
| Burmester et al., 2013 <sup>102</sup>      | Pooled analysis of CT data     | CD        | Anti-TNF                     | Not increased                |
| Herrinton et al., 2012 <sup>103</sup>      | Health-care programme database | CD; UC    | Anti-TNF                     | Not increased                |
| Fidler et al., 2009 <sup>104</sup>         | Referral centre                | CD; UC    | Anti-TNF                     | Not increased                |
| Cottone et al., 2011 <sup>61</sup>         | Multicentre                    | CD; UC*   | Anti-TNF                     | Increased                    |

*Annese V et al. Journal of Crohn's and Colitis 2015, 1–10*

Tabella 2



Occorre, tuttavia, ricordare esiste una categoria particolare di pazienti con IBD, gli anziani, che sembra, invece, avere un tasso di mortalità più elevato se trattata con biologici, come dimostrato da uno studio multicentrico italiano coordinato dall'A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello" di Palermo, in cui nei pazienti anziani con IBD trattati con anti-TNF alfa si è registrata una mortalità più elevata rispetto ai pazienti anziani non trattati con biologici o ai pazienti più giovani trattati con biologici (**tabella 3**) (2).

## Rischio infettivo

Un altro degli effetti avversi dei farmaci biologici è l'aumento del rischio di infezioni. Una metanalisi (3) di 22 studi, su un totale di oltre 4000 pazienti con IBD trattati con anti-TNF alfa, ha evidenziato come i soggetti trattati con questi biologici abbiano un rischio due volte più alto di andare incontro a un'infezione opportunistica rispetto a quelli trattati con un placebo.

Già qualche anno prima, un altro studio aveva mostrato come anche i pazienti trattati con immunosoppressori tradizionali, in questo caso le tiopurine, avessero un rischio aumentato di infezioni opportunistiche, rischio che saliva ulteriormente in caso di utilizzo concomitante di due o più agenti, e quindi di terapie combinate (**figura 1**) (4).

| Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease           |                 |                    |                          |                    |
|---|-----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| Table 5. Association of Immunosuppressive Medication* Combinations With Opportunistic Infection |                 |                    |                          |                    |
|   | Cases (n = 100) | Controls (n = 200) | OR (95% CI) <sup>a</sup> | P value            |
| Number of immunosuppressive medications <sup>b</sup>  |                 |                    |                          |                    |
| None  | 38 (38%)        | 129 (64%)          | 1.0 (reference)          |                    |
| 1   | 38 (38%)        | 59 (29%)           | 2.9 (1.5–5.3)            | <.001 <sup>c</sup> |
| 2 or 3  | 24 (24%)        | 12 (6%)            | 14.5 (4.9–43)            | <.001 <sup>c</sup> |
| Age at first Mayo Clinic visit for IBD  |                 |                    | 1.1 (1.0–1.2)            | .02                |
| Specific combinations <sup>b</sup>  |                 |                    |                          |                    |
| No medications  | 39 (39%)        | 129 (65%)          | 1.0 (reference)          |                    |
| Corticosteroids alone   | 16 (15%)        | 27 (14%)           | 2.2 (1.0–4.9)            | .04                |
| AZA/GMP alone   | 20 (20%)        | 31 (15%)           | 3.4 (1.5–7.5)            | .002 <sup>c</sup>  |
| Infliximab alone  | 3 (3%)          | 2 (1%)             | 11.1 (0.8–148)           | .07                |
| AZA/GMP + corticosteroids   | 16 (16%)        | 6 (3%)             | 17.5 (4.5–68)            | <.001 <sup>c</sup> |
| AZA/GMP + infliximab  | 1 (1%)          | 5 (2%)             | 1.6 (0.1–19)             | .72                |
| AZA/GMP + infliximab + corticosteroids  | 5 (5%)          | 0 (0%)             | Infinite                 | <.001 <sup>c</sup> |
| Age at first Mayo Clinic visit for IBD  |                 |                    | 1.1 (1.0–1.2)            | .01                |

*Toruner M et al. Gastroenterology 2008;134:929-936*

Figura 1

| Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease |  |             |   |              |   |            |
|--|--|-------------|---|--------------|---|------------|
|  | Elderly patients treated with biologics (n = 95) |             | Adult matched control subjects treated with biologics (n = 190) |              | Elderly control subjects not treated with biologics (n = 190) |            |
|  | UC   | CD          | UC  | CD           | UC  | CD         |
| n  | 37   | 58          | 74  | 116          | 74  | 116        |
| Male/female  | 20/17  | 35/23       | 40/34   | 70/46        | 40/34   | 70/46      |
| Mean age (range)   | 71 (65–81)                                       | 71 (65–84)  | 38 (17–64)  | 39 (16–64)   | 71 (65–81)  | 70 (65–80) |
| Ileum/ileocolon/colon/total colon  | 18/19  | 20/22/2/14  | 36/38   | 40/44/4/28   | 36/38   | 40/44/4/28 |
| Cortico-dependent/-resistant fistulas/arthritis/contraindication to steroids   | 20/15/0/1/1                                      | 33/2/14/7/2 | 40/30/0/2/2   | 66/4/28/14/4 | —   | —          |
| Remission  | 22   | 38          | 42  | 68           | —   | —          |
| Maintenance  | 12   | 39          | 24  | 78           | —   | —          |
| Comorbidity  | 35   | 44          | 4   | 6            | 37  | 46         |
| Deaths   | 4  | 6           | 0   | 2            | 1   | 3          |
| Severe infections  | 5  | 6           | 2   | 3            | 1   | 0          |
| Cancer   | 1  | 1           | 0   | 0            | 1   | 3          |
| Infliximab/adalimumab  | 36/1   | 42/16       | 74  | 84/32        | —   | —          |
| Steroids   | 36   | 54          | 72  | 108          | 74  | 104        |
| Combination with immunosuppressors <sup>a</sup>  | 7  | 15          | 17  | 32           | —   | —          |

*Cottone M et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:30–35*

Tabella 3

Inoltre, lo studio italiano sopra citato ha evidenziato che gli anziani con IBD trattati con biologici hanno non solo un tasso di mortalità superiore, ma anche una maggiore probabilità di andare incontro a un'infezione severa rispetto agli anziani non trattati con biologici o alla popolazione più giovane con IBD trattata con questi farmaci (**tabella 4**) (2).

Tra i farmaci biologici per le IBD, oltre agli anti-TNF alfa oggi è disponibile anche vedolizumab. In uno studio recente in cui sono stati combinati i dati di sicurezza dei trial su questo farma-

| Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease |  |             |   |              |   |            |
|--|--|-------------|---|--------------|---|------------|
|  | Elderly patients treated with biologics (n = 95) |             | Adult matched control subjects treated with biologics (n = 190) |              | Elderly control subjects not treated with biologics (n = 190) |            |
|  | UC   | CD          | UC  | CD           | UC  | CD         |
| n  | 37   | 58          | 74  | 116          | 74  | 116        |
| Male/female  | 20/17  | 35/23       | 40/34   | 70/46        | 40/34   | 70/46      |
| Mean age (range)   | 71 (65–81)                                       | 71 (65–84)  | 38 (17–64)  | 39 (16–64)   | 71 (65–81)  | 70 (65–80) |
| Ileum/ileocolon/colon/total colon  | 18/19  | 20/22/2/14  | 36/38   | 40/44/4/28   | 36/38   | 40/44/4/28 |
| Cortico-dependent/-resistant fistulas/arthritis/contraindication to steroids   | 20/15/0/1/1                                      | 33/2/14/7/2 | 40/30/0/2/2   | 66/4/28/14/4 | —   | —          |
| Remission  | 22   | 38          | 42  | 68           | —   | —          |
| Maintenance  | 12   | 39          | 24  | 78           | —   | —          |
| Comorbidity  | 35   | 44          | 4   | 6            | 37  | 46         |
| Deaths   | 4  | 6           | 0   | 2            | 1   | 3          |
| Severe infections  | 5  | 6           | 2   | 3            | 1   | 0          |
| Cancer   | 1  | 1           | 0   | 0            | 1   | 3          |
| Infliximab/adalimumab  | 36/1   | 42/16       | 74  | 84/32        | —   | —          |
| Steroids   | 36   | 54          | 72  | 108          | 74  | 104        |
| Combination with immunosuppressors <sup>a</sup>  | 7  | 15          | 17  | 32           | —   | —          |

*Cottone M et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:30–35*

Tabella 4

co pubblicati finora, che hanno coinvolto un totale di oltre 2800 pazienti trattati con vedolizumab per un periodo variabile, ma in più della metà dei casi per oltre un anno, è emerso che il numero di infezioni riportate nei soggetti trattati con questo agente era addirittura inferiore rispetto a quello riportato nei pazienti trattati con placebo (5).

