

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina DIMED

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e
Gastroenterologiche

Tesi di Laurea Magistrale

**MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE
INTESTINALI IN TRAPIANTO DI ORGANO
SOLIDO: UNO STUDIO MULTICENTRICO
RETROSPETTIVO**

Relatore: Prof. Edoardo Vincenzo Savarino

Correlatore: Dott.ssa Greta Lorenzon

Laureanda: Miriana Zanconato

Matricola: 1119140

ANNO ACCADEMICO 2021/22

ABSTRACT

Le malattie infiammatorie croniche intestinali in concomitanza al trapianto di organo solido sono una condizione rara, ma che si sta verificando sempre più frequentemente nel tempo. L'utilizzo di farmaci biologici e della terapia immunosoppressiva nello stesso paziente è stato ancora relativamente poco studiato e non sono ancora chiari gli effetti che questo trattamento combinato possa avere sull'organismo o sul *graft*.

Questo studio osservazionale multicentrico retrospettivo si è posto come obiettivo la valutazione del management clinico dei pazienti che manifestavano tali condizioni e l'analisi degli eventi avversi che la somministrazione delle due terapie immunomodulatrici potevano comportare. I dieci centri che sono stati contattati rappresentano gran parte del territorio nazionale italiano. Sono stati arruolati 70 pazienti che presentavano IBD ed erano stati sottoposti a trapianto: di questi solo il 20% aveva assunto farmaci biologici nel periodo post-trapianto.

I risultati mostrano l'uso ancora contenuto dei biologici nel post-trapianto, anche se si confermano come valida alternativa alla terapia convenzionale per il controllo della patologia intestinale. I nostri dati suggeriscono che l'uso dei biologici nel post-trapianto non si associa ad un aumento del rischio di eventi avversi riguardo al *graft*, ma sembra essere legato ad un incremento di effetti collaterali tipici della terapia immunosoppressiva, come infezioni e neoplasie, suggerendone un effetto sinergico.

In conclusione, la somministrazione dei farmaci biologici nel post-trapianto sembra essere efficace nel controllare la patologia intestinale e sembra abbastanza sicura nei confronti del *graft*, ma è necessario uno stretto follow-up, in modo da prevenire e trattare precocemente le possibili complicanze infettive e neoplastiche associate a questi trattamenti.

ABSTRACT

The Inflammatory Bowel Disease and solid organ transplantation are rare conditions to find in the same patient, but they are increasing through the time. There are a few studies about biological and immunosuppressive therapies in the same patient and we don't know the right effects that this combined treatment has in the organism or in the graft.

This retrospective multicentre observational study has the purpose to evaluate the clinical management of patients that showed these conditions and to analyse the two combined therapies side effects. Ten centres were contacted to represent the entire Italian territory. We recruited 70 patients with diagnosis of IBD and subjected to solid organ transplantation: only 20% of them was in therapy with biological agents during post-transplantation period.

The results show the use of biological therapies during post-transplantation period is still moderate, even if these treatments are confirmed as valid option to traditional therapies to control the bowel disease. Our data suggest the use of biological agents in post-transplantation period is not associated to an increased risk of graft adverse events, but it could be related to an increased typical side effect of the immunosuppressive therapies, such as infections and neoplasms, possibly due to a synergic effect.

In conclusion, the administration of biological drugs during post-transplantation period is useful to control the bowel disease and it's safe enough for the graft, but it would be necessary a strict follow-up, to prevent and early treat possible infective and neoplastic complications associated to these treatments.

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1.MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI	1
1.1.1.Definizione e epidemiologia.....	1
1.1.2.Fattori di rischio e eziopatogenesi	2
1.1.3.Malattia di Crohn.....	6
1.1.4.La Colite Ulcerosa	11
1.2.TERAPIA MEDICA CONVENZIONALE DELLE IBD	16
1.2.1.Aminosalicilati	17
1.2.2.Corticosteroidi	18
1.2.3.Immunosoppressori	19
1.2.4.Antibiotici e probiotici	20
1.3.FARMACI BIOLOGICI E SMALL MOLECULES.....	21
1.3.1.Farmaci anti-TNF α	22
1.3.2.Farmaci anti-integrine.....	26
1.3.3.Farmaci anti-interleuchine.....	27
1.3.4.Small molecules.....	27
1.3.5.Effetti avversi delle terapie biologiche.....	29
1.4.MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI E NECESSITÀ DI TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO	30
1.4.1.Manifestazioni extra-intestinali	30
1.4.2.EIM con necessità di trapianto d'organo solido	31
1.5.TERAPIA DEL TRAPIANTO ED EFFETTI AVVERSI.....	33
2. SCOPO DELLO STUDIO	38
3. MATERIALI E METODI	40
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO	40

3.2	DATABASE.....	40
3.3	ANALISI STATISTICA	41
4.	RISULTATI	42
4.1	CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI.....	42
4.1.1.	La coorte	42
4.1.2.	I pazienti in terapia con farmaci biologici nel post-trapianto	44
4.2	GLI OUTCOME	47
4.1.1.	Exitus	47
4.1.2.	Effetti avversi	47
4.1.3.	Rigetto	48
4.1.4.	Re-trapianto	48
5.	DISCUSSIONE	50
6.	CONCLUSIONE	54
7.	BIBLIOGRAFIA	56

1.INTRODUZIONE

1.1. MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

1.1.1. Definizione e epidemiologia

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (definite dall'acronimo inglese IBD: *Inflammatory Bowel Disease*) sono un gruppo di patologie infiammatorie croniche che colpiscono principalmente l'intestino. Le patologie più rappresentative di questo gruppo sono la Colite Ulcerosa (o *Ulcerative Colitis*, UC) e la Malattia di Crohn (o *Crohn Disease*, CD). Oltre a queste, una minoranza di casi (circa il 10%) comprende forme intermedie, nelle quali non è possibile una distinzione definitiva tra UC, CD e altre cause di colite: queste sono dette IBD-U (*Unclassified*)⁽¹⁾.

Recenti studi hanno evidenziato che l'incidenza e la prevalenza stanno progressivamente aumentando in tutte le fasce d'età, specialmente in Nord America e in Europa⁽²⁾ e nei paesi recentemente industrializzati, come Asia, Medio Oriente e Sud America, affliggono, dunque, circa 1,5 milioni di Americani e 2,5 milioni di persone in Europa di tutte le età: l'esordio si presenta con due picchi di incidenza, prima dei 30 anni (tra i 14 e i 24 anni) e uno tra i 50 e i 70 anni. Il 5-25% dei casi si sviluppa durante l'infanzia/adolescenza, mentre il 10-15% dei pazienti con IBD riceverà la diagnosi dopo i 60 anni⁽³⁾.

Il rapporto CD/UC è più alto nei pazienti con esordio pediatrico, mentre questo si inverte in caso di esordio più tardivo. Anche il rapporto maschi/femmine varia in base all'età di esordio: gli uomini sono più comunemente colpiti da CD in età pediatrica, mentre le donne sono affette più frequentemente da CD con esordio in età adulta o avanzata. Il cambiamento della distribuzione tra maschi e femmine si evidenzia tra i 14 e i 17 anni, come si è potuto osservare in altre patologie infiammatorie immuno-mediate facendo ipotizzare che gli ormoni sessuali possano avere un ruolo nella patogenesi. Per quanto riguarda, invece, la UC il rapporto maschi/femmine rimane invariato in tutti i gruppi di esordio, ed è più frequente negli uomini⁽³⁾.

1.1.2. Fattori di rischio e eziopatogenesi

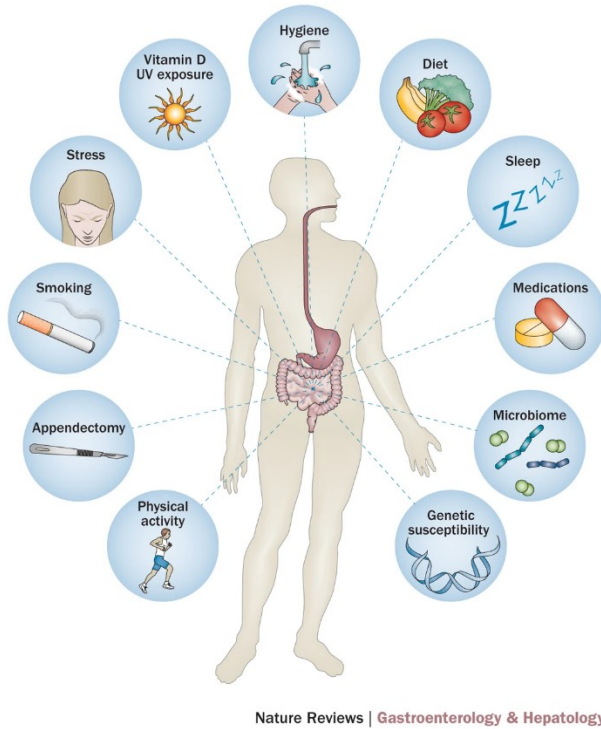


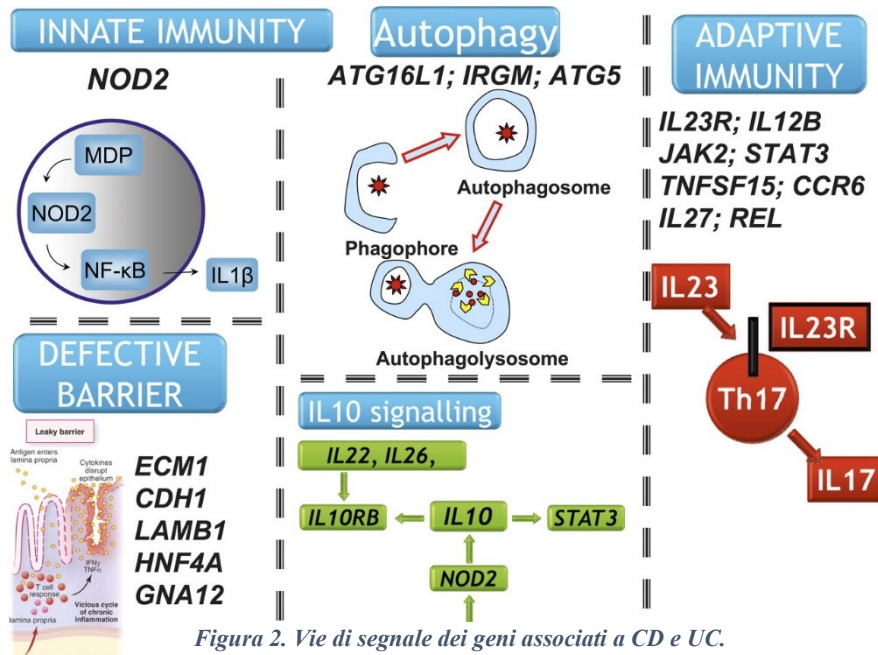
Figura 1. Interazione tra genetica, ambiente e microbioma.

L'eziologia delle IBD rimane per lo più sconosciuta, ma studi recenti come quello di Yang *et al.*, favoriscono l'ipotesi di un'origine multifattoriale in cui si riconoscono la suscettibilità genetica, l'ambiente esterno, la flora microbica intestinale e la risposta immunitaria del paziente⁽⁴⁾.

Per quanto riguarda la genetica, circa il 2-14% dei pazienti con CD riporta in anamnesi familiare la presenza della patologia e, allo stesso modo una percentuale simile (8-14%) si presenta anche nei pazienti con UC. Il rischio relativo di sviluppare IBD per i parenti di primo grado di pazienti affetti da

IBD è perciò di circa 1.6-5%⁽⁴⁾ (Figura 1).

I loci genetici associati a IBD sono stati inizialmente individuati con studi di linkage, che hanno dimostrato un'associazione con un locus nel cromosoma 16, più in particolare con NOD2, ma, poi, sono stati riconosciuti 163 diversi loci di rischio, alcuni correlati ad entrambe le



patologie (110 geni), altri più specifici (come NOD2 e ATG16L1 per CD). Pur avendo caratteristiche e scopi diversi, questi geni possono essere suddivisi in base alla loro funzione nei seguenti gruppi: possono essere responsabili della risposta immunitaria innata, dell'autofagia, del mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale, della risposta immunitaria adattativa, della riparazione delle ferite, della risposta allo stress ossidativo e dell'attività antimicrobica⁽⁵⁾ (**Figura 2**).

A differenza della UC, la malattia di Crohn è frequentemente associata a mutazioni di NOD2, che risultano poi in un'attivazione alterata di NF-kB, supportando la teoria che una deficienza a livello dell'immunità innata rappresenti un fattore centrale⁽⁶⁾. Questo gene, infatti, codifica per un recettore intracellulare in grado di riconoscere il muramipeptide (MDP), un peptidoglicano presente nei batteri Gram positivi e Gram negativi.⁽⁷⁾ Attivato dal MDP, NOD2 non solo induce meccanismi di autofagia cellulare e regola la risposta immunitaria innata ed acquisita, ma partecipa anche a delle *pathway* intracellulari indipendenti dal MDP, come quelle di regolazione della risposta immunitaria T-cellulare.

Importante, dunque, è il ruolo dell'autofagia nella patogenesi delle IBD: gli studi hanno evidenziato geni autofagia-correlati associati alle patologie in esame: in particolare ATG16L1 e IRGM per quanto riguarda la malattia di Crohn e ATF4 e VDR (recettore della vitamina D) per quanto concerne la Colite Ulcerosa^(8,9).

ATG16L1 fa parte di una famiglia di geni indispensabili per l'autofagia, espresso principalmente nei linfociti T, ed è stato riscontrato che il suo polimorfismo Thr300Ala si correla ad un maggior rischio di sviluppare CD. Anche il polimorfismo del gene IRGM, appartenente alla famiglia delle GTPasi, è correlato ad un'alterazione dell'autofagia e ad un aumentato rischio di CD^(9,10).

A supporto dell'ipotesi di correlazione tra alterata autofagia e sviluppo di UC, è stato dimostrato che nei pazienti con malattia attiva, i livelli di ATF4 sono significativamente inferiori rispetto a quelli presenti nella mucosa intestinale sana⁽¹¹⁾.

Anche VDR (recettore intestinale della vitamina D): sembra essere coinvolto nella patogenesi delle IBD, down-regolando l'infiammazione intestinale e inducendo quindi la soppressione dell'inflammasoma autofagia-mediato⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Un'importante funzione sembra infine essere svolta anche dal gene IL23R che presenta multipli polimorfismi correlati all'insorgenza delle IBD: questo gene codifica per una subunità del recettore della citochina pro-infiammatoria IL-23, un peptide coinvolto nella generazione delle cellule immunitarie Th17. I linfociti Th17 e la pathway dell'IL-23 sono due fattori ben consolidati nella patogenesi delle IBD⁽¹⁵⁾.

Un altro fattore associato all'insorgenza di IBD è rappresentato dalla flora microbica intestinale: studi di coorte e analisi caso-controllo hanno dimostrato che l'esposizione precoce a animali e persone è inversamente proporzionale al rischio di sviluppare IBD, mentre l'allattamento al seno è stato confermato come fattore protettivo⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Tutti questi elementi sono riconosciuti come importanti determinanti del microbiota in età adulta, correlando dunque il microbiota alla patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali. I pazienti con IBD mostrano una disbiosi nel microbiota luminale, caratterizzata da una diminuzione della diversificazione delle comunità microbiche paragonate a quella della popolazione sana⁽¹⁹⁾.

I principali fattori di rischio ambientali coinvolti nello sviluppo delle IBD sono rappresentati dal fumo, l'alimentazione, i farmaci, la posizione geografica, lo stress e, la vitamina D.

Tra essi, il fumo è stato il più studiato: esso infatti è risultato essere correlato ad un aumento del rischio di sviluppo di CD, di necessità di interventi chirurgici e di trattamento con farmaci biologici. Viceversa, l'abitudine tabagica in pazienti affetti da UC sembra rappresentare un fattore protettivo verso lo sviluppo di UC e un fattore di riduzione delle riacutizzazioni per coloro che ne sono già affetti⁽¹⁹⁾.

Per quanto concerne i fattori di rischio dietetici, un'elevata assunzione di grassi saturi e monosaccaridi, e una dieta povera di fibre, sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppo di IBD, mentre un'integrazione di acidi grassi monoinsaturi rappresenta un fattore protettivo⁽²⁰⁾.

Tra i farmaci, aspirina, FANS, contraccettivi orali, terapia ormonale post-menopausa e antibiotici sono stati correlati allo sviluppo di IBD. L'associazione con i FANS è maggiore con l'aumento della dose e la durata della terapia. I contraccettivi orali invece determinano un aumento del rischio di CD, ma l'effetto negativo si riduce con

l'interruzione della terapia⁽²¹⁾. Infine, gli antibiotici determinano effetti negativi sul microbiota: in particolare alterazioni del microbiota in età pediatrica, e soprattutto entro il primo anno di vita, possono inficiare la risposta immunitaria intestinale e alterare la suscettibilità alle IBD⁽²²⁾.

Anche lo stile di vita può condizionare l'andamento delle IBD: lo stress può influenzare lo stato infiammatorio intestinale attraverso vari meccanismi mediante l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema nervoso autonomo, risultando in una produzione di citochine pro-infiammatorie, nell'attivazione dei macrofagi, nell'alterazione della permeabilità intestinale e del microbiota. Secondo studi osservazionali, nei pazienti in cui sono state riconosciute condizioni psichiatriche, come stati di ansia e depressione, si è rilevato un aumento della frequenza di riacutizzazioni, ospedalizzazione, chirurgia e una riduzione della responsività a terapia immunosoppressiva⁽²³⁾.

