

REFERRAL TO CARE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

IL PATIENT JOURNEY del paziente con IBD

ROMA

NH VILLA CARPEGNA

Via Pio IV, 6, Roma

22 Marzo
2024


IL TRATTAMENTO PRECOCE NELLE MICI

Maria Carla Di Paolo MD PhD

Responsabile Centro di Riferimento Regionale
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
e Malattia Celiaca

UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata
Roma

La Malattia di Crohn è una condizione cronica caratterizzata da infiammazione e progressivo danno intestinale associato ha una alterata funzione




La Malattia di Crohn cambia nel tempo con una diminuzione del comportamento infiammatorio della malattia (non stenosante non penetrante) e in un aumento di frequenza di comportamento di malattia stenosante e/o penetrante

studi di popolazione hanno dimostrato che più del 50% dei pazienti adulti con malattia di Crohn sviluppano stenosi o complicanze penetranti entro i 20 anni dalla diagnosi

similmente queste complicanze si verificano in più del 50% dei bambini dopo una media di follow up di 84 mesi

Thia KT et al Gastroenterology 2010
Vernier-Massouille G et al Gastroenterology 2008

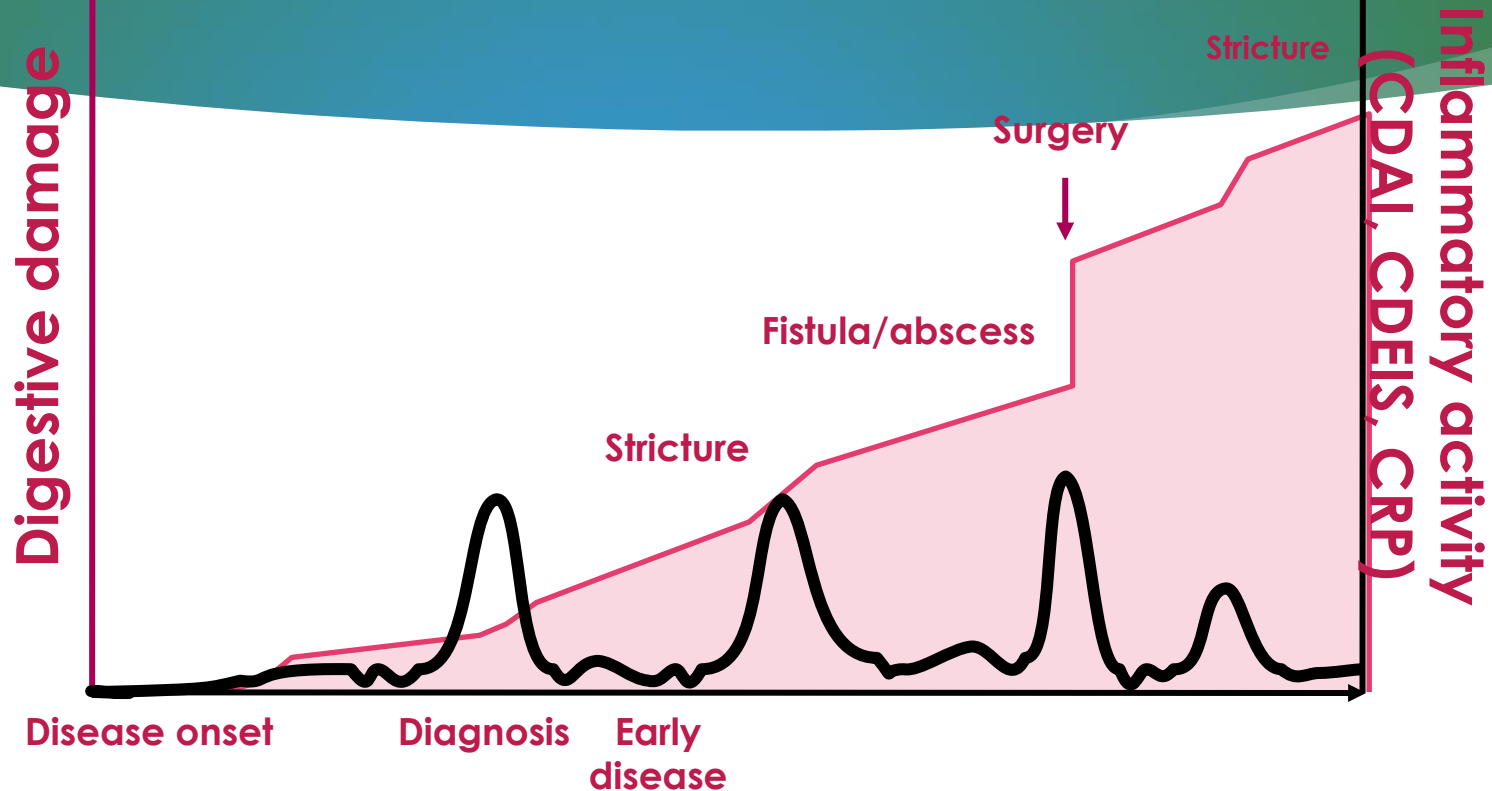


Il rischio cumulativo della prima resezione intestinale in un adulto affetto da malattia di Crohn è di circa il 64% a 30 anni dalla diagnosi e nei bambini del 34% a 5 anni dalla diagnosi

Dhillon SI et al, Am J Gastroenterol 2005
Vernier-Massouille G et al Gastroenterology 2008

Progression of digestive disease damage and inflammation

Activity in a theoretical patient with Crohn's disease

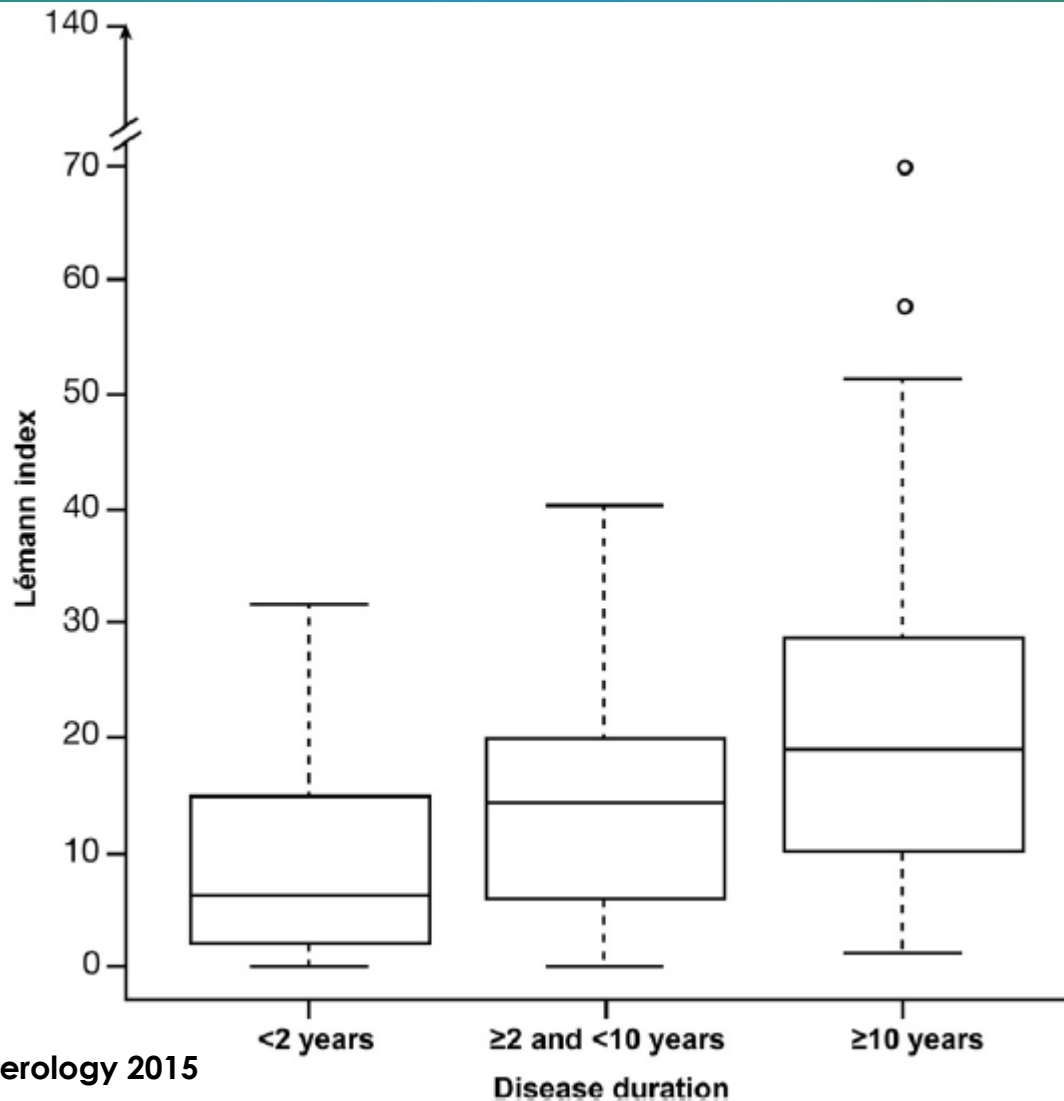



Pre-clinical

Clinical

Bowel damage increases with disease duration

L'indice di Lehman consente di valutare il danno strutturale in pazienti affetti da malattia di Crohn, misurando le stenosi, le alterazioni penetranti e le resezioni chirurgiche





Per ottenere una modifica della storia naturale della malattia, è necessario che l'intervento terapeutico si verifichi al momento giusto durante lo sviluppo del danno intestinale e dell'alterata funzione



L'artrite reumatoide presenta affinità con la malattia di Crohn

Il trattamento non consiste più nel controllo dei sintomi solamente ma anche nella prevenzione dell'alterazione dei processi biologici che sostengono l'infiammazione sinoviale e la progressiva distruzione strutturale in modo da prevenire il danno strutturale delle articolazioni e il loro declino funzionale.

