

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche – DiSCOG

Direttore: Prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA

Efficacia e sicurezza dei farmaci biologici nella proctite ulcerosa

Relatore: Prof. Edoardo Vincenzo Savarino

Correlatore: Dott.ssa Luisa Bertin

Laureando: Petraq Bellovoda

Anno accademico 2022/2023

Indice

RIASSUNTO	5
ABSTRACT	8
1. INTRODUZIONE	11
1.1 RETTOCOLITE ULCEROSA	11
Definizione ed epidemiologia	11
Eziopatogenesi.....	12
Fisiopatologia	15
Clinica e Diagnosi	18
Score clinici ed endoscopici	20
1.2 TERAPIA CHIRURGICA DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA	25
1.3 TERAPIA MEDICA DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA	26
Aminosalicilati	28
Corticosteroidi.....	30
Antibiotici e probiotici	31
Immunosoppressori.....	32
Farmaci biologici non anti-TNF	34
1.4 FARMACI BIOLOGICI ANTI TNF	37
Principi biologici del TNF	37
Le caratteristiche degli anticorpi monoclonali	39
Farmacocinetica degli anti-TNF	44
Finestra terapeutica	47
Risposta clinica degli anticorpi monoclonali	47
Effetti avversi	48
Monitoraggio terapia.....	50
2. SCOPO DELLO STUDIO	53
3. MATERIALI E METODI	54
3.1 Disegno dello studio.....	54
3.2 Database e valutazione	54
3.3 Outcomes.....	56
3.4 Analisi statistica dei dati	57
4. RISULTATI	59

.....	59
4.1 Caratteristiche della popolazione di base	59
4.2 Caratteristiche della popolazione in terapia con farmaco biologico	61
4.3 Gruppo in terapia convenzionale vs gruppo in terapia biotecnologica	63
4.4 Gruppo biotecnologici anti TNF vs gruppo biotecnologici diversi dagli anti TNF	65
4.5 Efficacia della terapia biotecnologica	67
4.5.1 Efficacia clinica	67
69	
4.5.2 Efficacia biochimica.....	69
4.5.3 Efficacia endoscopica.....	73
4.6 Sicurezza	75
5. DISCUSSIONE.....	77
6. CONCLUSIONI.....	81
7. BIBLIOGRAFIA	82

RIASSUNTO

Background: La proctite ulcerosa costituisce una forma anatomicamente limitata della Colite ulcerosa, in cui l'infiammazione è limitata al retto.

Essa viene trattata preferibilmente con la terapia convenzionale topica oppure attraverso la combinazione della terapia orale e topica.

Per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici nel trattamento della proctite ulcerosa non ci sono dati a sufficienza in letteratura, anche perché per tradizione questi pazienti vengono esclusi dagli studi randomizzati controllati registrativi sui nuovi farmaci, vista la parziale risposta alle terapie farmacologiche avanzate riportata in letteratura.

Scopo dello studio: Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici nell'indurre e mantenere la remissione clinica, biumorale ed endoscopica nei pazienti affetti da proctite ulcerosa.

Come primary outcome è stato quello di valutare la risposta clinica e biumorale a distanza di 3 e 12 mesi dalla prima somministrazione del farmaco biologico e la risposta endoscopica a 12 mesi.

Come secondary outcome è stato quello di valutare la comparsa degli eventi avversi nei primi 12 mesi di terapia con biologico. Parallelamente abbiamo raccolto i dati di sicurezza secondari al trattamento di questi farmaci.

Materiali e metodi: Lo studio retrospettivo monocentrico ha valutato pazienti con diagnosi di proctite ulcerosa in follow-up presso l'U.O.C. di Gastroenterologia di Padova. Di questi pazienti sono stati valutati la remissione clinica, biochimica, endoscopica e la comparsa di eventi avversi dopo 12 mesi di terapia biologica. La valutazione clinica è stata fatta con il partial mayo score all'inizio della terapia biotecnologica, a tre e a 12 mesi di terapia. La valutazione biochimica è stata fatta con il dosaggio della calprotectina e della proteina c reattiva con le stesse tempistiche usate nella valutazione clinica, mentre la valutazione endoscopica è stata fatta con la endoscopic mayo score all'inizio e a 12 mesi di terapia.

Risultati: Per la valutazione dell'efficacia clinica, biochimica ed endoscopica su 93 pazienti affetti di proctite ulcerosa solo stati valutati 19 (20,4%) pazienti trattati con farmaci biotecnologici.

Nella popolazione di base dei 93 pazienti il 41,9% erano maschi, con un'età media di 50 ± 16 anni, un'età mediana alla diagnosi di 36 anni ed un BMI medio di 23,5.

Il gruppo dei pazienti trattati con farmaci biotecnologici 19 pazienti erano per il 47,4% maschi, con un'età mediana alla diagnosi di 28 anni ed un'età mediana alla visita di arruolamento di 48 anni ± 17 . Essi sono stati trattati 7(36,2%) con Infliximab, 3 (15,7%) con Adalimumab , 6 (31,5%) con Vedolizumab , 2 (10,5 %) con Ustekinumab e 1 (5,2%) con Tofacitinib.

Confrontando le due popolazioni, le caratteristiche demografiche sono risultate simili, invece per quanto riguarda la storia farmacologica, Il gruppo dei pazienti in terapia biologica ha avuto un trattamento più frequente già alla diagnosi con una maggiore somministrazione di steroidi ($p=0,001$), di immunosoppressori e di altri farmaci biotecnologici come anti TNF, Vedolizumab, Ustekinumab e Tofacitinib.

Per quanto riguarda l'efficacia clinica e biochimica, i pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica sono aumentati in maniera statisticamente significativa rispetto al momento di introduzione della terapia biotecnologica ($p=0,008$). Viceversa, non è stata raggiunta una remissione biochimica significativa, basandosi sui valori della PCR ($p=0,248$) e della calprotectina ($p=0,182$) dopo un anno di terapia, nonostante i valori di quest'ultimi avessero un trend verso la riduzione.

Valutando l'efficacia endoscopica, vi è stata una riduzione significativa dei pazienti con attività moderata-severa di malattia ($p=0,004$), nonostante il numero di pazienti in remissione endoscopica non fosse statisticamente diverso dopo 12 mesi di terapia biotecnologica ($p=0,480$). Inoltre, non c'è stata nessuna differenza significativa nel confronto tra i due gruppi in terapia con farmaci biotecnologici nell'indurre e mantenere la remissione clinica, biochimica ed endoscopica a 3 mesi e a 12 mesi di distanza.

Riguardo la sicurezza dei farmaci biotecnologici è risultato che 3/19 (15,7%) dei pazienti hanno avuto delle reazioni infusionali quali cefalea, cardiopalmo e rush eritematoso rispettivamente a Adalimumab, Vedolizumab ed Infliximab, regredite autonomamente dopo una settimana dalla prima somministrazione senza la necessità di sospendere la terapia farmacologica.

Non è stato riscontrato nessun evento avverso grave.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono una buona efficacia dei farmaci biotecnologici nell'indurre e mantenere la remissione clinica e una buona risposta biochimica ed endoscopica alla terapia. Ulteriori studi sono necessari per valutare la reale efficacia e sicurezza dei diversi farmaci biotecnologici.

ABSTRACT

Background: Ulcerative proctitis constitutes an anatomically limited form of ulcerative colitis, in which inflammation is confined to the rectum.

It is preferably treated with conventional topical therapy or through the combination of oral and topical therapy.

Regarding the efficacy and safety of biologic drugs in the treatment of ulcerative proctitis, there are not enough data in the literature, partly because these patients are traditionally excluded from randomized controlled registrational trials of new drugs, given the partial response to advanced drug therapies reported in the literature.

Aim of the study: The purpose of the study was to evaluate the efficacy and safety of biologic drugs in inducing and maintaining clinical, bioumoral, and endoscopic remission in patients with ulcerative proctitis.

As primary outcome was to evaluate the clinical and bioumoral response at 3 and 12 months after the first administration of the biologic drug and the endoscopic response at 12 months.

As secondary outcome was to evaluate the occurrence of adverse events in the first 12 months of biologic therapy. In parallel, we collected safety data secondary to the treatment of these drugs.

Materials and methods: The single-center retrospective study evaluated patients diagnosed with ulcerative proctitis in follow-up at the U.O.C. of Gastroenterology in Padua.

Clinical, biochemical, endoscopic remission and occurrence of adverse events after 12 months of biologic therapy were evaluated of these patients. Clinical evaluation was done with the partial mayo score at the beginning of biotechnology therapy, at three and at 12 months of therapy. Biochemical evaluation was done with

calprotectin and c-reactive protein assay with the same timelines used in clinical evaluation, and endoscopic evaluation was done with endoscopic mayo score at the beginning and at 12 months of therapy.

Results: For the evaluation of clinical, biochemical and endoscopic efficacy out of 93 patients with ulcerative proctitis only 19 (20.4%) patients treated with biotechnology drugs were evaluated.

In the baseline population of 93 patients, 41.9% were male, with a mean age of 50 ± 16 years, a median age at diagnosis of 36 years and a mean BMI of 23.5.

The group of patients treated with biotechnology drugs 19 patients were 47.4% male, with a median age at diagnosis of 28 years and a median age at the enrollment visit of $48 \text{ years} \pm 17$. They were treated 7(36.2%) with Infliximab, 3 (15.7%) with Adalimumab, 6 (31.5%) with Vedolizumab , 2 (10.5%) with Ustekinumab and 1 (5.2%) with Tofacitinib.

Comparing the two populations, the demographic characteristics were similar, however, about the pharmacological history, The group of patients on biologic therapy had a more "aggressive" treatment already at diagnosis with a higher administration of steroids ($p=0.001$), immunosuppressants and other biotech drugs such as anti TNF, Vedolizumab, Ustekinumab and Tofacitinib.

Regarding clinical and biochemical efficacy, patients who achieved clinical remission increased statistically significantly from the time of introduction of biotechnology therapy ($p=0.008$). Conversely, significant biochemical remission was not achieved, based on the values of PCR ($p=0.248$) and calprotectin ($p=0.182$) after one year of therapy, although the values of the latter had a trend toward reduction.

Endoscopic efficacy, there was a significant reduction in patients with moderate-severe disease activity ($p=0.004$), although the number of patients in endoscopic remission was not statistically different after 12 months of biotechnology therapy ($p=0.480$). In addition, there was no significant difference in the comparison

between the two groups on biotech drug therapy in hardening and maintaining clinical, biochemical, and endoscopic remission at 3 months and 12 months later.

Regarding the safety of the biotech drugs, it was found that 3/19 (15.7%) of the patients had infusion reactions such as headache, heart palpitation, and erythematous rash to Adalimumab, Vedolizumab, and Infliximab, respectively, which regressed independently after one week after the first administration without the need to discontinue drug therapy.

No serious adverse events were observed.

Conclusions: Our data suggest efficacy of biotechnology drugs in inducing and maintaining clinical remission and a good biochemical and endoscopic response to therapy. Further studies are needed to evaluate the actual efficacy and safety of different biotechnological drugs.

1. INTRODUZIONE

1.1 RETTOCOLITE ULCEROSA

Definizione ed epidemiologia

All'interno delle Inflammatory Bowel Disease (IBD) fanno parte le due forme principali di malattia ovvero, il Morbo di Crohn (CD) e la Colite Ulcerosa (UC), caratterizzate da un'inflammatione cronica del tratto gastrointestinale.

Nonostante alcune caratteristiche comuni, queste forme si distinguono per le differenze nella predisposizione genetica, nei fattori di rischio, nelle caratteristiche cliniche, endoscopiche e istologiche¹.

All'interno di questa famiglia fa parte anche la Colite indeterminata², termine che è stato utilizzato per descrivere i casi di malattia infiammatoria intestinale che non potevano essere classificati né come Colite ulcerosa né come malattia di Crohn.

L'incidenza e la prevalenza delle IBD aumentano nel tempo e in diverse regioni del mondo, indicando l'emergere di una malattia globale.

Le diverse pubblicazioni³ mostrano che il numero di casi è aumentato nei Paesi in via di sviluppo, come quelli dell'America Latina, dell'Asia e dell'Europa orientale.