In questo studio, l'analisi dei fattori predittivi di infezioni severe nei pazienti trattati col farmaco ha evidenziato un trattamento precedente con un anti-TNF alfa nel sottogruppo con CU e, invece, un'età più giovane e l'utilizzo contemporaneo di steroidi predittivo nel sottogruppo con malattia di Crohn (CD).

## Rischio di neoplasie: i linfomi

Nell'ultimo decennio si è assistito a un aumento di incidenza dei linfomi, sia di Hodgkin sia non-Hodgkin, nei pazienti con IBD (6). Inoltre, da una recente metanalisi di 18 studi (7) è emerso come, nei pazienti con IBD trattati con tiopurine, il rischio relativo di linfoma sia aumentato di quasi cinque volte (SIR 4,92; IC al 95% 3,10-7,78) e tale rischio sembra essere correlato alla durata del trattamento: il SIR è, infatti, pari a 1,39 per una durata di tratta-

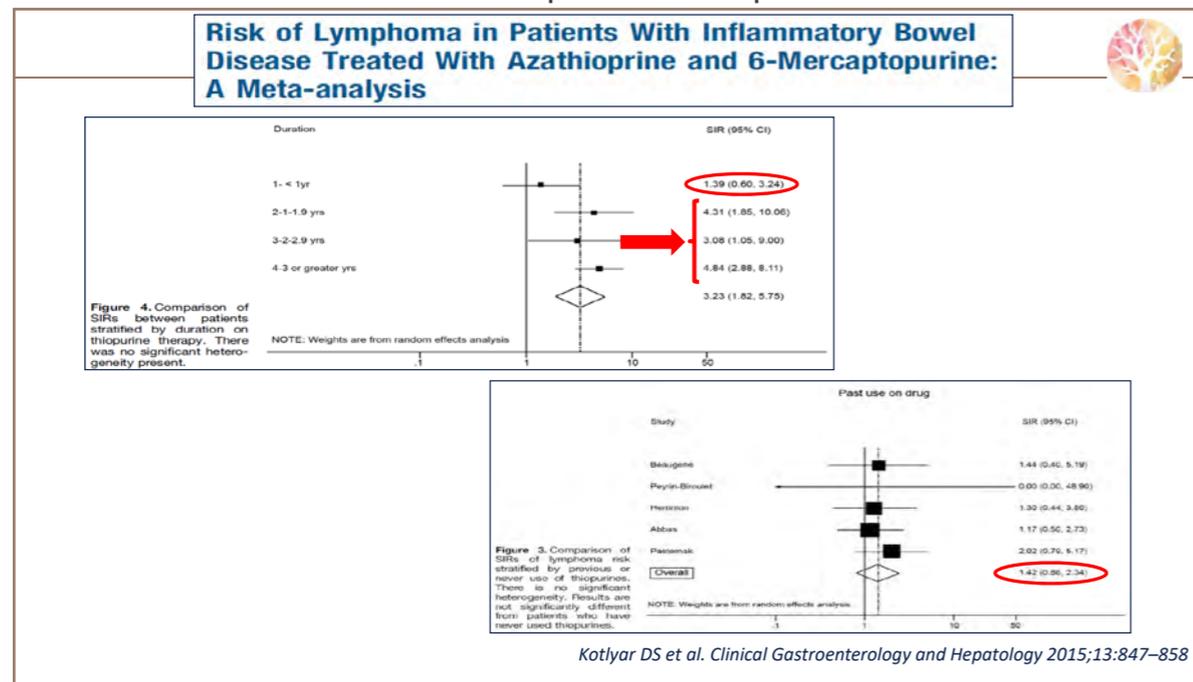


Figura 2

mento inferiore all'anno e poi aumenta per durate di trattamento oltre i 2 anni, fino a ad arrivare a 4,84 in caso di trattamenti di durata superiore a 4,3 anni, mentre nei pazienti che hanno assunto in passato tiopurine e poi hanno interrotto la terapia il rischio si riduce fino a non essere più significativamente diverso da quello dei pazienti mai trattati con questi agenti (figura 2).

Tra i lavori inclusi in questa metanalisi c'è anche lo studio CE-SAME (8), uno studio francese di coorte ormai storico, che ha coinvolto quasi 19.500 pazienti con IBD nei quali si è valutata l'incidenza di linfomi; di questi pazienti, seguiti per una media di 35 mesi, circa il 40% era affetto da CU. Durante lo studio sono stati diagnosticati 23 casi di linfoma (tutti tranne uno non-Hodgkin) ed è stata evidenziata una maggiore incidenza (con un HR pari a 5,28) in coloro che facevano una terapia continuativa con tiopurine rispetto a chi l'aveva interrotta e a chi non l'aveva mai fatta, soprattutto nei pazienti al di sopra 65 anni (figura 3); nell'analisi dei fattori di rischio, l'età, la durata di malattia e l'utilizzo continuativo delle tiopurine sono risultati associati a un maggior rischio di linfoma.