Analogamente nella malattia di Crohn i trattamenti che modificano la storia naturale della patologia devono includere la prevenzione del danno strutturale intestinale (stenosi , fistole, ascessi) e l'alterata fisiologia gastrointestinale

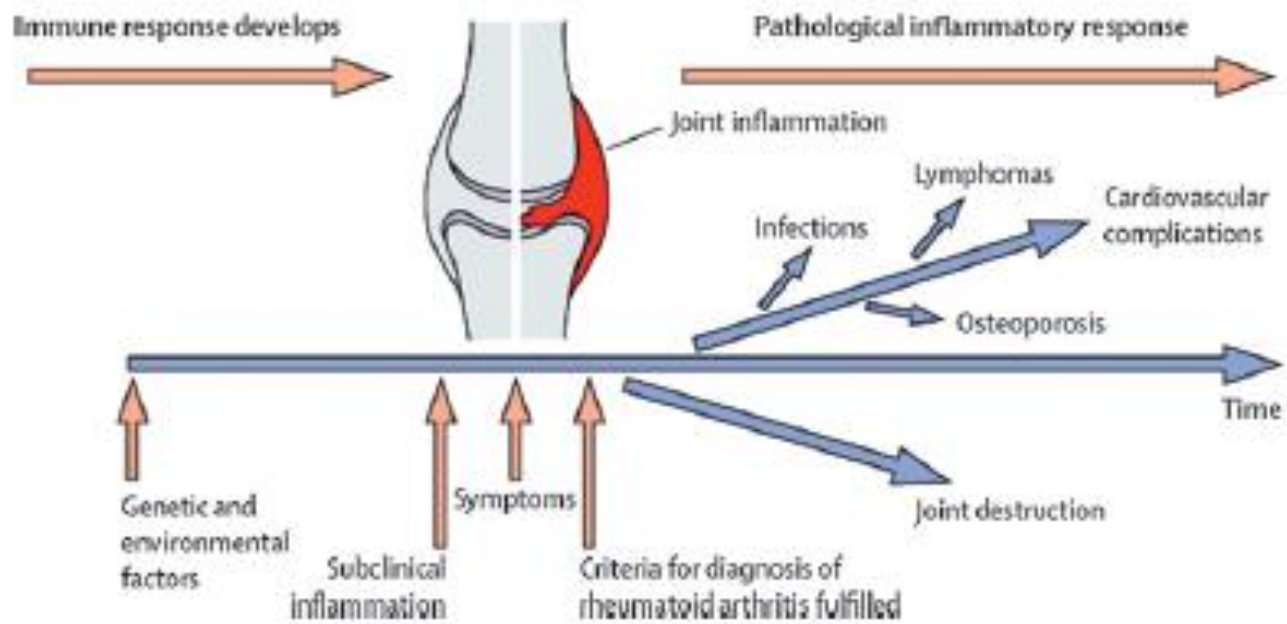


Figure 1 Longitudinal course of rheumatoid arthritis (reprinted with permission from Klareskog *et al*¹¹).

Peyrin-Biroulet L et al Gut 2010


The Earlier, The Better

Peyrin-Biroulet L et al Gut
2010

Definiamo **EARLY**

In pratica clinica

Early= diagnosi recente



Il 20% dei pazienti adulti hanno evidenza di complicanze intestinali stenosanti o penetranti alla diagnosi o entro i 90 giorni dalla diagnosi

le complicanze della patologia sono presenti nel 29% dei bambini alla diagnosi

Thia KT et al Gastroenterology 2010
Vernier-Massouille G et al Gastroenterology 2008

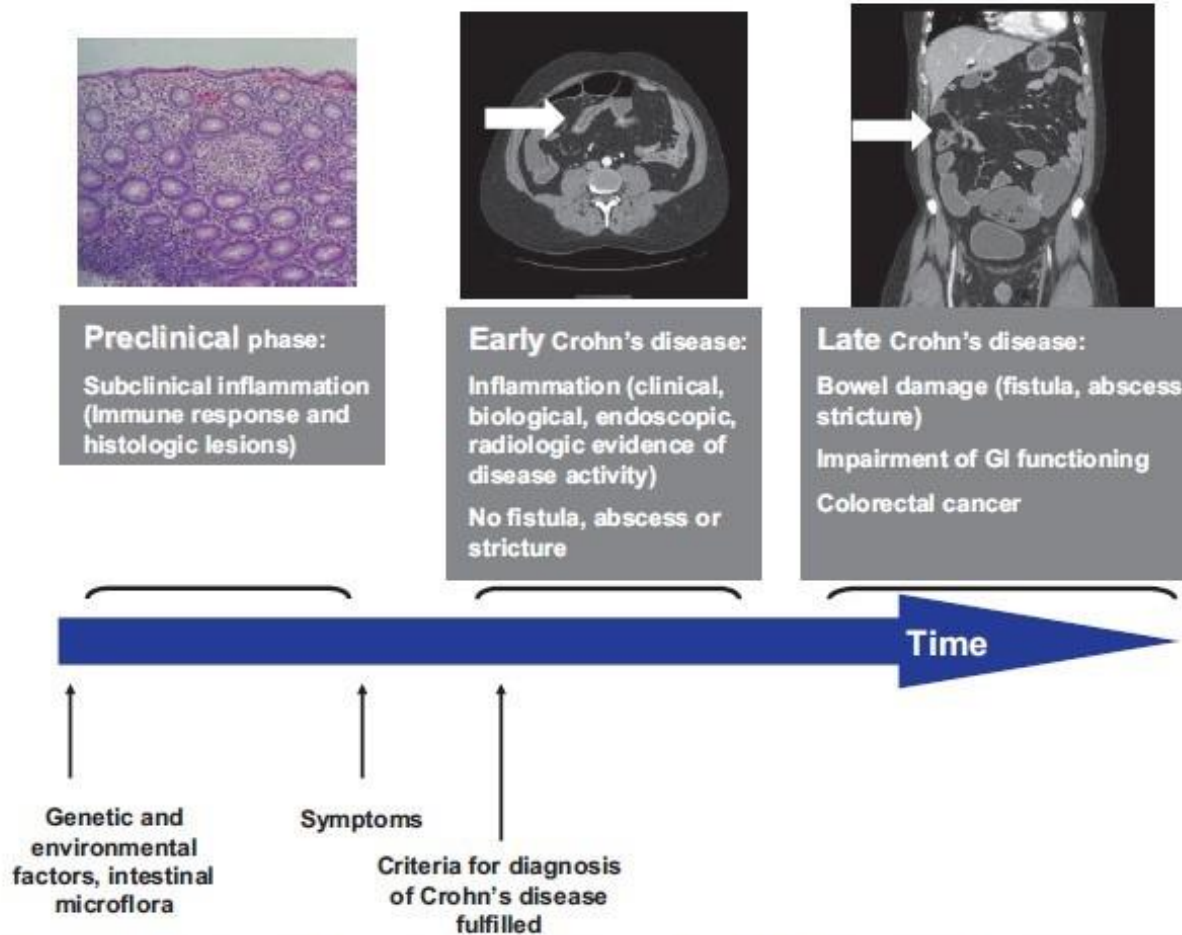


Figure 2 Longitudinal course of Crohn disease; computed tomography enterography showing early (enhancement and increased wall thickness) and late (several loops of small bowel are drawn together with multiple enteroenteric fistulas) lesions in the same patient with Crohn disease (courtesy of D Bruining, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

Peyrin-Biroulet L et al Gut 2010

Definiamo **EARLY**

Early Crohn's Disease

Diagnosi entro i 4 anni

**Nessuna terapia precedente a base di corticosteroidi,
immunosoppressori o biologici**

Definizione empirica

**Non tiene conto del danno intestinale e della funzione
digestiva alterata**

D'Haens et al Lancet
2008

Table 1 Proposal for a definition of early Crohn disease and comparison with the definition of early rheumatoid arthritis by the American College of Rheumatology⁴⁷

Early rheumatoid arthritis	Criterion	Early Crohn disease
≥6 of 66 swollen joints, ≥6 of 66 tender joints	Active disease	Crohn disease Activity Index (CDAI) > 220
Erythrocyte sedimentation rate ≥28 mm/h or a global health score of ≥20 mm	Active disease	C-reactive protein > 10 mg/l or significant endoscopic (large coalescent and deep ulcerations covering more than 10% of the mucosal area of at least one segment of the colorectum) or radiological evidence (CT or MRI bowel enhancement) of disease activity or positive faecal markers
≥18 years	Age	No limit of age (both paediatric and adult patients can be included)
	Immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), biologics, corticosteroids (previously steroid-dependent with oral steroids or any treatment with intravenous steroids)*	No previous or current use
	Bowel damage	No fistula (including perianal fistulas), abscess, stricture (wall thickening and luminal narrowing with prestenotic dilatation—defined as a diameter greater than the normal diameter of the small bowel or colon) on CT or MRI†
	Surgery	No history of Crohn disease-related surgery (minor or major surgical procedures)
	Endoscopy procedures	No history of endoscopic balloon dilation of a stricture
	Impaired GI functioning	Normal faecal continence, no previous or current use of oral or parenteral substitution (vitamins, minerals), no enteral or parenteral nutrition since diagnosis
≤2 years	Disease duration	≤2 years

The patient must fulfil all inclusion criteria without any exception.