Focalizziamoci ora sulla malattia a nostro interesse ovvero la Colite ulcerosa

Le incidenze (Figura 1) più elevate di Colite ulcerosa sono state registrate in Nord Europa (24,3 per 100.000), in Canada (19,2 per 100.000) e in Australia (17,4 per 100.000) mentre per quanto riguarda i tassi di prevalenza, essi sono più alti in Europa (505 per 100.000), Canada (248 per 100 000) e negli Stati Uniti (214 per 100 000)^{1,4}. L'aumento della prevalenza ci fa capire che siamo in presenza di una malattia a bassa mortalità ed esordio precoce⁵.

Sebbene la Colite ulcerosa possa insorgere a qualsiasi età, di solito presenta una distribuzione bimodale⁵ con il picco di incidenza che si verifica tra la seconda e terza decade di vita in ugual misura in entrambi i sessi. Il secondo picco si verifica nella

sesta-settima decade di vita facendo parte delle 10-15 percento delle diagnosi oltre i 60 anni.

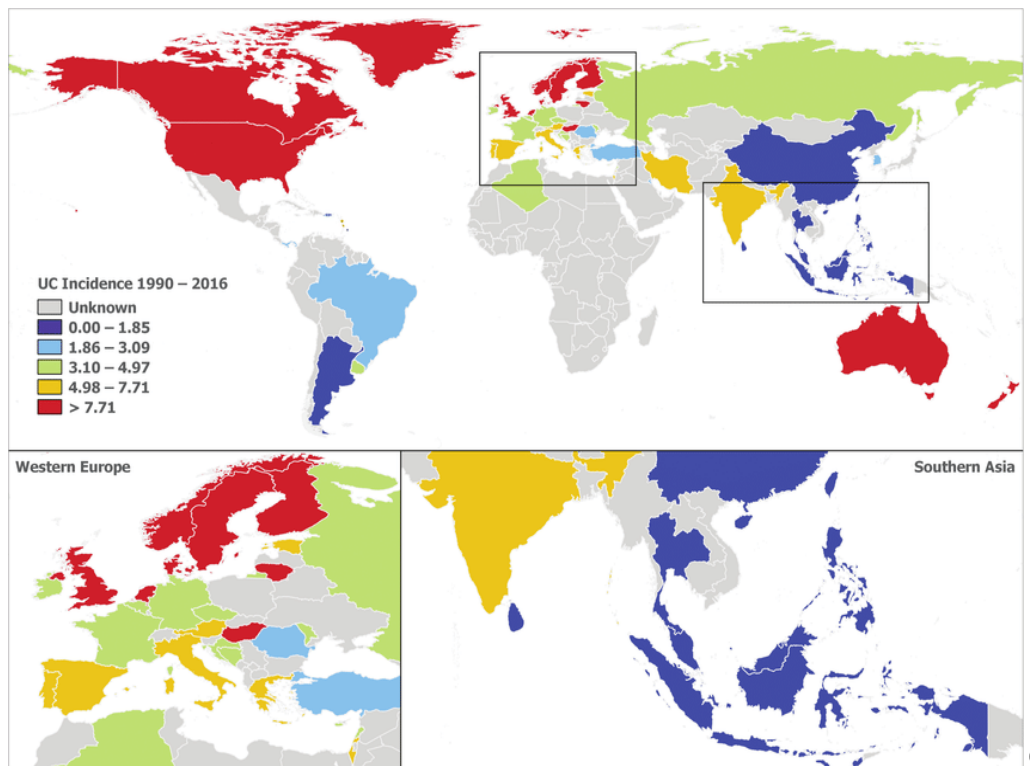


Figura 1. Incidenza mondiale della rettocolite ulcerosa stratificata da bassa ad alta incidenza (per 100.000 abitanti)

Eziopatogenesi

La patogenesi è complessa in quanto intervengono molteplici fattori: genetici, ambientali, il microbiota e il sistema immunitario.

Fattori genetici

Lo studio della genetica in questi pazienti ha individuato circa 150 geni ⁷coinvolti nella patogenesi di IBD, dove la maggior parte sono associati a entrambe le forme (CD e UC) e una piccola parte è malattia-specifica.

Il primo gene suscettibile scoperto per la CD fu il gene che codifica per il NOD2, un recettore intracellulare che induce l'autofagia e modula la risposta immunitaria

innata e adattativa. Altri geni autofagia-correlati suscettibili al CD sono ATG16L1 and IRGM.

Un altro associato a IBD è il gene che codifica per il recettore dell'IL-23. Una volta che interagisce con il suo ligando, attiva la risposta linfocitaria Th17 che è stato dimostrato avere un ruolo fondamentale nella patogenesi. Altri geni di suscettibilità che regolano la funzione immunitaria includono IL-10, CARD9, IL1R2, REL, SMAD3 e PRDM1¹.

Nell'UC è stato trovato un'evidenza significativa a livello genomico di associazione con IL-10, con gli alleli HLA di classe II, in particolare DR2, DR9, and DRB1*0103^{8,9}. L'aplotipo HLA DRB1*0103 è significativamente associato a suscettibilità alla malattia, a una malattia estesa e a un maggior rischio di colectomia.

Recentemente sono stati scoperti 3 loci associati alla funzione di barriera, quali HNF4A, CDH1 e LAMB1 che determinano una maggiore suscettibilità alla Colite ulcerosa¹⁰.

HNF4A codifica il fattore di trascrizione hepatocyte nuclear factor 4 α , che regola l'espressione di molteplici componenti chiave della giunzione cellula-cellula¹¹.

CDH1, codifica la E-caderina, una glicoproteina transmembrana che gioca un ruolo chiave nell'adesione intercellulare e nella riparazione dell'epitelio intestinale¹⁰.

Un altro gene candidato è LAMB1, che codifica la subunità β 1 della laminina. Le laminine sono espresse nella membrana basale intestinale e svolgono un ruolo chiave nell'ancoraggio dell'epitelio monostratificato¹².

L'espressione di questi geni è notoriamente downregolata nei pazienti affetti da Colite ulcerosa¹⁰.

La familiarità

In generale, la familiarità è un fattore di rischio particolarmente alto nei parenti di primo grado¹³ (da 5 -15 % dei pazienti). In aggiunta i gemelli monozigotici hanno un rapporto di concordanza meno di 50% nel CD e di 6-13% nel UC dimostrando che oltre alla genetica un ruolo fondamentale nella patogenesi occupano i fattori

ambientali. Tuttavia, la genetica spiega solo il 7-5% della variabilità della malattia, ha una scarsa capacità predittiva per il fenotipo e attualmente è di uso clinico limitato.

Fattori ambientali

I fattori ambientali come il fumo, la dieta, i farmaci, le infezioni, la posizione geografica e lo stress psicofisico sono considerati i fattori di rischio più importanti nelle IBD¹.

Per quanto riguarda il fumo, esso è uno dei fattori più studiati. Secondo gli studi in letteratura, quest'ultimo, si è visto essere un fattore protettivo nell'UC, al contrario di quello che accade nel CD¹⁴.

Episodi di precedenti infezioni gastrointestinali (es, Salmonella spp, Shigella spp e Campylobacter spp) raddoppiano il rischio di sviluppo successivo di Colite ulcerosa, il che suggerisce che un'infezione intestinale acuta potrebbe portare cambiamenti della flora intestinale, innescando così l'inizio di un processo infiammatorio cronico in individui geneticamente predisposti¹⁵.

Dall'altro lato, un miglior accesso alle cure e un minor tasso di gastroenterite durante l'infanzia causano una scarsa maturazione del sistema immunitario e di conseguenza portano ad una risposta inappropriata e incontrollata all'esposizione dei microorganismi infettivi con maggior predisposizione allo sviluppo delle IBD¹⁶.

Per quanto riguarda l'appendicectomia, essa sembra conferire un effetto protettivo contro lo sviluppo della Colite ulcerosa, soprattutto quando viene effettuata per appendicite acuta in pazienti giovani¹⁷.

La vitamina D, oltre alla sua funzione nel metabolismo del calcio, gioca un ruolo importante anche nell'omeostasi della mucosa intestinale, in quanto una sua deficienza aumenta il rischio di malattia infiammatoria cronica¹⁸.

Per quanto riguarda i FANS, un uso prolungato, frequente e ad alte dosi si associa ad un aumentato rischio di malattia¹⁹.

Il ruolo della dieta è uno dei fattori di rischio più sottovalutati. Secondo gli studi in letteratura, un consumo aumentato dei grassi saturi, monosaccaridi, proteine

animali e un basso introito di fibre sono associati ad un aumento del rischio ed incidenza della malattia²⁰.

Microbiota

Il microbiota ha una composizione molto variabile e caratteristica per ciascun individuo. La flora batterica residente viene sorvegliata dalle cellule dendritiche che regolano la risposta immunitaria garantendo la tolleranza immunologica²¹.

Sulla composizione del microbiota influiscono anche fattori ambientali, tra cui l'allattamento al seno materno, protettivo perché fonte di immunoglobuline per il neonato, o l'assunzione di antibiotici, specie se nei primi 40 giorni di vita, può determinare una disbiosi difficilmente risolvibile in seguito²².

La disbiosi è caratteristica delle patologie infiammatorie croniche e comporta la diminuzione generale della biodiversità del microbiota, con riduzione di alcune specie a favore di altre. Gli studi in letteratura dimostrano una diminuzione di Clostridia e Bacteroides, batteri che producono acidi grassi a catena corta SCFA e che hanno funzione sia come fonte energetica sia come sostanze antiinfiammatorie²³.

A mostrare l'importanza della microbiota nella patogenesi del UC è la risposta all'antibiotico terapia²⁴, a differenza dei pazienti affetti dal morbo di Crohn.

La disbiosi, la carenza di defensine e l'alterazione del muco che riveste l'epitelio, concorrono quindi all'instaurarsi di danno cellulare e di attivazione anomala della risposta infiammatoria, responsabili della progressione della patologia.

Fisiopatologia

La mucosa intestinale umana normalmente è composta da un singolo strato di cellule epiteliali che creano grazie alle giunzioni strette e non solo, una barriera epiteliale¹³.

Una barriera epiteliale intatta fornisce una separazione fisica e impedisce alle proteine alimentari non digerite, ai microbi e agenti patogeni esterni di attivare le cellule immunitarie.

Oltre a creare una barriera fisica, l'epitelio intestinale contribuisce alla difesa dell'ospite producendo peptidi antimicrobici (defensine), limitando così l'invasione batterica.

L'espressione di selezionate beta-defensine umane è aumentata in campioni di colon di pazienti con Colite ulcerosa. Non è chiaro se questo aumento della produzione di defensine sia indotto in risposta ai microrganismi, alle citochine infiammatorie o a entrambi^{13,25}.