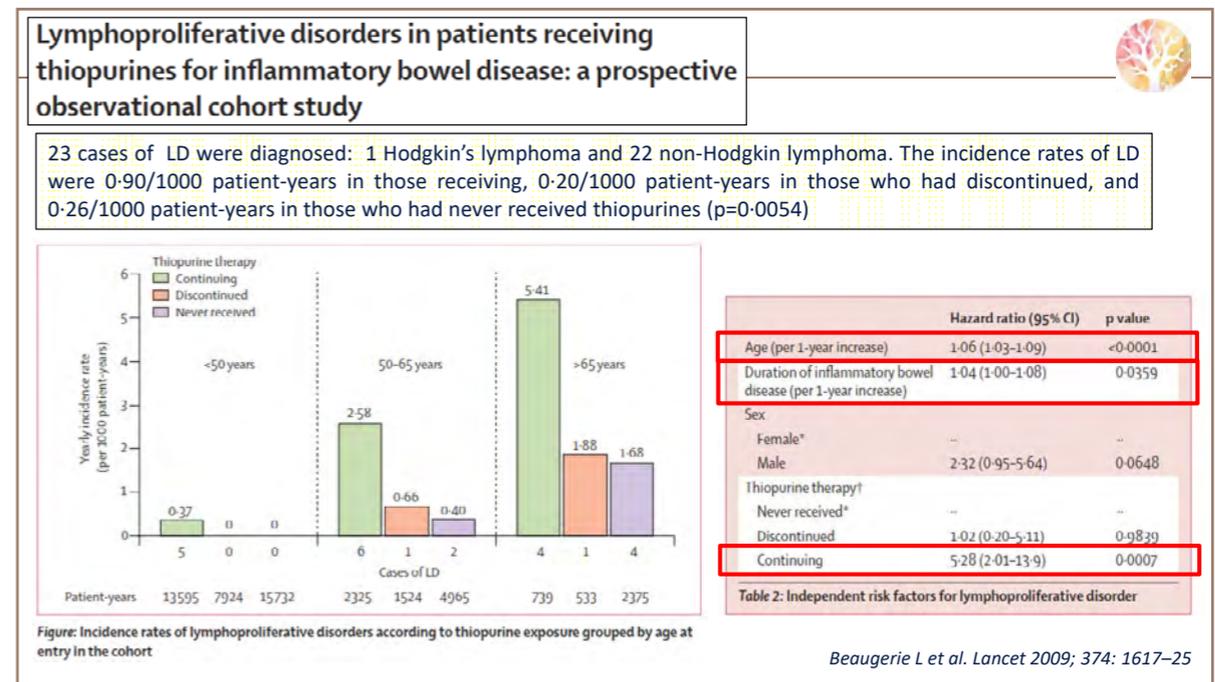
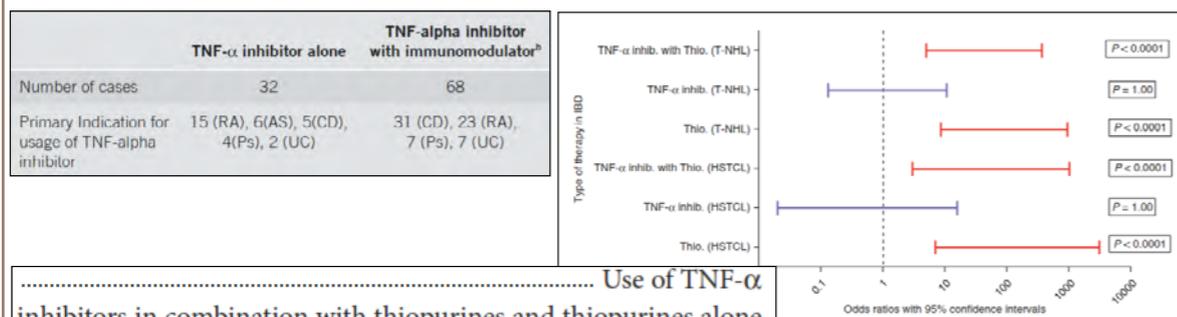


Figura 3

### T-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas Reported to the FDA AERS With Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) Inhibitors: Results of the REFURBISH Study

All cases of T-cell NHL reported to the FDA from 2003 to 2010 in patients receiving anti-TNF $\alpha$  for all indications were reviewed and the risk of T-cell NHL with anti-TNF $\alpha$  in comparison with the use of thiopurines in IBD was examined.



Use of TNF- $\alpha$  inhibitors in combination with thiopurines and thiopurines alone increase the risk of T-cell NHL but use of TNF- $\alpha$  inhibitors alone do not.

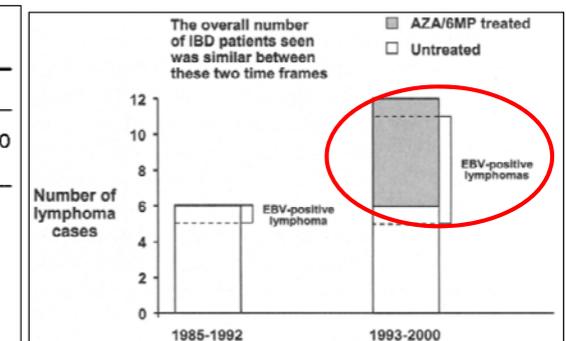
Deepak P et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:99-105

### Epstein-Barr Virus-Positive Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine or 6-Mercaptopurine

In 18 IBD patients who developed lymphoma between 1985-2000 the pathologic features of the lymphoma including presence of EBV were determined. The patients were divided into two 8-year periods (1985-1992, 1993-2000) corresponding with the introduction of azathioprine and 6-mercaptopurine in 1993.

**Table 2.** Summarized Clinical and Pathologic Characteristics

|                                     | Time period       |                    |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|
|                                     | 1985-1992 (N = 6) | 1993-2000 (N = 12) |
| Age [mean $\pm$ SE]                 | 55 $\pm$ 3        | 52 $\pm$ 7         |
| Male gender [n, (%)]                | 5 (83%)           | 9 (75%)            |
| Treatment with AZA/6MP [n, (%)]     | 0                 | 6 (50%)            |
| EBV-positive lymphoma [n, (%)]      | 1 (17%)           | 6 (50%)            |
| Chronic ulcerative colitis [n, (%)] | 2 (33%)           | 4 (33%)            |
| Crohn's disease [n, (%)]            | 4 (67%)           | 8 (67%)            |



Dayharsh GA et al. Gastroenterology 2002;122:72-7

**Figura 4**

Per quanto riguarda il rischio di linfoma associato agli anti-TNF alfa, nello studio REFURBISH (9) stati riportati i casi di linfoma non-Hodgkin registrati dalla Food and Drug Administration dal 2003 al 2010 in pazienti trattati con anti-TNF alfa per tutte le indicazioni e si è confrontato il rischio associato a questi agenti rispetto a quello associato all'uso delle tiopurine nei pazienti con IBD. Sono stati riportati in tutto 32 casi in pazienti trattati con anti-TNF alfa in monoterapia e 68 nei pazienti in terapia combinata con anti-TNF alfa e immunosoppressori, riscontrando un rischio aumentato di linfoma nei pazienti trattati con le tiopurine da sole o in combinazione con anti-TNF alfa, ma non in quelli trattati con i soli anti-TNF alfa (**figura 4**). Gli autori concludono, quindi, che gli anti TNF-alfa in combinazione con le tiopurine o le tiopurine da sole aumentano il rischio di linfoma, mentre gli anti-TNF alfa da soli no

Nei pazienti con IBD in terapia con tiopurine vi sono due tipi di linfoma a cui bisogna prestare particolare attenzione. Uno è quello associato alle infezioni da virus di Epstein-Barr (EBV), perché si è visto che la terapia con tiopurine aumenta le probabilità di sviluppare questo tipo di linfoma. Per esempio, in uno studio (10) in cui erano stati riportati 18 casi di linfoma in pa-

**Figura 5**

zienti con IBD, di cui 6 diagnosticati tra il 1985 e il 1992 e 12 fra il 1993 e il 2000, dove il 1993 è l'anno in cui sono state messe in commercio le tiopurine per il trattamento di queste patologie, la metà di questi 12 casi era rappresentata da linfomi associati a infezioni da EBV e la maggior parte era stata diagnosticata in pazienti trattati con tiopurine (**figura 5**), tanto che oggi, nelle linee guida, si raccomanda di evitare il trattamento con questi farmaci in quei pazienti che non sono immunizzati contro l'EBV.

Il secondo tipo di linfoma a cui porre attenzione, particolarmente aggressivo e con un alto tasso di mortalità, è il linfoma epato-splenico. In uno studio di Kotlyar e collaboratori (11) in cui sono stati riportati 36 casi, 20 si erano sviluppati in pazienti trattati con tiopurine più anti-TNF alfa e 16 in pazienti trattati solo con tiopurine. I pazienti trattati con la combinazione erano giovani, con un'età mediana di 23 anni, per lo più di sesso maschile (il 95%) ed erano stati trattati con tiopurine per oltre 5 anni.