As a prerequisite, the previous diagnosis of Crohn disease has to be confirmed according to the criteria adopted by Lennard-Jones.⁴⁸

*All 5-aminosalicylate formulations permitted (previous or current use).

†When available, MRI is preferred.


Criterion	Early Crohn disease
Active disease	Crohn disease Activity Index (CDAI) > 220
Active disease	C-reactive protein > 10 mg/l or significant endoscopic (large coalescent and deep ulcerations covering more than 10% of the mucosal area of at least one segment of the colorectum) or radiological evidence (CT or MRI bowel enhancement) of disease activity or positive faecal markers
Age	No limit of age (both paediatric and adult patients can be included)
Immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), biologics, corticosteroids (previously steroid-dependent with oral steroids or any treatment with intravenous steroids)*	No previous or current use
Bowel damage	No fistula (including perianal fistulae), abscess, stricture (wall thickening and luminal narrowing with prestenotic dilatation—defined as a diameter greater than the normal diameter of the small bowel or colon) on CT or MRI†
Surgery	No history of Crohn disease-related surgery (minor or major surgical procedures)
Endoscopy procedures	No history of endoscopic balloon dilation of a stricture
Impaired GI functioning	Normal faecal continence, no previous or current use of oral or parenteral substitution (vitamins, minerals), no enteral or parenteral nutrition since diagnosis
Disease duration	≤ 2 years

Peyrin-Biroulet L et al Gut 2010

Early Crohn's Disease:

- paziente pediatrico o adulto con una diagnosi definita di malattia di Crohn
- evidenza clinica biologica endoscopica o radiologica di attività di malattia o positività dei marcatori fecali
- Non riduzione della funzione gastrointestinale (normale continenza fecale , non necessita di supplementazione orale e parenterale di vitamine o minerali non necessita di supporto nutrizionale dalla diagnosi)
- Non danno del tubo digerente (non stenosi non fistole non ascessi)valutati con tac o risonanza
- durata di malattia inferiore a due anni
- essere naive a farmaci che potenzialmente modificanti la storia naturale
- non essere stati sottoposti a chirurgia per il crohn
- o a procedure endoscopiche terapeutiche

Peyrin-Biroulet L et al Gut 2010



Lo scopo del trattamento nella malattia di Crohn si è ormai orientato a un approccio treat to target nel quale la guarigione endoscopica ha un'importanza notevole al fine di migliorare la percentuale di remissione e ridurre il rischio di complicanze a lungo termine

Nonostante la loro maggiore efficacia i biologici sono spesso usati come una linea successiva nella terapia per la malattia di Crohn dopo gli steroidi e dopo gli immunosoppressori |
c'è una sempre maggiore evidenza che suggerisce con trattamento precoce possa migliorare le quote di remissione e ridurre le complicanze

Metanalisi su Efficacia e sicurezza del trattamento biologico precoce in pazienti adulti e pediatrici affetti da malattia di Crohn

Studi su pazienti che avevano iniziati biologici entro i due anni dalla diagnosi oppure che nei quali c'era stato un precoce utilizzo dei biologici confrontati con una strategia convenzionale step up

sono state confrontate la remissione clinica le recidive la guarigione mucosale tra il trattamento precoce biologico e il trattamento tardivo convenzionale

