

REFERRAL TO CARE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

IL PATIENT JOURNEY del paziente con IBD

BARI
HOTEL EXCELSIOR

Via G. Petroni 15, Bari

23 Marzo
2024

TITOLO:
TRATTAMENTO PRECOCE NELLE MICI

RELATORE:
Giuseppe Scaccianoce

Introduzione

Le Malattie infiammatorie croniche intestinali sono caratterizzate da un decorso recidivante e remittente e sono il risultato di una risposta immunitaria mucosale a fattori ambientali in un individuo geneticamente predisposto.

Sono malattie progressive e recentemente il focus si è spostato dal mero controllo dei sintomi alla prevenzione dello sviluppo di lesioni intestinali irreversibili

Thia et al. hanno mostrato che il rischio cumulativo di sviluppare malattia stenotomica o penetrante era del 3,7% a 5 anni e del 50,8% a 20 anni dalla diagnosi di CD.

Cosnes et al. hanno dimostrato che i tassi a 20 anni di malattia infiammatoria, stenotomica e penetrante erano rispettivamente del 12%, 18% e 70%.



Inoltre, in un dato anno, circa il 3% - 5% dei pazienti affetti da malattia di Crohn richiederà un intervento chirurgico correlato alla malattia

Pertanto, per arrestare questa progressione naturale e prevenire la chirurgia, la terapia dovrebbe essere implementata prima del verificarsi di danni intestinali permanenti

Quindi la domanda è: approccio con terapia STEP UP oppure TOP DOWN?



Prima di rispondere a questa domanda è fondamentale affrontare alcuni aspetti:

- 1. La malattia precoce è una entità distinta?**
- 2. E' necessaria una stratificazione del rischio?**
- 3. Quali sono le evidenze che suggeriscono utilizzo precoce dei biologici nel morbo di Crohn?**
- 4. E quali nella colite ulcerosa?**


**La malattia precoce è una entità
distinta?**

Spencer et. al. hanno studiato il cambiamento della risposta immunitaria in topi carenti di IL-10.

Due distinte fasi:

- 1. Nella fase precoce predomina il ruolo della IL-12**
- 2. Nella fase tardiva (>25 sett.) scomparsa della IL-12 e sintesi IL-4 e IL-13**
- 3. In questo studio l'anticorpo neutralizzante contro IL-12 ha invertito la malattia precocemente ma non tardivamente**

Kugathasan et al. hanno ulteriormente studiato l'effetto dell'IL-12 nei pazienti pediatrici con IBD e i risultati che completano quelli degli studi sugli animali, evidenziano il ruolo patogeno dell'IL-12 e la sua importanza nel CD precoce



Sia Zorzi et al. e Kugathasan et al. hanno rivelato che IL-12 e IFN- γ sono prodotti in eccesso nell'intestino dei pazienti affetti da malattia allo stadio iniziale rispetto a quella della malattia tardiva.

Questi risultati confermano che la modalità terapeutica più efficace può differire se diretta verso particolari citochine durante sviluppo precoce e tardivo della malattia.

**E' necessaria una stratificazione
del rischio?**

In uno studio condotto da Zallot e Peyrin-Biroulet su pazienti con CD che hanno sviluppato danni intestinali irreversibili si è visto che outcome peggiori si verificavano:

- 1. Nella malattia estesa dell'intestino tenue**
- 2. Nella malattia rettale**
- 3. Nelle complicanze perianali**
- 4. Nella malattia stenosante/penetrante precoce**
- 5. Nei fumatori**
- 6. un'età giovane alla diagnosi**

In altri studi, i fattori di rischio clinici per la UC complicata includevano

- 1. giovane età all'esordio**
- 2. sesso maschile**
- 3. colite estesa**
- 4. attività grave della malattia alla diagnosi**
- 5. colangite sclerosante primitiva**
- 6. la necessità di steroidi all'esordio**
- 7. essere non fumatori**
- 8. la gravità endoscopica**

Oltre ai fattori di prognosi clinica, vari marcatori immunologici sono stati associati ad un decorso di malattia peggiore, particolarmente per la malattia di Crohn:

- 1. La presenza di anticorpi contro la porina C della membrana esterna di Escherichia coli**
- 2. (OmpC)Saccharomyces cerevisiae (ASCA), flagellina (CBir1)**
- 3. l'anticorpo antineutrofilo perinucleare (pANCA) è stato associato a malattia fibrostenotica, penetrante dell'intestino tenue e chirurgia precoce**