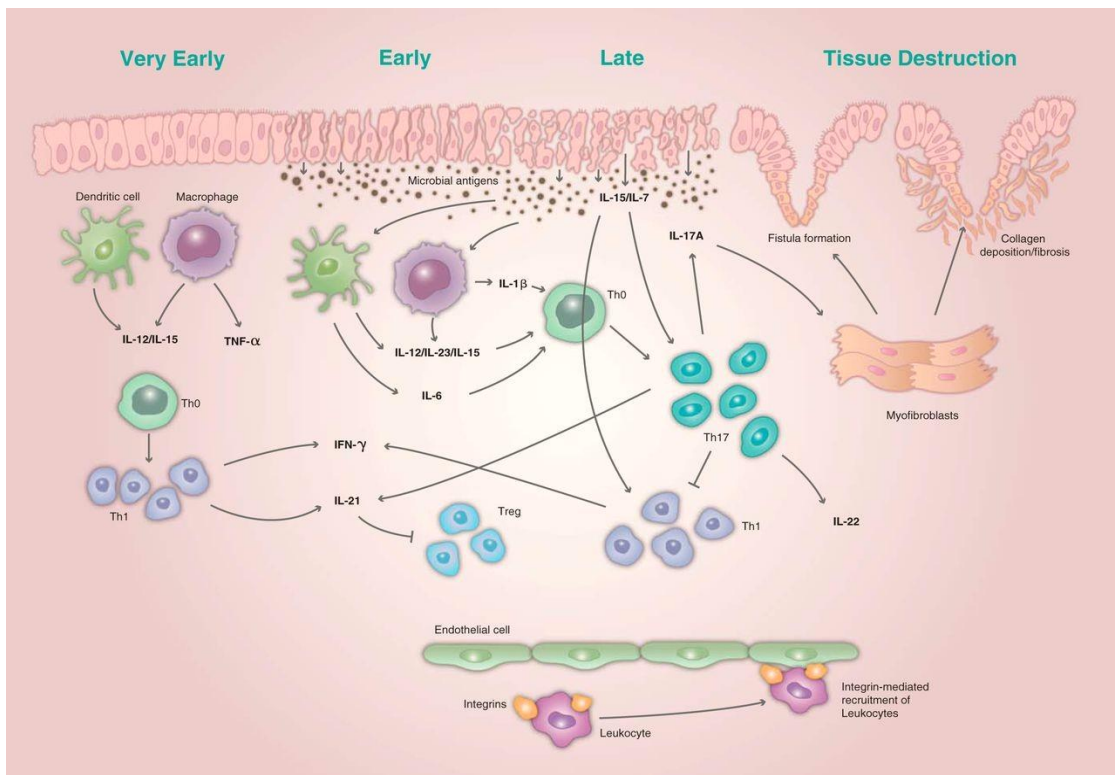
Un danno a questa barriera epiteliale e alle sue giunzioni strette porta ad un aumento di permeabilità²⁶ e di conseguenza l'incontro degli antigeni luminali con le cellule del sistema immunitario scatenando in questo modo un processo flogistico che va a danneggiare ulteriormente l'epitelio intestinale.

Gli antigeni attivano la risposta immunitaria innata interagendo a livello della lamina propria con i macrofagi e cellule dendritiche. Quest'ultime grazie ai recettori Toll-Like (TLR) e Nod-like riconoscono l'antigene e a loro volta la presentano ai linfociti B e T attivando in questo modo l'immunità adattativa. Nei pazienti con Colite ulcerosa, il numero di cellule dendritiche attivate e mature è aumentato con una maggiore capacità di stimolazione e il loro numero in circolo è correlato all'attività della malattia, il che suggerisce un ruolo importante di queste cellule nell'avvio e nella perpetuazione dell'infiammazione.

L'attivazione dei TLR innesca risposte immunitarie innate e adattative che portano all'attivazione del fattore di trascrizione nuclear factor- κ B (NF- κ B) e di altri che a loro volta portano alla produzione delle citochine pro -infiammatorie come TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-12 e 23. Una volta che queste citochine interagiscono con il loro recettore, trasducono attraverso dei segnali intracellulari il potenziamento e la proliferazione linfocitaria²⁷.

Le citochine pro-infiammatorie regolano anche l'espressione di molecole di adesione es (MAdCAM-1)²⁸ sull'endotelio vascolare dei vasi sanguigni della mucosa, agevolando l'adesione e lo stravasamento dei linfociti nella sede del danno mucosale. MAdCAM-1 o il suo ligando $\alpha 4\beta 7$ sono il bersaglio di molti farmaci biologici come (es. Vedolizumab²⁹) ostacolando la migrazione dei linfociti e riducendo allo stesso tempo l'entità dell'infiammazione.

In aggiunta, nei pazienti affetti da Colite ulcerosa, esiste un disturbo dell'equilibrio omeostatico tra cellule T regolatorie ed effettrici con un' aumentata risposta Th2 mediata⁵ da parte delle cellule T natural killer che producono interleuchine 5 e in particolare IL-13²⁶, esercitando funzioni citotossiche contro le cellule epiteliali. A sua volta, l'interleuchina 13 può esercitare un effetto di riscontro positivo sulle cellule T natural killer, amplificando così il danno tissutale.



27

Figura 2. Fisiopatologia della Rettocolite Ulcerosa

Clinica e Diagnosi

La diagnosi della Colite ulcerosa non può essere fatta basandosi solo sulla clinica ma facendo una valutazione complessiva del quadro clinico, biochimico, endoscopico, istologico e radiologico.

Assieme a tutto questo bisogna fare un'attenta diagnosi differenziale con altre malattie che presentano un quadro molto simile. Tra queste rientrano: morbo di Crohn, Colite infettiva, Colite da Fans, Colite ischemica, Colite microscopica, infiltrazione da carcinoma del colon-retto³⁰.

Nel quadro clinico della Colite ulcerosa, le manifestazioni predominanti sono: rettorragia, diarrea, tenesmo, mucorrea, dolore addominale, febbre, perdita di peso, sintomi extra-intestinali.

La sintomatologia tipica dipende dalla sede ed estensione della malattia, a parte la rettorragia che è presente in quasi tutti i casi³¹.

In base alla sede, la malattia si distingue in: proctite, Colite sinistra e pancolite. Ovviamente maggiore è l'estensione, più invalidanti saranno i sintomi:

<u>Localizzazione</u>	<u>Sintomi</u>
Proctite	Tenesmo, urgenza, incontinenza fecale, sangue fresco e muco nelle feci;
Colite sinistra	Tenesmo, urgenza e diarrea con sangue;
Pancolite	Diarrea, calo ponderale, febbre, dolore addominale e segni clinici di perdita di sangue

Tabella I. Sintomi riportati dai pazienti a secondo della localizzazione della malattia

È comunque possibile vedere pazienti che riferiscono diarrea e calo ponderale nonostante abbiano una localizzazione di malattia esclusivamente rettale^{13,30}.

Esami ematochimici

I parametri dell'infiammazione come VES e PCR correlano solitamente con la severità della patologia e di conseguenza con la prognosi della stessa. Sono più frequentemente alterati nelle patologie ad estensione maggiore ³².

La calprotectina fecale è uno strumento affidabile per la valutazione indiretta e non invasiva dell'attività della malattia nell'UC. Viceversa, il suo utilizzo deve essere cauto in caso di proctite con estensione inferiore a 5 cm, situazione in cui perde affidabilità³³.

L'anemia da carenza di ferro è la più comune manifestazione extra-intestinale della malattia infiammatoria cronica dell'intestino; pertanto, lo screening dovrebbe essere effettuato circa una volta all'anno, anche nei pazienti che sono clinicamente in remissione.

Lo stesso vale anche per la misurazione della bilirubina e i parametri della colestasi per il sospetto di una eventuale colangite sclerosante³⁴.

Endoscopia

Questo esame strumentale invasivo svolge diversi ruoli importanti nella diagnosi e nella gestione della Colite ulcerosa in quanto permette di valutare la sede, l'estensione e l'attività della malattia. Il grado di attività infiammatoria può essere classificato tramite il punteggio di Mayo endoscopic score ^{13,35}.

L'esame endoscopico è utile non solo per la diagnosi ma anche per altri scopi come: l'orientamento della terapia, il screening delle complicanze neoplastiche e la valutazione della risposta ai farmaci³⁶.

Imaging

Nella Colite ulcerosa, l'ecografia del colon generalmente non dà risultati significativi, ma viene usato principalmente durante riacutizzazioni dove si riscontra un moderato ispessimento della parete insieme alla sottomucosa, mantenimento della struttura laminare della parete intestinale e una iperperfusion³⁰ all'ecocolordoppler.

L'ecografia intestinale³⁷ è sempre più utilizzata per il follow-up dopo un episodio acuto, poiché il successo del trattamento si riflette nella diminuzione o nella normalizzazione dello spessore della parete entro due settimane³⁸.

RX può essere utilizzato come metodo alternativo non invasivo a valutare l'estensione e la gravità della malattia e a identificare complicazioni come il megacolon tossico e la perforazione intestinale. Inoltre si può utilizzare nel ambito chirurgico , post colectomia per valutare la funzione e l'anatomia del pouch³⁹.

La TC addominale viene spesso eseguita per escludere le complicanze delle IBD, come la perforazione, ascessi , per valutare l'attività e l'estensione della malattia del colon e per diagnosticare le manifestazioni extra intestinali ³⁹.

La risonanza magnetica invece ha le stesse indicazioni della TC , ma offre una sensibilità intrinseca maggiore³⁹.

Score clinici ed endoscopici

Esistono diversi sistemi classificativi clinici ed endoscopici che ci permettono di classificare la gravità e di valutare il più oggettivamente possibile il quadro della malattia. In aggiunta gli score guidano la scelta delle strategie terapeutiche e di follow-up³⁵.

Classificazione di Montreal

In primis c'è la Classificazione di Montreal che classifica la Colite ulcerosa sulla base dell'estensione in: E1, proctite ovvero malattia localizzata al retto, E2 o Colite sinistra con un coinvolgimento fino alla flessura splenica e in E3: pancolite, oltre la flessura splenica⁴⁰.

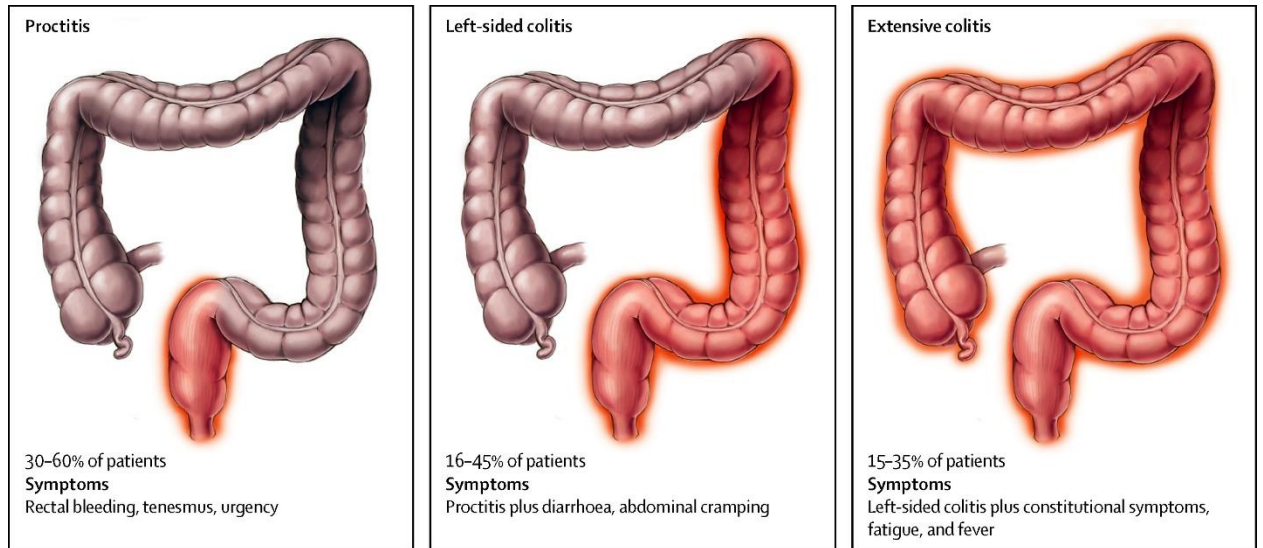


Figura 3. *Classificazione di Montreal* ⁴¹

Partial mayo score (PMS)

Partial mayo score (PMS) prende in considerazione tre componenti non-invasivi come la frequenza di evacuazione, sanguinamento rettale e il giudizio complessivo del medico e si differenzia dal mayo score completo perché viene escluso il punteggio relativo ai rilievi endoscopici⁴².

Questo indice è utile nell'identificare la risposta clinica percepita dai pazienti prima e dopo il trattamento e mantiene una buona correlazione con il mayo score endoscopico⁴³.

Un punteggio da 0-2 indica malattia in fase di remissione, da 3-5 attività lieve, 6-10 moderata, maggiore di 10 indica attività grave.