Infine, la risposta infiammatoria intestinale aberrante che si instaura nei pazienti con IBD è fortemente condizionata da una disfunzione dell'immunità innata e adattativa. I due fenotipi di IBD rappresentano, però, due forme distinte di infiammazione: la malattia di Crohn risulta essere Th1-mediata, e, di conseguenza, le citochine più rappresentative sono INF- γ , TNF- α e IL-12; mentre la Colite Ulcerosa è una patologia Th2-mediata, il cui stato infiammatorio è sostenuto dalle citochine IL-4, IL-5 e IL-13. Inoltre, i dati suggeriscono che la produzione di IL-17 e IL-23 da parte dei Th17 giochi un ruolo importante nella patogenesi delle IBD⁽²⁴⁾.

Recentemente è stata notata una correlazione tra l'insorgenza di IBD e appendicectomia: l'appendicectomia è stata associata ad un alto rischio di successivo CD e ad un peggioramento della prognosi, tuttavia sembra essere un fattore protettivo per UC, rappresentando una possibilità terapeutica o profilattica. Il diverso ruolo nelle due patologie può essere in parte spiegato dal fatto che l'appendicite è correlata a una risposta infiammatoria mediata da Th1, quindi mentre CD è soprattutto sostenuto da cellule Th1, e dunque maggiormente correlato all'appendicectomia, UC è Th2-mediata, per cui l'appendicectomia non rappresenta un fattore di rischio per questa malattia⁽²⁵⁾.

1.1.3. Malattia di Crohn

La Malattia di Crohn (CD) è una condizione cronica del tratto gastrointestinale caratterizzata da infiammazione transmurale e granulomatosa, con pattern discontinuo di distribuzione, solitamente stabile nel tempo, e fistole⁽²⁶⁾. Può affliggere ogni parte del tratto digestivo, ma più frequentemente l'ileo terminale, la regione ileocecale, il colon e la regione perianale. Il coinvolgimento del tratto gastrointestinale superiore interessa principalmente esofago, stomaco, duodeno e digiuno, sia come condizioni isolate, sia insieme ad altre localizzazioni^(27,28).

Si riconoscono tre principali fenotipi di malattia: infiammatorio, fistolizzante o penetrante se presenti fistole tra l'intestino e altre strutture, e stenotante o ostruttiva qualora sia presente un'aumentata produzione di tessuto fibroso.

Il CD è caratterizzato da periodi di remissione intervallati da *flare* di infiammazione intestinale, che si manifestano casualmente e il più delle volte sono imprevedibili. Il 10% dei pazienti mostra tuttavia una stabile e prolungata remissione endoscopica, mentre circa il 50% dei pazienti richiede una resezione intestinale entro 10 anni dalla diagnosi a causa di complicanze, soprattutto stenotanti⁽²⁹⁾.

Sintomi e score clinici

I sintomi che caratterizzano la patologia sono vari, insidiosi e non specifici, possono dipendere dalla localizzazione e dalla severità della malattia e alcuni pazienti possono soffrire di questi sintomi per anni prima della diagnosi: comunemente includono diarrea cronica, dolore addominale (sono i sintomi più frequenti di presentazione), perdita di peso, malessere, anoressia e febbre, sangue e/o muco nelle feci, dolore perianale, sanguinamento rettale e irritazione, fino a fistole perianali⁽³⁰⁾.

L'ostruzione intestinale nei pazienti con patologia stenotante può risultare in una mancanza di movimenti intestinali, con conseguente presenza di nausea e vomito. Fistole e ascessi sono invece tipici della malattia penetrante/fistolizzante⁽³¹⁾.

In un recente studio di Roda *et al.* è stato riportato che i pazienti affetti da CD frequentemente presentano anche manifestazioni extra-intestinali come artrite o spondiloentesoartriti, stomatite aftosa, uveite anteriore, anemia (prevalenza 9-74%),

colecistiti (in particolare colangite sclerosante primitiva), eritema nodoso, psoriasi e pioderma gangrenoso, nefrolitiasi, tromboembolismo venoso e osteoporosi⁽³¹⁾.

Il CD viene classificato in base alla clinica secondo la classificazione di Montreal (Tabella I) sotto riportata:

Tabella I. Classificazione di Montreal per il CD

Età alla diagnosi	A1	<16 anni
	A2	Tra 17 e 40 anni
	A3	>40 anni
Localizzazione	L1	Ileale
	L2	colica
	L3	Ileocolica
	L4	Solo tratto gastrointestinale superiore*
Comportamento	B1	Non stenosante, non penetrante
	B2	stenosante
	B3	Penetrante
	p	Perianale**

* L4 può essere aggiunto a L1-L3, quando è interessato anche il tratto GI superiore.

** La "p" può essere aggiunta a B1-B3, quando è presente concomitantemente anche malattia perianale.

Diagnosi

Ad oggi non esiste un gold-standard diagnostico per il CD. Di fondamentale importanza risulta la valutazione clinica e un'accurata anamnesi che comprenda informazioni sui viaggi recenti, assunzione di farmaci e intolleranze alimentari consentendo quindi di escludere altre patologie. La diagnosi di CD si ottiene quindi grazie alla valutazione clinica insieme all'utilizzo di test di laboratorio imaging radiologico, esami endoscopici ed istologici.

I test di laboratorio sono utili sia nella diagnosi sia nel monitoraggio dell'attività di malattia, dell'efficacia delle terapie e degli eventuali effetti avversi.

Tra essi i più importanti sono rappresentati dalla proteina C reattiva (PCR) e dalla calprotectina fecale che costituisce il marker più sensibile di infiammazione colica sia negli adulti (SE 83-100% e SPE 60-100%) sia nei bambini (SE 95-100% e SPE 44-93%)⁽³²⁾ anche se tale può risultare normale in caso di malattia lieve o moderata.

Per la diagnosi di CD è inoltre necessario eseguire un emocromo completo, un pannello metabolico completo, PCR, velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), un esame colturale delle feci per escludere la presenza di *Clostridioides Difficile*, parassiti o altri patogeni⁽³¹⁾.

Uno degli esami di prima linea per la diagnosi di CD è rappresentato dall'ileocolonscopia associata alla raccolta di campioni per la valutazione istologica.

Macroscopicamente, ciò che si può valutare è la distribuzione irregolare dell'infiammazione e le *skip lesions* (lesioni a salto), ovvero aree di infiammazione interposte a zone di mucosa apparentemente normale. Tali lesioni si presentano come erosioni aftose (di diametro minore di 5mm) o ulcere che tendono ad essere longitudinali con aspetto "a ciottolato romano", che possono essere profonde fino ad erodere la tonaca muscolare⁽³¹⁾. L'esame istologico dei campioni di biopsia endoscopica conferma la diagnosi di CD ed è rilevante per la diagnosi differenziale con la Colite Ulcerosa: infatti il CD è caratterizzato da infiammazione cronica locale/discontinua, distorsione delle cripte, granulomi epitelioidi gigante-cellulari, presenza di infiltrato linfocitario e plasmacellule transmurale (infiltrato Crohn-like) e da architettura irregolare dei villi nell'ileo terminale⁽¹⁾.

Oltre alla colonscopia, sono attuabili anche l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) in caso di interessamento delle alte vie digestive e la videocapsulaendoscopia che non consente l'esecuzione di prelievi biotici, ma permette la valutazione dell'intestino tenue.

Le tecniche di imaging, come l'entero-TC, l'entero-RM e l'ecografia, risultano complementari all'endoscopia nella diagnosi di CD e nel monitoraggio dell'attività di malattia poiché permettono di esaminare i tratti di intestino non esplorabili mediante l'endoscopia, di identificare patologie extra-luminali e l'eventuale presenza di complicanze, quali ascessi e/o fistole⁽³³⁾.

Per la valutazione clinica del CD, possono essere utilizzati differenti indici standardizzati. Tra questi, i più comuni sono il Crohn's Disease Activity Index (CDAI), uno score che comprende sia parametri clinici sia bioumorali e che viene utilizzato prevalentemente nei trial clinici, e l'Harvey-Bradshaw index (HBI), un indice semplificato di malattia che

include solo parametri clinici⁽³⁴⁾ e che è usato invece più frequentemente nella pratica clinica in considerazione della buona correlazione con la severità di malattia (Tabella II).

Tabella II. HBI index

Benessere del paziente (giorno precedente)	0	Buono
	1	Leggermente inferiore alla norma
	2	Scarso
	3	Molto scarso
	4	Pessimo
Dolore addominale (giorno precedente)	0	Assente
	1	Lieve
	2	Moderato
	3	Severo
Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)		Campo vuoto, possibilità di indicare un n. intero da 1 a 25
Massa addominale	0	Assente
	1	Dubbia
	2	Definita
	3	Definita e sensibile alla palpazione
Presenza di complicanze (per ogni complicazione si conteggia 1 punto)	0	No
	1	Artralgia
		Uveite
		Eritema nodoso
		Pioderma gangrenoso
		Fissurazione anale
		Comparsa di nuova fistola
		Ascesso

Il punteggio HBI<5 attesta una malattia in remissione, tra 5-7 attività di malattia lieve, tra 8-16 attività moderata e >16 attività severa.

Terapia chirurgica

Oltre alla terapia medica di cui parleremo in modo più accurato in seguito, è spesso necessaria una terapia chirurgica, infatti circa il 70% dei pazienti con CD subisce un intervento chirurgico durante la propria vita⁽³⁵⁾.

Il tipo di intervento si differenzia a seconda della localizzazione e del fenotipo di malattia. In pazienti con malattia localizzata a livello ileocecale con sintomi ostruttivi, refrattaria alla terapia farmacologica, la resezione ileocecale rimane l'opzione da preferire⁽³⁶⁾.

La stritturoplastica è una valida alternativa alla resezione in caso di CD digiuno-ileale stenosante. Esistono diversi tipi di stritturoplastica: la stritturoplastica secondo Heineke-Mikulicz prevede un'incisione longitudinale seguita da una sutura trasversale, per evitare che la stenosi recidivi e viene utilizzata per tratti inferiori ai 10 cm; la stritturoplastica secondo Finney prevede, invece, la creazione di un'ansa cieca ed è impiegata per stenosi di 3-5 cm, infine, la stritturoplastica isoperistaltica, viene utilizzata in caso di stenosi maggiori di 10 cm⁽³⁷⁾.

In pazienti con CD colico, si preferisce eseguire la resezione limitata al segmento malato in circa il 30% dei casi. Approcci più aggressivi, come la colectomia subtotale o la proctocolectomia, possono essere considerati in pazienti con CD colica diffusa distale⁽³⁸⁾.

L'intervento di ileo-ano anastomosi e confezionamento di una pouch è valutato in modo molto accurato nei pazienti con CD per l'elevato rischio di complicanze e di fallimento della pouch⁽³⁹⁾.

Per la malattia perianale, quindi in presenza di fistole, ascessi e stenosi, è possibile intervenire a seconda del caso: indispensabile l'utilizzo di setoni per il drenaggio di fistole e ascessi⁽⁴⁰⁾.

È infine importante precisare che, nel CD, la chirurgia non risulta quasi mai definitivamente curativa poiché la malattia tende a recidivare nella maggior parte dei pazienti: la recidiva post-operatoria si attesta infatti attorno al 28-45% e al 36-61% a 5 e 10 anni, rispettivamente⁽⁴¹⁾.

Prevenzione delle complicanze

I pazienti con CD che coinvolge almeno un terzo del colon presentano un rischio aumentato di sviluppare il cancro al colon e, dunque, richiedono una sorveglianza accurata: se la malattia colica è presente, le linee guida raccomandano di iniziare lo screening a 8 anni dalla diagnosi, attraverso colonscopie a intervalli di 1-3 anni associate a biopsie segmentarie. I pazienti con malattia ileale presentano un rischio aumentato di

carcinoma del piccolo intestino rispetto alla popolazione generale, ma è comunque molto basso, e dunque non si raccomanda alcuno screening⁽⁴²⁾.

1.1.4. La Colite Ulcerosa

La colite ulcerosa (UC) è una malattia del colon caratterizzata da infiammazione cronica che inizia distalmente e può estendersi prossimalmente fino ad interessare tutto il colon. La porzione del colon affetto è variabile, ma a differenza del CD è limitata alla mucosa colica⁽⁴³⁾.

All'esordio, il 30-60% dei pazienti presenta proctite, il 16-45% colite sinistra e il 14-35% pancolite⁽⁴⁴⁾. Circa il 20% dei pazienti può presentare anche una lieve infiammazione ileale detta *back-wash ileitis*⁽⁴⁵⁾.

Sintomi e score clinici

Tipicamente si presenta con ematochezia, diarrea, dolore addominale e l'insorgenza dei sintomi può essere improvvisa o graduale. I sintomi possono inoltre includere urgenza, incontinenza, astenia, mucorrea, scariche notturne, dolore addominale, che sembra essere più controllato che nei pazienti con CD. Nella malattia severa possono essere presenti febbre e calo ponderale⁽⁴⁶⁾. Tali sintomi tendono a variare in base all'estensione della malattia. I pazienti con proctite possono lamentare soprattutto urgenza e tenesmo, mentre nella pancolite, diarrea ematica e dolore addominale possono essere predominanti.

Le manifestazioni extra-intestinali possono presentarsi in circa un terzo dei pazienti, e circa un quarto possono manifestarle prima della diagnosi di IBD: la più comune è l'artrite periferica, colangite sclerosante primitiva e pioderma gangrenoso sono più frequenti in UC rispetto a CD⁽⁴⁷⁾. Il decorso clinico alterna periodi di remissione a periodi di riacutizzazione.

Diagnosi e score clinici

Come per il CD, anche la diagnosi di UC si basa sulla combinazione di sintomi, esami endoscopici, istologici e assenza di diagnosi alternative: tutti i pazienti dovrebbero eseguire esami delle feci per escludere infezioni enteriche e per la ricerca di biomarker, come la calprotectina, che risulta elevata in caso di infiammazione a livello intestinale.

Agli esami ematochimici è frequente il riscontro di anemia, sideropenia, leucocitosi o trombocitosi. La PCR e la VES possono essere elevate (in caso di patologia severa) o nella norma⁴⁹. Indispensabile anche il dosaggio degli elettroliti e degli enzimi epatici (soprattutto per valutare la colangite sclerosante primitiva)⁽¹⁾. La ricerca di autoanticorpi come ASCA e pANCA non è determinante né per la diagnosi né per la terapia⁽¹⁾.

L'endoscopia con raccolta di biopsie è indispensabile per confermare la diagnosi di UC ed evidenzia tipicamente eritema, perdita del normale pattern vascolare, erosioni, sanguinamenti e ulcere. La patologia generalmente interessa primariamente il retto, e si estende poi prossimalmente in modo continuo e circonfenziale: il risparmio del retto o l'interessamento irregolare solitamente sono il risultato di terapie topiche o sistemiche⁽⁴⁶⁾.

L'esame istologico rivela solitamente distorsione dell'architettura delle cripte, infiltrazione linfocitaria e plasmocitaria nella lamina propria, deplezione della mucina e metaplasia delle cellule di Paneth⁽⁴⁶⁾.

L'imaging radiologico risulta essere poco utile per la diagnosi di UC, a meno che il paziente non presenti una delle complicanze più gravi dell'UC, il megacolon tossico, che può essere diagnosticato con RX diretto dell'addome⁽⁴⁶⁾.

Come per il CD, anche per l'UC gli score validati permettono la valutazione dell'estensione e dell'attività di malattia. La classificazione di Montreal consente infatti di valutare l'estensione di malattia, a seconda del tratto coinvolto, in E1(proctite ulcerosa), E2 (UC distale o sinistra), E3 (pancolite)⁽⁴⁸⁾ (**Figura 3**).

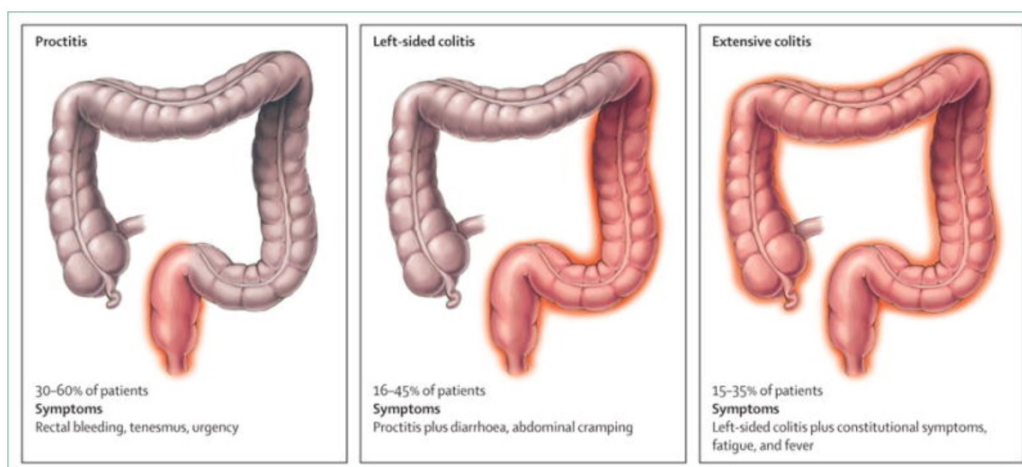


Figura 3. Classificazione di Montreal

Per quanto riguarda invece l'attività di malattia, gli score più frequentemente utilizzati sono il Mayo Score parziale, che prevede il solo utilizzo di parametri clinici o, in alternativa, l'UCEIS e il Mayo Score (Tabella III) che prevedono invece la combinazione di parametri endoscopici e clinici. Tra essi, l'indice più utilizzato è il Mayo Score che, a seconda del punteggio, definisce la malattia in remissione (punteggio tra 0-2), in attività lieve (punteggio tra 3-5), in attività moderata (punteggio tra 6-10) o in attività severa (punteggio > 10)^(49,50).

