

**LE SERATE DELL'ORDINE:  
ATTUALITA' IN GASTROENTEROLOGIA**

Vicenza, 27 FEBBRAIO 2014

***LA TERAPIA DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI***

***LUISA MILAN***

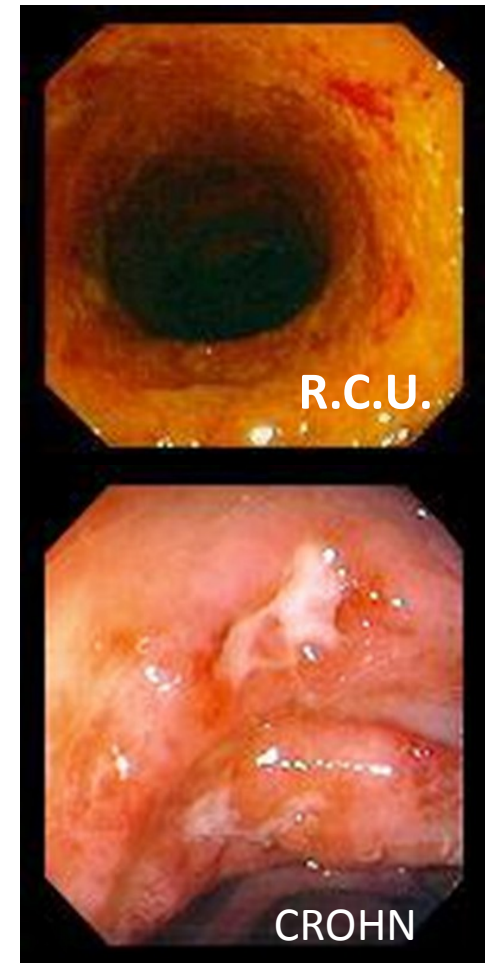
***U.O. Gastroenterologia – Endoscopia Digestiva***

***ULSS 6 Vicenza***

# Malattie infiammatorie croniche intestinali

## RETTOCOLITE ULCEROSA e Morbo di CROHN

- Eziologia sconosciuta
- Decorso variabile
- Sintomatologia intestinale (ed extra-intestinale) suggestiva ma non patognomonica
- Complicanze locali o sistemiche
- Variabile compromissione della qualità di vita
- Costi sanitari ingenti



# M.I.C.I. EPIDEMIOLOGIA

## M. Di Crohn

Incidenza: 2-4 casi /100.000 ab

Prevalenza: 30-50 casi/100.000 ab

Maschi = Femmine

Picco bimodale (15-25 e 55-65 aa)