Ungaro R et al , Alimen Pharmacol Ther 2020

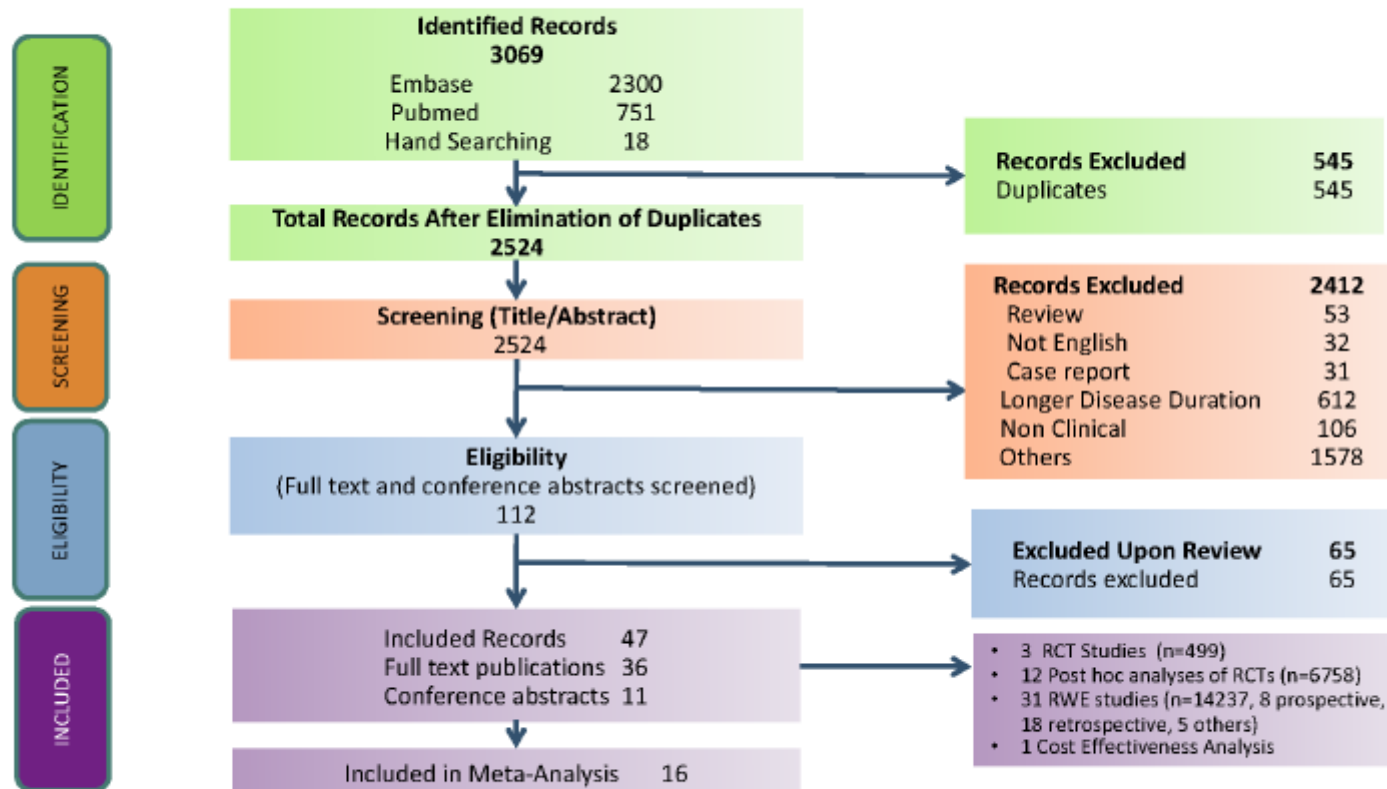


Figure 1.
 PRISMA Diagram of Study Screening and Selection

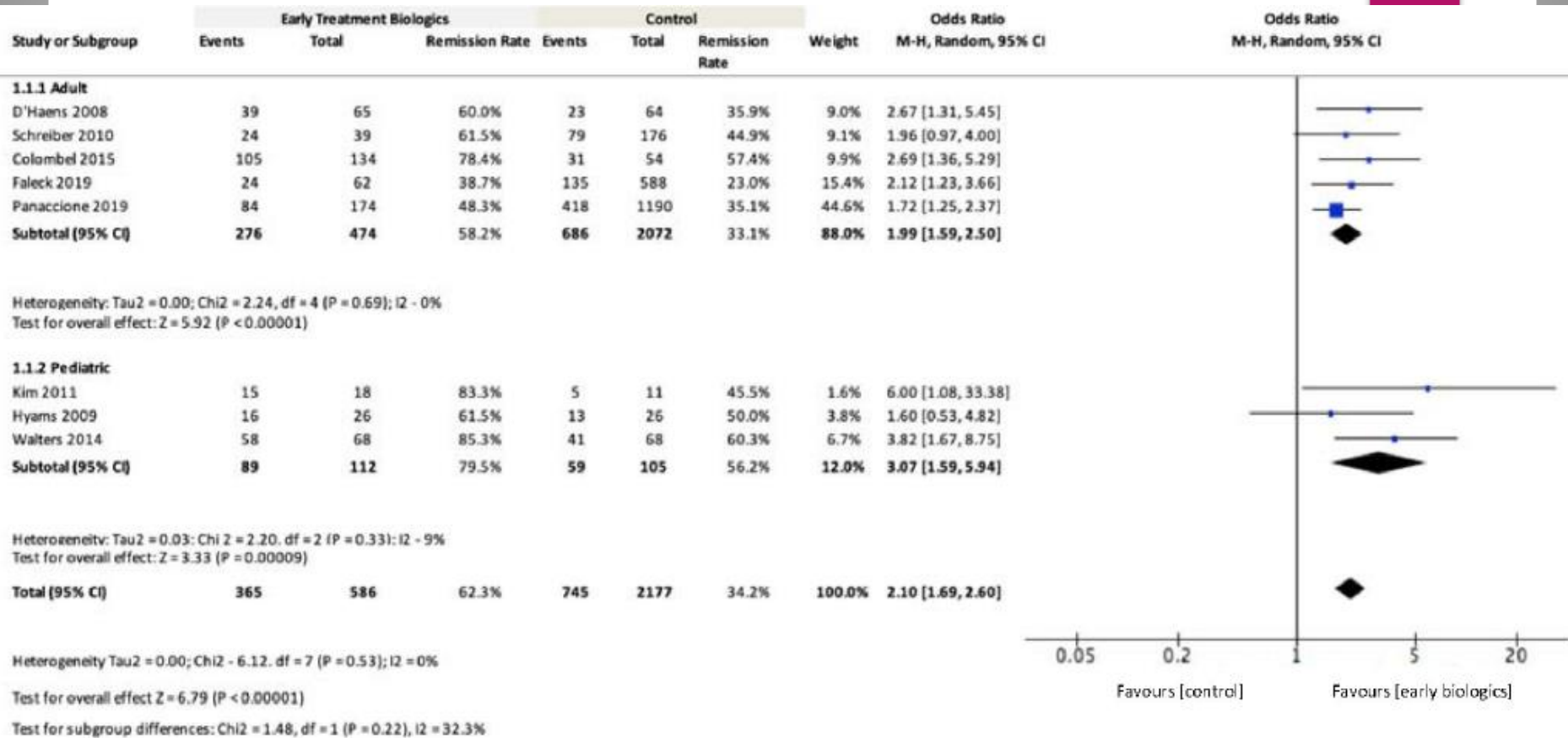
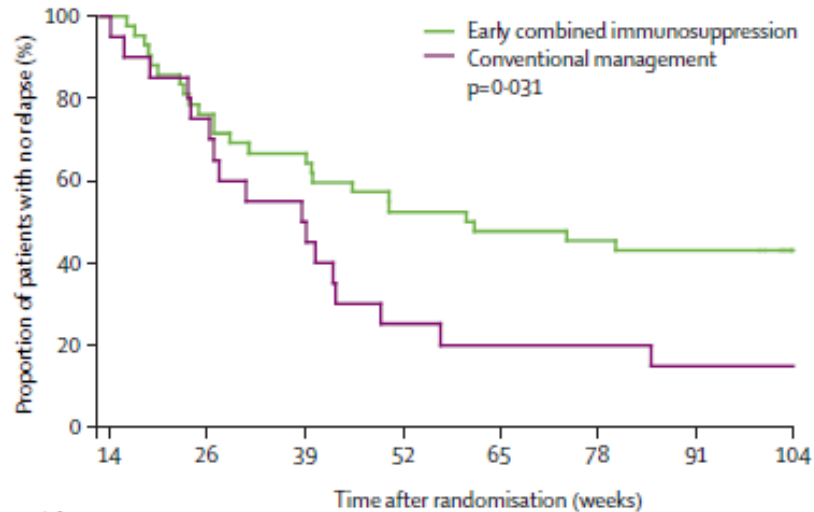


Figure 2.
Meta-Analysis Comparing Clinical Remission Rates for Early Biologic versus Late/Conventional Treatment

STUD trial: early AZA+IFX vs AZA



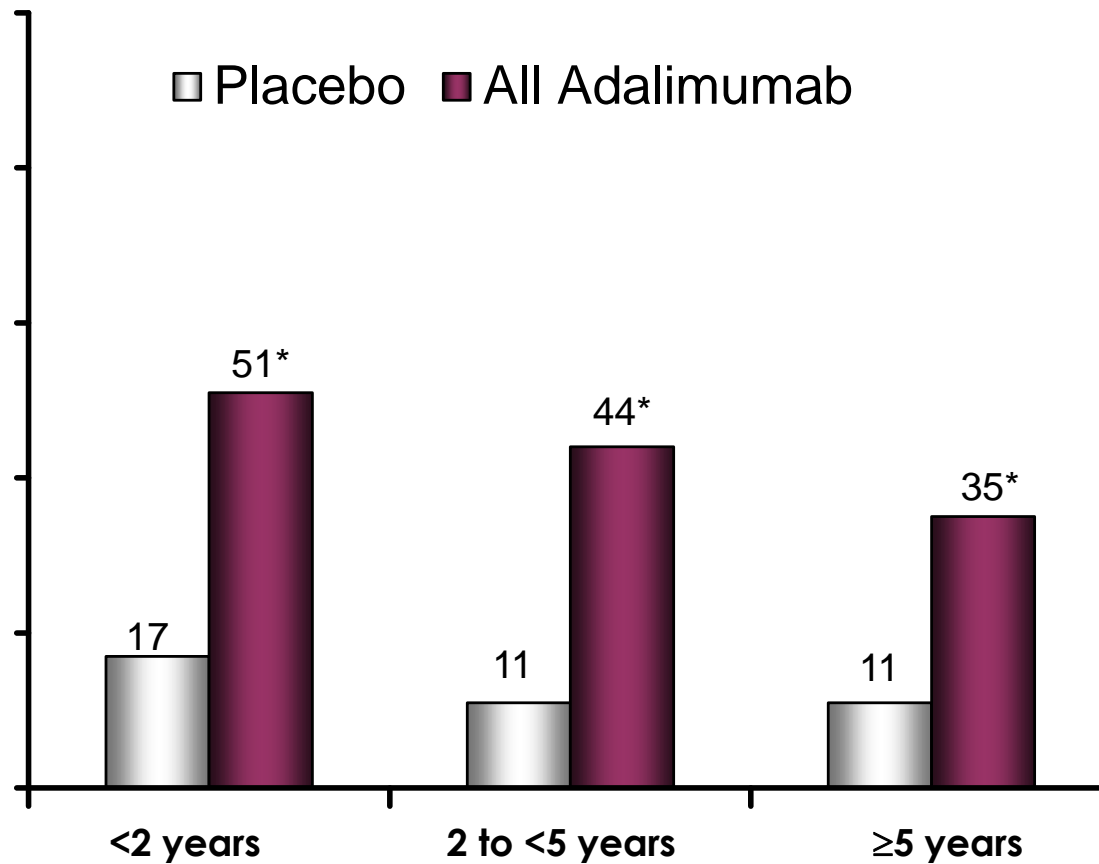
66 vs. 67 pazienti per gruppo

Remissione clinica a 2 anni

D'Haens et al, Lancet 2008

Pazienti con diagnosi recente di Crohn step-up vs step down trial
Migliorata la remissione clinica a 52 settimane 62% vs 42%