Tabella III. Mayo score

Frequenza evacuativa	0	normale
	1	1-2 evacuazioni/die oltre il normale
	2	3-4 evacuazioni/die oltre il normale
	3	>4 evacuazioni/die oltre il normale
Sanguinamento rettale	0	nessuno
	1	sangue visibile nelle feci in meno della metà delle evacuazioni
	2	sangue visibile nelle feci in metà delle evacuazioni
	3	sanguinamento in assenza di feci
Valutazioni endoscopiche	0	mucosa normale o esiti di guarigione
	1	patologia lieve (eritema, riduzione del disegno vascolare, moderata friabilità)
	2	patologia moderata (eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità, erosioni)
	3	patologia grave (sanguinamento spontaneo, ulcerazioni)
Giudizio complessivo del medico	0	normale
	1	patologia lieve
	2	patologia moderata
	3	patologia severa

Tabella IV. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

Descrizione	Reperti (score)	Definizione
Pattern vascolare	Normale (1)	Pattern vascolare normale con arborizzazione capillare definita, o con perdita capillare marginale.
	Scomparso a chiazze (2)	Pattern vascolare scomparso a chiazze.

	Scomparso (3)	Pattern vascolare completamente scomparso
Sanguinamento	Nessuno (1)	Sangue non visibile
	Mucoso (2)	Alcuni punti o strisce di sangue coagulato sulla superficie della mucosa di fronte all'endoscopio e che possono essere lavati via.
	Luminale lieve (3)	Un po' di sangue libero nel lume
	Luminale moderato o severo (4)	Sanguinamento franco nel lume di fronte all'endoscopio o evidente stillicidio derivante dalla mucosa dopo aver lavato il lume o stillicidio evidente da una mucosa emorragica.
Erosioni e ulcere	Nessuna (1)	Mucosa normale
	Erosioni (2)	Piccole (<5mm) erosioni sulla mucosa o un colore giallo o bianco con bordo piano.
	Ulcere superficiali (3)	Soluzioni di continuo più grandi (>5mm) che sono discretamente ricoperte di fibrina e superficiali.
	Ulcere profonde (4)	Soluzioni di continuo più profonde e scavate con bordi sollevati.

Terapia chirurgica

La terapia dell'UC è prevalentemente di tipo medico, ma circa il 20-30% dei pazienti necessita di trattamento chirurgico⁽⁵¹⁾. Le procedure e le indicazioni chirurgiche si differenziano a seconda del fatto che il paziente sia in condizioni di elezione, urgenza o emergenza.

Le procedure elettive vengono attuate nel caso di pazienti refrattari o intolleranti alla terapia medica o che presentano cancro colon-rettale, in considerazione dell'aumentato rischio di sviluppo di carcinoma del colon-retto cui sono esposti i pazienti affetti da UC, specie se sinistra o pancolica. Per tale motivo risulta di fondamentale importanza la

sorveglianza endoscopica mediante esecuzione di colonscopia con raccolta di campioni biotici ogni 1-2 anni a distanza di 8 anni dalla diagnosi di UC o ogni anno se il paziente è affetto anche da colangite sclerosante primitiva⁽⁵¹⁾.

Anche l'UC presenta un rischio aumentato di sviluppare carcinoma colon-retto, quindi anche in questo caso sarà necessario attuare una sorveglianza adeguata: i pazienti con colite estesa e colite sinistra dovrebbero eseguire una colonscopia ogni 1-2 anni a 8 anni dalla diagnosi⁽⁵⁶⁾; nei pazienti che presentano in concomitanza la colangite sclerosante primitiva il rischio di sviluppare cancro è circa 5 volte maggiore rispetto ai pazienti con solo l'UC, quindi il follow up dovrebbe iniziare alla diagnosi ed essere ripetuto annualmente⁽⁵²⁾.

In elezione, la proctocolectomia in laparoscopia con confezionamento della pouch e dell'anastomosi è l'intervento più indicato⁽⁵³⁾, mentre le procedure di emergenza/urgenza vengono impiegate in caso di coliti fulminanti non responsive al trattamento medico o in caso di UC severa che non risponde alla terapia farmacologica intensiva. Queste condizioni prevedono l'utilizzo della colectomia subtotala con ileostomia di protezione e solo successivamente, è previsto il confezionamento della pouch e dell'anastomosi per evitare la complicanza principale, ovvero il sanguinamento⁽⁵⁴⁾ (**Figura 4**).

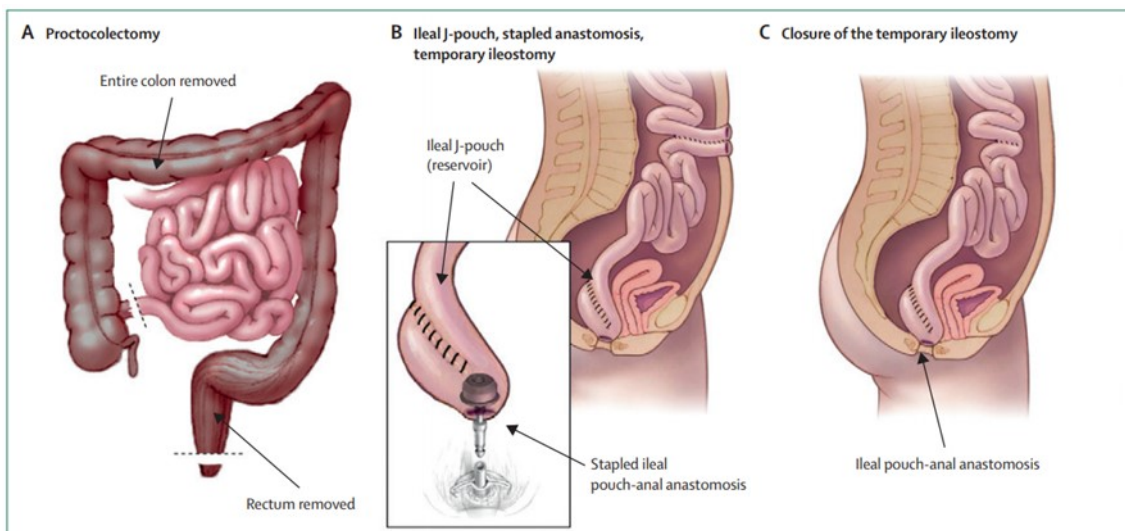


Figura 4. Proctocolectomia

1.2. TERAPIA MEDICA CONVENZIONALE DELLE IBD

La terapia medica attualmente disponibile per il trattamento delle IBD non risulta curativa ed ha pertanto lo scopo di indurre e mantenere la remissione della malattia, il controllo delle riacutizzazioni, la prevenzione delle complicanze e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Diverse sono le classi di farmaci a disposizione, vengono utilizzate in base alla severità della malattia e alla durata prevista della terapia⁽⁵⁵⁾.

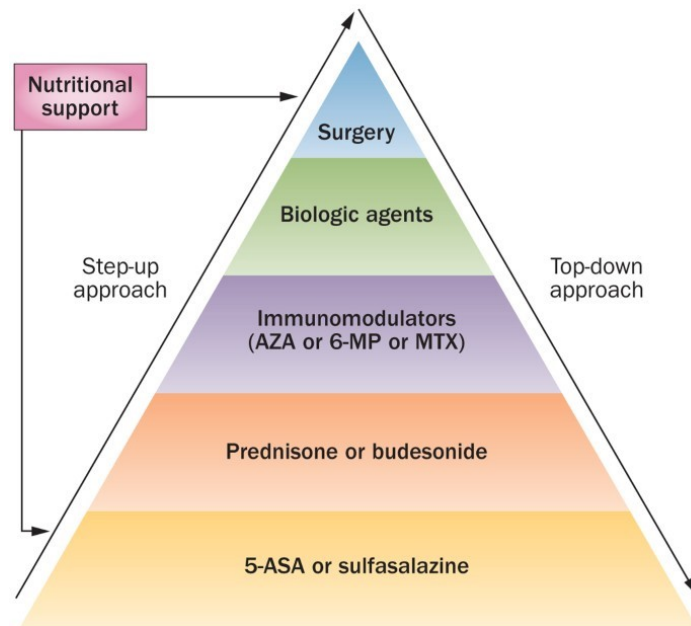


Figura 5. Terapia medica delle IBD

Nella pratica clinica viene frequentemente utilizzato un approccio *step-up* (**Figura 5**): solo in caso di non risposta alla terapia di prima linea, si aggiungono farmaci più potenti ed efficaci, per cercare di arginare il più possibile gli effetti avversi; per quanto un approccio *top-down*, che prevede un precoce trattamento aggressivo, potrebbe determinare un maggior beneficio nel paziente con malattia attiva e modificare la storia naturale della patologia. Gli studi di Gommolòn *et al.* hanno dimostrato effetti positivi per un approccio top-down sia per quanto riguarda i corticosteroidi, sia per i farmaci biologici anti-TNF: la scelta della terapia, dunque, dipenderà dall'attività della malattia, dall'estensione, dalla localizzazione e dal fenotipo⁽³⁷⁾.

Le principali classi di farmaci attualmente a disposizione sono: gli aminosalicilati, i corticosteroidi, gli immunomodulatori/immunosoppressori, gli antibiotici e i probiotici, i farmaci biologici e le *small molecules* (**Figura 6**).

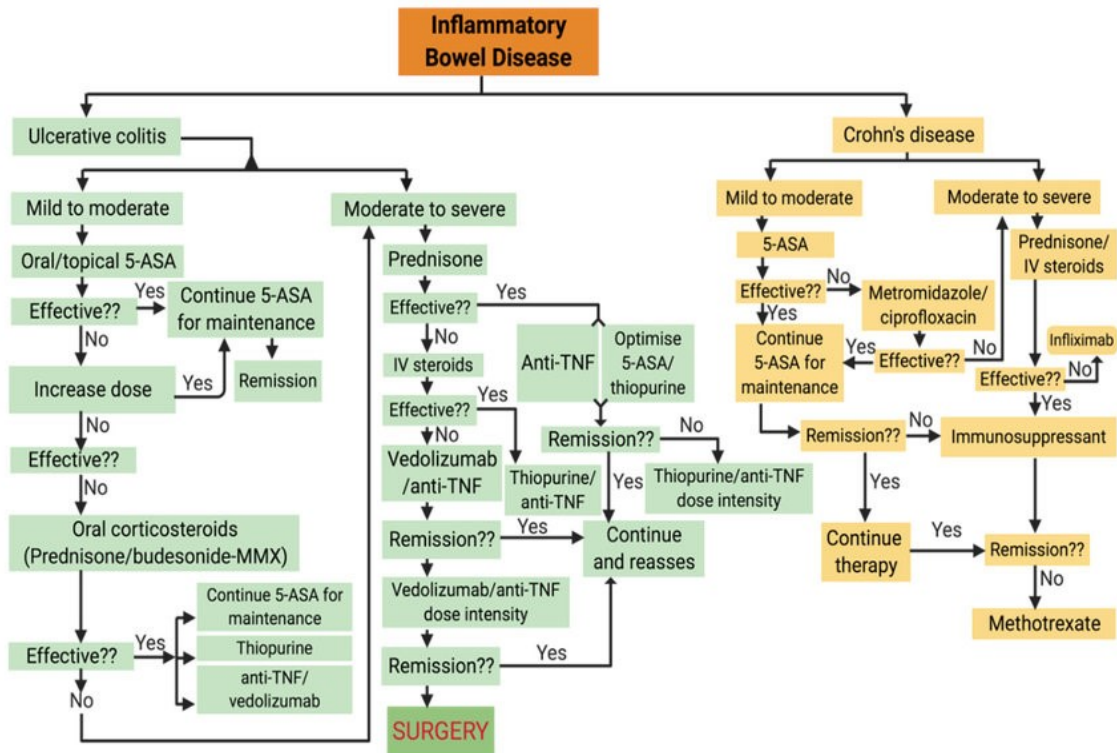


Figura 6. Opzioni di trattamento per le IBD

1.2.1. Aminosalicilati

Gli aminosalicilati sono la classe di farmaci contenenti il principio attivo acido 5-aminosalicilico (5-ASA). Questo è correlato all'inibizione della chemiotassi dei macrofagi o ad un aumento della proliferazione delle cellule epiteliali intestinali per inibizione degli effetti del tumor necrosis factor- α (TNF α), delle MAP chinasi e del signalling di NF-kB⁽⁵⁶⁾. Inoltre il 5-ASA è coinvolto nell'attivazione di PPAR γ , che è solitamente espresso nelle cellule epiteliali e immunitarie della mucosa del colon ed è molto importante nella regolazione delle IBD, soprattutto grazie alla sua abilità di antagonizzare molecole infiammatorie come NF-kB⁽⁵⁷⁾.

Gli aminosalicilati sono usati come farmaci di prima linea per indurre e mantenere la remissione della Colite Ulcerosa, in modo particolare da lieve a moderata, sono sicuri e ben tollerati dal paziente, riducono la probabilità di relapse e il rischio di cancro colon-retto, mentre l'utilizzo nei pazienti con CD rimane controverso: le linee guida internazionali, infatti, non ne raccomandano l'uso nei pazienti con CD.

Gli aminosalicilati più frequentemente prescritti sono: Mesalazina, Sulfasalazina, Olsalazina e Balsalazide.

La dose raccomandata è >2g/die per indurre remissione in pazienti con UC di attività lieve-moderata e, in caso di colite distale, sono indicate le somministrazioni topiche mediante supposte, schiume o clisteri. Il trattamento deve essere continuativo, anche durante la remissione, benché la dose possa essere progressivamente ridotta in caso di remissione duratura⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Gli effetti avversi maggiormente descritti comprendono: diarrea, nausea, vomito, cefalea, dolore addominale, astenia, alterazione degli enzimi epatici, artralgia e mialgia⁽⁶¹⁾.

1.2.2. Corticosteroidi

I corticosteroidi sono farmaci che agiscono down-regolando la trascrizione di geni pro-infiammatori coinvolti nella produzione di citochine. Inibiscono, inoltre, il reclutamento delle cellule del sistema immunitario e l'espressione delle molecole di adesione nei tessuti infiammati. Tali farmaci sono indicati nel trattamento delle esacerbazioni acute sia di UC sia di CD. Il loro utilizzo quotidiano e per lungo tempo è sconsigliato per l'alto rischio di effetti avversi come osteoporosi, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari, infezioni, osteonecrosi e cataratta⁽⁶²⁾.

I più utilizzati sono il Prednisolone, il Metilprednisolone e la Budesonide.

Possono essere somministrati per via orale o topica attraverso supposte o clisteri. La posologia dei corticosteroidi sistemici dipende dalla severità della malattia e va dai 20-40 ai 50-60 mg/die per attività moderata e severa, rispettivamente.

La Budesonide rappresenta invece un corticosteroide ad azione locale efficace anche nell'induzione della remissione in UC, ancor più se utilizzata in formulazioni a lento rilascio, in caso di attività di malattia lieve-moderata⁽⁶²⁾. In questo caso è possibile anche un trattamento di durata maggiore, grazie alla presenza di un rivestimento pH e tempo-dipendente che permette il rilascio a livello di ileo e colon⁽⁶³⁾. La Budesonide è raccomandata, dunque, per indurre remissione clinica nei pazienti con CD limitato all'ileo e/o colon ascendente con attività di malattia lieve-moderata⁽⁵⁹⁾.

I corticosteroidi, quindi, rimangono di importanza centrale nella terapia iniziale di CD e di UC, tuttavia, alcuni pazienti possono sviluppare steroido-dipendenza e fino ad un terzo dei pazienti steroido-resistenza. In questo caso, sarà necessario attuare un approccio terapeutico alternativo, che, se necessario, potrà essere anche chirurgico⁽⁶⁴⁾.

1.2.3. Immunosoppressori

Gli immunosoppressori sono farmaci che agiscono inibendo la proliferazione e l'attivazione dei linfociti. I più utilizzati sono l'Azatioprina e la 6-mercaptopurina, il Metotrexato, la Ciclosporina e il Tacrolimus.

L'Azatioprina e il suo metabolita 6-mercaptopurina inibiscono la funzione dei linfociti T e ne inducono l'apoptosi. La dose ottimale di Azatioprina è 2-2.5 mg/kg di peso corporeo⁽³²⁾.

Sono efficaci a lungo termine, possono impiegare 1-3 mesi per raggiungere gli effetti terapeutici, che si riscontrano in circa il 40% dei pazienti dopo 5 anni di trattamento. L'uso in monoterapia è sconsigliato sia in caso di CD che di UC per l'induzione della remissione in patologia attiva, ma è raccomandata per il mantenimento della remissione nei pazienti con UC steroido-dipendente o per i pazienti intolleranti alla Mesalazina. Circa il 25% dei pazienti sospende il trattamento nei primi 3 mesi a causa degli effetti collaterali: soprattutto nausea, vomito, malessere⁽³²⁾.