Più frequente nei paesi occidentali

Fattori di rischio: familiarità,  
fumatori

## R.C.U

Incidenza: 2-10 casi/100.000 ab

Prevalenza: 35-100 casi/100.000

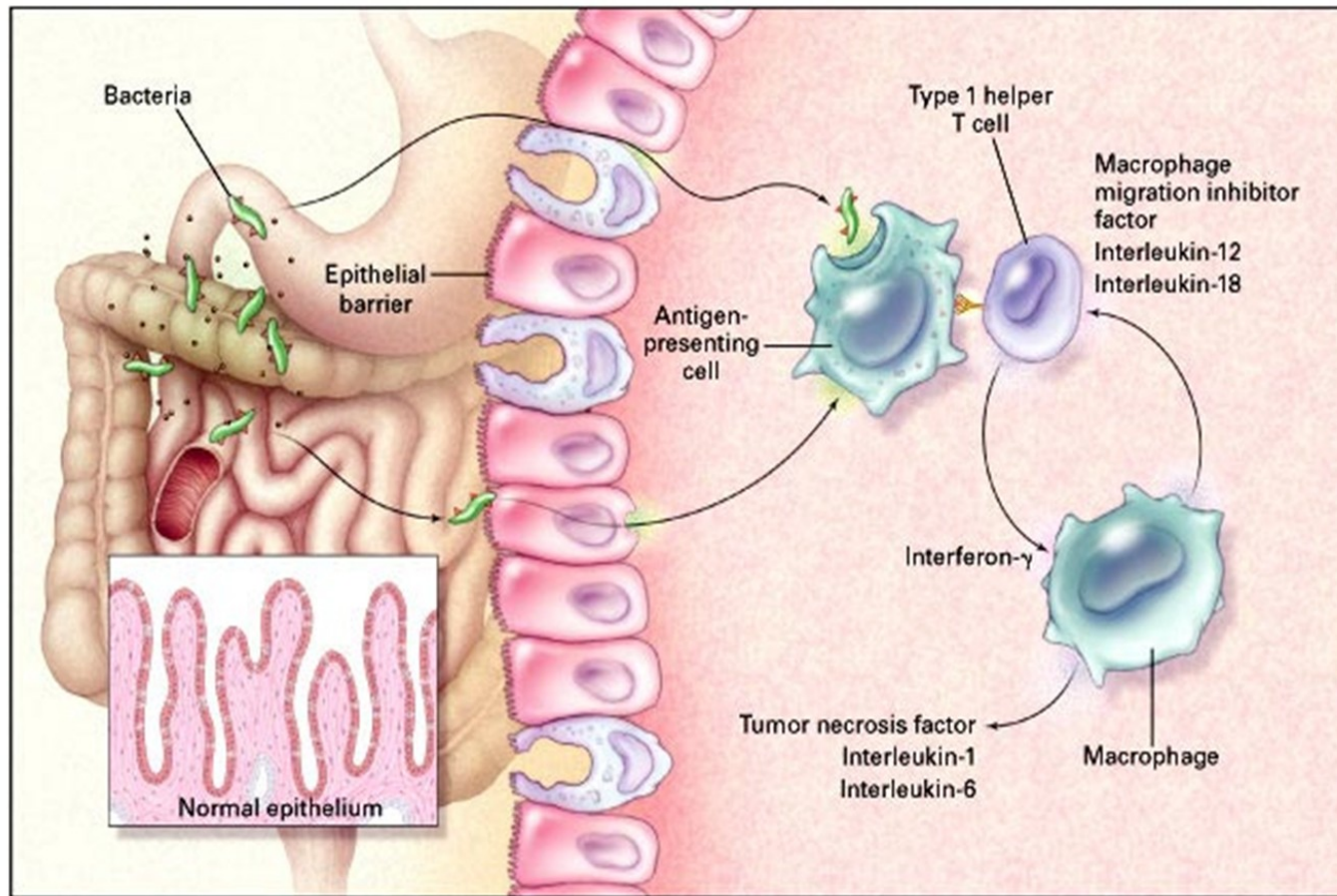
Maschi > femmine

Picco bimodale (15-25 e 55-65 aa)

Più frequente nei paesi occidentali

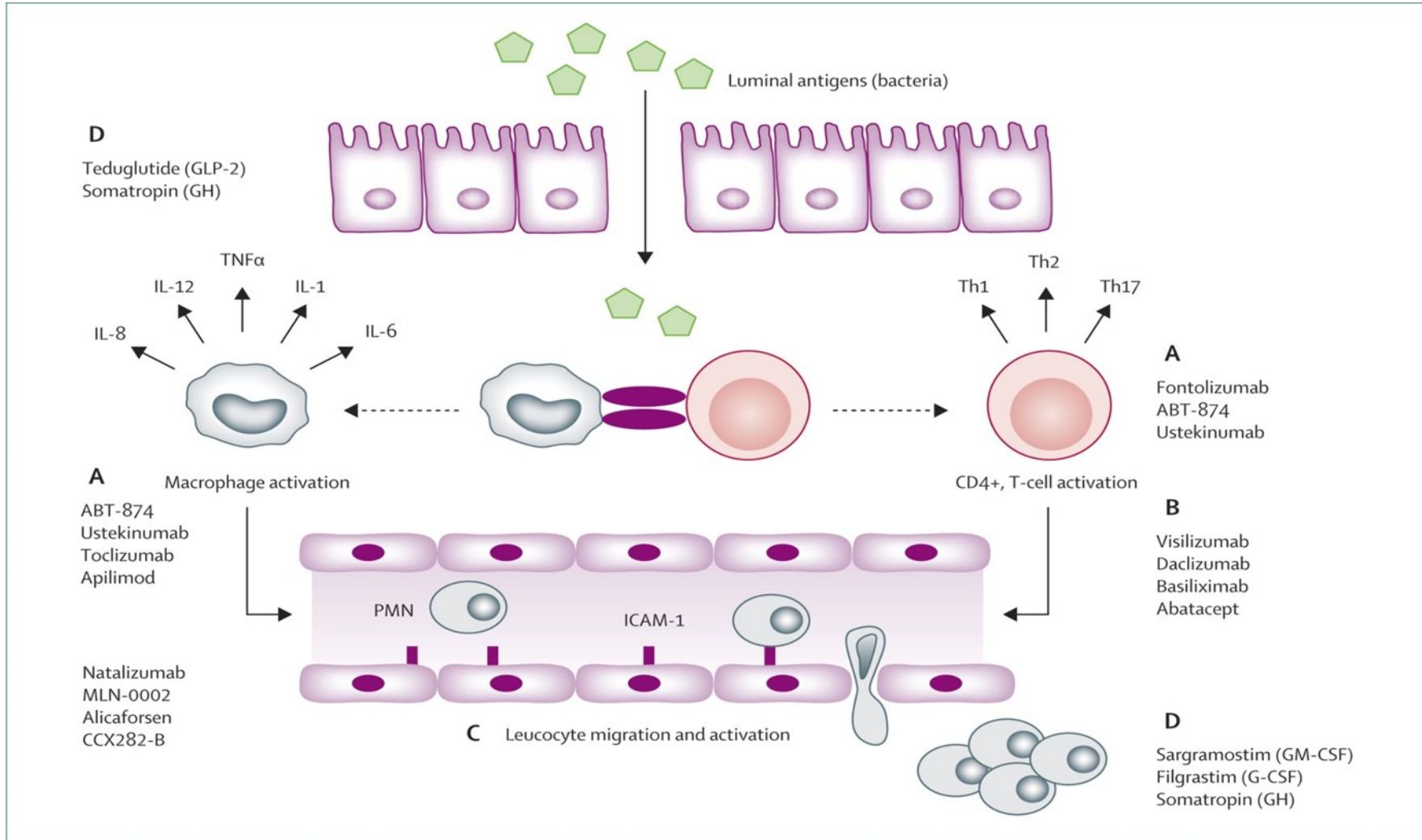
Fattori di rischio: familiarità,  
ex-fumatori