Tabella II. *Mayo score completo*

<i>Frequenza di evacuazione</i>	▪ Evacuazioni nella norma	0
	▪ 1-2 oltre la norma	1
	▪ 3-4 oltre la norma	2
	▪ ≥ 5 oltre la norma	3

<i>Sanguinamento rettale</i>	▪ Assente	0
	▪ Feci striate di sangue in meno della metà dei casi	1 2
	▪ Sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi	3
	▪ Sanguinamento in assenza di feci	

<i>Valutazione endoscopica</i>	▪ Mucosa normale o esiti di guarigione	0
	▪ Patologia lieve (eritema, riduzione del disegno vascolare, moderata friabilità)	1
	▪ Patologia moderata (eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità, erosioni)	2 3
	▪ Patologia grave (sanguinamento spontaneo, ulcerazioni)	

<i>Giudizio complessivo del medico</i>	▪ Normale	0
	▪ Patologia lieve	1
	▪ Patologia moderata	2
	▪ Patologia grave	3

Endoscopic mayo score

Permette di valutare i segni dell'inflammazione durante l'indagine endoscopica. Lo score va da 0-3 come segue: [0] normale; [1] eritema; pattern vascolare ridotto, lieve friabilità; [2] eritema marcato, pattern vascolare assente, friabilità, erosioni; e [3] ulcerazione, sanguinamento spontaneo³⁵.

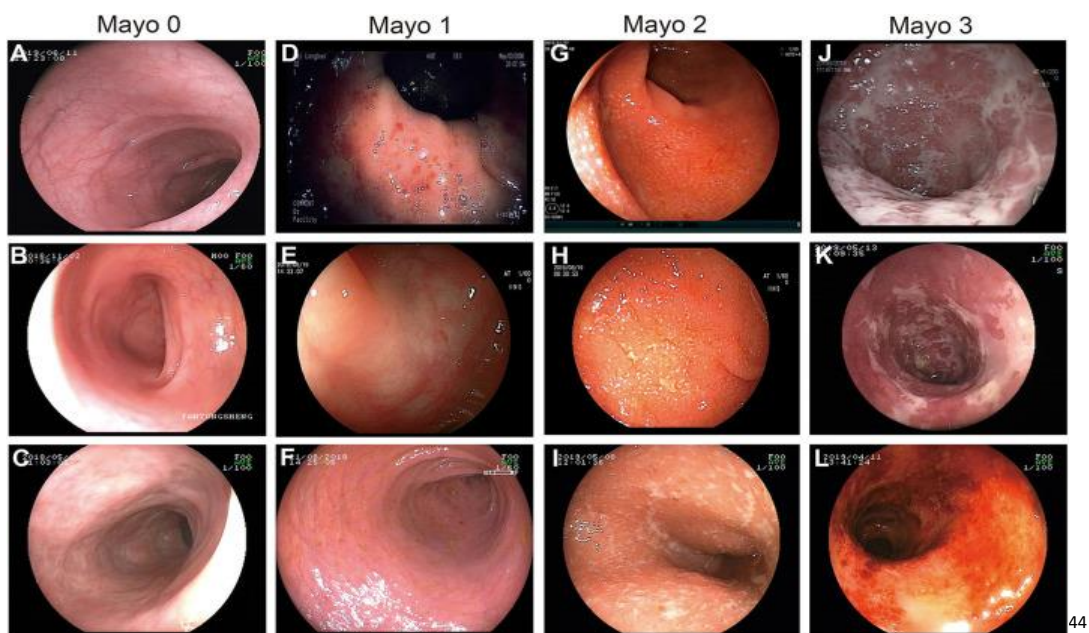


Figura 4. Mayo endoscopic score

Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

Oltre all'Mayo score, un'altra classificazione endoscopica utilizzata frequentemente è l'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).

Entrambi sono utilizzati per valutare la gravità della Colite ulcerosa. Secondo uno studio che ha confrontato l'UCEIS e il Mayo ES in pazienti sottoposti a induzione della remissione, con l'obiettivo di prevedere la prognosi a medio e lungo termine, si è concluso che l'UCEIS riflette accuratamente gli esiti clinici e predice la prognosi a medio e lungo termine dei pazienti con UC sottoposti a terapia di induzione ⁴⁵.

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

Tabella III. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)*

Geboes score (GS)

Per concludere , uno dei Score istologici più usati è il Geboes score (GS) che valuta sette caratteristiche istologiche di riferimento della malattia infiammatoria intestinale: l'architettura delle cripte (GS 0), l'infiltrato infiammatorio cronico della lamina propria (GS 1), gli eosinofili della lamina propria (GS 2A), i neutrofili della lamina propria (GS 2B), i neutrofili intraepiteliali (GS 3), la distruzione delle cripte (GS 4) e la lesione dell'epitelio di superficie (GS 5), ciascuno con i propri livelli di gravità. Ognuno di questi sette sistemi di subscoring è valutato separatamente utilizzando una scala da 0 a 3 (cioè GS 2B.2), tranne che per la lesione dell'epitelio di superficie, che è su una scala da 0 a 4: valori numerici più alti indicano un'inflammazione più grave^{46,47}

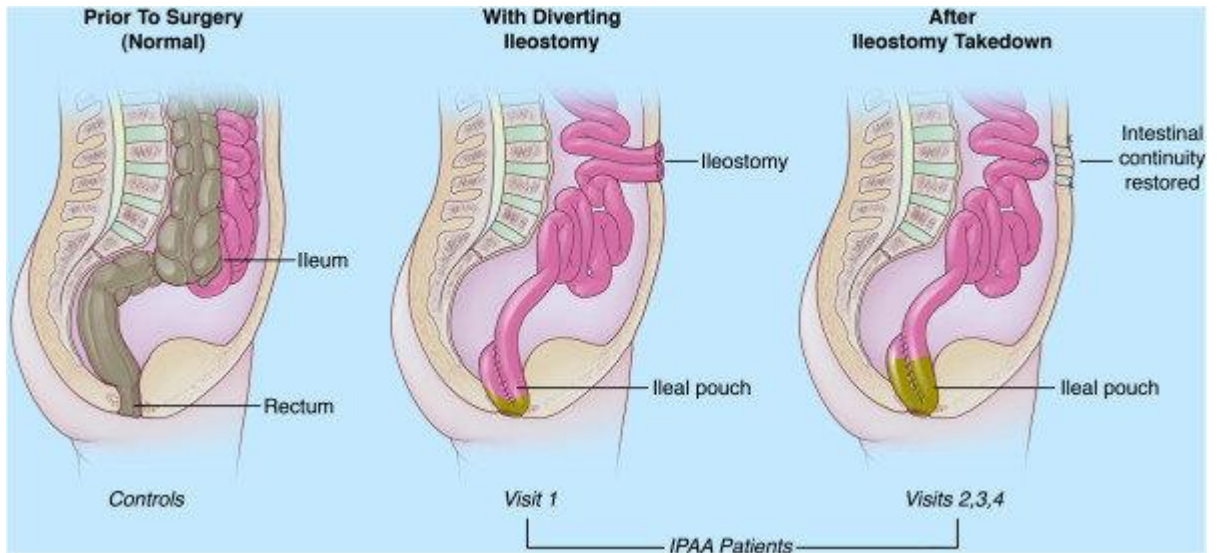
Infine, facendo una valutazione complessiva di tutti i score a disposizione si riesce a valutare la gravita, la prognosi, la scelta della terapia più adatta al paziente, il monitoraggio della progressione e la risposta alla terapia della malattia⁴⁸.

1.2 TERAPIA CHIRURGICA DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA

Solitamente la terapia della Colite ulcerosa è una terapia medica e la maggior parte dei pazienti riesce ad ottenere una remissione di malattia anche per un numero considerevole di anni. Nonostante questo, molteplici studi mostrano che circa 20-30% dei pazienti necessita di un intervento chirurgico a causa delle complicanze¹³.

Gli interventi possono essere effettuati in emergenza, urgenza o elezione in base all'attività, stadio e complicità della malattia, perciò, le varie indicazioni sono: megacolon tossico (emergenza); refrattarietà alla terapia medica (urgenza); insorgenza di displasia ad alto grado o adenocarcinoma del colon-retto⁴⁹.

L'intervento chirurgico standard consiste in proctocolectomia e ileo ano anastomosi con pouch (IPAA) solitamente svolto in due tempi per minimizzare il rischio della sepsi e sanguinamento intraoperatorio nella fase acuta ¹³.



47

Figura 5. Proctocolectomia e ileo ano anastomosi con pouch.

Ovviamente l'intervento presenta a sua volta delle complicanze importanti che si dividono in base al tempo dell'esordio in precoci come: la sepsi, sanguinamento, deiscenza anastomosi e in complicanze tardive come invece è lo sviluppo di un quadro di pouchite acuta o cronica che a sua volta potrebbe complicarsi in una fistola pouch anale o pouch vaginale^{13,50}.

La prevalenza cumulativa della pouchite dopo un anno, cinque anni e dieci anni è rispettivamente del 15,5%, 36% e 45,5%³⁰.

1.3 TERAPIA MEDICA DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA

La mesalazina è il pilastro della farmacoterapia per la Colite ulcerosa rappresentando uno dei farmaci della prima linea nel trattamento. Oltre a questo, la terapia consiste in una serie di farmaci come corticosteroidi, antibiotici e farmaci immunosoppressori³⁰. Negli ultimi dieci anni l'armamentario terapeutico si è ampliato ancora di più con la scoperta dei farmaci biologici⁵¹.

La scelta del trattamento per la Colite ulcerosa è generalmente basata sulla severità ed estensione di malattia oltre che su caratteristiche specifiche del paziente (Figura 6.). In riferimento all'estensione, una malattia solo rettale può non necessitare dello stesso trattamento di una malattia pancolica, così come una malattia con attività lieve necessita di un trattamento meno aggressivo rispetto ad una malattia moderata-severa³⁰.

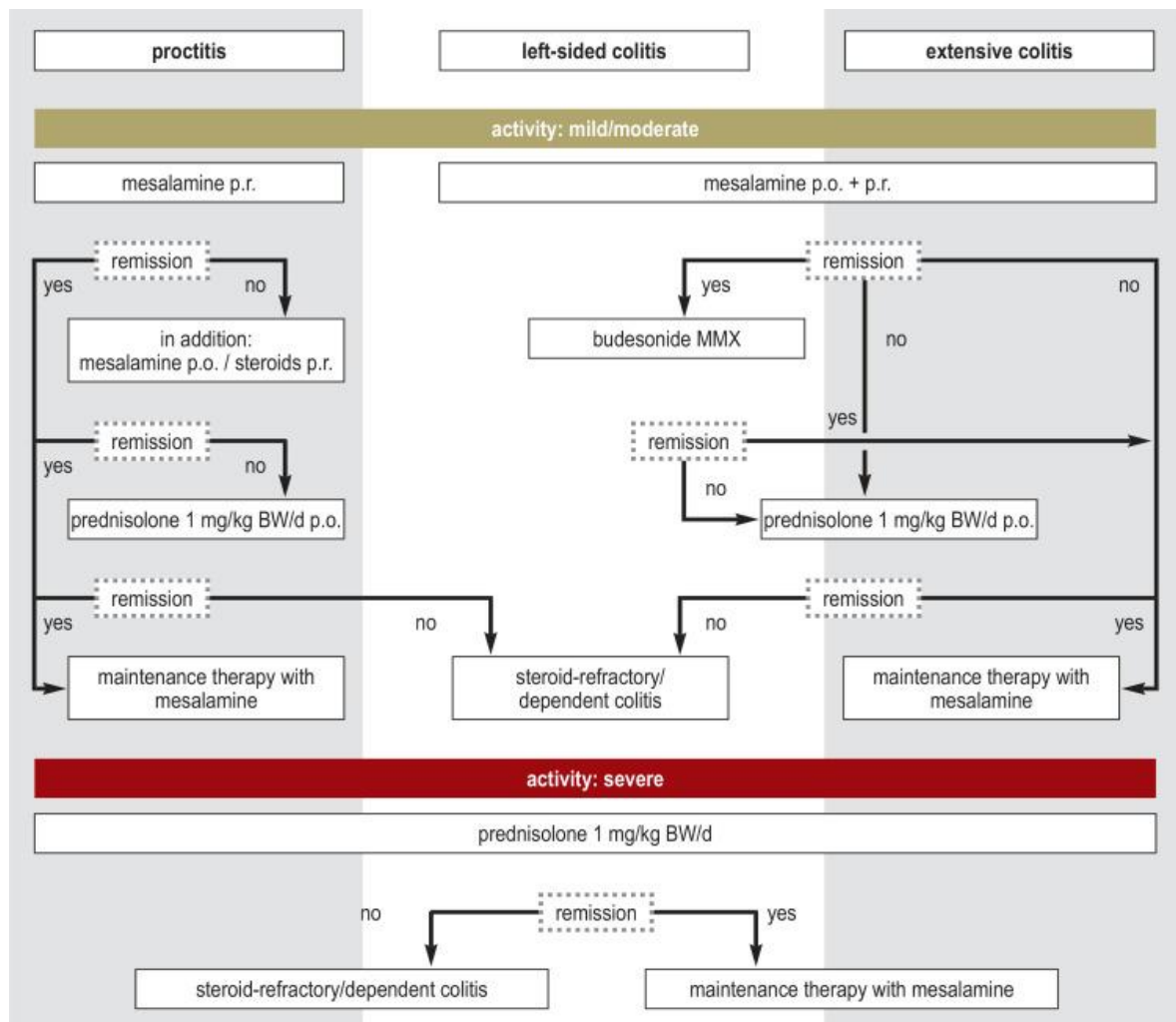


Figura 6. Il trattamento convenzionale della Colite ulcerosa

Gli obiettivi della terapia farmacologica sono l'induzione e mantenimento della remissione clinica ed endoscopica; la guarigione mucosale (mucosal healing), prevenzione delle complicanze e miglioramento della qualità di vita dei pazienti⁵².