Il Metotrexato è un analogo dell'acido folico. Può essere utilizzato in pazienti con CD moderato/severo steroido-dipendenti quando opzioni alternative, inclusa la chirurgia, non possono essere considerate, ottenendo induzione e mantenimento della remissione. Rimane un farmaco di seconda linea rispetto all'Azatioprina, poiché le evidenze scientifiche non si sono mostrate concordi sui risultati degli studi. La dose raccomandata è di 25 mg/settimana per l'induzione e 15-25 mg/settimana per il mantenimento, attraverso iniezione intramuscolo o sottocutanea. In caso di UC il suo utilizzo non è raccomandato. I principali effetti avversi comprendono nausea, vomito, alterazione degli enzimi epatici⁽⁶⁵⁾.

La Ciclosporina è un inibitore della calcineurina e, dunque, blocca l'attivazione dei linfociti. Può essere utile nei pazienti con UC di grado severo refrattaria ai corticosteroidi

e alle terapie convenzionali: il trattamento con Ciclosporina permette di evitare la colectomia in un numero significativo di casi di pazienti con UC severa o fulminante⁽⁶⁵⁾.

Come la Ciclosporina, anche il Tacrolimus inibisce la calcineurina ed è utilizzato prevalentemente in pazienti con CD fistolizzante e UC refrattaria. Anche questo è un farmaco di seconda linea, ma può essere impiegato anche in formulazione topica per il trattamento del pioderma gangrenoso⁽⁶²⁾.

L'efficacia del mantenimento della terapia con immunosoppressori è ben nota. Infatti, il rischio relativo di relapse in seguito alla sospensione della monoterapia con questi farmaci a 2 anni risulta essere di circa il 30%, mentre a 5 anni corrisponde al 50-75%: i fattori predittivi di relapse in questi casi includono elevati livelli dei markers di attività subclinica di malattia e la localizzazione/estensione delle patologie. Gli studi sulla ripresa del trattamento con immunosoppressori in seguito alla sospensione e alla presentazione di relapse hanno riportato delle buone risposte cliniche⁽⁶⁰⁾.

1.2.4. Antibiotici e probiotici

È assodato ormai che nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali è presente una conta batterica intestinale differente rispetto alla popolazione generale e che questo incremento è direttamente correlato ad un aumento della severità di tali malattie. Considerando, quindi, la predominanza di batteri nocivi e la loro correlazione con le complicanze infettive date dai farmaci immunosoppressori, l'uso degli antibiotici non deve essere sottovalutato. Nella pratica clinica vengono frequentemente utilizzati antibiotici ad ampio spettro come trattamento di prima linea o in associazione ad altre terapie⁽⁶⁶⁾.

Prantera *et al.* hanno dimostrato che il Metronidazolo (20 mg/kg) in pazienti affetti da CD induceva una riduzione del CDAI (Crohn's Disease Activity Index), anche se non è stato confermato il suo utilizzo come terapia di prima linea. Anche la Ciprofloxacina, specie in associazione al Metronidazolo, è utilizzata per il trattamento dell'*overgrowth* batterico nelle IBD, determinando una diminuzione della traslocazione batterica e riducendo così l'attività di malattia. Queste terapie risultano ben tollerate dai pazienti, poiché determinano pochi effetti avversi⁽⁶⁷⁾.

Mentre l'utilizzo di antibiotici nei pazienti con UC è ancora molto dibattuto, per il CD perianale il Metronidazolo può essere impiegato come unguento, mentre la combinazione di Metronidazolo 250 mg/4 volte al giorno e Ciprofloxacina 500 mg/2 volte al giorno si è rivelata una valida alternativa ai corticosteroidi nel CD in fase attiva⁽⁶⁷⁾.

Tuttavia, poiché le IBD presentano un'eziologia multifattoriale, l'uso esclusivo degli antibiotici può non essere sufficiente per controllare in toto l'infiammazione intestinale.

I probiotici vengono spesso associati agli antibiotici, poiché questi ultimi non hanno la capacità di bilanciare correttamente la presenza di batteri nocivi e protettivi nella flora intestinale. I potenziali effetti dei probiotici non sono stati ancora del tutto chiariti, anche se alcuni studi di Sales-Campos *et al.* hanno dimostrato che VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* e *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophiles*) induce la remissione in pazienti con UC ad attività lieve/moderata, ma nessuna evidenza conferma questi effetti nel CD⁽⁶²⁾.

1.3. FARMACI BIOLOGICI E SMALL MOLECULES

I farmaci biologici rappresentano un'opzione terapeutica efficace nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali e, insieme alle *small molecules*, costituiscono il più importante traguardo nello sviluppo di nuove terapie per il trattamento delle IBD. Oltre agli anticorpi anti-TNF α , negli ultimi 10 anni sono stati introdotti altri farmaci, come gli anticorpi anti-integrina, gli anticorpi anti-interleuchine e le *small molecules* (**Figura 7**). La continua ricerca di nuovi agenti terapeutici è fondamentale, poiché è noto che il 30% dei pazienti con CD e il 20-40% dei pazienti con UC che vengono sottoposti a terapia con anticorpi anti-TNF α non rispondono adeguatamente e anche coloro che rispondono, nel 50% dei casi, avranno una diminuzione, fino alla scomparsa, di risposta entro un anno^(62,68).

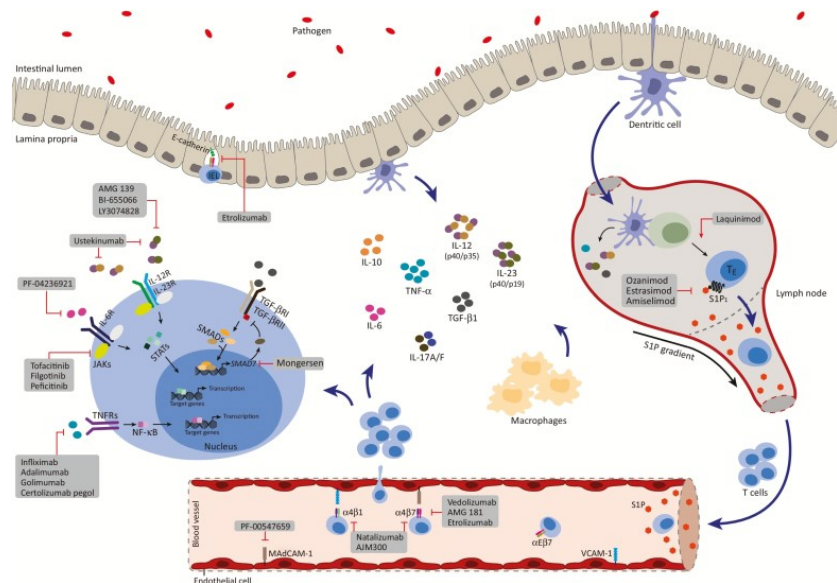


Figura 7. Nuovi target terapeutici nel trattamento delle IBD

1.3.1. Farmaci anti-TNF α

Il TNF (tumor necrosis factor) è una proteina che viene prodotta come proteina transmembrana, il cui dominio extracellulare viene clivato dall'enzima di conversione del TNF α (TACE) per formare il prodotto solubile. Possiede due recettori (TNFR1 e TNFR2) che determinano due vie di signalling intracellulari differenti: TNFR1 può attivare la via di morte cellulare caspasi-8 dipendente oppure può determinare l'attivazione di NF- κ B, che a sua volta attiverà l'immunità innata e indurrà uno stimolo anti-apoptotico; TNFR2, invece, determina esclusivamente segnali pro-infiammatori e per la sopravvivenza cellulare. Il segnale di TNF, pertanto, non comporta solo l'espressione di proteine di fase acuta, ma influenza importanti comportamenti cellulari come la migrazione e la proliferazione.

La complessità di queste vie di segnale suggerisce come il successo degli agenti anti-TNF nel trattamento delle IBD non sia così semplice come può sembrare, infatti, il TNF è in grado di promuovere la riparazione delle lesioni epiteliali, e una serie di studi sui topi ha dimostrato che il TNF può essere indispensabile per sopprimere l'infiammazione intestinale^(67,69).

Dalla ricerca sono emerse due principali alternative per spiegare la risoluzione dell'infiammazione e la guarigione mucosale: l'induzione dell'apoptosi delle cellule T

della lamina propria e l'induzione dei macrofagi M2 implicati nella guarigione delle ferite.

Infliximab, un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 anti-TNF, è stato il primo anti-TNF α utilizzato, la cui efficacia clinica è stata ampiamente dimostrata sia per CD sia per UC. L'efficacia di questo anticorpo monoclonale ha spinto la ricerca a studiare nuovi agenti anti-TNF: tra questi l'Adalimumab, il Golimumab, il Certolizumab, ma anche piccole molecole come l'Etanercept. Tutti questi sono stati sviluppati strutturalmente in modo diverso rispetto ad Infliximab, spesso con lo scopo di arginare

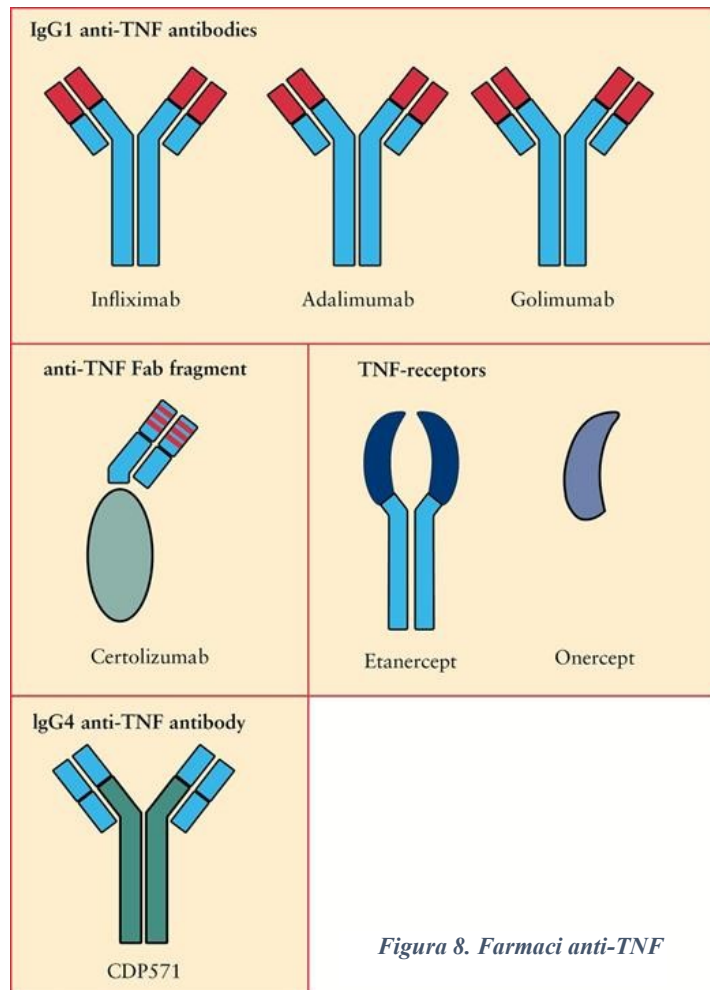


Figura 8. Farmaci anti-TNF

gli effetti collaterali o prolungarne l'emivita, e si sono dimostrati efficaci nel neutralizzare l'attività biologica di TNF, ma con diverso grado di efficacia rispetto ad Infliximab. Questo può suggerire che uno o più meccanismi, oltre alla neutralizzazione dell'attività di TNF solubile, possono essere coinvolti nell'efficacia di questi farmaci⁽⁶⁹⁾.

Le evidenze hanno dimostrato un ottimo risultato nell'induzione e il mantenimento della remissione e le linee guida consigliano di proseguire in modo continuativo la terapia con tali farmaci biologici, in modo da ridurre al minimo il rischio di relapse. Nei pazienti con una remissione duratura può essere considerata l'interruzione dell'anti-TNF α , tuttavia le linee guida consigliano di mantenere il trattamento con immunomodulatori in seguito alla sospensione del biologico per ridurre il rischio di riacutizzazione di malattia⁽⁵⁹⁾.

Infliximab

Infliximab è costituito da una regione murina variabile inserita in un IgG1 umano. Ha come target sia il TNF solubile, sia transmembrana, ed è utilizzato sia nel trattamento del CD di grado moderato-severo, sia della UC moderata-severa. Il dosaggio raccomandato è di 5 mg/kg, somministrato per via endovenosa, partendo da una fase di induzione che prevede uno schema infusivo a 0, 2 e 6 settimane, seguita dal trattamento di mantenimento con infusioni ogni 8 settimane. Il regime posologico può, tuttavia, variare in caso di peggioramento clinico e prevede la riduzione degli intervalli di somministrazione o l'aumento della dose mantenendo fissi gli intervalli di somministrazione⁽⁷⁰⁾.

La risposta individuale alla terapia con Infliximab è altamente variabile, infatti il range di perdita di risposta nei pazienti con il CD è tra 8-71%, mentre quello dei pazienti affetti da UC è del 14-80%. La perdita di risposta alla terapia con anti-TNF, che potrebbe essere provocata dalla formazione di anticorpi anti-farmaco in seguito ad esposizione subottimale, è un problema importante, soprattutto nei pazienti pediatrici a causa delle opzioni terapeutiche limitate^(70,71).

Adalimumab

Adalimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che lega con alta affinità e specificità il TNF solubile, senza interagire con la linfotossina. Viene somministrato per via sottocutanea, utilizzando per l'induzione una dose di 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2, se necessario le dosi possono essere raddoppiate per avere una risposta più rapida. In seguito all'induzione, la dose sottocutanea raccomandata è di 40 mg ogni 2 settimane. Anche in questo caso, se la risposta del paziente non è sufficiente, è possibile ridurre a una settimana gli intervalli di somministrazione o aumentare la dose mantenendo fissi gli intervalli di somministrazione.

Gli studi hanno dimostrato un'efficacia nell'indurre la remissione comparabile a quella dell'Infliximab nel CD moderato-severo e, come IFX, può essere utilizzato in pazienti con CD fistolizzante⁽⁷²⁾.

L'Adalimumab, inoltre, si è rivelato sicuro ed efficace nell'indurre remissione clinica in pazienti con UC di grado moderato-severo refrattaria ai corticosteroidi o ad altri immunomodulatori⁽⁷³⁾.

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol è un farmaco anti-TNF peghilato, è un anticorpo monoclonale composto da un frammento Fab umanizzato. Viene somministrato per via sottocutanea con una dose iniziale di 400 mg, attraverso due iniezioni da 200 mg, e ripetute a 2 e 4 settimane, secondo lo schema di induzione. Se il paziente risponde adeguatamente, il protocollo di mantenimento prevede la somministrazione di 200 mg ogni 2 settimane⁽⁷⁴⁾. Il farmaco, comunque, non è stato approvato in Italia, ed è in commercio solo negli Stati Uniti e, in Europa, solo in Svizzera.

Golimumab

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1, è indicato per il trattamento di UC ad attività moderata-severa in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale. Il dosaggio varia in base al peso del paziente: in caso di pazienti con peso inferiore a 80 kg la dose di induzione è di 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2, 50 mg alla settimana 6 e in seguito 50 mg ogni 4 settimane; nei pazienti con un peso superiore o uguale a 80 kg, invece, la dose iniziale prevede una somministrazione da 200 mg, seguita alla settimana 2 da 100 mg, mantenuta poi ogni 4 settimane⁽⁷⁵⁾.

1.3.2. Farmaci anti-integrine

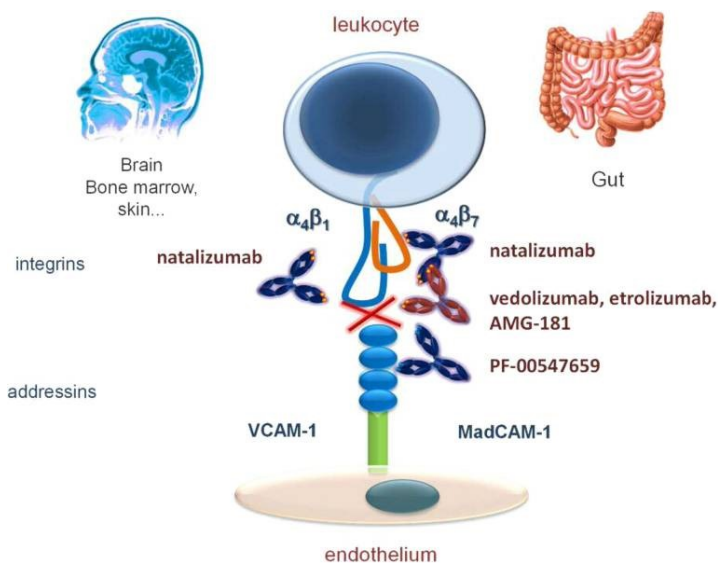


Figura 9. Farmaci anti-integrine

I farmaci anti-integrine bloccano l'azione delle integrine, le quali sono espresse dalle cellule immunitarie circolanti, sull'endotelio: in questo modo si riduce lo spostamento delle cellule immunitarie verso l'endotelio e si sopprime il reclutamento delle cellule infiammatorie, come i linfociti, verso le lesioni intestinali.

L'unica anti-integrina attualmente approvata in Italia per il trattamento delle IBD è rappresentata dal Vedolizumab.

Vedolizumab

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato diretto contro la subunità $\alpha_4\beta_7$ -integrina che inibisce l'adesione di leucociti all'endotelio bloccando l'interazione tra l'integrina e molecole di adesione espresse dai vasi e dai linfonodi associati al tratto gastrointestinale.

Tale farmaco biologico è utilizzato per il trattamento di UC e CD di grado moderato-severo che non rispondono alle terapie convenzionali. L'induzione prevede l'infusione endovenosa di 300 mg di Vedolizumab a 0, 2 e 6 settimane, mentre il mantenimento prevede infusioni endovenose ogni 8 settimane, con possibilità di ottimizzare la terapia a 4 settimane in caso di risposta insufficiente^(76,77).