# IBD : PATOGENESI



INFIAMMAZIONE DOVUTA  
AD UNA INAPPROPRIATA RISPOSTA  
AL MICROBIOTA INTESTINALE  
IN SOGGETTI GENETICAMENTE PREDISPOSTI

# BERSAGLI TERAPEUTICI



# RETTOCOLITE ULCEROSA

- Interessamento di mucosa e sottomucosa
- Edema, emorragia, alterazione delle cripte, infiltrato infiammatorio
  
- 80% retto-sigma
- 15% coinvolge anche il colon discendente
- 5% estesa a tutto il colon (pancolite)
  
- in un sottogruppo di pazienti:
  - \* *decorso fulminante o cronicamente attivo (25 %)*
  - \* *chirurgia (20 %)*

# M. di CROHN

- Flogosi trasmurale a distribuzione segmentaria
- Presenza di granulomi
- Elevata possibilità di fistolizzazione e stenosi
- Raramente emorragica
  
- 50% colon dx e ileo distale
- 25% solo ileo distale
- 20 % retto e colon distale
- 5% altre sedi (duodeno, ileo, esofago, afte orali)

# M. di CROHN

- Probabilità di andare incontro ad intervento chirurgico:  
30% a 10 anni
- Elevata frequenza di recidiva con necessità di reintervento:  
15% a 3 anni, 40 % a 10 anni

# R.C.U. attività - Classificazione di MONTREAL

severità

definizione

---

S 0 Remissione clinica

asintomatico

S 1 RCU lieve

< 4 scariche/die con/senza sangue, no sintomi generali, VES normale

S 2 RCU moderata

> 4 scariche/die, moderati segni sistemici

S 3 RCU severa

> 6 scariche/die , polso > 90 bpm, temperatura > 37,5 °,  
Hb < 10,5 gr/dl, VES > 30

## M. di CROHN : livelli di attività

LIEVE	MODERATA	SEVERA
<b>CDAI da 150 a 220</b>	<b>CDAI da 220 a 450</b>	<b>CDAI &gt; 450</b>
Pz. ambulatoriale	Vomito intermittente	Cachessia
Si alimenta, può bere	Alimentazione compromessa	BMI <18 kg/m <sup>2</sup>
Calo di peso < 10%	Calo di peso >10%	Sintomi anche se terapia intensiva
No febbre, disidratazione, masse	No ostruzioni evidenti o masse	Evidenza di ostruzioni o masse
PCR sopra i limiti	PCR elevata	PCR elevata