### Rischio di neoplasie: il carcinoma del colon-retto

Recentemente è stato pubblicato uno studio multicentrico italiano caso-controllo (12) che, su una casistica di oltre 44.000

pazienti con IBD, ha riportato 144 casi di tumore, di cui il 36,8% a carico dell'apparato digerente, e, tra questi, il 67,2% del colon-retto, seguiti come frequenza, con il 13,2%, dai tumori della cute e, con il 12%, da quelli delle vie urinarie. In questo studio è emerso che i pazienti con CD sono a maggior rischio di neoplasia rispetto a quelli con CU e, tra questi ultimi, sono più a rischio quelli che hanno una colite estesa rispetto a quelli con una colite limitata o sinistra. I fattori di rischio di sviluppare un tumore sono risultati, nel caso della CD, il fare una terapia combinata con immunosoppressori e anti-TNF alfa e l'aver un pattern di tipo penetrante, mentre, nel caso della CU, l'aver una malattia estesa rispetto a una malattia distale e la chirurgia (figura 6).

Uno studio recente (13) in cui si è analizzato il rischio di displasia di grado-elevato e di carcinoma del colon-retto nei pazienti con IBD arruolati nello studio CESAME, ha confermato che i pazienti con CU hanno un rischio aumentato di sviluppare questo tipo di tumore (SIR 1,94) e tale rischio è ancora maggiore in caso di colite estesa e di lunga durata (SIR 5,22). Inoltre, si è visto che il rischio è aumentato nei pazienti di età superiore ai 65 anni, che, al contrario di quanto visto per i linfomi, le tiopurine sono

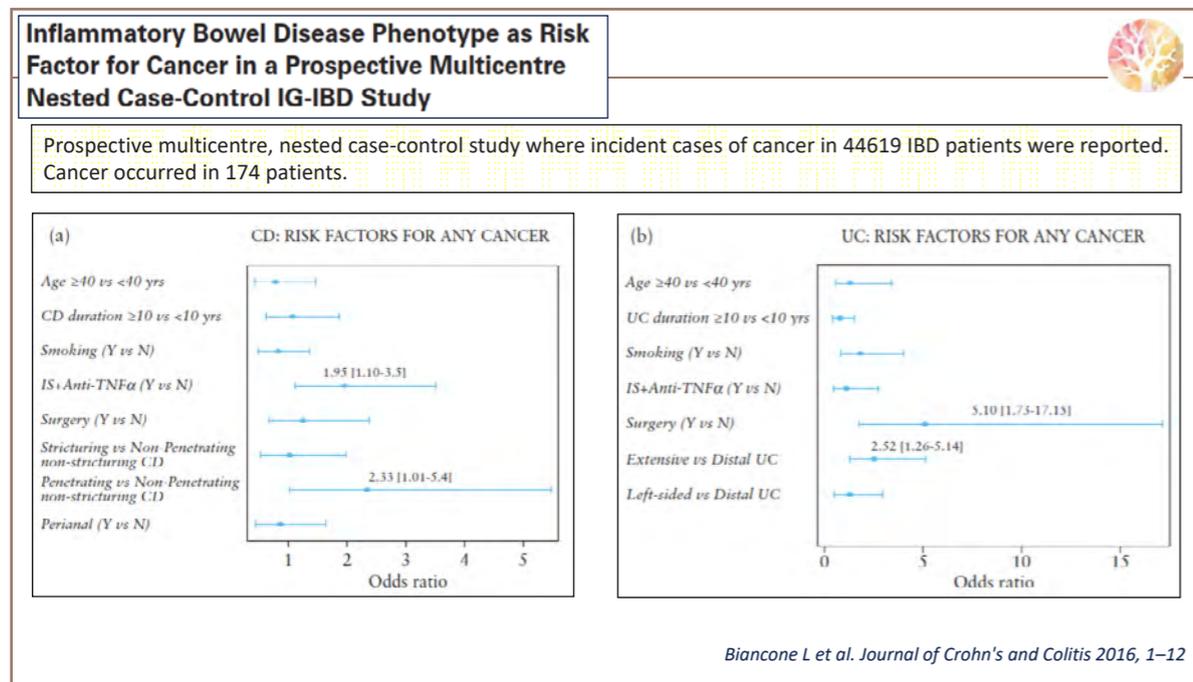


Figura 6

associate a una minore incidenza di carcinoma del colon-retto, probabilmente grazie all'effetto positivo di questi farmaci sulla flogosi e sulla guarigione mucosale, e che l'effetto protettivo si vede maggiormente nei pazienti a maggior rischio, cioè quelli con colite estesa di lunga durata (figura 7).

## Rischio di neoplasie: tumori cutanei

Altri tumori di cui negli ultimi anni è aumentata l'incidenza nei pazienti con IBD sono i tumori della cute, compreso il melanoma. Una recente metanalisi (14) di 12 studi su un totale di quasi 173.000 pazienti evidenzia come i pazienti con IBD siano a rischio aumentato di sviluppare un melanoma (OR 1,37; IC al 95% 1,10-1,70).

Il rischio di tumori cutanei (melanoma e non) nei pazienti con IBD e l'impatto dei trattamenti utilizzati su tale rischio è stato valutato in un ampio studio (15) composto di due parti: uno studio retrospettivo di coorte, in cui oltre 108.500 pazienti con IBD sono stati confrontati con pazienti senza IBD e in cui si conferma il maggior rischio di melanoma in presenza di IBD (IRR 1,29; IC al 95% 1,09-1,53), e un secondo studio, di tipo caso-controllo,

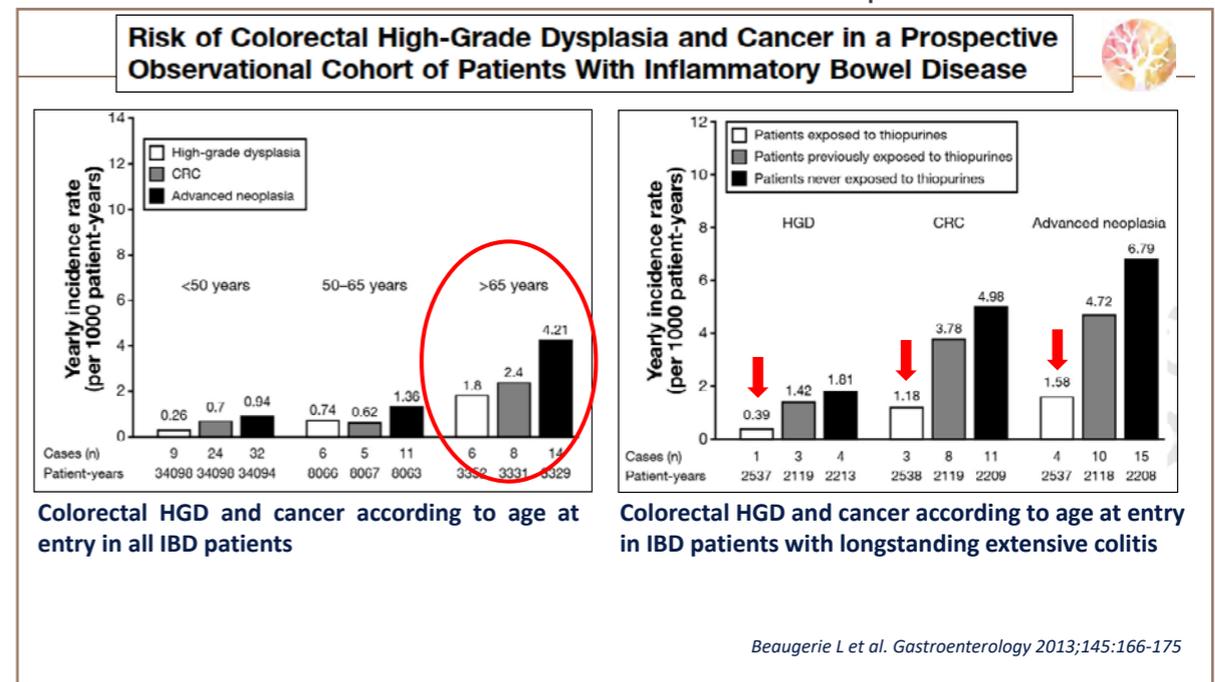


Figura 7

in cui pazienti con IBD e tumori cutanei sono stati confrontati con pazienti con IBD senza tumori cutanei e si è visto che una terapia con biologici aumentava in modo significativo il rischio di sviluppare un melanoma (OR 1,88; IC al 95% 1,08-3,29), ma non di tumori cutanei diversi dal melanoma, mentre le tiopurine, al contrario, aumentavano il rischio di tumori cutanei diversi dal melanoma, ma non quello di melanoma (OR 1,85; IC al 95% 1,66-2,05) (**figura 8**).