Solitamente la strategia terapeutica è quella di procedere a step (l'approccio "step up") come è possibile vedere anche nell'immagine sopra mostrata. Si inizia con gli steroidi e mesalazina nella fase acuta, che possono portare ad un miglioramento clinico ed endoscopico fino alla remissione. Una volta ottenuta quest'ultima il paziente può essere seguito con solo la terapia di mantenimento, ovvero la mesalazina³⁰.

Può essere necessario, ad una seconda riattivazione, aumentare la terapia aggiungendo la terapia immunosoppressiva e, qualora la terapia immunosoppressiva non fosse sufficiente, si arriva ad introdurre la terapia biologica³⁰.

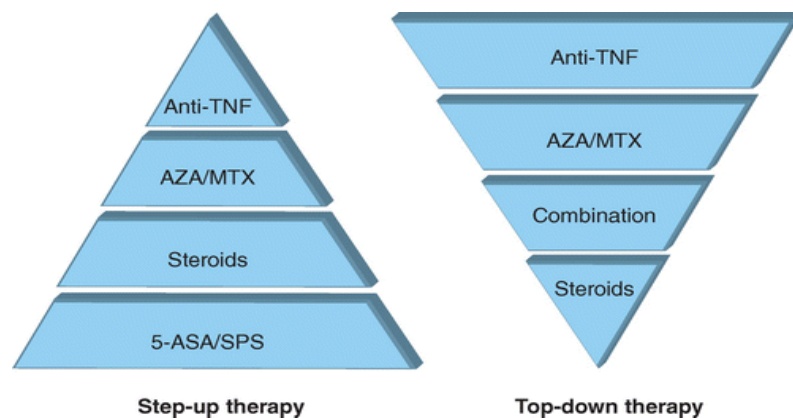


Figura.7 Step-up and top-down therapy

Gli step possono essere invertiti in base a dei campanelli d'allarme. In una malattia con andamento severo si può iniziare fin da subito la terapia biologica secondo l'approccio "top-down", associato o meno ad un immunosoppressore⁵¹.

Aminosalicilati

La mesalazina, nota anche come acido 5-aminosalicilico (5-ASA), è un pilastro della farmacoterapia per la Colite ulcerosa.

Può essere somministrata per via orale o per via rettale sotto forma di supposta, schiuma o clistere³⁰.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, la mesalazina agisce localmente sulla mucosa intestinale riducendo l'infiammazione attraverso una serie di processi

antinfiammatori⁵³.

5-ASA media il suo effetto attraverso il recettore nucleare (PPAR)-gamma altamente espresso dalle cellule epiteliali e macrofagi nel colon. L'attivazione del recettore modula la produzione delle citochine pro-infiammatorie^{53,54}.

Tuttavia, sono stati descritti ulteriori meccanismi d'azione. Questi includono l'inibizione dei mediatori della lipossigenasi e della cicloossigenasi, dell'interleuchina-1, dell'interleuchina-2 e del fattore di necrosi tumorale alfa. La 5-ASA è stata riconosciuta anche come un potente antiossidante e dei radicali liberi⁵⁵.

La mesalazina è l'opzione standard per la terapia di mantenimento allo scopo di sostenere una remissione in Colite ulcerosa non complicata³⁰. Metanalisi di studi randomizzati e controllati hanno dimostrato la sua superiorità rispetto al placebo e agli steroidi rettali nel trattamento della Colite ulcerosa, non solo per indurre la remissione, ma anche come terapia di mantenimento⁵¹. Oltre al suo effetto di mantenimento della remissione, la mesalazina ha anche un effetto preventivo nei confronti del carcinoma⁵¹.

Il trattamento di mantenimento della remissione deve essere continuato per almeno due anni⁵⁵.

Induzione della remissione	Terapia
UC lieve estesa	5-ASA orale +5-ASA rettale
UC lieve distale	5-ASA rettale
Moderata estesa	Alta dose 5-ASA + 5-ASA rettale
Moderata distale	5-ASA rettale + 5-ASA orale o 5-ASA rettale + steroidi rettali
Mantenimento remissione	
I pazienti con malattia distale	5-ASA rettale
Tutti gli altri	5-ASA orale

Tabella IV. Terapia con aminosalicilati

Per il trattamento della proctite, la mesalazina topica è più efficace degli steroidi topici ed è quindi l'agente di scelta. Se la mesalazina da sola non riesce a indurre una remissione della proctite, dovrebbe essere combinata con steroidi somministrati per via topica o sistemica³⁰.

5-ASA Nome generico	Nome commerciale	Sito d'azione
Mesalazina	Pentasa [®]	Duodeno-retto
Mesalazina	Asacol [®]	Ileo terminale, colon
Mesalazina	Mezavant [®]	Ileo terminale, colon
Mesalazina	Salofalk [®]	Ileo medio-distale, colon
Mesalazina	Ipocol [®]	Ileo terminale, colon
Sulfasalazina	Salazopirina [®]	Colon
Balsalazide	Colazal [®]	Colon
Olsalazine	Dipentum [®]	Colon

Tabella V. *Elenco aminosalicilati, nome commerciale, sito d'azione*

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono dei potenti antiinfiammatori che vengono utilizzati come trattamento dei pazienti con colite ulcerosa acuta e grave e nel caso in cui non sia possibile indurre una remissione con la mesalazina^{51,53}.

In considerazione dei loro numerosi effetti avversi, gli steroidi sono somministrati solo a breve termine e non come terapia di mantenimento³⁰.

Oltre ai corticosteroidi sistemici esiste un'altra formulazione ovvero i corticosteroidi a bassa biodisponibilità come budesonide e beclometasone molto utili nel trattamento della Colite ulcerosa e soprattutto se la malattia è limitata al retto o retto-sigma. Questi farmaci hanno il vantaggio di essere minimamente assorbiti a livello sistemico, agendo localmente e diminuendo gli effetti avversi ⁵⁶.

Altro fattore importante da considerare nella terapia con i corticosteroidi è che circa la metà dei pazienti con una storia lunga di malattia caratterizzata da tante riacutizzazioni diventano steroidi dipendenti o steroidi resistenti. Importante inquadrare questi pazienti per un proseguimento efficace della terapia ⁵⁷.

Steroide	Via di somministrazione	Indicazione
Beclometasone	Topica	CU distale lieve-moderata
Beclometasone	Orale	CU lieve - moderata
Budesonide mmx	Orale	CU lieve - moderata
Prednisone	Orale	CU lieve - moderata resistente alla mesalazina
Metilprednisolone	Endovenosa	CU severa
Idrocortisone	Endovenosa	CU severa

Tabella VI. *Elenco corticosteroidi* ⁵⁸

Antibiotici e probiotici

Come spiegato nella parte introduttiva, il microbiota gioca un ruolo considerevole nella patogenesi della malattia, perciò, in merito alla disbiosi si è pensato all'uso degli antibiotici come claritromicina e metronidazolo per restaurare l'equilibrio della flora intestinale e di conseguenza spegnere l'infiammazione^{23,53}.

I dati relativi al trattamento dell'UC con antibiotici sono meno numerosi e consistono in studi con un numero ridotto di pazienti, con una mancanza di studi ben progettati

e controllati con placebo⁵⁹.

Diversi studi dimostrano che per la Colite ulcerosa lieve moderata non c'è differenza significativa tra antibiotici e placebo quando vengono aggiunti alle terapie standard per ottenere la remissione o il miglioramento dei sintomi a breve termine⁶⁰. Tuttavia, gli antibiotici ad ampio spettro potrebbero essere utili nella malattia grave o fulminante e nel trattamento della pouchite⁵⁹.

Bisogna considerare che il trattamento antibiotico può essere associato anche a esiti negativi come gli effetti collaterali della ciprofloxacina (tendinite, rottura dei tendini, fotosensibilità), oppure metronidazolo che causa spesso disturbi gastrointestinali e neuropatia periferica se usato per tempi prolungati⁶¹.

Per quanto riguarda i probiotici, il loro utilizzo nei pazienti con UC sembra essere vantaggiosa. Secondo una metanalisi, i probiotici sono risultati significativamente efficaci, in particolare VSL#3 il quale è un composto di Lactobacillus e prebiotici in grado di controllare l'infiammazione, ridurre l'infezione della mucosa e aumentare il periodo di remissione, riducendo i livelli di TNF α e interferone- γ ⁶².

È stata condotta anche una metanalisi sull'Escherichia coli Nissle 1917 EcN, il quale è risultato equivalente alla mesalazina nel prevenire le ricadute della malattia⁶³.

Una ricaduta della malattia si è verificata nel 36,8% del gruppo EcN e nel 36,1% del gruppo di controllo (mesalazina), con una differenza media dello 0,8%, OR=1,07, con un IC 95% di 0,70-1,64 (p=0,74)⁶³.

Immunosoppressori

Gli immunosoppressori sono lo step successivo nella terapia nelle IBD. Fanno parte di questa famiglia le tiopurine che comprendono l'azatioprina e la 6-mercaptopurina, il methotrexate, la ciclosporina e il tacrolimus⁵³.

L'azatioprina è stato il primo antimetabolita usato. Essendo un profarmaco, viene trasformato in 6-mercaptopurina per esprimere il suo effetto. Viene metabolizzata tramite l'enzima tiopurina metiltransferasi, perciò prima di iniziare la terapia, è

necessario valutare l'attività enzimatica di quest'ultima per determinare il grado di metabolizzazione da parte del paziente⁶⁴.

La dose iniziale abituale è di 2-2,5 mg/kg e va regolata in base alla percentuale di attività enzimatica dello paziente⁵⁷.

Per quanto riguarda l'utilizzo terapeutico, una metanalisi ha rilevato un beneficio nel mantenimento ma non nell'induzione della remissione⁵¹. Ciò può essere dovuto alla sua lenta insorgenza d'azione, che va in genere da 6 a 12 settimane.

La tiopurina viene utilizzata come terapia di mantenimento dopo induzione della remissione attraverso gli steroidi. In aggiunta, possono essere utilizzate nei pazienti con malattia steroide-dipendente da moderata a severa per mantenere la remissione⁴⁵.

Essendo un immunosoppressore ha anche dei possibili effetti collaterali come: pancreatite acuta entro 20 giorni dall'inizio della terapia e depressione midollare per cui è necessario un monitoraggio stretto di amilasi, lipasi e dell'emocromo⁶⁵. Nel lungo termine invece è associato ad un maggior rischio neoplastico, in particolare di melanoma, motivo per cui bisognerebbe fare opportuni controlli dermatologici.