# OBIETTIVI nel TRATTAMENTO delle IBD



## M. di CROHN

### Remissione

Pazienti con CDAI  $\leq$  150

### Risposta

Riduzione di CDAI  $\geq$  100 punti

## R.C.U.

### Remissione

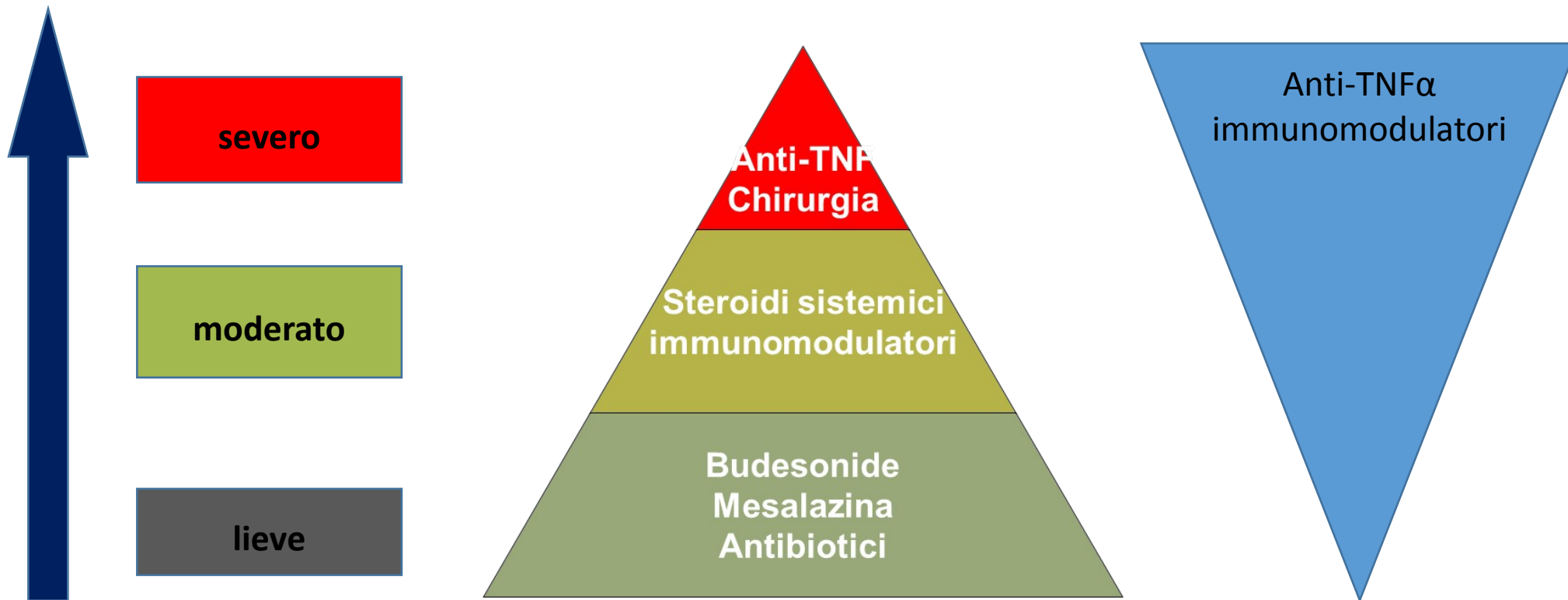
Completa risoluzione dei sintomi e guarigione mucosa...nella pratica significa  $\leq$  3 scariche/die senza sangue o tenesmo

### Risposta

Riduzione degli indici di attività del 30%, inoltre riduzione del sanguinamento e degli score endoscopici

INOLTRE, ABBANDONO DEGLI STEROIDI,  
NEI SOGGETTI STEROIDO-DIPENDENTI O STEROIDO-REFRATTARI

# Due diversi approcci: step-up vs top-down



# M.I.C.I. : opzioni terapeutiche

- **Mesalazina ( 5-ASA )** : per os (cp da 800 e 1200 mg) e topico (clismi da 2 e 4 gr -  
supposte da 500 mg e 1 gr)
- **Salazopirina** : per os (cp da 500 mg)
- **Steroidi** : ad azione sistemica → metilprednisolone ( e.v. )  
prednisone ( os )  
a bassa biodisponibilità → beclometasone ( os e topico )  
budesonide ( os )
- **Immunodulatori** ( azatioprina/6-mercaptopurina, methotrexate )
- **Biologici** ( *anti-TNF $\alpha$* : Infliximab, Adalimumab, Certolizumab)

# MESALAZINA per via orale

In acuto : 3,2 gr - 4,8 gr / die in 2-3 somministrazioni

Mantenimento : 2,4 gr /die

Se persiste remissione per alcuni anni : **1,6 gr / die**

PERCHE' TERAPIA A LUNGO TERMINE: prevenzione delle recidive  
prevenzione dell'insorgenza di displasia

# IMMUNOMODULATORI : AZATIOPRINA / 6-MERCAPTOPURINA

- AZATIOPRINA: 1,5 - 2,5 mg/kg/die
- Inizio : 50 mg/die, se tollerata, aumento progressivo sino a dose piena
- Controllo quindicinale per primi 2 mesi, poi mensile, di

*EMOCROMO, AST/ALT, AMILASI*

**Effetti collaterali che ne richiedono la sospensione:**

epatite, pancreatite, inibizione della mielopoiesi, febbre, allergia

**Efficacia** : dopo 6-8 settimane, nel frattempo steroide

**Durata terapia** : alcuni anni

(Cochrane review: AZA vs placebo: Odds-ratio 2,36 (95% C.I.)