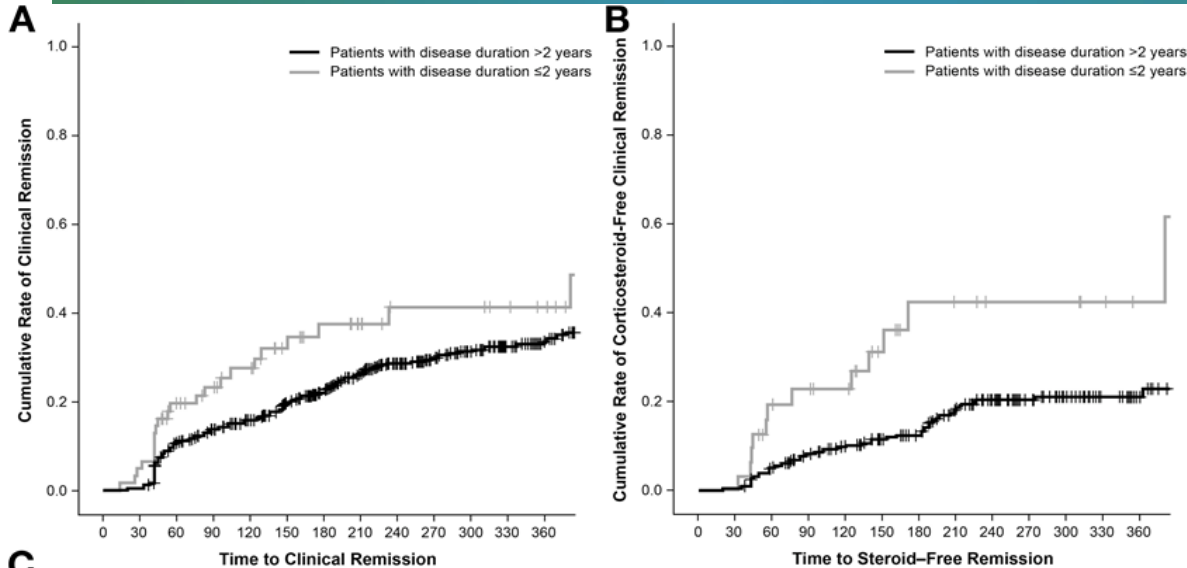
Clinical remission by disease duration



CHARM Week 56

*p<0.05 vs placebo

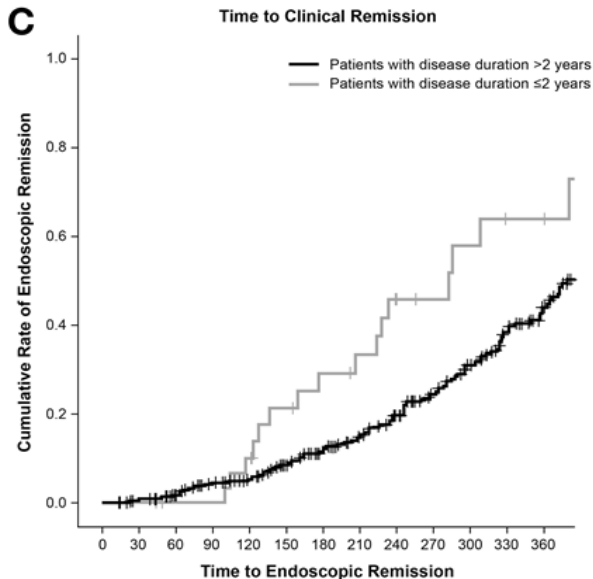
Early treatment con vedolizumab



Studio retrospettivo su Victory consortium registry

CD=650, UC=437

Durata di malattia <2aa associata con migliore outcome in CD ma non in UC



Il trattamento precoce con farmaci biologici è altrettanto efficace anche nella colite ulcerosa?

- I dati relativi all'utilità della terapia biologica precoce nei pazienti con UC rimangono scarsi.
- Ma et al. hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo per valutare l'effetto dell'inizio precoce di infliximab o adalimumab nei pazienti con RCU.
- L'inizio precoce è stato definito come l'inizio del trattamento entro 3 anni dalla diagnosi.
- Su 115 pazienti, 57 (49,6%) hanno ricevuto una terapia anti-TNF precoce per una durata media di 38 settimane. I risultati hanno rivelato che i pazienti che hanno ricevuto una terapia anti-TNF precoce hanno avuto tassi simili di colectomia e ospedalizzazioni rispetto al controllo

Ma C et al Can J Gastroenterol

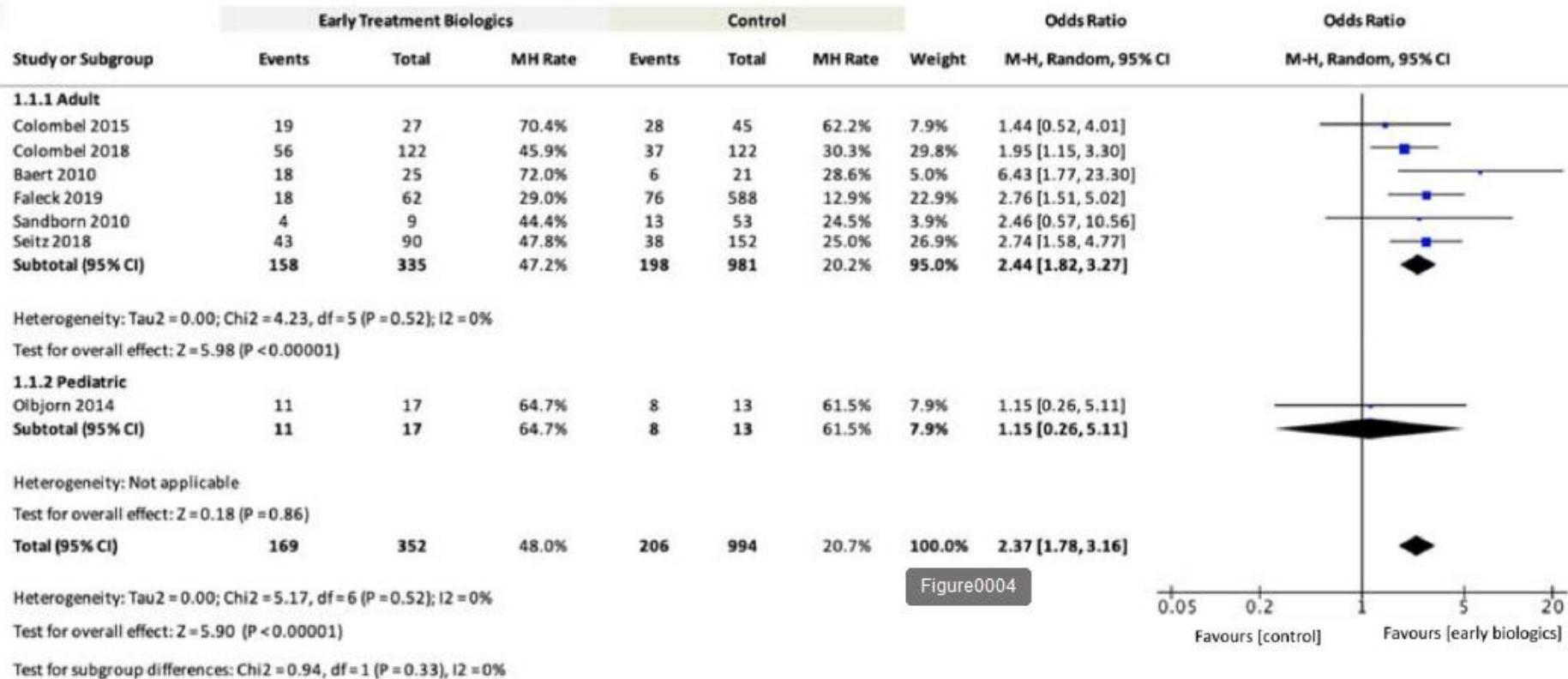


Figure0004

Figure 4.
Meta-Analysis Comparing Mucosal Healing (MH) Rates for Early Biologic versus Late/ Conventional Treatment

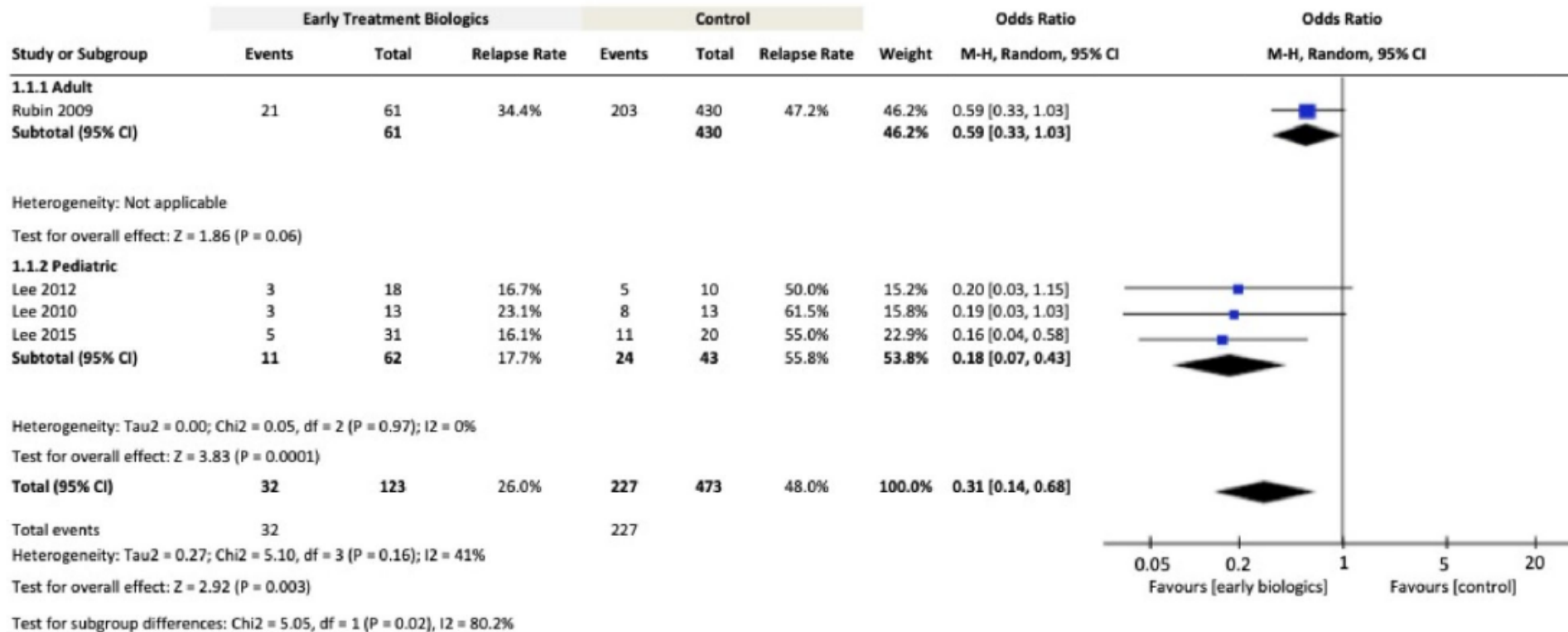


Figure 3.
Meta-Analysis Comparing Relapse Rates for Early Biologic versus Late/Conventional Treatment