Il methotrexate è un antagonista dell'acido folico. Non ha un grosso effetto sulle malattie infiammatorie croniche e in particolare nella Colite ulcerosa dove gli studi dimostrano che non ci sia una efficacia nell'indurre la remissione nei pazienti con Colite ulcerosa in fase attiva⁶⁶, ma può essere utile se c'è una malattia articolare associata.

La ciclosporina è un inibitore della calcineurina, usata principalmente nella Colite ulcerosa severa dopo una mancata risposta alla terapia convenzionale oppure come ponte di passaggio alla terapia di mantenimento con azatioprina⁶⁷.

Ciclosporina endovena è efficace nel 50-80 % dei pazienti in fase di malattia severa. Inoltre, è fondamentale tener conto dei possibili effetti collaterali come ipertensione, ipomagnesemia, insufficienza renale e infezioni⁶⁷.

Il tacrolimus è un inibitore della calcineurina con caratteristiche simili alla ciclosporina ma con una potenza maggiore a parità di volume. Diversi studi hanno

dimostrato l'efficacia terapeutica di tacrolimus nell'indurre la remissione nella colite ulcerosa steroideo- refrattaria⁶⁸.

La terapia con le tiopurine si raccomanda come terapia di mantenimento dopo che è stato raggiunto la remissione con la ciclosporina o il tacrolimus⁶⁸.

Inoltre, una revisione sistematica ha identificato cinque studi che hanno esaminato l'uso di supposte e clisteri di tacrolimus in pazienti con proctite ulcerosa refrattaria, ottenendo un risultato positivo per l'induzione della remissione nella proctite refrattaria⁶⁹.

Farmaci biologici non anti-TNF

I farmaci biologici in generale stanno diventando sempre più importanti e dominanti nello schema terapeutico delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino¹³.

Si tratta di anticorpi monoclonali che modulano la risposta immunitaria andando a bloccare dei punti diversi della cascata infiammatoria.

Come anticipato precedentemente nelle diverse linee guida, i farmaci biologici si prescrivono generalmente nella forma moderata/severa dopo il fallimento della terapia di prima e seconda linea oppure nel contesto di una malattia severa / fulminante come "rescue therapy". Se la rescue therapy fallisce, il paziente viene sottoposto a colectomia³⁰.

Tra i farmaci più vecchi e meglio studiati fanno parte gli anti-TNF come: Infliximab, Adalimumab e Golimumab per arrivare poi ai più recenti come Vedolizumab (anti-integrina), Ustekinumab (anti- IL12/23) e Tofacitinib⁵³.

Anticorpi anti integrina

Una caratteristica essenziale del processo infiammatorio e della patogenesi delle IBD è il reclutamento dei leucociti e linfociti dalla circolazione sanguigna alla mucosa intestinale⁵². I mediatori pro -infiammatori attivano le cellule endoteliali, che

aumentano l'espressione di molecole di adesione endoteliale tra cui la Selectina-E, addressina MadCam -1 e immunoglobuline (VCAM-1, ICAM-1) che giocano un ruolo importante nel adesione e la transmigrazione cellulare⁵⁷. Essendo questo un punto cruciale del processo infiammatorio sono stati sviluppati diversi classi di farmaci in grado di bloccarlo⁵⁷. Un esempio sono gli anticorpi monoclonali anti-integrinici: Vedolizumab e Natalizumab.

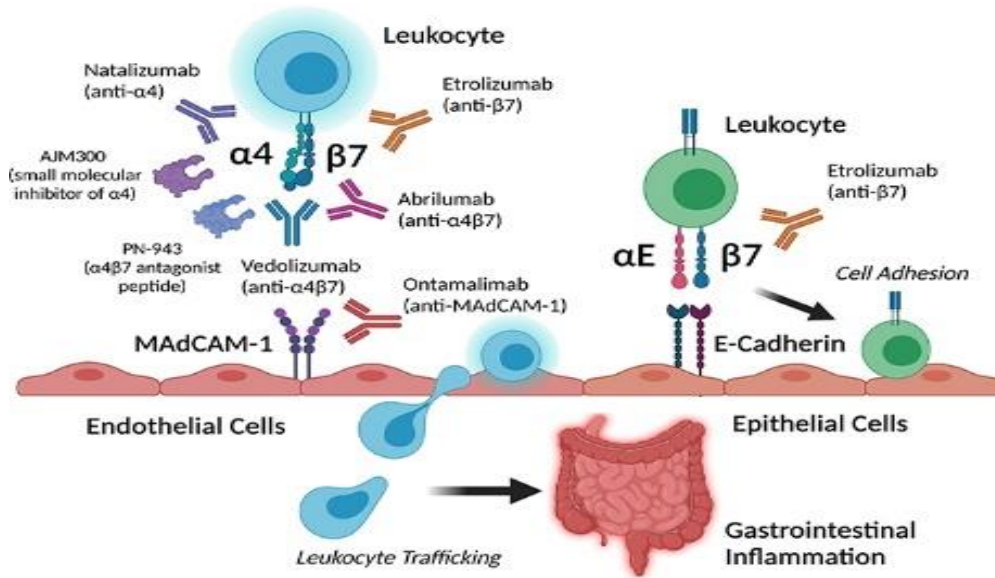


Figura 8. Molecole di adesione endoteliale con i rispettivi farmaci inibitori

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce l'integrina $\alpha4\beta7$ presente sulla superficie dei leucociti, impedendo il loro traffico nel tratto gastrointestinale⁷⁰.

La formulazione per via endovenosa di Vedolizumab può essere utilizzata come prima o seconda linea di trattamento per i pazienti adulti affetti da UC e malattia di Crohn moderata-severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla terapia con gli anti TNF³⁰.

La sicurezza e l'efficacia di Vedolizumab sono consolidate sia per il trattamento di induzione che per quello di mantenimento dell'UC.^{71 72}

Per quanto riguarda il Natalizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato contro la subunità $\alpha4$ dell'integrina, che colpisce efficacemente $\alpha4\beta1$ e $\alpha4\beta7$ ⁷³.

Inizialmente approvato dalla FDA per la sclerosi multipla, il natalizumab si è dimostrato potenzialmente efficace e sicuro anche nella CD da moderata a grave grazie agli studi ENACT-1 ed ENACT-2⁷⁴.

A causa dell'associazione con la leucoencefalopatia multifocale progressiva PML e della disponibilità di agenti alternativi che non sono associati alla PML, è improbabile che il natalizumab venga utilizzato in pazienti che falliscono la terapia medica attualmente disponibile per la malattia di Crohn e la Colite ulcerosa⁷⁴.

L'uso di natalizumab in pazienti selezionati (ad esempio, persone allergiche a diversi biologici) deve essere attentamente considerato rispetto al rischio potenziale di sviluppare la PML^{75,76}.

Anticorpi anti-IL

L'IL-12 e l'IL-23 modulano la funzione dei linfociti, importanti nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino⁷⁷.

L'IL-12 è una citochina prodotta dalle cellule dendritiche e i macrofagi, coinvolta nello sviluppo delle cellule Th1, mentre L'IL-23 è una citochina pro-infiammatoria che provoca la differenziazione e l'attivazione delle cellule Th17. Entrambe le citochine condividono una subunità p40⁷⁷.

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 che blocca la subunità p40 e impedisce l'interazione di queste citochine con il recettore IL-12Rβ1 causando di conseguenza l'abbassamento del sistema immunitario⁷⁸.

Secondo gli studi in letteratura, Ustekinumab è risultato efficace nella risposta clinica e nell'induzione della remissione nei pazienti con malattia di Crohn e Colite ulcerosa moderata-severa in fase attiva, refrattaria agli altri biologici o alla terapia convenzionale^{79,80}.

JAK inibitori

JAK-pathways hanno un ruolo importante nella crescita, emopoiesi, sopravvivenza, migrazione cellulare e nella modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa⁸¹.

Esistono quattro tirosin-chinasi: JAK1, JAK2, JAK3 e la tirosin-chinasi 2 (TYK2), ognuna delle quali è attivata da citochine come le interleuchine e gli interferoni, oltre che da ormoni come la trombopoietina ed eritropoietina⁸¹.

Il legame di una citochina con il suo recettore porta all'attivazione delle JAK associate che fosforilano la parte intracellulare del recettore sui residui di tirosina. Quest'ultimi diventano il sito di legame per le proteine STAT1-7. Le proteine STAT vengono fosforilate a loro volta e dimerizzano, traslocandosi nel nucleo dove influenzano la trascrizione genica, promuovendo la sintesi delle citochine IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 e IL-21 e la sintesi di proteine pro-infiammatorie che sono implicate nell'infiammazione della mucosa⁸¹.

Tofacitinib è il primo inibitore competitivo e reversibile di JAK che inibisce selettivamente JAK1 e JAK 3. Viene assunto per via orale e ha un'emivita breve di tre ore⁸².

Negli studi OCTAVE è stato dimostrato l'efficacia di Tofacitinib nell'induzione della remissione e della guarigione della mucosa in pazienti con UC moderatamente-gravemente attiva⁸³.

Inoltre, la terapia di mantenimento con Tofacitinib alla dose di 5 mg o 10 mg due volte al giorno è stata più efficace del placebo nel mantenere la remissione e la guarigione della mucosa⁸³.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, l'infezione da herpes zoster è stata riportata come la infezione più grave e più comune nei pazienti trattati con Tofacitinib⁸⁴.

1.4 FARMACI BIOLOGICI ANTI TNF

Principi biologici del TNF

TNF o (Tumor Necrosis Factor) è una delle più importanti e potenti citochine pro-infiammatorie.

TNF viene prodotto come polimero di membrana principalmente da macrofagi, neutrofili, adipociti e linfociti⁸⁵.

Una volta tagliato il dominio transmembrana grazie ad un enzima extracellulare, quale TACE (Tumor necrosis factor-Alpha Converting Enzyme, detto anche ADAM17, il TNF diventa solubile e pronta a legare il suo recettore. Esistono due tipi di recettori che possono captare il segnale del TNF: un recettore di tipo 1 e uno di tipo 2⁸⁶.

Il recettore di tipo 1 è implicato nell'apoptosi: quando lega il proprio ligando attiva una segnalazione a valle che porta all'attivazione della caspasi 8, viceversa il recettore di tipo 2 attiva via di segnale pro- infiammatoria e pro-sopravvivenza cellulare. Il legame del TNF con il recettore TNFR2 porta alla trimerizzazione di quest'ultimo e di conseguenza vengono reclutate delle proteine adattatrici con cui interagisce e recluta altre proteine che sono TRADD e RIP⁸⁶. La RIP fosforila I κ B togliendo in questo modo il freno inibitore del fattore Nf- κ B, che una volta liberato va a regolare la trascrizione dei geni importanti per l'infiammazione⁸⁵.

Il TNF aiuta nella produzione delle altre interleuchine come IL-1 e IL-6 che assieme agiscono in sinergia:

- a livello dei leucociti: aumentano la capacità adesiva, l'attività fagocitica e le capacità citotossiche,
- attivano l'endotelio per la produzione di prostaglandine, di NO, di chemochine e molecole di adesione
- a livello dei tessuti mesenchimali stimolano la produzione di metalloproteasi che aiutano nel processo della migrazione dei linfociti e nello stesso tempo causano l'ulcerazione della mucosa⁸⁷.

Nella patogenesi della Colite ulcerosa, in quanto spiegato nella parte introduttiva, il TNF gioca un ruolo cruciale⁸⁵.

Gli studi hanno dimostrato che nonostante ci sia una differenza immunologica tra CD (Th1-response) e UC (Th2-response), entrambe sono caratterizzate da una aumentata concentrazione locale di eicosanoidi, leucotrieni, citochine pro infiammatorie, in particolare TNF α ⁸⁸.