1.3.3. Farmaci anti-interleuchine

Tra le nuove opzioni terapeutiche, la classe degli agenti anti-citochine, gli anticorpi monoclonali anti-interleuchina 12 e 23 (IL12 e IL23), sono entrati a far parte della pratica clinica soprattutto con il farmaco Ustekinumab. Inoltre, molti altri agenti selettivi contro IL23 (i farmaci anti-p19) hanno mostrato efficacia e sono in corso di sviluppo (Figura 10).

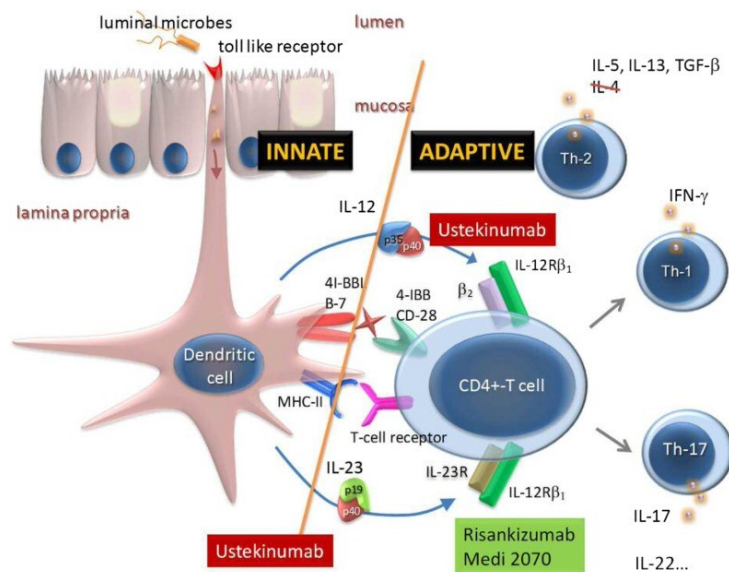


Figura 10. Vie di segnalazione delle citochine pro-infiammatorie delle IBD

Ustekinumab

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1 interamente umano, che blocca p40, una subunità di IL12 e IL23, impedendo il legame con la rispettiva proteina recettoriale espressa sulla superficie delle cellule immunitarie, risultando dunque in una mancata attivazione delle cellule immunitarie stesse. È indicato nei pazienti affetti da CD o da UC di grado moderato-severo, che hanno avuto una risposta inadeguata, una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ai farmaci anti-TNF.

Per quanto riguarda la posologia, il trattamento deve essere iniziato con una singola dose per via endovenosa in base al peso corporeo, in seguito la prima dose sottocutanea deve essere somministrata 8 settimane dopo l'induzione, al dosaggio di 90 mg da ripetere ogni 8 settimane^(78,79).

1.3.4. Small molecules

Le *small molecules* sono farmaci a basso peso molecolare (inferiore a 1000 Dalton), costituiti da piccoli composti organici che possono attuare un'azione intracellulare. La somministrazione avviene per via orale, l'emivita è abbastanza breve e non sono molecole antigeniche.

La classe di farmaci che attualmente è disponibile è quella degli inibitori degli enzimi Janus-kinasi (JAK). Risultati promettenti derivano anche dagli agonisti del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1P) che sono approvati per altre indicazioni terapeutiche, ma che sono ancora in fase di studio per il trattamento delle IBD.

JAK-inibitori

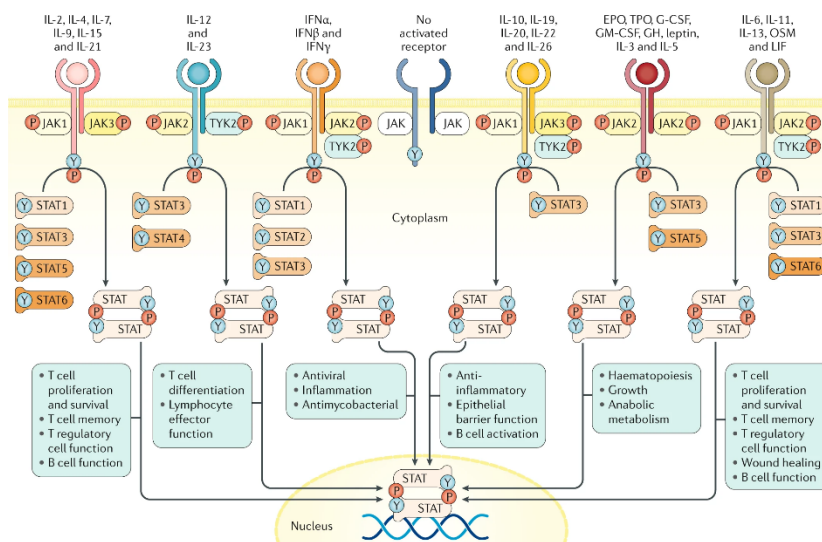


Figura 11. Vie di segnale intracellulari mediate da tirosin-chinasi della famiglia delle JAK chinasi

Le JAK fanno parte di una piccola famiglia di recettori associati a tirosin-chinasi e comprendono 4 membri: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Mentre JAK1,2 e TYK2 sono espresse in modo ubiquitario, JAK3 è presente

soprattutto nelle cellule del compartimento emopoietico, in particolare nelle cellule mieloidi e linfoidi⁽⁸⁰⁾.

L'espressione di diverse isoforme di JAK e, di conseguenza, le cascate di segnale attivate, sono correlate all'insorgenza delle IBD: molte citochine pro-infiammatorie implicate nella patogenesi delle malattie in esame (IL6, IL10, IL2 o IL22) legano recettori che dipendono dalla via di segnale JAK-STAT⁽⁸¹⁾.

Attualmente l'unico farmaco approvato dalla FDA e dall'EMA per il trattamento dei pazienti con UC moderata-severa è il Tofacitinib, inibitore di JAK1 e JAK3. Nella fase di induzione, il farmaco viene somministrato per via orale alla dose di 10 mg due volte al giorno per 8 settimane, mentre nella fase di mantenimento sono sufficienti 5 mg due volte al giorno. In caso di pazienti che non hanno risposto alla somministrazione di anti-TNF, vi è la possibilità di proseguire la dose di 10 mg due volte al giorno anche nella fase di mantenimento al fine di garantirne il beneficio terapeutico⁽⁸²⁾.

1.3.5. Effetti avversi delle terapie biologiche

Una delle più grandi barriere che limita l'inizio della terapia con farmaci biologici o con immunosoppressori riguarda il possibile sviluppo di effetti collaterali. Gli effetti avversi che accomunano tutti i farmaci biologici sono l'aumentato rischio di infezioni e di neoplasie maligne.

Per quanto riguarda i farmaci anti-TNF α , gli effetti avversi possono essere divisi in due gruppi: le complicanze infettive e non infettive.

Infliximab è generalmente ben tollerato: gli effetti indesiderati più comuni sono infezioni del tratto respiratorio superiore, astenia, cefalea e nausea, mentre le reazioni allergiche acute sono rare.

Altri effetti avversi comuni degli anti-TNF, riportati in scheda tecnica, sono: leucopenia, anemia e linfadenopatia, sintomi delle vie respiratorie su base allergica e infezioni delle alte vie aeree, depressione e insonnia, cefalea, vertigini, ipo/parestesie, congiuntivite, ipo/ipertensione, tachicardia, dolore addominale e nausea, aumento delle transaminasi, orticaria, rash, artralgie, infezioni del tratto urinario e reazioni correlate all'infusione^(83,84).

In considerazione della sua selettività, Vedolizumab mostra un profilo di sicurezza ottimale. Gli effetti collaterali più riportati sono eventi minori come cefalea, febbre, artralgie e nausea^(77,85).

Anche Ustekinumab ha dimostrato un buon profilo di sicurezza e i principali effetti avversi includono artralgia, cefalea, nausea, iperpiressia, rinofaringiti, dolore addominali e astenia⁽⁸⁶⁾.

Gli effetti avversi più comuni della terapia con Tofacitinib includono cefalea, nausea, dolore addominale e artralgia. Le infezioni si sviluppano raramente e comprendono rinofaringiti e infezioni del tratto urinario. Anche se tale farmaco è solitamente ben tollerato, è importante ricordare che correla con un aumento delle LDL e con un aumento della riattivazione da Herpes Zoster dose-dipendente. Inoltre sembra associarsi ad un aumentato rischio trombo-embolico^(87,88).

Infine, prima dell'inizio del trattamento con queste nuove terapie, è necessario sottoporre il paziente ad alcuni esami di screening infettivologico per escludere la presenza di infezioni latenti o croniche da epatite B o C, HIV e tubercolosi.

1.4. MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI E NECESSITÀ DI TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO

1.4.1. Manifestazioni extra-intestinali

Le manifestazioni extra-intestinali nelle malattie infiammatorie croniche intestinali sono frequenti, possono presentarsi anche prima rispetto alla diagnosi di IBD e possono intaccare enormemente la qualità di vita dei pazienti, richiedendo anche specifici trattamenti in base agli organi interessati.

La sintomatologia extra-intestinale può essere divisa in due gruppi: le manifestazioni extra-intestinali (EIM) e le complicanze extra-intestinali.

Entrambi i gruppi riguardano principalmente le articolazioni (artriti periferiche o assiali), la cute (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, sindrome di Sweet, stomatiti aftose), il tratto epatobiliare (colangite sclerosante primitiva o PSC) e gli occhi (episcleriti, uveiti). Meno frequentemente possono coinvolgere i polmoni, il cuore, il pancreas o il sistema vascolare.

Le complicanze extra-intestinali sono causate dalla patologia in sé: le IBD determinano malassorbimento con conseguente deficit di micronutrienti, osteoporosi, neuropatie periferiche, nefrolitiasi, calcoli biliari e effetti collaterali correlati alla terapia⁽⁸⁹⁾.

La frequenza di riscontro di EIM è intorno al 6-47%⁽⁹⁰⁾: sono infatti possibili più manifestazioni extra-intestinali contemporaneamente e la presenza di una EIM espone il paziente ad un rischio maggiore di svilupparne altre⁽⁴⁷⁾.

La patogenesi delle EIM non è ancora ben compresa, l'ipotesi è che la malattia della mucosa gastrointestinale possa determinare un'anomala risposta immune indirizzata contro epitopi extra-intestinali⁽⁹¹⁾.

Alcune manifestazioni, come le artriti periferiche pauci-articolari, le ulcere aftose orali, l'episclerite e l'eritema nodoso sono frequentemente associate ad infiammazione intestinale attiva e solitamente migliorano con il trattamento della patologia intestinale.

In caso di EIM, anche le terapie possono essere mirate non solo a trattare l'infiammazione intestinale, ma anche direttamente le manifestazioni extra-intestinali: in caso di patologie articolari il trattamento prevede Sulfasalazina e Metotrexato, oltre agli anticorpi anti-TNF; per i disturbi dermatologici possono essere utili i corticosteroidi sistemici, gli immunosoppressori e gli agenti anti-TNF, gli steroidi si sono rivelati sufficienti per il trattamento delle complicanze oculari, per quanto riguarda l'interessamento epatico sarà trattato più accuratamente nel prossimo paragrafo⁽⁹²⁾.

1.4.2. EIM con necessità di trapianto d'organo solido

Le manifestazioni extra-intestinali più frequenti interessano il tratto epatobiliare (più del 50% dei pazienti ne sono affetti): le complicanze comprendono la colangite sclerosante primitiva, steatosi epatica, epatite granulomatosa, malattie autoimmuni epatiche e pancreatiche, colestasi, calcoli biliari⁽⁹³⁾. La colangite sclerosante primitiva è una delle cause più comuni di trapianto di organo solido nei pazienti con IBD.

Tra le complicanze extra-intestinali non si può dimenticare il coinvolgimento renale: tale organo può essere interessato a causa della malattia sottostante, ma anche per la terapia attuata. Solitamente la sintomatologia intestinale nasconde i segni e i sintomi renali, perciò è necessaria un'attenzione particolare per effettuare una diagnosi e un trattamento precoci. Lo studio di Oikonomou *et l.* suggerisce di interrompere la terapia in caso di danno renale, se si rivela essere la causa del danno, e di regolare il più possibile l'infiammazione intestinale per prevenire danni maggiori⁽⁹⁴⁾. L'insufficienza renale è la seconda causa di trapianto di organo solido in pazienti con IBD.

Colangite sclerosante primitiva

La colangite sclerosante primitiva (PSC) è la più frequente manifestazione biliare delle IBD, ed è più comune nei pazienti con UC rispetto a CD. Tra il 2,4%-7,5% dei pazienti con UC avrà diagnosi di PSC nel corso della vita e, viceversa, il 75% dei pazienti con PSC soffre anche di IBD, solitamente UC. Ancor più in particolare, PSC sembra

associata ad uno specifico fenotipo di UC: una pancolite ad attività moderata con gradiente di infiammazione destra-sinistra con *backwash ileitis* e risparmio del retto⁽⁹²⁾. Questa variante è più frequente negli uomini rispetto alle donne.

La colangite sclerosante primitiva è una malattia epatica rara caratterizzata dalla distruzione dei dotti biliari intra-epatici e/o extraepatici a causa di processi infiammatori che determinano colestasi cronica. Questa condizione porta a fibrosi, cirrosi e spesso alla necessità di trapianto. La patologia si presenta solitamente con dolore addominale, prurito, ittero e astenia⁽⁹⁵⁾.

Nei pazienti con concomitante IBD e PSC si è riscontrato fino all'88% di casi di positività ai pANCA⁽⁹⁶⁾. La diagnosi viene posta frequentemente in seguito alla rilevazione di colestasi durante gli accertamenti per IBD: Gizard *et al.* consigliano di sottoporre a screening i pazienti con IBD e in caso di indici di funzionalità epatica alterata procedere tramite colangio-RM⁽⁹⁷⁾.

Il management della PSC è focalizzato sul trattamento dei sintomi e la prevenzione delle complicanze, la più frequente delle quali è rappresentata dal colangiocarcinoma, poiché non esiste ancora una terapia medica efficace. L'unico approccio terapeutico che ha la possibilità di aumentare l'aspettativa di vita è il trapianto di fegato per pazienti con end-stage PSC.

Il trapianto di fegato secondario a PSC ha un outcome eccellente rispetto alle altre indicazioni al trapianto di fegato, tuttavia la patologia può recidivare nel post-trapianto⁽⁹⁵⁾.

Gli studi hanno evidenziato che i pazienti con PSC che necessitavano di trapianto presentano un corso dell'UC più lieve⁽⁹⁸⁾ e che la sopravvivenza in assenza di PSC post-trapianto è migliore in pazienti che si sono sottoposti a colectomia pre/peri-trapianto⁽⁹⁹⁾.

Danno renale

Come è stato accennato in precedenza, il coinvolgimento renale può essere primitivo, ovvero determinato dall'interessamento sistemico dell'IBD o secondario a complicanze come l'infiammazione cronica, la malnutrizione, gli effetti collaterali degli

agenti terapeutici, (principalmente l'acido 5-aminosalicilico e i suoi derivati, la Ciclosporina e gli inibitori del TNF α)⁽⁹⁴⁾.

Le manifestazioni renali più significative nei pazienti con IBD includono la nefrolitiasi, l'amiloidosi renale, la nefrite interstiziale e la glomerulonefrite. Tutto ciò può portare a disfunzione renale⁽⁹⁴⁾.

La nefrolitiasi si ritrova nel 12-28% dei pazienti con IBD, e in percentuale maggiore in caso di CD rispetto alla UC. I calcoli sono composti principalmente da acido urico e ossalato di calcio, probabilmente per l'abbassamento del pH urinario determinato dalla diarrea e dalla perdita di alcali con le feci^(100,101).

L'amiloidosi secondaria è rara, ma è una complicanza molto seria, poiché porta velocemente a insufficienza renale end-stage. È stata riscontrata nel 0.3-10.9% dei pazienti con CD e fino allo 0.7% dei pazienti con UC. Si presenta come sindrome nefrosica o insufficienza renale, in base alla distribuzione dei depositi di amiloide^(102,103).

Per quanto riguarda la glomerulonefrite e la nefrite interstiziale, l'associazione con IBD è ancora molto controversa. La glomerulonefrite sembra correlata ad un aumento delle immunoglobuline di classe IgA e IgG4, mentre la nefrite interstiziale pare sia dovuta all'esposizione prolungata alla terapia con 5-ASA^(104,105).

La malattia di Chron di lunga durata sembra essere maggiormente associata ad un aumentato rischio di insufficienza renale.

La progressione delle complicanze verso l'insufficienza renale porta inevitabilmente, ove possibile, a considerare l'unica terapia curativa, ovvero il trapianto di rene.

1.5. TERAPIA DEL TRAPIANTO ED EFFETTI AVVERSI

Il trapianto d'organo solido è il gold standard per il trattamento delle patologie end-stage e permette di salvare migliaia di vite, mentre le terapie immunosoppressive permettono di preservare il graft per lunghi periodi e di minimizzare gli effetti collaterali del trapianto.

Ci sono due step di immunosoppressione: la terapia di induzione, ovvero un trattamento peri-operatorio intensivo attuato per prevenire il rigetto acuto; e la terapia di

mantenimento, utile per minimizzare il rischio di rigetto cronico, caratterizzato dalla somministrazione della dose efficace più bassa⁽¹⁰⁶⁾.