# BUDESONIDE

**M. di Crohn ileo-colon destro :**

- **9 mg** per 1 mese, poi **6 mg** per 1 mese, poi **3 mg** per 1 mese
- più efficace di 5-ASA e steroidi tradizionali
- scarsa garanzia nel lungo termine

# IBD : definizione di steroideo-refrattarietà

Paziente con malattia attiva nonostante trattamento con prednisolone  $\geq 0.75$  mg/kg /die per più di 4 settimane

(ECCO – 2010)

# IBD : definizione di steroideo-dipendenza

*Pazienti che possono essere*

a) impossibilitati a ridurre lo steroide sotto la dose equivalente di prednisolone 10mg/die (o budesonide a 3 mg/die) entro 3 mesi dall'inizio del trattamento senza che si verifichino recidive

*oppure*

b) che presentano recidiva entro 3 mesi dal termine dello steroide

(ECCO – 2010)

# AGENTI BIOLOGICI NELLE IBD

MECCANISMO DI AZIONE	TARGET	AGENTE
ANTI-CITOCHINE	Anti TNF-ALFA	Infliximab*, adalimumab**, certolizumab***
	Anti IL12	ABT-874
	Anti IFN-gamma	Fontolizumab
	Anti IL 6R	Tocilizumab
ANTI-INTEGRINE	Alfa 4	Natalizumab***
Anti CD3		Visilizumab
Attivazione/differenziazione cellule T	Anti IL 2R CTLA-4Ig	Basiliximab, daclizumab Abatacept
Stimolatori della risposta immunitaria naturale	GM CSF	Sargramostin

\*CD\UC; \*\* CD; \*\*\*CD (USA)

# Anti –TNF $\alpha$ : nuovi obiettivi terapeutici

## • OBIETTIVI STORICI

- Induzione  
risposta/remissione clinica
- Mantenimento  
risposta\remissione clinica

## • NUOVI OBIETTIVI

- Remissione “steroid-free”
- Guarigione mucosa
- Riduzione numero  
ospedalizzazioni
- Riduzione numero  
interventi chirurgici

# Anti-TNF $\alpha$ : indicazioni

- M. di Crohn moderato-severo non responder
- M. di Crohn fistolizzante non responder
- R.C.U. moderato-severa non responder
- M. di Crohn nel bambino tra 6 e 17 anni non responder a terapia convenzionale con steroidi, immunosoppressore e nutrizione; si utilizza in associazione con Azatioprina

# BIOLOGICI: chi trattare ?



# SCREENING PRE-BIOLOGICI

- Raccolta anamnestica su: infezioni in atto o ricorrenti, TBC propria o di parenti, pregresse o in atto
- Rx torace (2 proiezioni)
- Quantiferon
- Markers virali : HBV (vaccinati?), HCV, HIV, CMV, EBV, Varicella Zoster
- Dosaggio ANA (+ eventuali ENA)
- Pap-test e vis.ginecologica, diagnostica per HPV (papillomavirus)
- Esame clinico mammella + Eco e Mammografia
- Visita dermatologica (nevi)
- Colonscopia e Ileoscopia con biopsie (escludere displasie e ricerca CMV su tessuto)
- Entero-TAC e/o entero-RMN
- ECG + visita cardiologica (esclusione se scompenso cardiaco in classe NYHA III e IV)
- Biologici controindicati nelle quattro settimane che seguono vaccinazione con vaccini vivi