**Quali sono le evidenze che suggeriscono
utilizzo precoce dei biologici nel morbo di
Crohn?**

Studio: Top Down, durata 2 anni, 18 centri in Belgio, Olanda e Germania

Scopo: immunosoppressione combinata precoce con infliximab e azatioprina (ICP) VS terapia convenzionale (TC)

M&M: CD diagnosticata in media 4 mesi prima della randomizzazione

Risultati: W 26 60% pazienti ICP in remissione VS 35,9% pazienti in TC

W 52 61,5% pazienti ICP in remissione VS 42,2 pazienti in TC

Inoltre i pazienti in ICP hanno registrato più rapida caduta del CDAI e della PCR entro la w 10

Questi risultati suggeriscono che nei pazienti con malattia di Crohn precoce, l'uso di ICP porta alla remissione più rapidamente e con tassi più elevati rispetto alla gestione convenzionale "step-up".



Studio: CHARM fase III, randomizzato, doppio cieco controllato con placebo

Scopo: dimostrare l'efficacia dell'adalimumab nella malattia di Crohn da moderata a grave.

M&M: I pazienti di CHARM sono stati divisi in 3 sottogruppi di durata della malattia: <2 anni, 2 a <5 anni e ≥5 anni.

Risultati: Una durata della malattia più breve è stata un preditore significativo di tassi di remissione più elevati e con l'aumentare della durata della malattia un aumento dei tassi complessivi di eventi avversi

Intervento precoce con gli anti integrine $\alpha4\beta7$ (Vedolizumab) nella malattia di Crohn

Studio: GEMINI 2 e GEMINI 3

Risultati: i tassi di risposta clinica e di remissione erano più alti tra i pazienti inizialmente naïve agli anti-TNF, fornendo prove indirette di una possibile migliore risposta con una durata della malattia più breve; tuttavia, questa questione non è stata analizzata specificamente.

Inoltre in una coorte osservazionale del mondo reale di pazienti trattati con vedolizumab, la durata della malattia di Crohn inferiore a 2 anni è stata significativamente associata a tassi più alti di remissione clinica senza steroidi e guarigione endoscopica a 6 mesi.

**Quali sono le evidenze che suggeriscono
utilizzo precoce dei biologici nella colite
ulcerosa?**

Intervento precoce con biologici nella colite ulcerosa

Vi sono poche prove che suggeriscono i benefici di una terapia aggressiva precoce nella colite ulcerosa, anche con agenti anti-TNF α .

Il beneficio dei biologici precoci nella malattia di Crohn è quello di controllare l'infiammazione e frenare la progressione verso una malattia stenotomica e penetrante irreversibile.

Al contrario, i pazienti con colite ulcerosa hanno prevalentemente un'infiammazione mucosale piuttosto che transmurale, e complicazioni come le stenosi rimangono rare.

Conclusioni

- 1. Il paradigma di trattamento dell'IBD si sta spostando da un approccio convenzionale "step-up" verso una strategia di trattamento "top-down" di intervento precoce**
- 2. Purtroppo, la strategia "step-up" rimane ampiamente utilizzata nella pratica clinica e porta all'uso prolungato di agenti inefficaci.**
- 3. L'idea di una "finestra di opportunità", dove l'introduzione di agenti biologici in fase precoce di malattia è più efficace, deve ancora essere universalmente riconosciuta.**
- 4. È ancora poco chiaro se la durata della malattia abbia un impatto sull'efficacia della terapia biologica nella colite ulcerosa.**

Bibliografia essenziale

1. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147–1155.
2. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244–250.
3. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54:237–241
4. Spencer DM, Veldman GM, Banerjee S, et al. Distinct inflammatory mechanisms mediate early versus late colitis in mice. *Gastroenterology*. 2002;122:94–105.
5. Kugathasan S, Saubermann LJ, Smith L, et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007;56:1696–1705.
6. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance; Pediatric IBD Collaborative Research Group; Wisconsin Pediatric IBD Alliance. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1105–1111.
7. Zorzi F, Monteleone I, Sarra M, et al. Distinct profiles of effector cytokines mark the different phases of Crohn's disease. *PLoS One*. 2013;8:e54562.