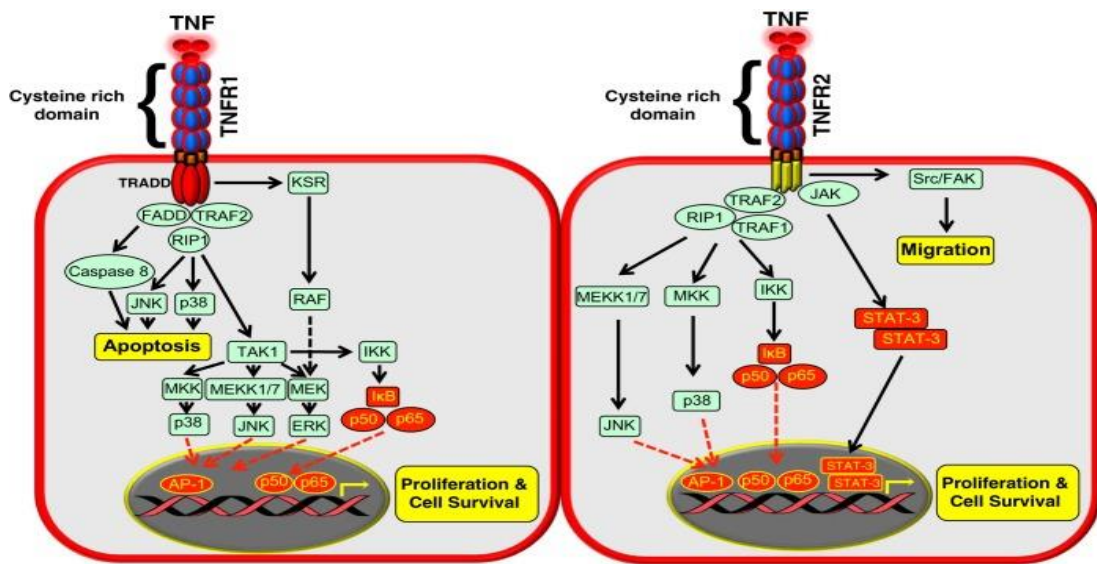


Figura 9. TNF pathway

Oltre all'azione pro-infiammatoria, il TNF promuove l'epithelial healing⁸⁹ e l'omeostasi della mucosa del tratto gastrointestinale e questo è stato dimostrato in tanti esperimenti dove neutralizzando il TNF tramite un anticorpo monoclonale, aumenta la severità della malattia nella fase acuta oppure l'assenza del TNF nei topi knockout per IL-10 aumenta la severità della Colite⁸⁹.

Le caratteristiche degli anticorpi monoclonali

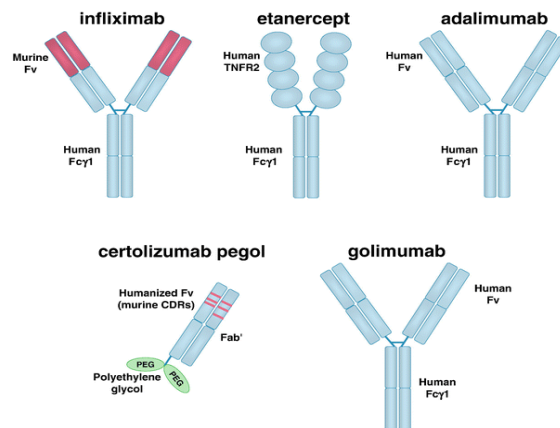
Gli anticorpi più utilizzati ad oggi sono di classe IgG1, dotati di due catene leggere e due catene pesanti. Si compongono da un frammento Fc: che conferisce stabilità alla proteina e lunga durata d'azione e un dominio Fab che è il sito di legame con l'antigene⁹⁰.

Gli anticorpi monoclonali sono prodotti a partire dalla selezione di cellule murine, ma per i diversi limiti presentati, si è cercato di generare a partire dagli anticorpi murini (-Omab), anticorpi dapprima chimerici(-XImab), poi umanizzati (-ZUmab) e infine umani(-Umab) per aumentare l'efficacia del dominio Fc, ridurne al minimo l'immunogenicità e aumentarne in tal modo l'emivita fino ad un mese⁹⁰.

Per quanto riguarda la farmacodinamica, hanno diversi meccanismi d'azione in quanto possono agire come anticorpi neutralizzanti legando il TNF oppure attraverso

la porzione Fc esprimono l'attività farmacologica indiretta, promuovendo l'attivazione di diversi meccanismi efficaci ovvero:

- citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) ;
- fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP) tramite opsonizzazione; tramite porzione Fc inibiscono la secrezione di IL12/23 importante nella patogenesi⁹¹
- citotossicità complemento-dipendente (CDC).



92

Figura 10. Anticorpi monoclonali anti TNF

Nonostante lo stesso principio, l'efficacia terapeutica clinica, biochimica ed endoscopica non è la stessa per tutti gli anticorpi. In particolare, Infliximab, Adalimumab e Golimumab sono potenzialmente in grado di indurre una remissione clinica ed endoscopica nelle IBD, a differenza dell'Etanercept, un recettore (TNF-R2/IgG-Fc) solubile⁹³.

Le attività leganti e neutralizzanti nei confronti di sTNF solubile sono il meccanismo d'azione critico e comune degli agenti anti-TNF- α . D'altra parte, studi recenti hanno dimostrato che questi agenti hanno effetti biologici aggiuntivi contro il TNF transmembrana (tmTNF) e le cellule che esprimono il recettore Fc⁹³.

Inoltre, gli agenti anti-TNF- α presentano caratteristiche distinte in termini di emivita farmacologica, distribuzione e degradazione⁹⁴.

Insieme di questi fattori è alla base nella diversa risposta clinica⁸⁶.

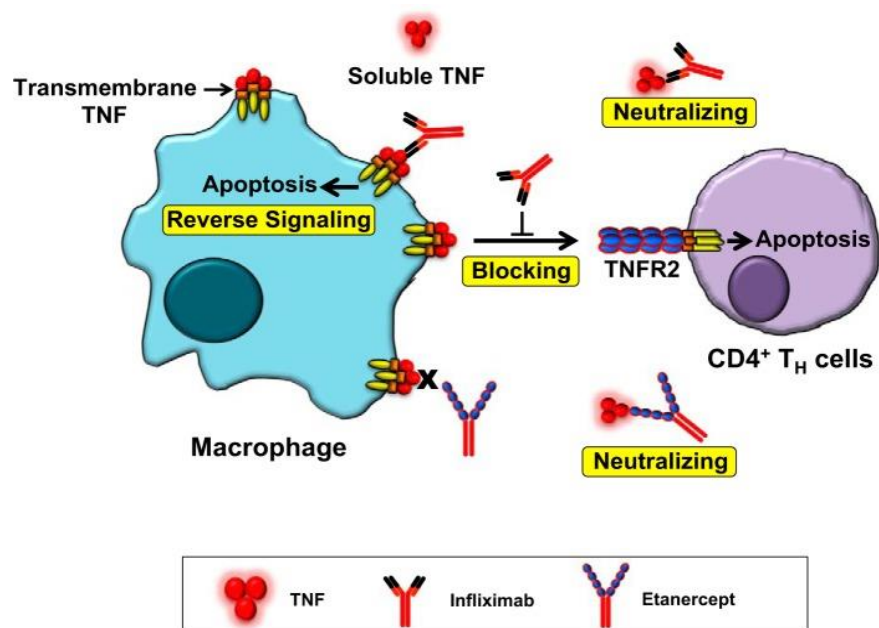


Figura 11. Meccanismo d'azione dei farmaci anti-TNF nelle malattie infiammatorie intestinali

INFLIXIMAB

Infliximab è un anticorpo monoclonale (mAb) chimerico, composto da una regione variabile murina e da una regione costante IgG1 umana, in grado di legare sia la forma solubile che quella transmembrana del TNF con un'affinità maggiore per la prima.

Infliximab induce una potente citotossicità complemento e anticorpo mediata⁸⁶. E' stato il primo anticorpo monoclonale approvato per il trattamento dei pazienti affetti da morbo di Crohn e Colite ulcerosa moderata-severa⁹⁵.

Per quanto riguarda la Colite ulcerosa una metanalisi ha dimostrato che Infliximab riduce il tasso di resezione del colon nei pazienti con UC moderata-severa refrattaria a 3 e 12 mesi e migliora il tasso di remissione clinica a 12 mesi, rispetto ai farmaci tradizionali⁹⁶.

ACT1 e ACT2 sono due studi multicentrici randomizzati in doppio cieco disegnati per valutare l'efficacia del Infliximab nei pazienti con UC moderata – severa⁹⁷. Entrambi gli studi hanno arruolato 364 pazienti dopo il fallimento della terapia convenzionale

e pazienti intolleranti ai corticosteroidi o immunomodulatori (azatioprina o 6-mercaptopurina)⁹⁷.

Essi sono stati randomizzati nel ricevere infusioni di Infliximab da 5 o 10mg/kg a due e a sei settimane dopo la prima infusione e nel ricevere il placebo. Per valutare l'efficacia del farmaco è stato usato il Mayo score con una riduzione del punteggio di almeno 3 punti⁹⁷.

In entrambi gli studi, dopo 8 settimane di terapia, 2/3 dei pazienti in terapia con Infliximab ha avuto una risposta clinica rispetto ad 1/3 dei pazienti placebo⁹⁷. Dopo 30 settimane di terapia circa 50 % dei pazienti ha continuato ad avere una risposta clinica, rispetto ad un terzo dei pz placebo.

Entrambi gli studi hanno dimostrato anche il mucosal healing in 45-56 % dei pazienti rispetto a 18-30% di placebo⁹⁷.

ACT 1 e 2 hanno dimostrato l'efficacia del Infliximab nel trattamento dei pazienti con Colite ulcerosa moderata-severa sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione per almeno un anno⁹⁷.

Un altro studio ha dimostrato l'efficacia dell'Infliximab anche nella proctite refrattaria⁹⁸. Secondo questo studio 9/13 pazienti hanno avuto una risposta completa, 2/3 risposta parziale e 2/3 non risposta primaria⁹⁸.

ADALIMUMAB

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 con proprietà simili ad Infliximab. Viene somministrato per via sottocutanea⁹³.

Adalimumab è risultato sicuro ed efficace per l'induzione della remissione clinica in pazienti con Colite ulcerosa moderata-severa attiva, che non hanno potuto essere trattati con corticosteroidi e/o immunosoppressori⁹⁹.

Una metanalisi di confronto indiretto tra Infliximab e Adalimumab suggerisce che sia Infliximab che Adalimumab sono superiori al placebo nel trattamento della Colite ulcerosa moderata-severa. Infliximab è statisticamente più efficace di Adalimumab

nell'indurre la remissione e nella guarigione della mucosa a 8 settimane¹⁰⁰.

Infliximab e Adalimumab sono comparabili in termini di efficacia a 52 settimane di trattamento di mantenimento¹⁰⁰.

GOLIMUMAB

Golimumab è un anticorpo anti-TNF completamente umano somministrato per via sottocutanea ed è approvato anche per il trattamento dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica¹⁰¹.

Lo studio PURSUIT-SC (Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment-Subcutaneous) è uno studio in doppio cieco che ha valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia di induzione con Golimumab somministrato per via SC su 1064 pazienti con UC di grado moderata-severa¹⁰². L'end point primario della fase 3 era la risposta clinica alla sesta settimana mentre gli end point secondari comprendevano la remissione clinica alla settima settimana, la guarigione della mucosa e la variazione del punteggio dell'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)¹⁰².

A seconda dei risultati nella fase 3, i tassi di risposta clinica alla settima settimana sono stati del 51,0% e del 54,9% tra i pazienti a cui sono stati somministrati rispettivamente 200 mg/100 mg e 400 mg/200 mg di Golimumab, rispetto al 30,3% di quelli a cui è stato somministrato il placebo (entrambi, $P \leq .0001$). I tassi di remissione clinica e di guarigione della mucosa e le variazioni medie dei punteggi IBDQ sono stati significativamente maggiori in entrambi i gruppi di Golimumab rispetto al gruppo placebo ($P \leq .0014$, tutti i confronti)¹⁰².

Viceversa, l'efficacia dell'induzione con Golimumab in dose singola per via endovenosa è stata inferiore a quella prevista e a quella osservata nello studio di induzione con SC¹⁰³.