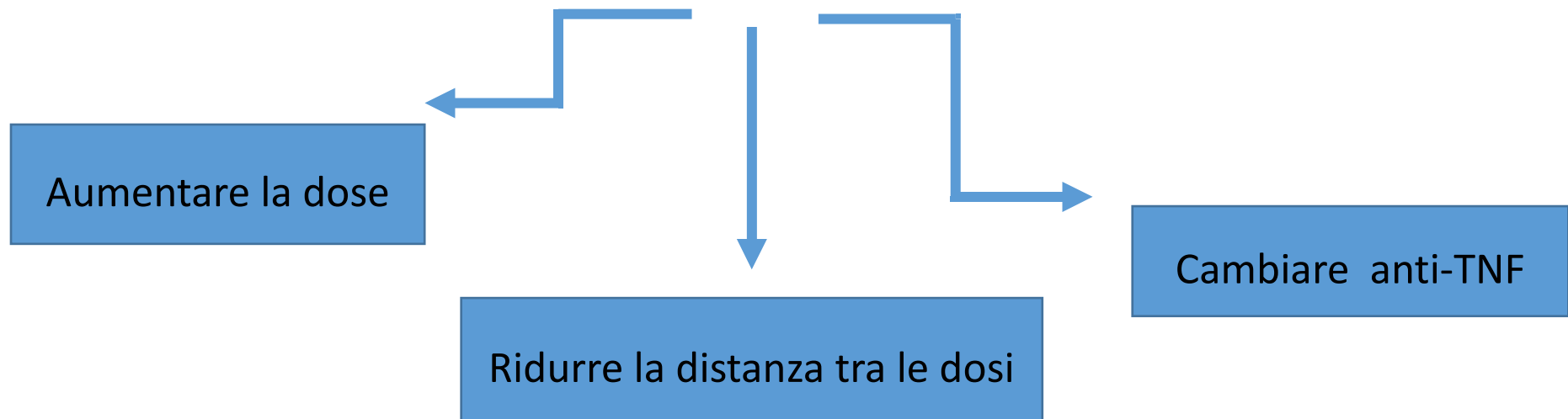


# Anti –TNF $\alpha$ nelle IBD

AGENTE	INDUZIONE	MANTENIMENTO
INFLIXIMAB	5 mg\kg IV 0-2-6 settimane	5 mg\kg IV ogni 8 settimane
ADALIMUMAB	160 mg SC 0 settimane 80 mg SC 2 settimane	40 mg SC ogni 2 settimane
CERTOLIZUMAB	400 mg SC 0-2-4 settimane	400 mg SC ogni 4 settimane

# FARMACI BIOLOGICI

- Dimostrano uguale efficacia
- La scelta vien fatta in base alla “facilità ”di impiego (tipo di paziente)
- Valutazione di efficacia a breve: se risposta dopo 2° dose, si prosegue
- In caso di perdita di risposta è possibile:



# Anti –TNF $\alpha$ : efficacia

AGENTE	RCT
INFLIXIMAB	ACCENT 1 ACCENT 2 REACH (età pediatrica) ACT 1 e ACT 2 (colite ulcerosa)
ADALIMUMAB	CLASSIC CHARM GAIN
CERTOLIZUMAB	PRECISE 1 e PRECISE 2

## METANALISI

(Peyrin-Biroulet L, Clin Gastroenterol Hepatol 2008)

3995 pazienti con morbo di Crohn

**Remissione 25 – 30 % a 6 – 12 mesi**

# **INFLIXIMAB : efficacia nel M.di Crohn**

## **ACCENT I°**

Remissione a 4 settimane

INF vs Placebo : 33% vs 4%

(p= 0,01)

Risposta a 4 settimane

INF vs Placebo: 65% vs 41%

(p= 0,01)

## **ACCENT II°**

Remissione a 54 settimane

INF vs Placebo: 23% vs 19%

(p< 0,01)

Risposta a 54 settimane

INF vs Placebo: 46% vs 23%

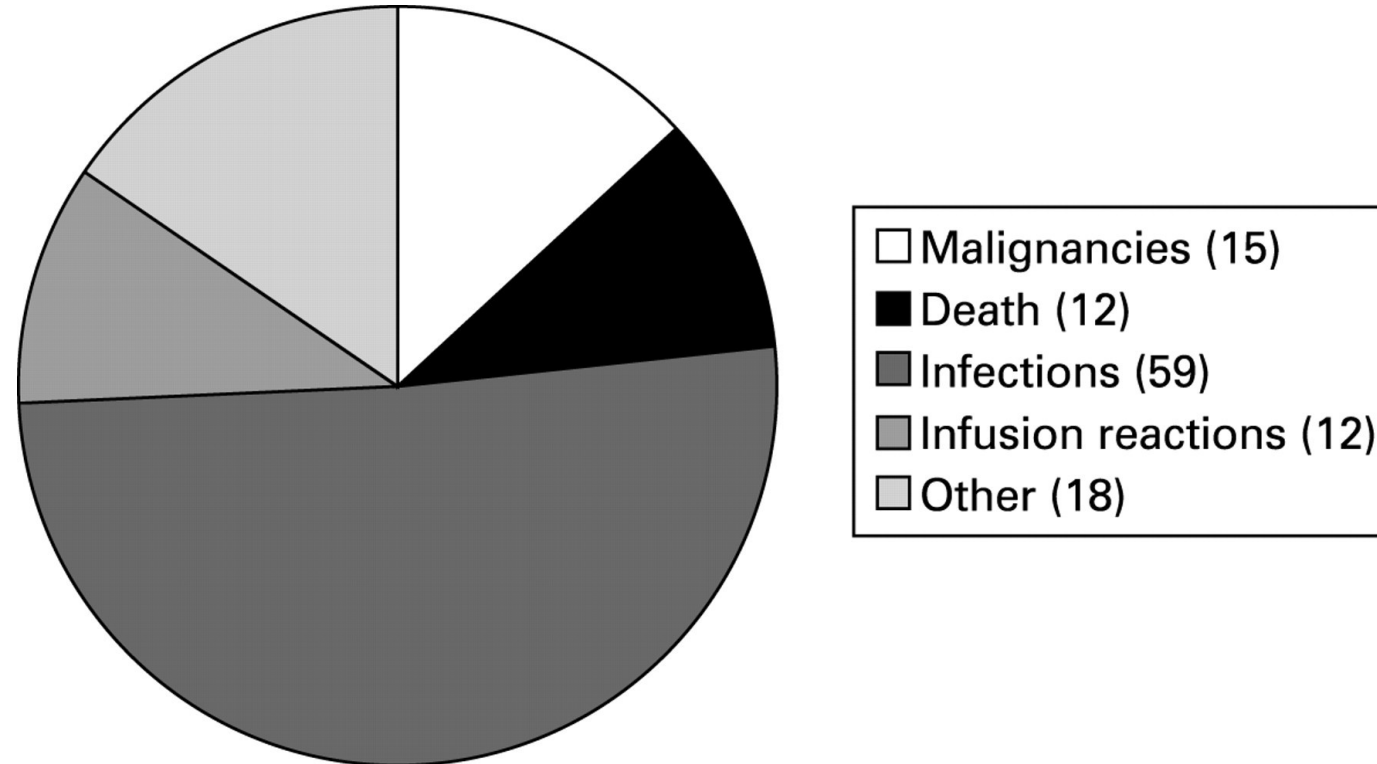
(p< 0,01)