L'uso indiscriminato del trattamento top down in tutti i pazienti dalla diagnosi comporterebbe un rischio di immunosoppressione in alcuni pazienti

non sarebbe sostenibile a livello del servizio sanitario mondiale



REACT

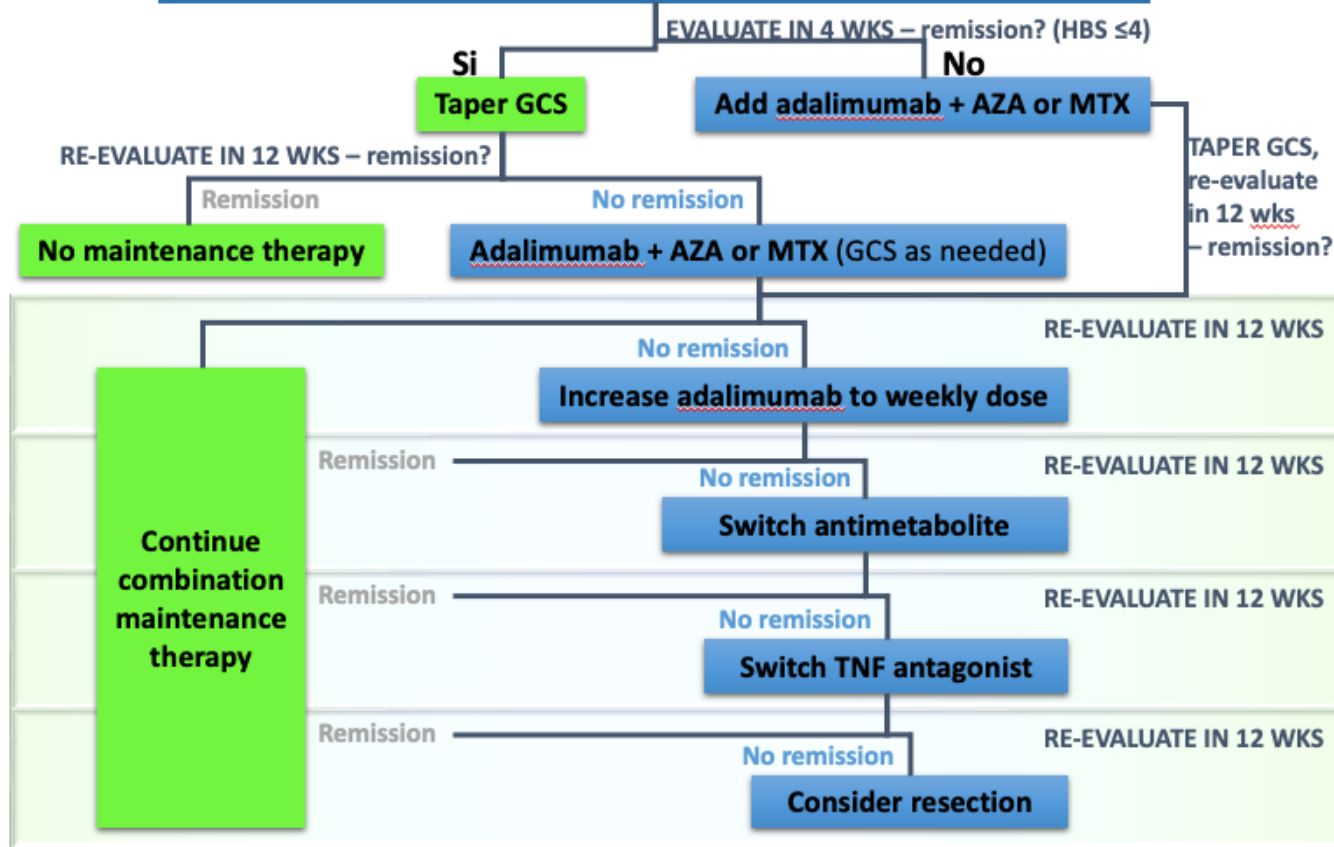
Randomized Evaluation of an
Algorithm for Crohn's Treatment

41 community centers

1982 pazienti

**898 conventional management vs
1084 early combined immunosuppression**

GCS (bud vs pred depending on disease activity and localisation)



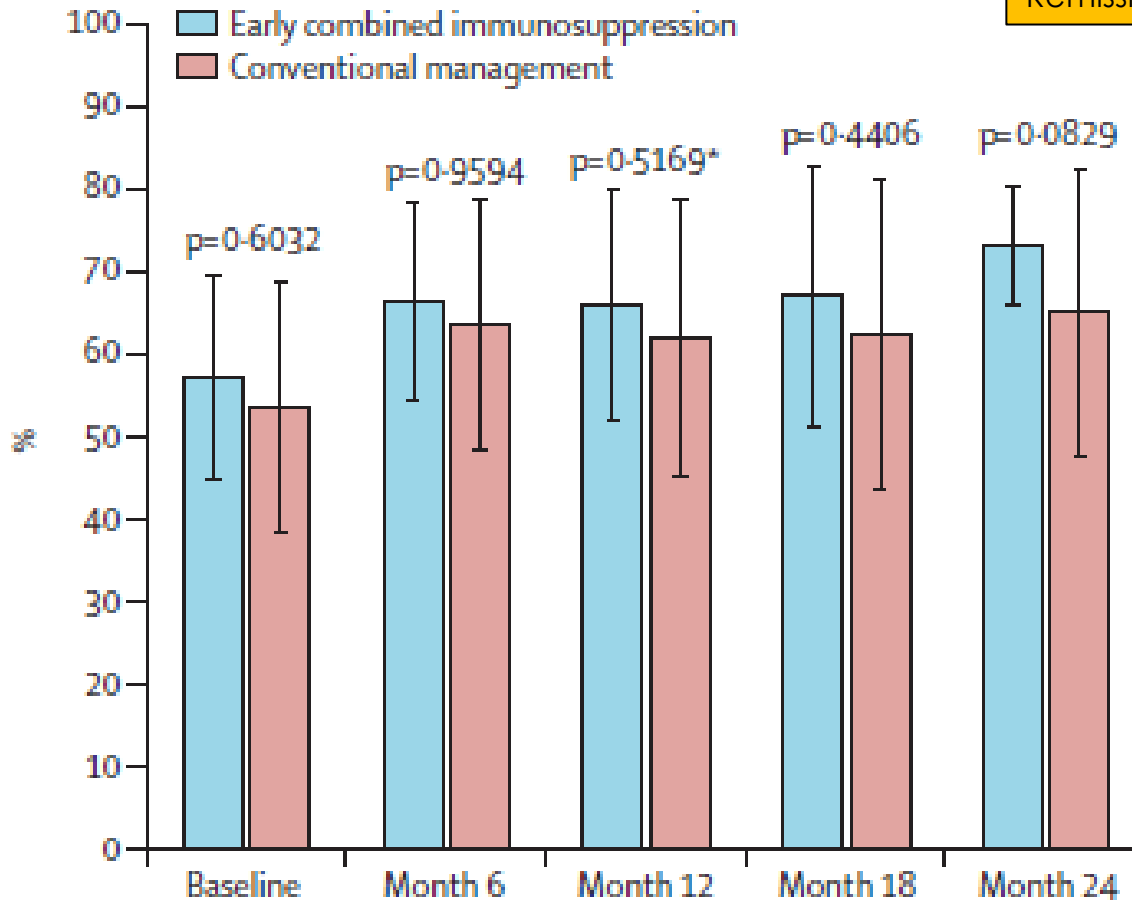
*Algorithm shown is for REACT patients without fistula (REACT algorithm for fistula patients is not shown)