In un'analisi sui sottogruppi è poi emerso che una terapia combinata con tiopurine e biologici per oltre un anno aumenta ulteriormente il rischio di tumori cutanei diversi dal melanoma (OR 3,89; IC al 95% 2,33-6,46).

Inoltre, un'altra analisi dello studio CESAME (16) evidenzia che, tra i pazienti con IBD, quelli a maggior rischio di sviluppare tumori cutanei diversi dal melanoma sono i soggetti al di sopra dei 65 anni, per cui l'età rappresenta un fattore di rischio, così come l'utilizzo delle tiopurine; a differenza di quanto osservato per il linfoma, tuttavia, il rischio aumentato persiste anche in caso di sospensione di questi farmaci (**figura 9**).

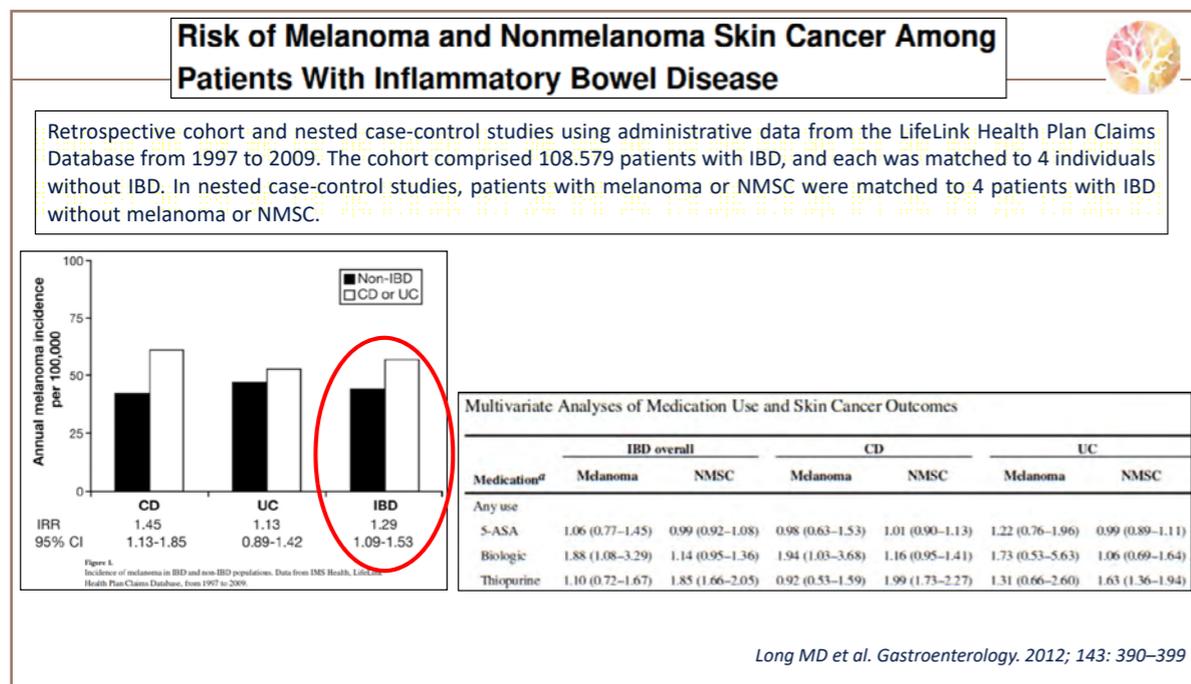


Figura 8

## Raccomandazioni terapeutiche

Nella pratica clinica capita di trovarsi a dover trattare con immunosoppressori o biologici pazienti con malattie immuno-mediate, come le IBD, che hanno già avuto un tumore. Qual è, in questo caso, la probabilità che sviluppino una recidiva o una nuova neoplasia? Una risposta viene da una recente metanalisi (17) di 16 studi, su circa 17.000 pazienti, da cui emerge che questi pazienti hanno più del 30% di probabilità di sviluppare un'altra neoplasia, ma a prescindere dal tipo di trattamento utilizzato, in quanto i tassi di incidenza di nuove neoplasie o recidive sono risultati simili nei gruppi trattati con immunosoppressori convenzionali, con anti-TNF alfa, con una terapia combinata o non sottoposti ad alcuna immunosoppressione (**figura 10**).

Sulla base di quanto sopra esposto, le ultime linee guida sulla sicurezza dei trattamenti dell'Italian Group for the Study of the Inflammatory Bowel Diseases (IG-IBD) (18) sottolineano che la terapia con anti-TNF alfa è associata a un aumento significativo di infezioni opportunistiche e che occorre porre particolare attenzione ai soggetti anziani; l'IG-IBD raccomanda anche di