# Anti-TNF $\alpha$ : “the real world”

AUTORE STUDIO	NO. PAZIENTI FOLLOW-UP mediano	EFFICACIA
Caspersen S Clin Gastroenterol Hepatol 2008	619 CD	CD: 83-85 %
Danish IBD Database Retrospektivo	29 mesi	UC: 70 %
Schnitzler F Gut 2009	614 CD	RISPOSTA: 89 %
Lovanio, Belgio Prospettico	4.6 anni	“responders” ➤ mantenimento 63 % ➤ sospensione* 27 %  *59 % perdita efficacia, 41 % effetti collaterali

# EVENTI AVVERSI SEVERI

112 eventi in 94 pazienti (682 CD)



# R.C.U. sinistra moderata all'esordio

- **Retto-sigma:** solo topico (5-ASA o BDP singolo o associati se risposta incompleta)  
**tuttavia**, preferibile associazione con mesalazina x os
- **Retto-flessura sin:** trattamento topico + os
- **Proctite :** solo topico

**La terapia topica con clismi va protratta per almeno 6 settimane**

***Controllo alla remissione:*** solo clinico? anche endoscopico?

## R.C.U. estesa moderata

- **Mesalazina** per os, ad alto dosaggio (sino a 4,8 gr/die)
  - **Mesalazina + BDP** os (10 mg x 30 gg, poi 5 mg x 30 gg)
- } + **TERAPIA TOPICA**
- **Steroidi sistemici:** se non c'è risposta ( 0,5-0,75 mg/kg x os, a scalare)

(la riduzione dello steroide non è standardizzata:  
5-10 mg per settimana sino ad arrivare a 20 mg,  
poi 2,5-5 mg per settimana sino alla sospensione)

# R.C.U. severa

- **Steroidi e.v.** per 5 -7 giorni ( in base alla risposta)  
poi per os ( 0,75 - 1 mg/kg/die, decalage di 5 mg ogni 5-7 gg)
- Se vi sono segni di peggioramento si può arrivare alla colectomia
- Complicanza temibile: megacolon (attenzione a falso miglioramento con riduzione del numero di evacuazioni)

# M. di CROHN ileo-ciecale - terapia ( ECCO 2010 )

- **LIEVE:** Budesonide 9 mg/die è la scelta raccomandata  
Mesalazina meno efficace  
Antibiotici , non sono raccomandati  
In qualche caso, una scelta può anche essere nessuna terapia
- **MODERATO:** Budesonide o Steroidi sistemici  
Antibiotici se sospetto di sovrainfezione  
Immunomodulatori + steroide (nella fase di induzione)  
Anti-TNF in pz steroideo-dipendenti o refrattari o intolleranti
- **SEVERO:** Corticosteroidi sistemici  
Se recidiva: Anti-TNF +/- Azatioprina  
se recidiva infrequente ( $\leq 1$ /anno): steroidi + azatioprina