Khanna R, et al. JCC 2014;8(Suppl. 1):S2-3

REACT trial: early immunosuppression+ADA vs. conventional management

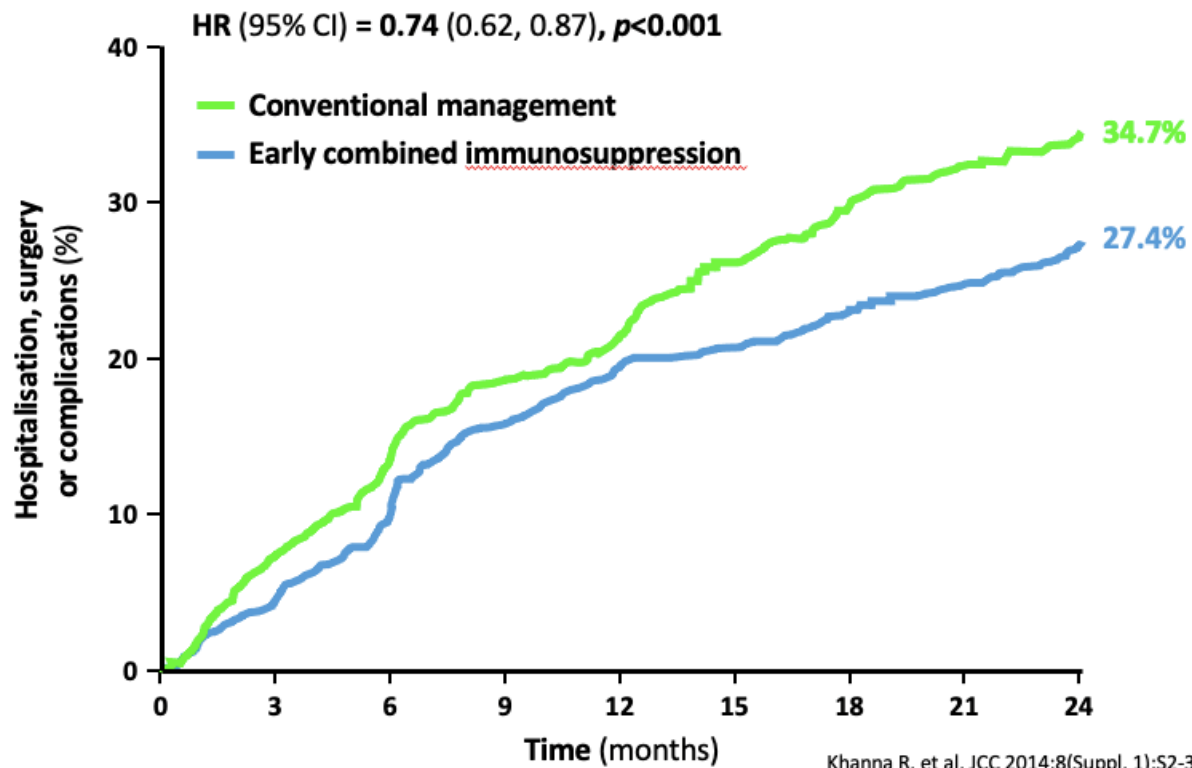
901 vs. 806 pazienti per gruppo

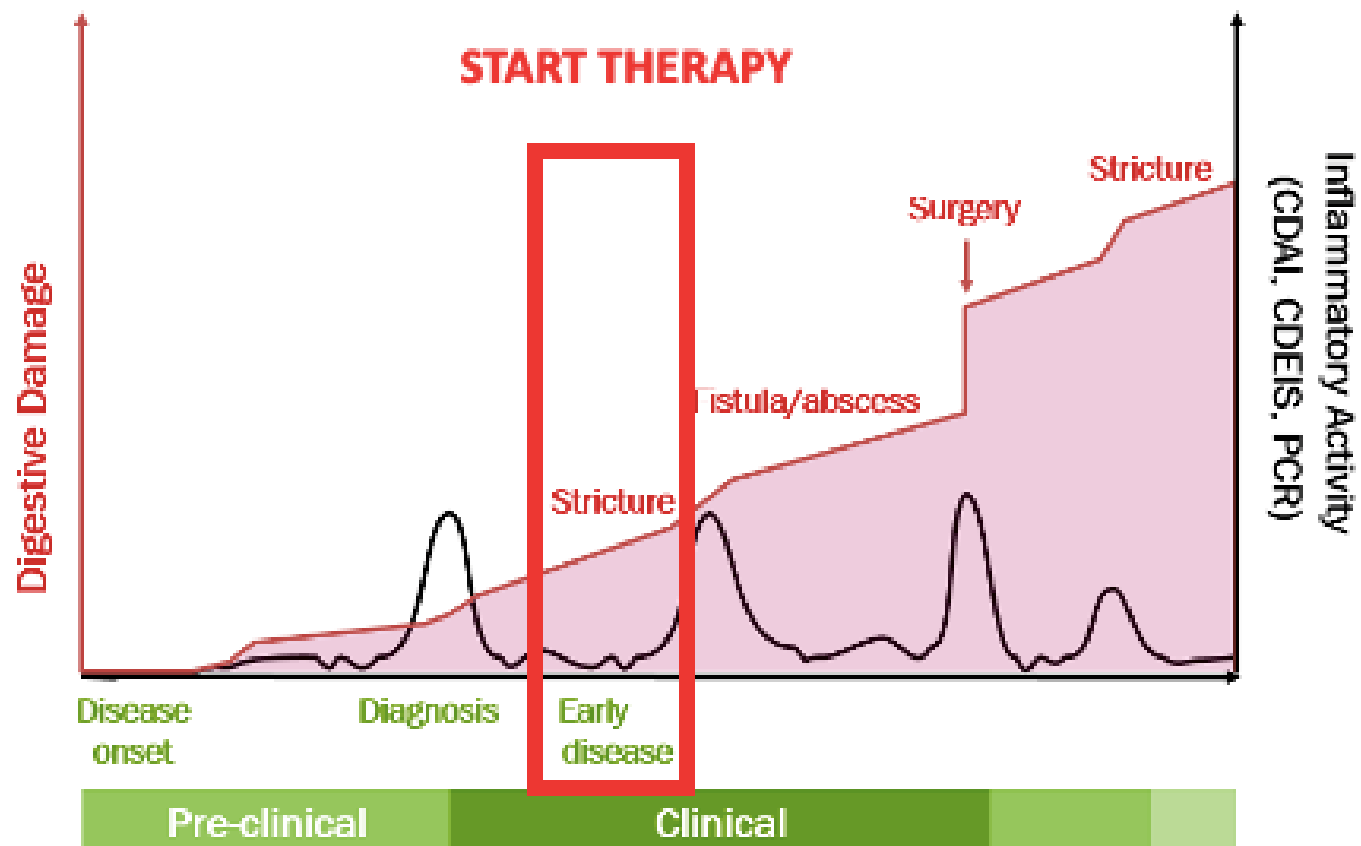
Remissione clinica e complicanze a 2 anni



Khanna et al., Lancet 2015

Time to first hospitalisation, surgery or complication

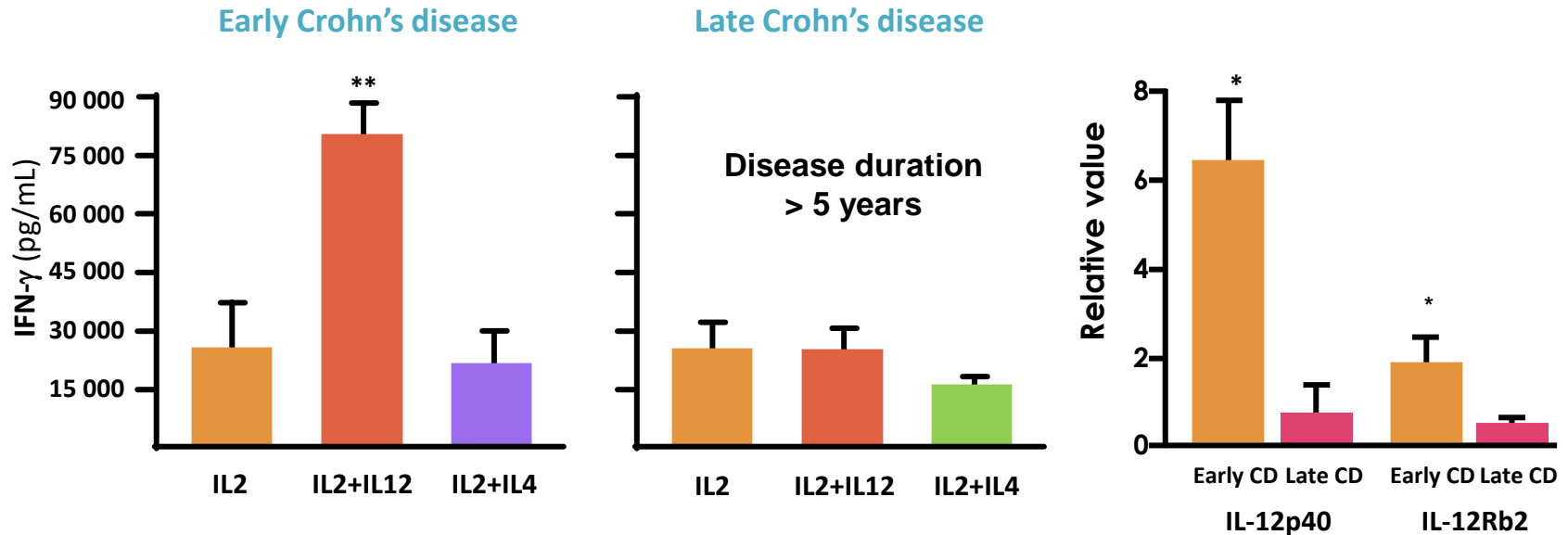




WINDOW OF OPPORTUNITY !