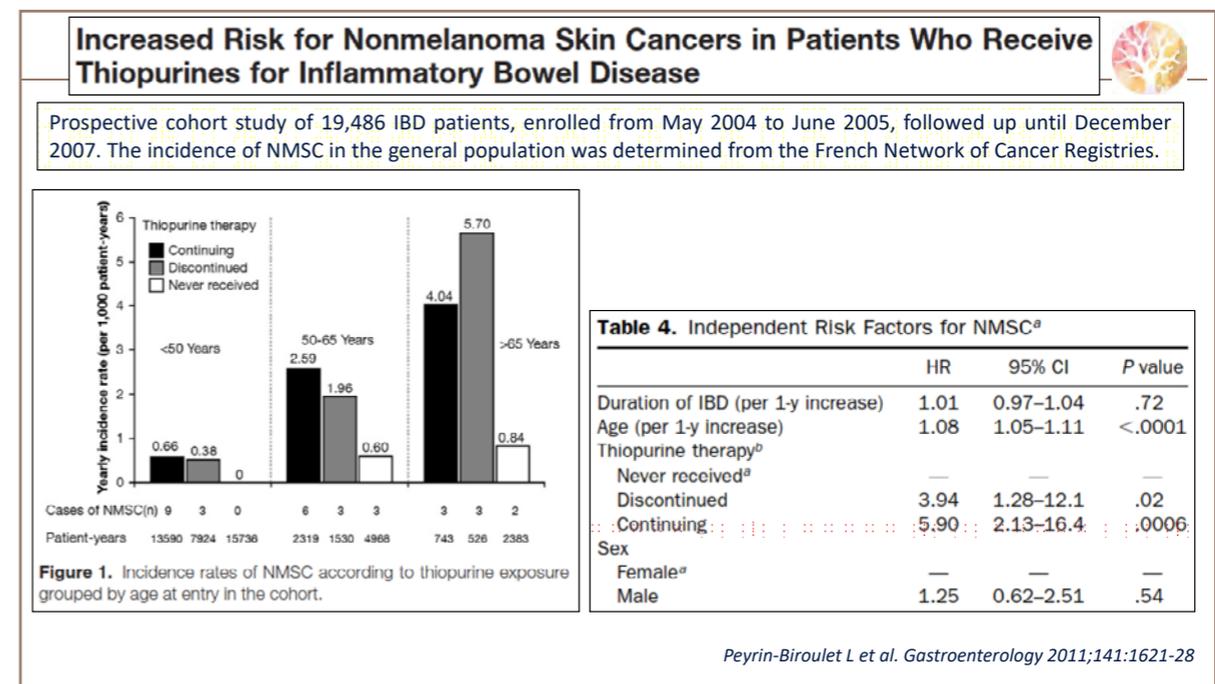
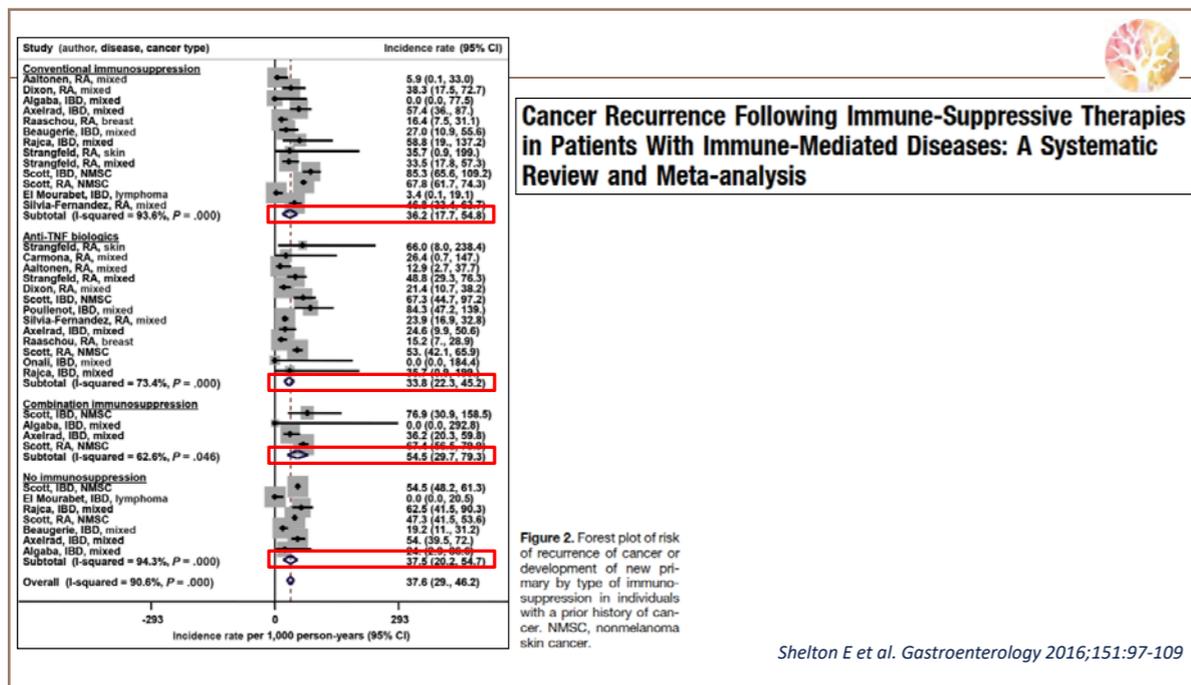


Figura 9



**Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis**

Figure 2. Forest plot of risk of recurrence of cancer or development of new primary by type of immunosuppression in individuals with a prior history of cancer. NMISC, nonmelanoma skin cancer.

Shelton E et al. *Gastroenterology* 2016;151:97-109

## Timing della chirurgia e complicanze post-chirurgiche

Naturalmente, di fronte a un paziente con IBD il clinico può trovarsi a dover decidere se necessita dell'intervento chirurgico, che nel caso della colite ulcerosa è la colectomia, la quale può essere d'urgenza, in caso di colite acuta severa, oppure elettiva indicata in presenza di CU cronicamente attiva, CU moderata o severa che non risponde a nessun trattamento, displasia o cancro (figura 11). Quando operare? La risposta è: non troppo presto, ma nemmeno troppo tardi, perché si rischia in entrambi i casi: magari complicanze inutili, se si interviene prima del dovuto, addirittura la vita del paziente se si ritarda troppo, anche alla luce del fatto che una malattia cronicamente attiva di lunga durata espone il paziente a un rischio aumentato di neoplasia.

In uno studio di popolazione (19) che ha coinvolto 666 pazienti con CU sottoposti a colectomia dal 1996 al 2009 l'incidenza delle complicanze post-chirurgiche è risultata del 27% e un'età superiore ai 64 anni, un intervento d'urgenza rispetto a quello elettivo e la presenza di tre o più comorbidità sono risultati fattori di rischio dello sviluppo di complicanze post-chirurgiche.

In uno studio di coorte successivo (20) su 71 pazienti sono state segnalate 19 complicanze post-chirurgiche, pari a una frequen-

**Figura 10**

utilizzare con cautela le tiopurine e di evitarle nei pazienti che hanno un'infezione attiva o una neutropenia. Inoltre, avvertono gli esperti italiani, il rischio di infezioni opportunistiche è ancora più alto in caso di terapia combinata con immunomodulatori e anti-TNF alfa.

Secondo le linee guida, le tiopurine dovrebbero essere utilizzate con cautela negli anziani, di nuovo, e anche nei giovani uomini HBV-positivi per via dell'aumento del rischio di linfoma. Questi farmaci aumentano anche il rischio di tumori cutanei diversi dal melanoma, per cui si raccomanda una stretta sorveglianza e un monitoraggio anche di tipo dermatologico nei pazienti in terapia con questi farmaci. Gli anti-TNF alfa in monoterapia, invece, non sembrano aumentare il rischio di linfomi, al contrario di quanto accade con gli anti-TNF alfa utilizzati in combinazione con le tiopurine; pertanto, questa terapia combinata di mantenimento andrebbe evitata, soprattutto giovani maschi per via del rischio di il linfoma epatosplenico a cellule T, e tutt'al più riservata ai pazienti con IBD ad alto rischio.

## COLECTOMY FOR ULCERATIVE COLITIS

### Emergency setting:

- Acute severe colitis

### Elective setting:

- Chronic active UC
- Refractory moderate to severe UC
- Dysplasia or cancer

Not too early

Not too late

**Figura 11**

za del 26,7%, sovrapponibile a quella del lavoro precedente, e come fattori di rischio di tali complicanze sono emersi l'età al momento della colectomia, di nuovo, il BMI, con un maggior rischio per i pazienti più in sovrappeso, e la lunghezza della degenza preoperatoria.

La tempistica dell'intervento in caso di colite severa è semplice: se il paziente non risponde agli steroidi entro 3 giorni si passa alla terapia di salvataggio con ciclosporina o anti-TNF alfa e se non risponde entro 7 giorni si dovrebbe andare all'intervento chirurgico (**figura 12**).

Più complicato è stabilire quando operare nel caso in cui si arrivi alla chirurgia dopo fallimenti ripetuti della terapia medica, come accade per la malattia cronicamente attiva o per quella refrattaria a tutti trattamenti; in queste circostanze non è ben chiaro quale sia la tempistica corretta, che va comunque scelta assieme al chirurgo nell'ottica di un approccio multidisciplinare, in cui sia l'esperienza del clinico sia quella del chirurgo sono fondamentali.