## M. di CROHN colico - terapia ( ECCO 2010 )

- Sulfasalazina : solo in caso di attività lieve
- Corticosteroidi sistemici, raccomandati
- Recidiva infrequente (  $\leq 1/\text{anno}$  ) si può riprendere con steroidi + AZA
- Recidiva in casi moderato/severi considerare Anti-TNF +/- AZA
- Valutare eventuale necessità di chirurgia

## **M. di CROHN ileale esteso – terapia** ( ECCO 2010)

- Corticosteroidi +/- Immunomodulatori
- Recidiva : Anti-TNF +/- AZA
- Se vi sono segnali che orientano verso una prognosi severa:  
iniziare precocemente Immunomodulatori e/o Anti-TNF

## R.C.U. - Terapia di mantenimento

**Pancolite: 5-ASA orale se risposta a 5-ASA o steroide (orale e/o topico)**  
**Proctite o Colite sinistra: 5-ASA topico**

- AZA/6MP raccomandato in colite lieve-moderata se precoci o frequenti recidive o pazienti intolleranti a 5-ASA o steroidodipendenti
- AZAtioprina: considerare come mantenimento in pazienti che hanno richiesto steroidi e.v. o ciclo con biologico
- Pazienti che rispondono ad anti-TNF $\alpha$ : mantenere in AZA  
proseguire anti-TNF $\alpha$  +/- AZA

## **M. di CROHN – terapia di mantenimento dopo remissione con anti-TNF $\alpha$**

- Proseguire con biologico (massimo 2 anni?) associato ad AZA
- Solo AZA se mai impiegato prima (paziente naive)
- *Mantenimento con Mesalazina è assai controverso  
in quanto non supportato da meta-analisi*

# M.I.C.I. e FERTILITA'

**Ideale il concepimento in fase di remissione di malattia**

- Interventi addominali nella donna:
  - rischio di aderenze tubariche
- Interventi perianali nell'uomo:
  - rischio di lesioni nervose (impotenza)
- Sulfasalazina: infertilità, reversibile, nel maschio

# M.I.C.I. e GRAVIDANZA



## TERAPIA FARMACOLOGICA:

Tutti i farmaci possono essere assunti, ad eccezione di Methotrexate, perché i benefici della terapia sono maggiori dei rischi della sospensione

Permessa anche AZATIOPRINA

METRONIDAZOLO: preferibile dopo il 1° trimestre

(ECCO 2010)



MESSAGGIO  
CONCLUSIVO

- AZA/6MP sono efficaci nel lungo termine
- Nessuna evidenza per 5-ASA nel mantenimento della remissione nel M. di Crohn
- Efficacia rapida dei farmaci biologici in molti casi ed estensione del beneficio
- Importanza della osservazione della guarigione mucosa (soprattutto per RCU)

**tuttavia.....**

....la gestione va «confezionata»  
ad hoc per ciascun paziente !





Grazie  
per l'attenzione

## Esami di I° livello

- Es. Emocromocitometrico
- VES
- PCR (scarso valore se BMI basso)
- Sideremia, ferritinemia
- Creatininemia
- Albumina, alfa2glob
- AST/ALT, ALP
- Es.feci per coprocoltura e parassiti (SOF se diarrea non ematica)
- Calprotectina : utile come monitoraggio; valore predittivo negativo

# VACCINAZIONI RACCOMANDATE

- *Influenza (annuale)*
- *Pneumococco (ogni 5 anni)*
- Difterite, tetano, poliomielite (ogni 10 anni)
- Varicella (prima di trattamento immunosoppressivo)
- Epatite B
- HPV (sesso femminile)

# Aumentare la sicurezza: diagnosi delle infezioni

- Febbre: spesso unica manifestazione
- “Easy access”
- Consulto specialistico: infettivologo, neurologo (sintomi SNC), dermatologo (segni cutanei)
- Sospensione del farmaco
- Reintroduzione: valutazione caso per caso, dopo avere ottenuto il controllo dell'infezione e dopo valutazione multidisciplinare

# CD operato

- Alto rischio di recidiva se: fumo, interventi precedenti (compresa appendicectomia), malattia fistolizzante, resez. ileale estesa
- Recidiva senza terapia: 65-90% a 12 mesi, 80-100% a 36 mesi
- L'andamento post-operatorio correlato alla severità delle lesioni visibili all'endoscopia, da fare entro 1 anno (sintomi tardivi)
- CDAI meno attendibile nel post-operatorio
- Terapia profilattica: dopo 2 settimane dall'intervento  
    Tiopurine raccomandate, Mesalazina  
    ad alte dosi può essere una opzione  
    nel caso di resezione ileale isolata,  
    Antibiotici imidazolici efficaci, ma spesso mal tollerati