I pazienti in terapia con immunosoppressori presentano un alto rischio di sviluppo di complicanze infettive e non infettive⁽¹⁰⁶⁾.

L'immunosoppressione può essere attuata tramite terapia farmacologica, attraverso l'uso di corticosteroidi, antimetaboliti, inibitori della calcineurina e inibitori di mTOR, oppure con l'utilizzo di farmaci biologici, ovvero gli anticorpi monoclonali.

I corticosteroidi sono utilizzati per l'induzione, il mantenimento e in caso di rigetto acuto. I più indicati sono il Prednisone e il Prednisolone: bloccano l'espressione delle citochine pro-infiammatorie, la sintesi e l'azione degli agenti per la chemiotassi e la produzione delle immunoglobuline. Gli effetti avversi principali comprendono l'insufficienza surrenalica acuta e un elevato rischio infettivo⁽¹⁰⁷⁾.

Tra gli inibitori della calcineurina, la Ciclosporina è il farmaco più utilizzato, e come nelle IBD, blocca la trascrizione delle citochine IL2, IL3, IL4 e IL5, interferone- γ e il TNF α e impedisce l'attivazione dei linfociti T. Il principale effetto collaterale della Ciclosporina è la nefrotossicità, che si manifesta in poco tempo dopo il trapianto, ma in alcuni casi, i pazienti possono presentare anche ipertensione, iperglicemia e iperlipidemia. Gli effetti sono soprattutto dose-dipendenti, perciò impostare un monitoraggio del farmaco si rivela utile sia per prevenire il rigetto del graft, sia per gli effetti collaterali. Le infezioni sono molto comuni nei pazienti in terapia con Ciclosporina, soprattutto da *Cytomegalovirus* e infezioni del tratto urinario. È stato, inoltre, registrato un aumento del rischio di neoplasie, soprattutto della cute, e di disordini linfoproliferativi. Il Tacrolimus ha dimostrato un rischio minore di effetti avversi e per questo in molti centri ha sostituito quasi completamente la Ciclosporina⁽¹⁰⁸⁾.

Tra gli antimetaboliti, i più usati sono l'Azatioprina e il Micofenolato Mofetile: l'Azatioprina è mantenuta solo nei protocolli di mantenimento, blocca la replicazione in tutte le cellule ad alto tasso di proliferazione, come le cellule T e B, ma, per questo motivo, i principali effetti collaterali includono la soppressione del midollo osseo e disturbi gastrointestinali, seguiti dalla perdita dei capelli e da alterazioni a livello epatico. Il Micofenolato Mofetile ha efficacia sia nel periodo di mantenimento sia in fase di rigetto acuto: inibisce la sintesi de novo delle purine e rimpiazza quasi completamente in molti

centri l’Azatioprina grazie all’assenza degli effetti avversi sul sistema metabolico, cardiovascolare e renale^(109,110).

Gli inibitori di mTOR più utilizzati sono il Sirolimus e l’Everolimus, indicati nella terapia di mantenimento. Inibendo mTOR, determinano un blocco della proliferazione dei linfociti T mediante l’arresto del ciclo di replicazione. I più comuni effetti collaterali dose-dipendenti sono l’anemia, la leucopenia, la trombocitopenia e un’alterata guarigione delle ferite. Anche questo farmaco è fortemente associato ad un elevato rischio infettivo⁽¹¹¹⁾.

I farmaci biologici utili per la terapia anti-rigetto sono invece anticorpi monoclonali anti-IL2, anticorpi policlonali anti-timociti e anti-linfociti T. Questi sono associati ad un incremento del rischio di sindrome da rilascio di citochine, mielosoppressione e infezioni⁽¹⁰⁶⁾.

In seguito al trapianto, sono stati registrati alti tassi di re-ammissione ospedaliera nel primo anno a causa delle complicanze: fino al 40% dei casi nei trapiantati di rene e il 57% dei casi nei trapiantati di fegato o cuore. La causa principale di re-ospedalizzazione è l’infezione⁽¹¹²⁾.

Le infezioni rimangono la complicanza principale nei riceventi prima, durante e molto tempo dopo il trapianto. L’infezione e il rigetto sono strettamente correlati poiché l’infezione può direttamente o indirettamente inficiare l’alloreattività. Uno dei collegamenti tra infezioni e rigetto è proprio la terapia immunosoppressiva che altera la risposta infiammatoria, attenua i sintomi e i segni clinici e amplifica gli effetti dell’infezione. La terapia antimicrobica è di più difficile attuazione rispetto alla popolazione generale a causa dell’incidenza significativa di farmaco-tossicità e dell’alto rischio di interazione dei farmaci con gli immunosoppressori⁽¹⁰⁶⁾.

I fattori che interagiscono nei trapiantati sono: l’uso di immunosoppressori, le esposizioni precedenti e attuali a potenziali patogeni e la presenza/assenza di rigetto del graft.

Durante i primi 30 giorni dal trapianto, circa il 90% delle infezioni sono di origine batterica o fungina e sono le stesse che affliggono i pazienti immunocompetenti in seguito a procedure chirurgiche e ad un periodo di degenza ospedaliera: Aspergillosi, Legionellosi e specie multi-resistenti come lo *Staphylococcus aureus* e il *Clostridium difficile*⁽¹¹³⁾.

Dopo 1-6 mesi, le infezioni sono dovute a virus come CMV e EBV, ad altri herpes virus umani (HSV, VZV, HHV6 e 8), HBV, HCV, HIV, virus respiratori e batteri e funghi in caso di infezioni urinarie⁽¹⁰⁶⁾.

In caso di periodi maggiori, le infezioni nei pazienti in terapia di mantenimento sono comparabili a quelle della popolazione generale e sono principalmente infezioni respiratorie dovute a patogeni di comunità⁽¹⁰⁶⁾.

Per quanto riguarda le complicanze non infettive, è stato rilevato un incremento del rischio delle neoplasie maligne: questo, tuttavia, dipende dal tipo di trapianto d'organo e dalla terapia immunosoppressiva. Il sito predominante è la cute, ma, ipoteticamente, tutti gli organi potrebbero essere colpiti. Le linee guida consigliano di sottoporre i riceventi ad uno screening serrato in modo da diagnosticare il più precocemente possibile tali condizioni⁽¹¹⁴⁾.

Gli altri distretti colpiti dalle complicanze della terapia comprendono il rene, il sistema cardiovascolare, il sistema nervoso ed il metabolismo:

- molti riceventi (tra il 30-50%) presenteranno insufficienza renale cronica in seguito alla somministrazione della terapia immunosoppressiva per lunghi periodi⁽¹¹⁵⁾;
- le complicanze cardiovascolari, come coronaropatia, vasculopatia cerebrale e periferica, sono le cause principali di morbidità, mortalità e di un'alterata funzionalità del graft nel long-term⁽¹¹⁶⁾;
- circa il 20% dei pazienti in terapia immunosoppressiva che accedono alle terapie intensive presenterà complicanze neurologiche, da un'alterazione dell'umore al delirium, alle convulsioni e al coma⁽¹¹⁷⁾;
- circa il 30% dei pazienti svilupperà diabete mellito de novo in seguito all'inizio della terapia immunosoppressiva⁽¹¹⁸⁾.

Questa lunga serie di complicanze presuppone un follow-up molto stretto nei pazienti che si sottopongono al trapianto di organo solido, in modo da valutare, diagnosticare e trattare gli eventi avversi nel miglior modo possibile.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo sviluppo di nuovi farmaci e di tecniche mediche sempre più all'avanguardia hanno determinato negli ultimi anni un incremento della vita media nonostante la presenza di poli-patologie. L'utilizzo di terapie immunosoppressive è alla base del trattamento di diverse malattie di origine immunitaria, come le IBD, e del mantenimento del *graft* nel trapianto di organo solido. Questo ha comportato la possibilità per molti pazienti che presentano più patologie di essere trattati con più farmaci immunosoppressori o immunomodulatori; sono, però, pochi gli studi che si sono concentrati sulla valutazione degli effetti che questi farmaci insieme possono determinare nell'organismo.

Lo scopo principale di questo studio è stato di valutare retrospettivamente in una coorte di pazienti affetti da IBD sottoposti a trapianto di organo solido, l'incidenza di:

- Eventi avversi,
- Rigetto,
- Decessi,
- Re-trapianto.

È stata, inoltre, considerata la presenza di farmaci biologici all'interno della coorte, in modo particolare è stata valutata la potenziale correlazione tra l'utilizzo del farmaco biologico e lo sviluppo di effetti avversi che potessero in qualche modo inficiare l'esito del trapianto.

3. MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Da marzo 2021 a marzo 2022, sono stati arruolati 70 pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (UC o CD) e sottoposti a trapianto di organo solido presso dieci centri specializzati nel trattamento di queste patologie, situati nel territorio italiano.

I criteri di inclusione prevedono:

- Diagnosi confermata di IBD;
- Trapianto di organo solido;
- La coesistenza delle due condizioni.

Si tratta quindi di uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico: i centri che sono stati contattati sono rappresentativi del territorio nazionale e includono Padova, Torino, Palermo, Milano, Napoli, Pisa, Roma, Catania, Feltre e Verona.

3.2 DATABASE

I dati dei pazienti arruolati sono stati raccolti ed organizzati all'interno di un database.

Nella prima sezione sono state inserite tutte le informazioni riguardanti l'anamnesi di ciascun paziente e le caratteristiche della patologia intestinale, come:

- Il tipo di patologia: CD o UC;
- L'anno di diagnosi, la localizzazione, l'estensione e il fenotipo della patologia;
- La presenza di manifestazioni extra-intestinali;
- I precedenti interventi chirurgici per IBD;
- Le terapie delle IBD pre-trapianto, divise in terapie convenzionali e terapie biologiche.

Nella seconda parte sono stati raccolti i dati in riferimento al trapianto d'organo:

- La data e il tipo di organo trapiantato;
- L'eziologia della patologia che ha portato al trapianto;
- La necessità di un re-trapianto;

- Informazioni relative alla terapia immunosoppressiva post-trapianto.

Nell'ultima sezione sono state valutate le caratteristiche della patologia intestinale e del trapianto in concomitanza, ovvero:

- Il tipo di terapia biologica e/o convenzionale attuata per le IBD nel post-trapianto con la posologia di mantenimento;
- La comparsa di eventi avversi, specificandone la tipologia: infezione, malignità, reazione allergica o eventi legati all'organo trapiantato, come il rigetto, o decesso del paziente;
- L'eventuale necessità di re-trapianto.

Il tempo di osservazione dei pazienti all'interno dello studio è iniziato nel momento in cui i soggetti hanno presentato entrambe le condizioni prese in esame (IBD e trapianto di organo solido) in concomitanza, indipendentemente dalle tempistiche in cui sono sorte.

I farmaci biologici che sono stati considerati per lo studio sono stati: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab e Ustekinumab; mentre le terapie convenzionali valutate sono state: 5-ASA, Budesonide, Prednisone, Azatioprina e Metotrexato.

Gli *outcome* sono stati valutati in tutti i pazienti della coorte e comprendevano:

- La comparsa di eventi avversi;
- Il rigetto d'organo,
- La necessità di re-trapianto,
- L'exitus del paziente.

3.3 ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata attuata con scopo descrittivo, utilizzando l'analisi di frequenze assolute e percentuali; le variabili continue sono state descritte principalmente come media e mediana. Per valutare il rischio relativo degli *outcome* dei pazienti è stato utilizzato il modello di Cox.

La significatività statistica è stata accettata per un valore di $p < 0.05$.

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

4.1.1. La coorte

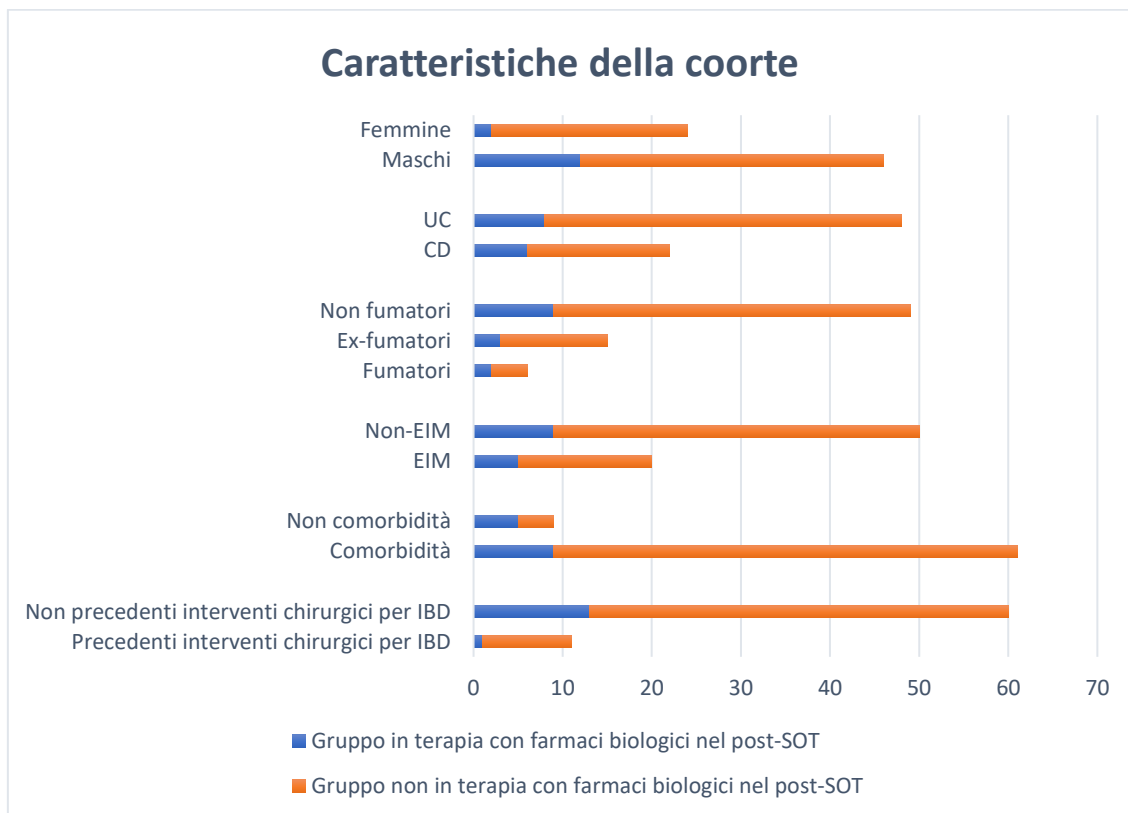


Figura 12. Le caratteristiche della coorte

Sono stati arruolati in totale 70 pazienti, di cui 46 maschi e 24 femmine: 22 pazienti soffrivano di Malattia di Crohn (31.4%), mentre 48 presentavano Colite Ulcerosa (68.6%). Di questi, 6 erano fumatori al tempo dello studio, 15 ex-fumatori e 49 pazienti non avevano mai fumato (**Figura 12**).

L'età mediana alla diagnosi di IBD nella popolazione in esame era di circa 29.4 anni (22.9-37.6 anni).

L'87.1% dei pazienti aveva lamentato nel corso della patologia intestinale comorbidità di vario tipo: principalmente cardiovascolari (17%), di tipo metabolico (10%), neoplastico (17%) e autoimmuni (11.4%), più raramente malattia renale (1.4%).

Solo 20 soggetti hanno mostrato manifestazioni extra-intestinali: 8 pazienti avevano sintomatologia articolare, 9 di tipo dermatologico, uno di tipo oculare, 2 pazienti hanno avuto manifestazioni di altro tipo.

Il 15.7% aveva già subito almeno un intervento per la patologia intestinale: 6 erano stati sottoposti a colectomia, un paziente ad emi-colectomia, 3 a resezione ileale o ileo-cecale.

Tra i pazienti, il trapianto di fegato è stato l'intervento più frequente (53 soggetti), mentre 13 avevano subito trapianto di rene, 3 trapianto di cuore e 1 di pancreas, con frequenze rispettive di 75.7%, 18.6%, 4.3% e 1.4% nel campione analizzato (Tabella V).

Tabella V. Tipi di trapianto nella popolazione

Tipo di trapianto	N° (%)
<i>Fegato</i>	53 (75.7)
<i>Rene</i>	13 (18.6)
<i>Cuore</i>	3 (4.3)
<i>Pancreas</i>	1 (1.4)

L'età mediana dei pazienti al trapianto era di circa 38.7 anni (27.7-48.3 anni).

20 pazienti sono stati trapiantati prima della diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale; 50 pazienti, invece, avevano ricevuto in precedenza una diagnosi di IBD prima di sottoporsi al trapianto.

L'età mediana, dunque, in cui coesistevano le due condizioni è stata valutata essere di 38.7 anni (30.3-49.1 anni): in seguito è stato deciso di dividere la popolazione in due gruppi in base all'età in cui si sono verificate le due condizioni (Tabella VI).

Tabella VI. Gruppi in base all'età in cui si è verificata la coesistenza delle due condizioni

Gruppi per età	N° (%)
≤ 35 anni	24 (34.3)
> 35 anni	46 (65.7)

Solo 7 pazienti erano in terapia con farmaci biologici prima di essere sottoposti a trapianto d'organo.

4.1.2. I pazienti in terapia con farmaci biologici nel post-trapianto

I pazienti che hanno attuato una terapia con farmaci biologici in seguito al trapianto sono stati 14, ovvero il 20% della coorte, e di questi solo ad un paziente era già stato somministrato il biologico prima di sottoporsi a trapianto d'organo.

3 pazienti erano in terapia con Infliximab, 3 pazienti con Adalimumab, 7 con Vedolizumab e 1 con Ustekinumab (Tabella VII).