Pariente B et al. Inflamm Bowel Dis 2011

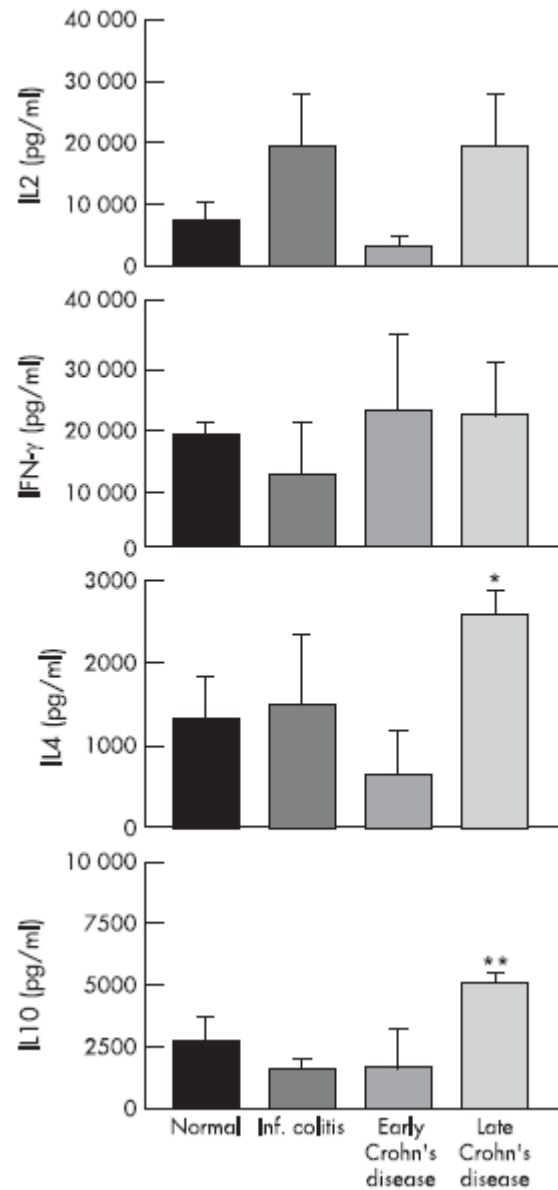
Differenza Immunologica tra IBD *early* e *late*



Biopsie mucose e cloni di T Cells da colon di bambini con crohn primo attacco , crohn tardivi, coliti infettive e controlli

Alta produzione di IFN gamma nel Crohn precoce dopo stimolazione con IL12

*P=0.05
**P=0.0001




EARLY

≠

LATE

Diverso assetto citochinico
Diverso danno morfologico
Diversa risposta al trattamento

Diversi farmaci per diverso tempo di malattia ?



Individuare Early Disease

Stratificare precocemente il paziente

Prescrivere un Early treatment

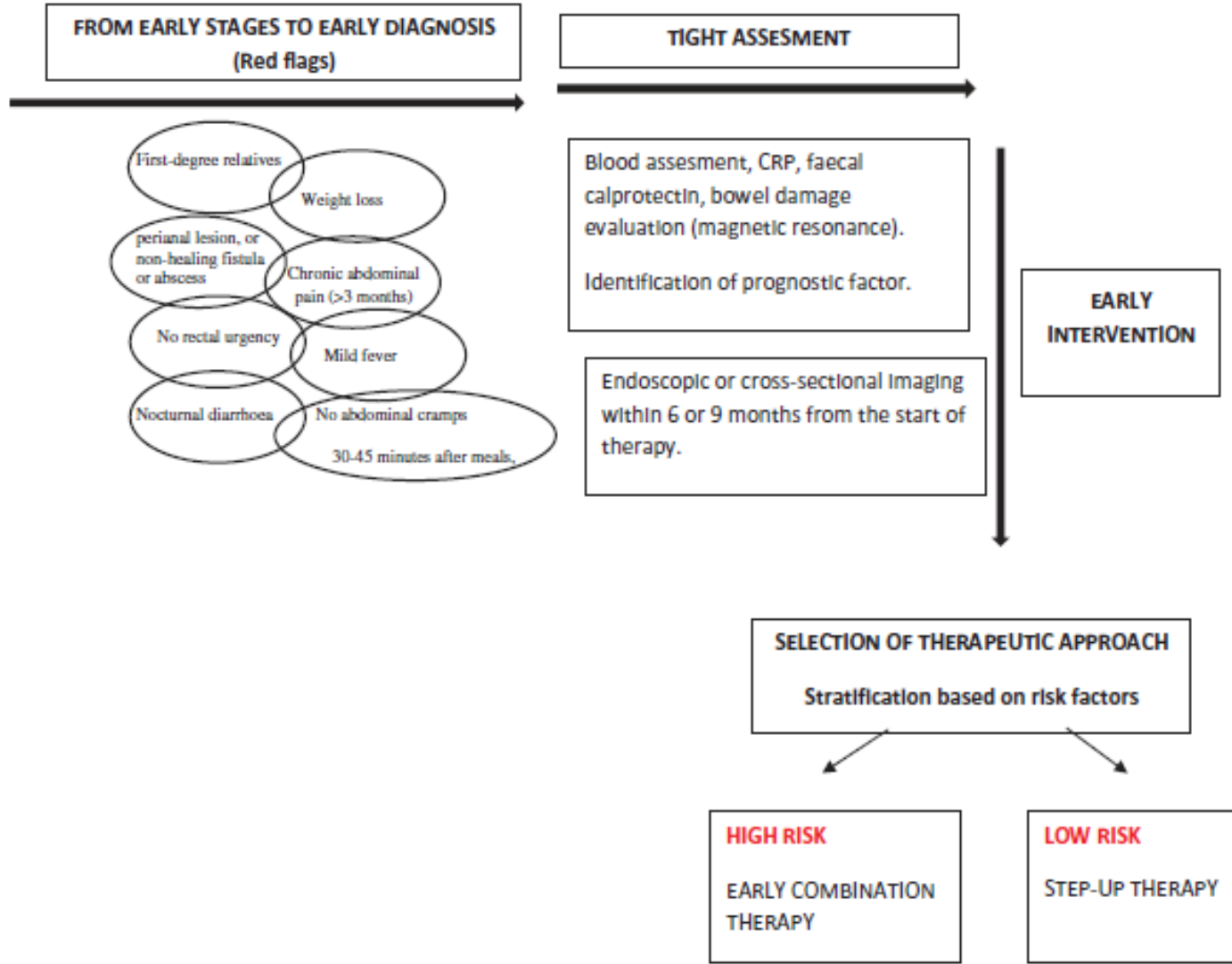
Medicina sempre più di Precisione

Il farmaco giusto al paziente giusto e al giusto momento

La combinazione di farmaci al paziente giusto

E' fattibile?

- Ritardo diagnostico
- Pazienti arrivano tardi a centro di riferimento
- Rischio di over-treatment
- Safety
- Costi
- Norme amministrative



Loy et al. Exp Rev Gastroenterol Hepatol, 2019

Diagnosis of Crohn's disease



Short-term goals:

- Inducing and maintaining deep remission (clinical + endoscopic remission)
- Tight monitoring of PROs and objective signs of inflammation
- Treat to target approach

Long-term goals:

- Preventing disability
- Preventing bowel damage
- Preventing hospitalizations
- Preventing surgeries

Initiation of DMAIDs

Window of opportunity: 18 months

Disease duration (years)

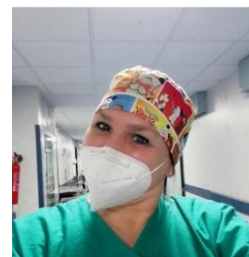
— Intestinal inflammation — Patient-reported outcomes — Disease complications

Trattamento Precoce neilel MICI

- ▶ Diagnosi precoce
- ▶ Precoce Referral
- ▶ Precoce trattamento
- ▶ Necessità di studi controllati
- ▶ Adeguata reimbursement policy



**Centro IBD
Gastroenterologi dedicati
IBD Nurse**



Grazie per l'attenzione!

Azienda Ospedaliera
San Giovanni Addolorata
Centro per le Malattie
Infiammatorie Croniche
Intestinali e la Malattia Celiaca

E-mail: ibd.hsg@hsangiiovanni.roma.it