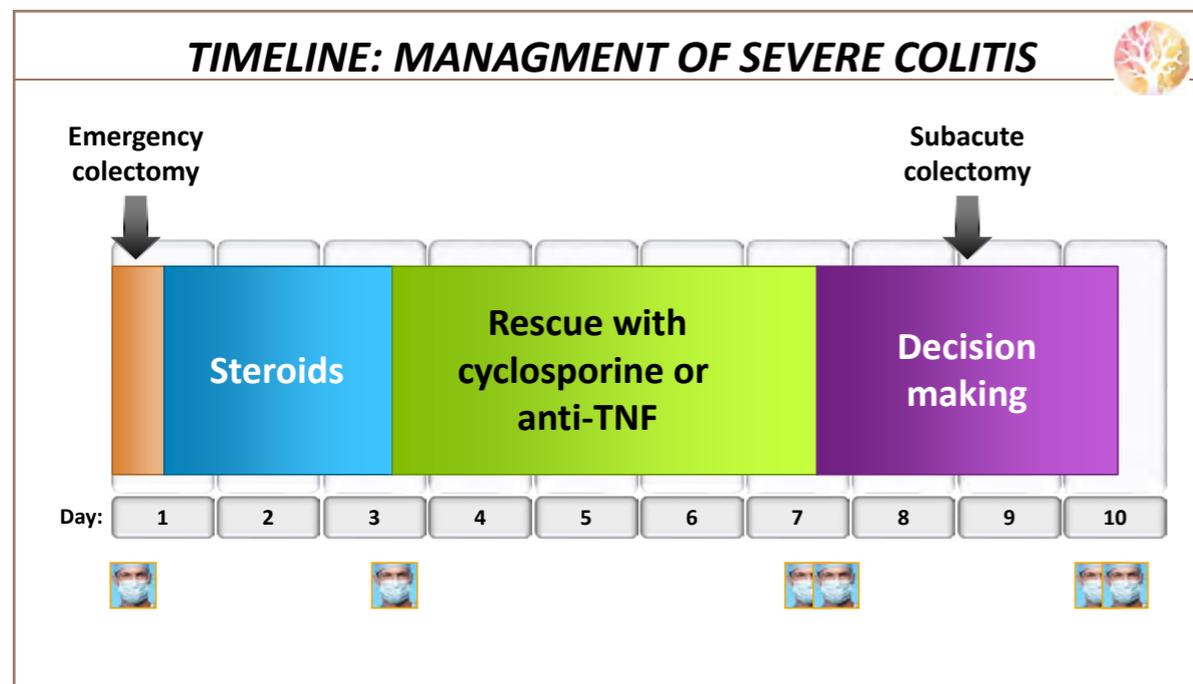


Figura 12

## Ridurre le complicanze post-chirurgiche

Riguardo a quest'ultima, uno studio (21) in cui sono stati analizzati i casi di colectomia effettuati fra il 1995 e il 2005 presso svariati centri suddivisi per volume di interventi ha mostrato che negli ospedali dove si praticava un minor numero di interventi (non più di tre all'anno) i tassi di mortalità e morbilità post-operatoria (OR rispettivamente 2,42 e 1,18) erano più elevati rispetto agli ospedali con un volume di interventi superiore (oltre 11 all'anno).

Occorre anche tener conto del fatto che il paziente che arriva alla colectomia spesso è stato trattato con farmaci biologici poco prima di arrivare all'intervento chirurgico. L'impatto di questi agenti sulle complicanze post-chirurgiche è stato valutato in una metanalisi (22) da cui emerge un aumento del rischio di tali complicanze nei pazienti trattati con anti-TNF alfa poco prima della colectomia con ileal-pouch (**figura 13**), ma questo rischio sembrerebbe ridursi se si sospende il farmaco entro 12 settimane dall'intervento.

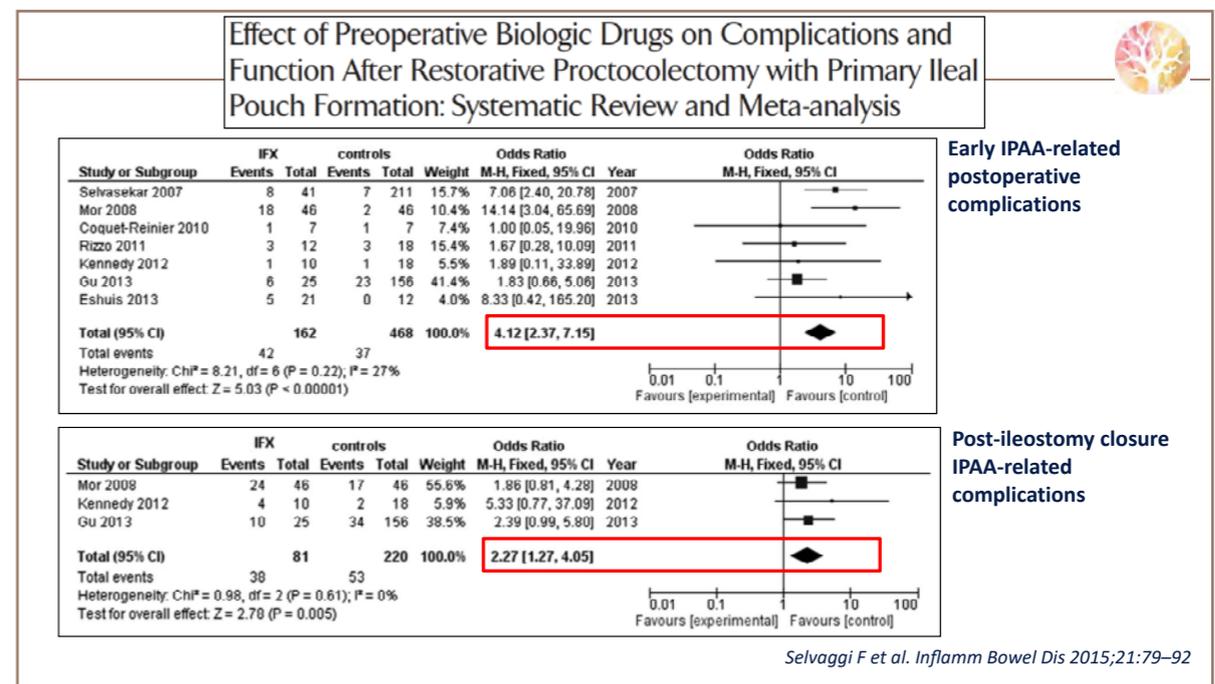


Figura 13

### Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease



A retrospective review of IBD patients who underwent an abdominal operation. Patients who received vedolizumab within 12 weeks of operation were compared with patients who received anti-TNF $\alpha$  or no biologic therapy.