Tabella VII. Farmaci biologici utilizzati nel post-trapianto

<i>Farmaci biologici</i>	<i>N° pazienti (%)</i>
<i>Infliximab</i>	3 (21.4)
<i>Adalimumab</i>	3 (21.4)
<i>Vedolizumab</i>	7 (50.0)
<i>Ustekinumab</i>	1 (7.2)
<i>Totale</i>	14 (100)

In seguito 6 pazienti hanno subito uno *switch* di terapia e, successivamente, 3 pazienti hanno dovuto cambiare nuovamente il farmaco.

L'interruzione del primo biologico è avvenuta in 8 pazienti, principalmente per perdita di risposta (LOR) o per non risposta al farmaco (NR). Anche lo *switch* è stato necessario soprattutto a causa di LOR o NR (Tabelle VIII, IX, X).

Tabella VIII. Interruzione I biologico

<i>Causa dell'interruzione I biologico</i>	<i>N° (%)</i>
<i>Remissione</i>	1 (12.5)
<i>Evento avverso</i>	1 (12.5)
<i>LOR/NR</i>	6 (75.0)

Tabella IX. Interruzione II biologico

<i>Causa interruzione II biologico</i>	<i>N° (%)</i>
<i>Remissione</i>	1 (33.3)
<i>LOR/NR</i>	2 (66.7)

Tabella X. Interruzione III biologico

Causa interruzione III biologico N° (%)

LOR/NR	1 (100.0)
--------	-----------

Il tempo in mediana che il paziente ha trascorso in studio in terapia con farmaci biologici è stato di 2.9 anni (2.4-4.7), mentre il tempo trascorso tra il trapianto e l'inizio del biologico era di 10.0 anni (7.8-13.5).

Dei pazienti a cui è stata somministrata la terapia con farmaci biologici, l'85.7% erano maschi, la maggior parte soffriva di Colite Ulcerosa (57.2%), mentre il 42.8% soffriva di malattia di Chron. È stato rilevato che il 35.7% di questi pazienti erano o erano stati fumatori e il 64.0% presentava delle comorbidità.

In tutti i pazienti sottoposti allo studio, sono state valutate anche la presenza di manifestazioni extra-intestinali: 9 soggetti non hanno lamentato EIM, 2 pazienti presentavano disturbi a livello articolare e 3 pazienti a livello dermatologico.

Tra questi pazienti, l'età mediana alla diagnosi di IBD era di 30.9 anni (25.9-41.2), mentre nei pazienti che non erano stati sottoposti a terapia con biologico l'età mediana era di circa 28.5 anni (21.9-37.6) (**Figura 13**).

I pazienti che hanno assunto il biologico nel post-trapianto sono stati sottoposti a trapianto a circa 35.7 anni (17.6-40.4), mentre i pazienti che non hanno assunto poi il biologico sono stati trapiantati a circa 39.4 anni (29.6-49.4) (**Figura 14**, Tabella XI).

Tabella XI. Età mediana dei pazienti alla diagnosi di IBD e al trapianto nei due gruppi.

<i>Età mediana</i>	Gruppo con biologico nel post-trapianto	Gruppo senza biologico nel post-trapianto
<i>Diagnosi IBD</i>	30.9 anni	33.6 anni
<i>Trapianto d'organo</i>	35.7 anni	39.4 anni

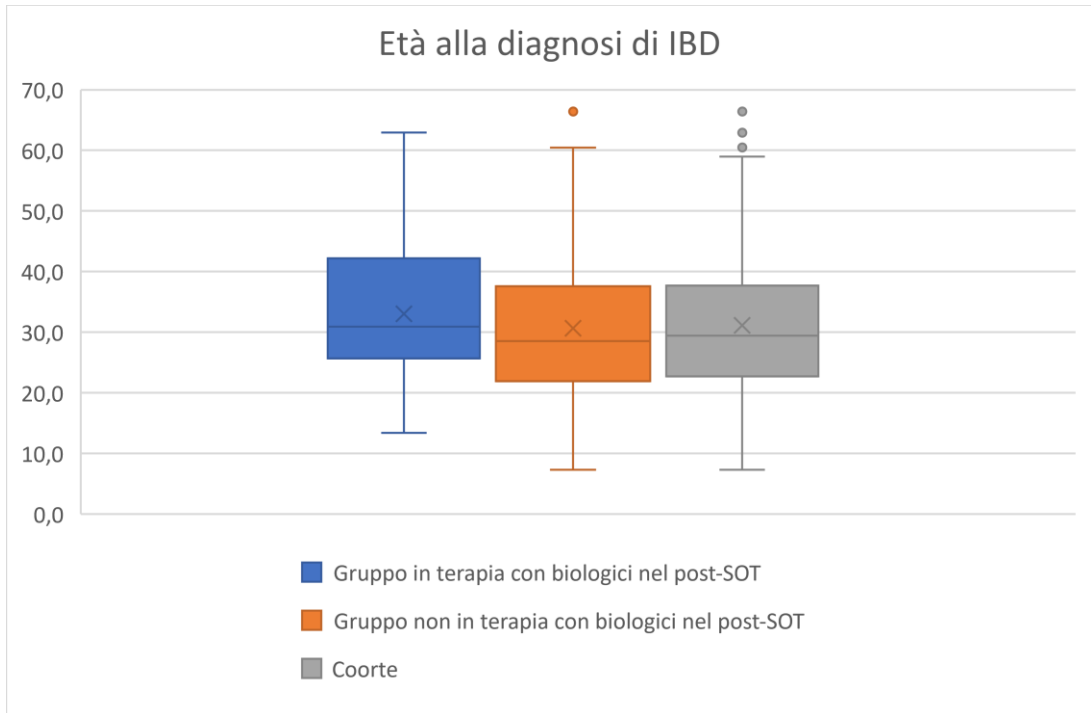


Figura 13. Età alla diagnosi di IBD nei due gruppi e nella coorte

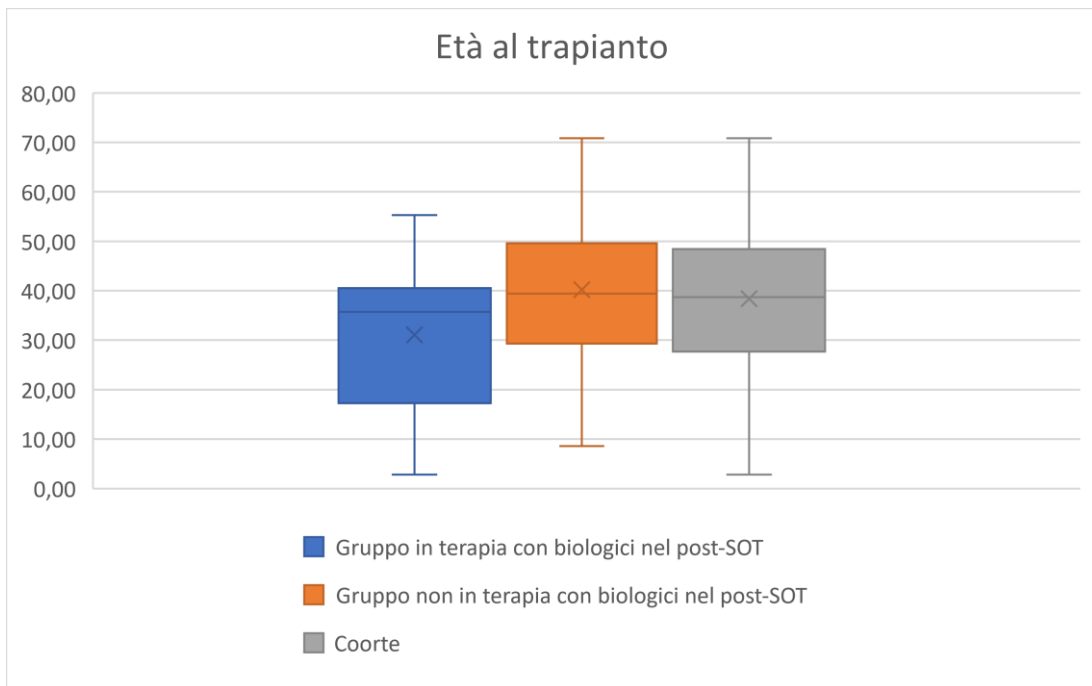


Figura 14. Età al trapianto nei due gruppi e nella coorte

4.2 GLI OUTCOME

Come già detto nella sezione precedente, per valutare gli *outcome* dei pazienti, si è deciso di dividere la coorte in due gruppi in base all'età in cui si sono presentate entrambe le condizioni. I pazienti sono rimasti in studio fintanto che non si è presentato un evento avverso: effetto collaterale alla terapia, rigetto, re-trapianto o exitus. Nei pazienti in cui si sono verificati più eventi, è stato considerato il primo in ordine temporale. Come già detto, il tempo mediano in studio dei 14 pazienti in terapia con i farmaci biologici è stato di 2.9 anni.

4.1.1. Exitus

Nella coorte, sono deceduti 4 pazienti nel corso dello studio, di questi 2 pazienti soffrivano di CD e 2 di UC. Tutti i soggetti erano maschi, con età maggiore di 35 anni alla presentazione di entrambe le condizioni. Ognuno dei 4 aveva subito trapianto di fegato e nessuno era stato sottoposto alla terapia con farmaci biologici in seguito al trapianto d'organo; 3 pazienti erano in terapia con Azatioprina.

L'incidenza di mortalità nella coorte è stata, dunque, di 5.8 per mille persone/anno, e il tempo mediano di permanenza nello studio è stato di 8.45 anni (4.3-13.7).

Non è stato possibile valutare l'Hazard Ratio dalla regressione di Cox per il trattamento con biologico nel post-trapianto per assenza di casi.

4.1.2. Effetti avversi

Tra gli effetti avversi, sono stati considerati principalmente le infezioni, le neoplasie maligne, gli episodi allergici.

Nel totale della coorte, sono avvenuti 14 effetti avversi. L'incidenza nella nostra popolazione era dunque di 23.2 per mille persone/anno, con un tempo mediano di permanenza nello studio di 5.7 anni (3.6-13.2).

Di questi pazienti, 4 soffrivano di CD, mentre 10 presentavano UC. 10 soggetti erano uomini, mentre 4 erano donne e la maggior parte (13 pazienti su 14) era stata sottoposta a trapianto di fegato, mentre un solo paziente aveva subito trapianto di cuore. 6 pazienti

avevano un'età inferiore a 35 anni quando sono sopraggiunte entrambe le condizioni, mentre 8 avevano più di 35 anni.

2 pazienti erano in terapia con AZA, mentre 5 pazienti erano stati trattati con il biologico nel post-trapianto.

L'Hazard Ratio dal modello di Cox tra eventi avversi e utilizzo di farmaci biologici nel post-trapianto corrispondeva a 0.35 ($p=0.075$).

4.1.3. Rigetto

Nella popolazione, 14 pazienti hanno presentato rigetto dell'organo, determinando un'incidenza nella nostra coorte di 25.8 per mille persone/anno. In mediana, il tempo di permanenza in studio è stato di 5.7 anni (2.9-11.4).

I pazienti che hanno presentato rigetto soffrivano principalmente di UC (12 pazienti), 10 erano maschi. 13 pazienti erano stati sottoposti a trapianto di fegato, mentre uno solo a trapianto di rene. Anche in questo caso, 6 pazienti avevano presentato le due condizioni prima dei 35 anni, mentre 8 pazienti dopo i 35 anni.

Di questi, 4 pazienti erano in terapia con Azatioprina nel post-trapianto, mentre solo un paziente era in trattamento con farmaci biologici. L'Hazard Ratio calcolato era di 3.52 ($p=0.225$).

4.1.4. Re-trapianto

3 pazienti hanno dovuto subire un re-trapianto, rappresentando un'incidenza nella nostra popolazione pari a 4.6 per mille persone/anno. Sono rimasti in studio in mediana per 7.9 anni (4.2-13.4).

Tutti soffrivano di UC e avevano subito trapianto di fegato. Di questi, 3 erano maschi e 2 pazienti avevano più di 35 anni alla comparsa di entrambe le condizioni.

Di questi, nessuno era in terapia con farmaci biologici, ma 2 erano in trattamento con Azatioprina. Non si è potuto valutare l'Hazard Ratio poiché nessun soggetto aveva utilizzato il biologico nel post-trapianto.

Di seguito una tabella riassuntiva con le frequenze assolute degli *outcome* della coorte in studio (**Figura 15**, Tabella XII).

Tabella XII. Outcome

<i>Outcome</i>	Gruppo in terapia con farmaci biologici nel post-trapianto	Gruppo non in terapia con farmaci biologici nel post-trapianto	Totale	Incidenza ogni 1000 persone/anno nella coorte
<i>Morte</i>	0	4	4	5.8
<i>Effetti avversi</i>	5	9	14	23.2
<i>Rigetto</i>	1	13	14	25.8
<i>Re-trapianto</i>	0	3	3	4.6

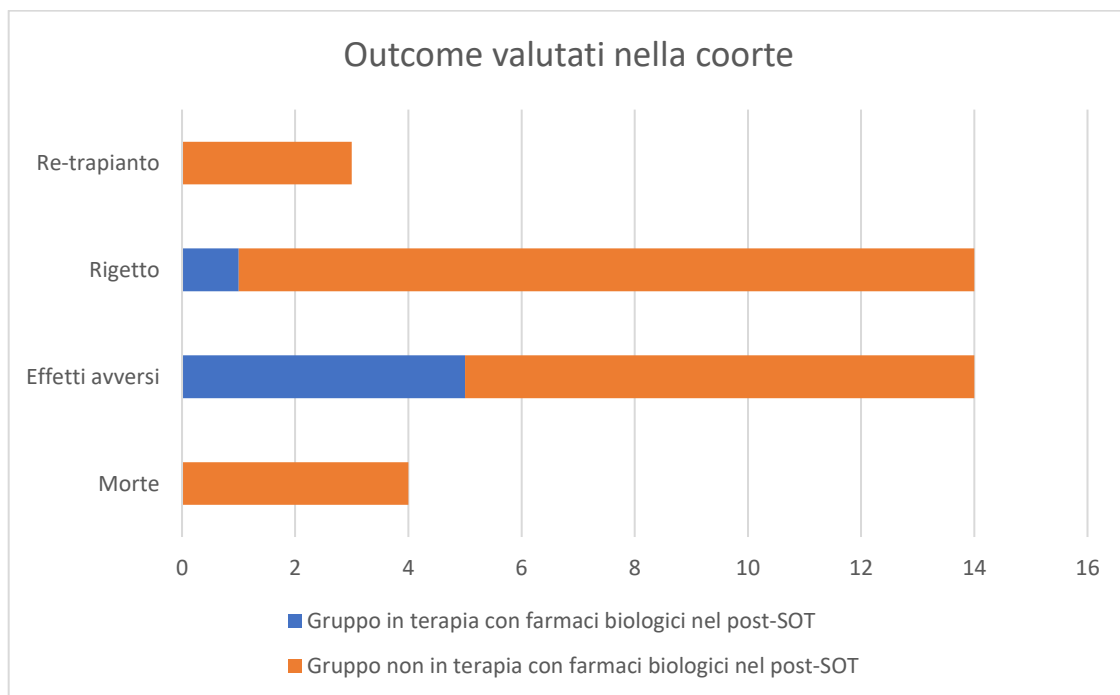


Figura 15. Outcome

5. DISCUSSIONE

In questo studio, sono state valutate in concomitanza due condizioni molto rare nello stesso paziente, ovvero il trapianto d'organo solido e la presenza di Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, e si è cercato di analizzare se l'utilizzo di farmaci biologici nel periodo post-trapianto potesse determinare un aumento di effetti collaterali, legati all'effetto immunomodulatore sia dei farmaci biologici sia della terapia immunosoppressiva utilizzata nel trapianto, o un incremento di eventi avversi che potessero interessare il *graft*.

Come ci si aspettava, il 75% dei nostri pazienti ha subito trapianto di fegato, principalmente a causa delle complicanze e delle patologie associate alle IBD, come la PSC, e secondariamente (18%) trapianto di rene.

20 pazienti sono stati sottoposti a trapianto prima della diagnosi di IBD: questo può essere correlato al fatto che esiste la possibilità, come è stato dimostrato dallo studio di Hampton *et al.*, di sviluppare una malattia infiammatoria cronica intestinale in seguito al trapianto di organo solido, in particolare in seguito a trapianto di fegato, pur essendo in terapia con i farmaci anti-rigetto⁽¹¹⁹⁾.

Nella nostra coorte, nel post-trapianto, i farmaci più utilizzati sono stati Vedolizumab e gli agenti anti-TNF α (Infliximab e Adalimumab) con beneficio in 7 pazienti (un paziente era persino in remissione). Tra coloro che non hanno avuto una risposta ottimale, 6 pazienti hanno cambiato biologico e 3 pazienti hanno dovuto attuare un ulteriore *switch*. La causa più comune di interruzione dei farmaci è stata la perdita di risposta o una non risposta primitiva, mentre solo in una minor parte l'interruzione è stata causata dal riscontro di effetti collaterali. Più del 50% dei pazienti ha assunto la terapia durante lo studio per circa 3 anni.

Come si evince dai risultati, nella nostra coorte, la somministrazione di farmaci biologici non sembra correlata ad un aumentato rischio di danno al nuovo organo: nei pazienti che hanno subito re-trapianto, nessuno assumeva farmaci biologici, mentre solo un paziente utilizzava il biologico nel gruppo che era stato soggetto a rigetto d'organo.

La somministrazione di farmaci biologici non sembra essere correlata nemmeno ad un aumentato rischio di morte, che rimane comunque un esito raro all'interno della popolazione in esame (incidenza pari a 5.8/1000 persone-anno).

Al contrario, l'uso dei farmaci biologici, come ci suggeriscono le frequenze assolute, sembra essere in relazione con un incremento di incidenza di effetti avversi legati alla terapia stessa, e in particolare ad un aumentato rischio infettivo.

L'ipotesi, comunque, non può essere confermata a causa del numero ridotto di soggetti che sono stati valutati: i dati, infatti, non permettono di arrivare alla significatività, accettata per $p < 0.05$.

È stato possibile osservare e confrontare, poi, la permanenza in studio dei pazienti: i pazienti che hanno assunto i farmaci biologici nel post-trapianto sono rimasti in studio in mediana 2.9 anni, mentre in generale i pazienti che hanno presentato i diversi *outcome* sono rimasti in studio per un tempo maggiore: rispettivamente i pazienti deceduti hanno trascorso in studio in mediana 8.45 anni, in caso di pazienti che hanno mostrato eventi avversi il tempo è stato di 5.7 anni, come per i pazienti con rigetto, infine per i re-trapiantati di circa 7.9 anni. Questo sembrerebbe dimostrare, dunque, che l'evenienza di effetti avversi nei pazienti che assumono i farmaci biologici avvenga più precocemente che nei pazienti in terapia convenzionale, ma anche che l'introduzione del trattamento con farmaci biologici sia avvenuta solo di recente nel post-trapianto, nonostante l'approvazione degli anti-TNF in Italia sia ormai di lunga data: questo può essere confermato dal fatto che i pazienti hanno dovuto attendere in mediana circa 10 anni dal trapianto per iniziare la terapia biologica.

In alcuni studi precedenti, come quello di Altwegg *et al.*, è stata dimostrata l'efficacia degli agenti anti-TNF nel raggiungimento e nel mantenimento della remissione della patologia intestinale nel post-trapianto, confermando questi farmaci come valida arma terapeutica contro queste patologie croniche in caso di mancata risposta alla terapia tradizionale, e, come nella nostra valutazione, anche loro hanno riscontrato un aumento del rischio di infezioni nel post-trapianto⁽¹²⁰⁾. Secondo Kanizaj *et al.*, l'uso concomitante dei biologici e degli immunosoppressori per evitare il rigetto e la riacutizzazione della patologia intestinale richiede uno stretto monitoraggio per il potenziale rischio di infezioni, eventi autoimmuni e neoplasie⁽¹²¹⁾.

L'aspetto più importante che abbiamo confermato anche nel nostro studio, e che già era stato riscontrato da Indriolo e Ravelli del 2014, è che il trattamento con agenti anti-TNF, ma più in generale, anche con gli altri biologici, non determina eventi avversi a carico del *graft*⁽¹²²⁾.

Il limite principale di questo studio è la relativa bassa numerosità del campione: questo è dovuto alla bassa incidenza che queste condizioni hanno nella popolazione generale. Un altro problema riscontrato è stato che, essendo lo studio retrospettivo, le informazioni e i dati forniti non sono risultati abbastanza precisi per attuare una valutazione più accurata. Al contrario, i punti di forza sono da ricercare nell'originalità dello studio: in letteratura, sono pochi gli studi che hanno cercato di valutare gli esiti delle terapie biologiche in associazione a terapie immunosoppressive; questo rappresenta uno degli studi con numerosità campionaria più elevata e in più prende in considerazione i pazienti di tutto il territorio nazionale, dando una reale rappresentazione del management clinico delle patologie in esame.

Per il futuro, potrebbe essere necessario ampliare la casistica, comprendendo centri non solo italiani, ma anche europei. Per valutare gli effetti sistemici dei farmaci biologici in concomitanza alla terapia immunosoppressiva, potrebbero essere considerati in metanalisi anche pazienti con patologie diverse dalle IBD che necessitano di questa tipologia di farmaci. Utile sarebbe, inoltre, prolungare il tempo di osservazione, poiché essendo i farmaci di recente commercializzazione, non si hanno ancora dati a lungo termine.

I risultati raccolti consentono di confermare i farmaci biologici come valida alternativa alla terapia convenzionale, in caso di perdita o mancata risposta, nei pazienti in trattamento con immunosoppressori nel post-trapianto: in genere si stima che un terzo dei pazienti con IBD sottoposti a trapianto presenti malattia intestinale attiva pur essendo in terapia immunosoppressiva⁽¹²³⁾ e che una percentuale rilevante di pazienti sviluppi IBD *de novo* post-trapianto. Utile, comunque, come già affermato, un monitoraggio stretto per prevenire e diagnosticare precocemente le complicanze correlate alle terapie, ovvero le infezioni e le neoplasie maligne.

6. CONCLUSIONE

I pazienti con IBD sottoposti a trapianto d'organo solido sono in aumento e la coesistenza di entrambe le condizioni nello stesso soggetto può impattare negativamente sia sulla patologia intestinale, sia sul *graft*.

I nostri dati confermano che i farmaci biologici rappresentano una valida alternativa terapeutica in questo tipo di pazienti, in caso di un inadeguato controllo dell'IBD con la terapia convenzionale. È però opportuno riservare un'attenzione particolare a questi soggetti, poiché sembra siano più propensi a sviluppare effetti avversi, propri della terapia immunosoppressiva, come infezioni e neoplasie.

Sarà, quindi, necessario sottoporre i pazienti in terapia con farmaci biologici e con farmaci anti-rigetto ad un follow-up più stretto, in modo da prevenire le complicanze stesse dei trattamenti.

7.BIBLIOGRAFIA

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 1 giugno 2017;11(6):649–70.
2. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review - PubMed [Internet]. [citato 7 giugno 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/>
3. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel JF. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. febbraio 2014;11(2):88–98.
4. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. aprile 1993;34(4):517–24.
5. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease - PubMed [Internet]. [citato 7 giugno 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677747/>
6. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 31 maggio 2001;411(6837):599–603.
7. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 21 febbraio 2003;278(8):5509–12.
8. Shao BZ, Yao Y, Zhai JS, Zhu JH, Li JP, Wu K. The Role of Autophagy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol*. 2021;12:621132.
9. Jd R, Rj X, Kd T, Ms S, P G, A H, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* [Internet]. maggio 2007 [citato 7 giugno 2022];39(5). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17435756/>
10. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. ottobre 2015;149(5):1163-1176.e2.
11. Hu X, Deng J, Yu T, Chen S, Ge Y, Zhou Z, et al. ATF4 Deficiency Promotes Intestinal Inflammation in Mice by Reducing Uptake of Glutamine and Expression of Antimicrobial Peptides. *Gastroenterology*. marzo 2019;156(4):1098–111.
12. Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 18 maggio 2018;24(6):1149–54.

13. Karimi S, Tabataba-Vakili S, Yari Z, Alborzi F, Hedayati M, Ebrahimi-Daryani N, et al. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutr J.* 11 marzo 2019;18(1):16.
14. Law AD, Dutta U, Kochhar R, Vaishnavi C, Kumar S, Noor T, et al. Vitamin D deficiency in adult patients with ulcerative colitis: Prevalence and relationship with disease severity, extent, and duration. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol.* febbraio 2019;38(1):6–14.
15. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D’Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* marzo 2011;43(3):246–52.
16. Castiglione F, Diaferia M, Morace F, Labianca O, Meucci C, Cuomo A, et al. Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the «hygiene hypothesis»: a case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *J Crohns Colitis.* aprile 2012;6(3):324–9.
17. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* luglio 2015;64(7):1063–71.
18. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe - PubMed [Internet]. [citato 7 giugno 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24916994/>
19. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* aprile 2015;12(4):205–17.
20. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 21 gennaio 2016;22(3):895–905.
21. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut.* agosto 2013;62(8):1153–9.
22. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics.* ottobre 2012;130(4):e794-803.
23. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol.* settembre 2010;105(9):1994–2002.
24. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 7 gennaio 2014;20(1):6–21.
25. Zhao M, Feng R, Ben-Horin S, Zhuang X, Tian Z, Li X, et al. Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel

- disease in Eastern and Western populations. *Aliment Pharmacol Ther.* febbraio 2022;55(3):266–76.
26. Warrell DA, Cox TM, Jr EJB, Firth JD. *Oxford Textbook of Medicine.* Oxford University Press; 2003. 4436 pag.
 27. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* settembre 2004;53 Suppl 5:V1-16.
 28. Mills SC, von Roon AC, Tekkis PP, Orchard TR. Crohn's disease. *BMJ Clin Evid.* 27 aprile 2011;2011:0416.
 29. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 7 gennaio 2014;20(1):31–6.
 30. S D, G F, Jy M, Pl L, G D, L M, et al. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative. *J Crohns Colitis* [Internet]. agosto 2015 [citato 7 giugno 2022];9(8). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908718/>
 31. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2 aprile 2020;6(1):22.
 32. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol.* novembre 2009;104(11):2760–7.
 33. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 1 dicembre 2018;98(11):661–9.
 34. S V, S S, Wj S, C D, P R. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* [Internet]. aprile 2010 [citato 7 giugno 2022];8(4). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
 35. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* dicembre 2016;13(12):707–19.
 36. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* agosto 2005;11(8):707–12.
 37. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* gennaio 2017;11(1):3–25.

38. Fichera A, McCormack R, Rubin MA, Hurst RD, Michelassi F. Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum*. maggio 2005;48(5):963–9.
39. Sagar PM, Pemberton JH. Intraoperative, postoperative and reoperative problems with ileoanal pouches. *Br J Surg*. aprile 2012;99(4):454–68.
40. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. agosto 2003;125(2):320–7.
41. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. ottobre 1990;99(4):956–63.
42. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. luglio 2017;92(7):1088–103.
43. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*. 15 maggio 2013;87(10):699–705.
44. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. marzo 2012;18(3):573–83.
45. P S, Ka P. Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. settembre 2008 [citato 7 giugno 2022];14(9). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18300282/>
46. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 29 aprile 2017;389(10080):1756–70.
47. Sr V, G R, C G, M S, M PV, Aa N, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. agosto 2015 [citato 7 giugno 2022];21(8). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26020601/>
48. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. giugno 2006;55(6):749–53.
49. M G, P L, G J, Ap C, N N, C U, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis--Mon DM* [Internet]. dicembre 2019 [citato 8 giugno 2022];65(12). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837080/>
50. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 gennaio 2018;1:CD011450.

51. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. novembre 1992;103(5):1444–51.
52. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. novembre 2015;9(11):945–65.
53. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 23 febbraio 2022;16(2):179–89.
54. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. marzo 2010;97(3):404–9.
55. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep PR*. 2011;63(3):629–42.
56. Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology*. marzo 1999;116(3):602–9.
57. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, Peyrin-Biroulet L, Romano O, Chavatte P, et al. PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut*. settembre 2006;55(9):1341–9.
58. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 28 gennaio 2022;16(1):2–17.
59. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 1 gennaio 2020;14(1):4–22.
60. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, et al. European Crohn’s and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [‘Exit Strategies’] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 5 gennaio 2018;12(1):17–31.
61. Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 gennaio 2004;19(2):179–89.
62. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VBF, Fonseca MTC, Bonfá G, Nardini V, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. febbraio 2015;48(2):96–107.

63. de Jong DJ, Bac DJ, Tan G, de Boer SY, Grabowsky ILF, Jansen JBMJ, et al. Maintenance treatment with budesonide 6 mg versus 9 mg once daily in patients with Crohn's disease in remission. *Neth J Med.* ottobre 2007;65(9):339–45.
64. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 6 aprile 2011;5:185–210.
65. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* febbraio 2011;45(2):107–12.
66. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol.* febbraio 1996;91(2):328–32.
67. Dubé PE, Punit S, Polk DB. Redeeming an old foe: protective as well as pathophysiological roles for tumor necrosis factor in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 febbraio 2015;308(3):G161-170.
68. Yang X, Geng J, Meng H. Glucocorticoid receptor modulates dendritic cell function in ulcerative colitis. *Histol Histopathol.* dicembre 2020;35(12):1379–89.
69. Ad L, Me W, Gr van den B. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. agosto 2016 [citato 7 giugno 2022];10(8). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896086/>
70. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 4 maggio 2002;359(9317):1541–9.
71. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* marzo 2006;130(3):650–6.
72. Sb H, Wj S, P R, Rn F, M L, D M, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* [Internet]. febbraio 2006 [citato 7 giugno 2022];130(2). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16472588/>
73. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* giugno 2011;60(6):780–7.
74. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol.* novembre 2011;4(6):375–89.
75. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* luglio 2017;17(7):879–86.

76. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 22 agosto 2013;369(8):699–710.
77. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 22 agosto 2013;369(8):711–21.
78. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 7 maggio 2018;24(17):1868–80.
79. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 17 novembre 2016;375(20):1946–60.
80. Panés J, Vermeire S. JAK Inhibitors: Back to Small Molecules for the Treatment of IBD. *J Crohns Colitis*. 1 agosto 2020;14(Supplement_2):S711–2.
81. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. giugno 2020;17(6):323–37.
82. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 4 maggio 2017;376(18):1723–36.
83. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW, et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 15 febbraio 2018;24(3):490–501.
84. Zampeli E, Gizis M, Siakavellas SI, Bamias G. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 agosto 2014;5(3):293–303.
85. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. maggio 2017;66(5):839–51.
86. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol JDD*. luglio 2015;14(7):706–14.
87. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 15 settembre 2018;24(10):2258–65.
88. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in

- Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* gennaio 2020;18(1):123-132.e3.
89. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* agosto 2015;21(8):1982–92.
 90. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 14 dicembre 2005;11(46):7227–36.
 91. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* giugno 1997;112(6):1845–53.
 92. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR, Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:83–97.
 93. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* settembre 2014;20(9):1655–67.
 94. K O, A K, T E, I S, S P. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. aprile 2011 [citato 7 giugno 2022];17(4). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842645/>
 95. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:29.
 96. Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut.* maggio 1992;33(5):657–62.
 97. E G, Ac F, Jp B, L PB. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. luglio 2014 [citato 7 giugno 2022];40(1). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815622/>
 98. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* giugno 1997;32(6):604–10.
 99. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Mirza D, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* marzo 2009;15(3):330–40.

100. McConnell N, Campbell S, Gillanders I, Rolton H, Danesh B. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU Int.* giugno 2002;89(9):835–41.
101. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int.* gennaio 2003;63(1):255–65.
102. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis.* novembre 2001;7(4):295–300.
103. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore).* settembre 1992;71(5):261–70.
104. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* maggio 2007;13(5):629–38.
105. Membranous nephropathy associated with familial chronic ulcerative colitis in a 12-year-old girl - PubMed [Internet]. [citato 8 giugno 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15971070/>
106. Reske A, Reske A, Metze M. Complications of immunosuppressive agents therapy in transplant patients. *Minerva Anestesiol.* novembre 2015;81(11):1244–61.
107. P T, C F, E F, D B, E F, E F, et al. Prevalence and risk factors for delayed adrenal insufficiency after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* [Internet]. luglio 2008 [citato 7 giugno 2022];14(7). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18581463/>
108. Ponticelli C. Cyclosporine: from renal transplantation to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* giugno 2005;1051:551–8.
109. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest.* aprile 2003;111(8):1122–4.
110. M S, Vw A, M O, E W. Mycophenolate mofetil in organ transplantation: focus on metabolism, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. ottobre 2005 [citato 7 giugno 2022];1(3). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863458/>
111. E M, H K. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* [Internet]. maggio 2003 [citato 7 giugno 2022];35(3 Suppl). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12742467/>
112. 00_intro_12.pdf [Internet]. [citato 8 giugno 2022]. Disponibile su: https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/00_intro_12.pdf

113. Higgins R, Kirklin JK, Brown RN, Rayburn BK, Wagoner L, Oren R, et al. To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. aprile 2005;24(4):392–400.
114. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. gennaio 2013;19(1):3–26.
115. Ao O. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol* [Internet]. luglio 2007 [citato 7 giugno 2022];27(4). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616280/>
116. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, Succop P, Roy-Chaudhury P, Cardi M, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant*. aprile 2008;22(2):229–35.
117. P B, K C. Non-infectious complications of immunosuppressant medications in renal transplant patients. *Curr Clin Pharmacol* [Internet]. novembre 2012 [citato 7 giugno 2022];7(4). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22794155/>
118. Luan FL, Langewisch E, Ojo A. Metabolic syndrome and new onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. dicembre 2010;24(6):778–83.
119. Hampton DD, Poleski MH, Onken JE. Inflammatory bowel disease following solid organ transplantation. *Clin Immunol Orlando Fla*. settembre 2008;128(3):287–93.
120. Altwegg R, Combes R, Laharie D, De Ledinghen V, Radenne S, Conti F, et al. Effectiveness and safety of anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease in liver transplant recipients for primary sclerosing cholangitis: A nationwide case series. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. luglio 2018;50(7):668–74.
121. Filipec Kanizaj T, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World J Gastroenterol*. 14 maggio 2017;23(18):3214–27.
122. Indriolo A, Ravelli P. Clinical management of inflammatory bowel disease in the organ recipient. *World J Gastroenterol*. 7 aprile 2014;20(13):3525–33.
123. Peverelle M, Asadi K, De Cruz P. Ustekinumab is a Safe and Effective Biological Agent for Crohn’s Disease in a Liver Transplant Patient. *J Crohns Colitis*. 5 ottobre 2020;14(10):1498–9.