**Table 3.** Thirty-day post-operative complications.

|                                | No biological therapy [n=172] | TNF $\alpha$ inhibitors [n=126] | Vedolizumab [n=94] | p-Value |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------|
| Any postoperative complication | 57 [33%]                      | 35 [28%]                        | 50 [53%]           | <0.01   |
| Non-SSI infections             | 10 [6%]                       | 6 [5%]                          | 7 [7%]             | <0.71   |
| UTI                            | 5                             | 2                               | 4                  | <0.49   |
| Pneumonia                      | 2                             | 1                               | 3                  | <0.31   |
| Non-abdominal sepsis           | 2                             | 2                               | 1                  | <0.92   |
| <i>C.diff</i> colitis          | 0                             | 1                               | 1                  | <0.44   |
| Cholangitis                    | 1                             | 0                               | 0                  | <0.52   |
| All SSIs                       | 22 [13%]                      | 13 [10%]                        | 35 [37%]           | <0.01   |
| - SSIs                         | 11 [6%]                       | 5 [4%]                          | 20 [21%]           | <0.01   |
| - dSSIs                        | 11 [6%]                       | 6 [5%]                          | 13 [14%]           | <0.03   |
| Anast.leak                     | 1 [1%]                        | 4 [3%]                          | 2 [2%]             | <0.24   |
| MCS                            | 1 [1%]                        | 1 [1%]                          | 7 [7%]             | <0.01   |
| SBO/ileus                      | 20 [12%]                      | 12 [10%]                        | 9 [10%]            | <0.79   |
| Readmission                    | 17 [10%]                      | 12 [10%]                        | 15 [16%]           | <0.24   |
| ROR                            | 8 [5%]                        | 10 [8%]                         | 8 [9%]             | <0.37   |

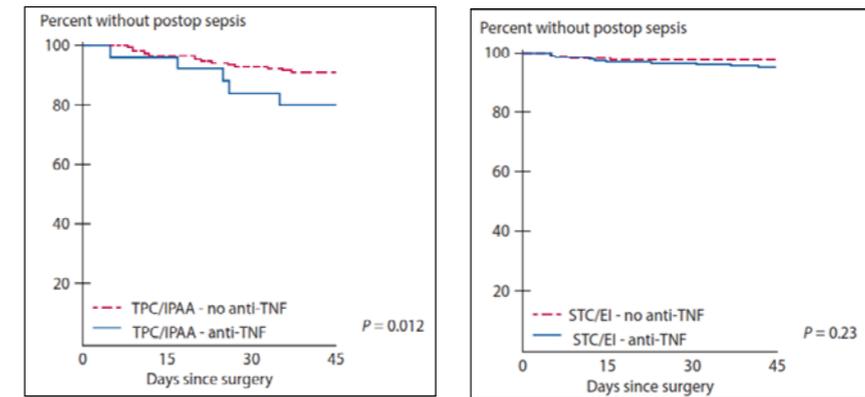
SSI: surgical site infection. MCS: mucocutaneous separation.

Lightner AL et al. *J Crohns Colitis* 2017;11:185-190

### Operative Strategy Modifies Risk of Pouch-related Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis on Preoperative Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Therapy



From 2006 to 2010, 407 and 181 UC patients underwent initial subtotal colectomy with end ileostomy (STC/EI) or total proctocolectomy with IPAA (TPC/IPAA). Pre- and perioperative data were comparable for biologics users and nonusers.



Gu J et al. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1243-1252

**Figura 14**

Il rischio di complicanze post-chirurgiche risulta ancora maggiore nei pazienti trattati con vedolizumab, come dimostrato da un recentissimo studio retrospettivo (23) in cui 94 pazienti trattati con vedolizumab entro 12 settimane dalla chirurgia sono stati confrontati con 126 pazienti trattati con anti-TNF-alfa e 172 pazienti non trattati con biologici. L'incidenza di complicanze è risultata maggiore nei pazienti trattati con vedolizumab (53% contro 33% e 28%), soprattutto quelle settiche nel sito d'intervento (37% contro 13% e 10%) (**figura 14**).

Nell'analisi multivariata, poi, il confronto fra i pazienti trattati con vedolizumab e quelli trattati con anti-TNF alfa ha evidenziato un rischio di complicanze post-chirurgiche maggiore di oltre tre volte in caso di terapia con vedolizumab (OR 3,58; IC al 95% 1,42-10,09).

Dal punto di vista chirurgico, il rischio di complicanze post-operatorie nei pazienti trattati con biologici si può ridurre scegliendo la strategia operatoria più opportuna. Per esempio, uno

**Figura 15**

studio di Gu e collaboratori (24) mostra che nei pazienti trattati con anti-TNF prima della chirurgia effettuare un intervento in due tempi, cioè con una colectomia subtotale e un'ileostomia, anziché confezionare subito un ileal-pouch, migliora l'outcome post-chirurgico e riduce il rischio di infezioni post-operatorie (**figura 15**).

In conclusione, le linee guida ECCO sulla chirurgia nei pazienti con CU (25) dicono che i pazienti con colite severa che non rispondono alla terapia di salvataggio entro 7 giorni devono essere sottoposti a colectomia senza insistere con i farmaci, per non aumentare la morbilità postoperatoria, e in quelli trattati con anti TNF-alfa prima dell'intervento si raccomanda di evitare l'intervento in un solo tempo. Per quanto riguarda gli interventi in elezione, le linee guida non forniscono alcuna indicazione e non c'è chiarezza su quale sia la giusta tempistica. In questo setting, la cosa più importante è la disponibilità di un chirurgo con buona esperienza nel team multidisciplinare.

## Bibliografia

- (1) Annese V et al. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015, 1-10.
- (2) Cottone M et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:30-5.
- (3) Ford AC et al. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1268-76.
- (4) Toruner M et al. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
- (5) Colombel J-F, et al. *Gut* 2016;0:1-13.
- (6) Garg SK et al. *Curr Opin Gastroenterol* 2016, 32:274-81.
- (7) Kotlyar DS et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:847-58.
- (8) Beaugerie L et al. *Lancet* 2009; 374: 1617-25.
- (9) Deepak P et al. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:99-105
- (10) Dayharsh GA et al. *Gastroenterology* 2002;122:72-7.
- (11) Kotlyar DS et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41.
- (12) Biancone L et al. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016, 1-12.
- (13) Beaugerie L et al. *Gastroenterology* 2013;145:166-175
- (14) Singh S et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:210-18.
- (15) Long MD et al. *Gastroenterology*. 2012; 143: 390-9.
- (16) Peyrin-Biroulet L et al. *Gastroenterology* 2011;141:1621-8.
- (18) Biancone L et al. *Dig Liver Dis* 2017;49:338-58.
- (19) De Silva S et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:972-80.
- (20) Bartels SA et al. *Colorectal Dis* 2013;15:1392-8-
- (21) Kaplan GG et al. *Gastroenterology* 2008;134:680-7.
- (22) Selvaggi F et al. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:79-92.
- (23) Lightner AL et al. *J Crohns Colitis* 2017;11:185-90.
- (24) Gu J et al. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1243-52.
- (25) Øresland T et al. *J Crohns Colitis* 2015;9:4-25.



Prof. Paolo Gionchetti

Colite ulcerosa: quando fare l'intervento chirurgico e quali tipologie esistono

 **GUARDA IL VIDEO**

- Gli immunosoppressori e i farmaci biologici riducono i tassi di ospedalizzazione e non sono correlati ad un aumentato tasso di mortalità nei pazienti con IBD.
- Le tiopurine andrebbero evitate negli anziani e nei giovani uomini EBV-positivi per il rischio di linfoma associato all'infezione da EBV e linfoma epatosplenico.
- Le tiopurine da sole sembrano avere un effetto protettivo nei confronti del tumore del colon retto, specie nei pazienti a maggior rischio.
- I pazienti trattati con immunosoppressori o biologici che hanno una storia di neoplasia sono a rischio aumentato di svilupparne un'altra, a prescindere dal trattamento effettuato.
- I pazienti con colite severa che non rispondono alla terapia di salvataggio entro 7 giorni dovrebbero essere sottoposti a colectomia.
- Non è ancora chiaro quale sia la giusta tempistica per l'intervento elettivo.



# abbvie

L'INNOVAZIONE  
GUIDA LA NOSTRA  
SCIENZA.  
LA VITA DELLE  
PERSONE GUIDA  
IL NOSTRO IMPEGNO.

**Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda di successo.**

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenze per migliorare la salute e la cura delle persone attraverso terapie innovative.

Avere un impatto significativo sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa. È il nostro obiettivo.

**abbvie.it**



## 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



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale on-line sui Farmaci  
**WWW.PHARMASTAR.IT**