CETROLIZUMAB PEGOL

Certolizumab pegol è un frammento Fab umanizzato pegilato di un anticorpo anti-TNF- α privo della porzione Fc che porta ad una mancata attivazione del

complemento, della citotossicità cellulare anticorpo-dipendente o apoptosi¹⁰⁴.

Dall'altro lato, la peghilazione offre un'emivita aumentata e una immunogenicità ridotta¹⁰⁵.

L'efficacia del Certolizumab pegol nel mantenimento della remissione dei pazienti con Colite ulcerosa moderata-severa è supportata dalla risposta nel 46,2% e dalla remissione endoscopica nel 30,8% dei pazienti a 1 anno¹⁰⁶.

Il CZP è risultato efficace e sicuro anche per i pazienti con precedente esposizione al TNFi. Sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati e controllati con placebo¹⁰⁶.

Farmacocinetica degli anti-TNF

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è un regolatore chiave dei processi infiammatori in diverse malattie infiammatorie immunomediate come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, la psoriasi e l'artrite psoriasica¹⁰⁷.

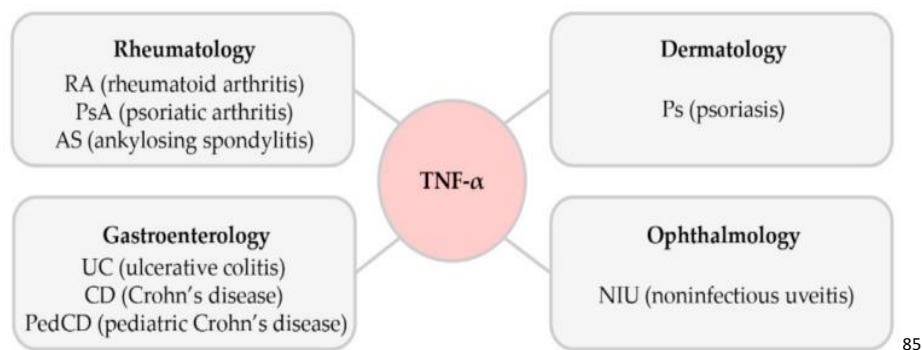


Figura 12. TNF alfa e le malattie infiammatorie immunomediate

Avendo questi farmaci un ampio uso nella pratica clinica e delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche cliniche distinte, bisogna fare attenzione nella selezione del farmaco più adatto per il trattamento clinico¹⁰⁸.

Somministrazione e assorbimento:

Gli anticorpi monoclonali devono essere somministrati per via parenterale, poiché

sono molecole proteiche di grandi dimensioni con scarsa permeabilità di membrana e soggette a distruzione lungo il tratto gastrointestinale se somministrate per OS ⁹².

Infliximab viene somministrato endovena in ospedale o centri infusionali (DH) mentre ADA, GOL, CTZ vengono somministrati per via sottocutanea.

La scelta della via di somministrazione è critica per la velocità del processo di assorbimento e per la biodisponibilità del farmaco. Infatti la via endovenosa nel caso del Infliximab permette di somministrare ampi volumi di farmaco con una distribuzione centrale veloce e con una biodisponibilità quasi al 100 % , raggiungendo il picco della concentrazione massima subito dopo l'infusione¹⁰⁸ .

Viceversa la somministrazione sottocutanea è caratterizzata da un assorbimento più lento principalmente tramite il drenaggio linfatico soggetto da una certa variabilità inter- individuale che determina a sua volta una biodisponibilità più bassa e variabile tra i pazienti¹⁰⁸.

Tutto questo si può osservare nella scheda tecnica di Adalimumab dove una dose di 40 mg raggiunge il picco di concentrazione massima a 5 giorni dopo la somministrazione con una biodisponibilità in media di circa 64 % ¹⁰⁹.

Inoltre, la presenza delle cellule dendritiche nel sottocute rende questa via più ostile e soggetta ad una risposta immunogenica maggiore rispetto a quella endovenosa¹¹⁰.

Distribuzione

Per distribuzione si intende il passaggio e la fuoriuscita degli anticorpi monoclonali dal torrente ematico verso i tessuti¹¹¹. La convezione sembra essere il primo meccanismo responsabile insieme alla diffusione e l'endocitosi recettore mediata. Tramite quest'ultima l'anticorpo lega il recettore FcγR espresso da diverse cellule, in particolare quelle endoteliali dove viene internalizzato per poi essere rilasciato a livello tissutale oppure nel torrente ematico (ridistribuzione)¹⁰⁸. La ridistribuzione è un fenomeno importante in quanto aumenta l'emivita degli anticorpi.¹⁰⁸

Metabolismo ed eliminazione

Il catabolismo degli anticorpi monoclonali avviene principalmente attraverso il sistema reticoloendoteliale che internalizza e degrada gli anticorpi. Questo sistema è soggetto ad una certa variabilità individuale a causa di polimorfismi del recettore FcγR¹⁰⁸.

Inoltre, immunogenicità sembra influenzare l'eliminazione del farmaco in quanto la formazione di immunocomplessi farmaco-anticorpo aumenta la degradazione intracellulare e di conseguenza la clearance.

Uno studio su Infliximab ha dimostrato una clearance aumentata di circa 2.7 volte nei pazienti con anticorpi antifarmaco positivi¹¹². In aggiunta, una terapia combinata con Infliximab e azatioprina rispetto alla monoterapia con Infliximab ha mostrato un aumento della concentrazione del farmaco nella terapia combinata¹¹³.

Inoltre, in pazienti con malattia severa, avviene un'ulteriore perdita degli anticorpi, elettroliti, nutrienti e proteine a causa della perdita della barriera intestinale aumentando di conseguenza la clearance dei farmaci con un ritrovamento nei feci¹⁰⁸.

TNF Inibitori	Emivita	Tempo a concentrazione massima	Via di somministrazione e frequenza
Infliximab	7-12 giorni	-	EV ogni 4-8 settimane
Adalimumab	2 settimane	131 ore	SC 2 volte a settimana
Golimumab	14 giorni	2-6 giorni	SC
Cetrolizumab	14 giorni	54-171 ore	SC
pegol Etanercept	3-5 giorni	35-103 ore	SC, 1-2 settimane

Tabella VII. *Farmacocinetica degli anti TNF*

Una delle principali differenze nella loro farmacocinetica riguarda le emivite: Etanercept ha l'emivita più breve di 3-5,5 giorni, mentre tutti gli altri hanno un'emivita circa 2 settimane. Questa differenza è correlata alla frequenza di somministrazione¹¹⁴.

Tutti questi farmaci vengono somministrati per via sottocutanea, tranne Infliximab, che viene somministrato per via endovenosa¹¹⁴.

Finestra terapeutica

La finestra terapeutica è l'intervallo di sicurezza tra la concentrazione minima in grado di dare la risposta terapeutica e la concentrazione minima in grado di dare degli effetti tossici. Questo è un concetto importantissimo da tenere presente in quanto concentrazioni sieriche di anti-TNF non ottimali sono associate a una minore efficacia mentre concentrazioni sovra terapeutiche sono associati alla comparsa di possibili effetti collaterali¹⁰⁸.

In una analisi post-hoc dello studio registrativo di Infliximab è stato osservato che la relazione concentrazione - effetto ha raggiunto il plateau dimostrando che l'aumento della concentrazione del farmaco non corrisponde ad un aumento della risposta clinica o della guarigione mucosale¹¹⁵.

Detto ciò, il limite superiore della finestra di concentrazione terapeutica, in questo caso dovrebbe rappresentare l'efficacia massima del farmaco piuttosto che della tossicità¹⁰⁸.

Risposta clinica degli anticorpi monoclonali

Nonostante la grande affinità degli anti-TNF per il loro bersaglio e la loro dimostrata efficacia nel trattamento delle patologie immunomediate, esiste una quota di circa 10-30% dei pazienti che non risponde già dall'inizio della terapia oppure perdono la risposta clinica nell'arco di un anno dall'inizio della terapia¹⁰⁸.

Primary non-response (PNR)

Per primary non-response si intende una mancata risposta clinica a 8-12 settimane dopo l'inizio della terapia. Questo fenomeno si verifica principalmente nei pazienti con una malattia TNF non guidata. Tuttavia, anche la predisposizione genetica o un effetto immunogenico precoce sono fattori che potrebbero avere un ruolo nella mancata risposta primaria¹⁰⁸.

Inoltre, alla base ci può essere una variabilità individuale sull'assorbimento, distribuzione ed eliminazione del farmaco oppure una bassa dose di farmaco in confronto alla gravità di malattia.

Secondo una metanalisi i pazienti PNR sono più predisposti a non rispondere neanche ad un biologico di seconda linea a differenza dei pazienti SNR¹¹⁶.

Secondary non response

Secondary loss of response si intende la perdita della risposta clinica al farmaco dopo un iniziale beneficio. Nella pratica clinica si distingue per un aumento della sintomatologia o un aumento degli indici infiammatori come PCR / VES e calprotectina fecale¹⁰⁸.

Una delle cause sembra esserci la formazione degli anticorpi anti anti-TNF (ADA) che neutralizzano il farmaco e aumentano la clearance¹⁰⁸. Un'altra ipotesi da confermare è che nel tempo viene sviluppata una risposta infiammatoria alternativa al TNF (IL-17, IL-23 o INF-alfa) rendendo la malattia TNF-indipendente¹¹⁷.

Effetti avversi

Gli anti-TNF sono generalmente ben tollerati e solo il 10 % dei pazienti in terapia presenta degli eventi avversi. Tra le forme più lievi sono il mal di testa, sinusite, nausea, dolore addominale, eritema mentre le forme più gravi comprendono infezioni, tumori maligni, malattie demielinizzanti, anemia aplastica, insufficienza cardiaca congestizia e induzione di condizioni autoimmuni¹⁰¹.

Le infezioni sono l'evento avverso più temibile e preoccupante in questi pazienti e possono essere di diversi tipi: batteriche, fungoidi, virali o atipiche.

L'immunosoppressione in corso di una infezione potrebbe risultare fatale, soprattutto nei pazienti in doppia terapia, ad esempio, con anti-TNF e methotrexate¹⁰¹.

Un altro punto in cui bisogna rivolgere particolare attenzione sono le infezioni latenti come Tuberculosis, Epatite B e C, Herpes, HPV dove una riattivazione comporterebbe gravi danni al paziente.

Per evitare eventi del genere, il paziente viene sottoposto ad uno screening prima dell'inizio della terapia. Nel caso di positività allo screening infettivo, il paziente può iniziare la terapia con il biologico una volta risolta l'infezione¹⁰¹.

Se il paziente risulta positivo durante la terapia con anti-TNF, essa deve essere sospesa fino alla risoluzione del problema per poi essere ripresa dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio.¹¹⁸

Neoplasie: L'abbassamento dei meccanismi di difesa a causa della terapia con gli anti-TNF porta ad un aumentato rischio di malignità, soprattutto per i linfomi non-Hodgkin e tumori cutanei non melanocitari in particolare carcinoma squamocellulare¹⁰¹.

Detto ciò, è necessario fare un'attenta valutazione nei pazienti con una pregressa neoplasia oppure in pazienti con un aumentato rischio di malignità.

Effetti avversi cutanei: La manifestazione più comune è l'eritema nel sito della somministrazione ma ci possono essere anche altre come: eczema, orticaria, cellulite (infezione batterica), herpes zoster, eritema lupus-like, psoriasi di nuova insorgenza, eritema multiforme, linfoma cutaneo a cellule T¹⁰¹.

Le reazioni infusionali, di solito, la presentazione clinica è lieve e durano in genere 3-5 giorni e successivamente scompaiono. Sono classificate come acute o ritardate ed entrambe possono avere manifestazioni cutanee¹¹⁹.

Le reazioni acute sono correlate all'infusione e si verificano durante o entro 1 ora dall'inizio della terapia. Queste reazioni compaiono nel 10-40% dei pazienti trattati

con IFX e comprendono orticaria, rash eritematoso, febbre, broncospasmo, edema laringofaringeo, dispnea e ipotensione¹²⁰.

Le linee guida raccomandano la premedicazione con antistaminici e acetaminofene per ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni acute all'infusione.

Le reazioni ritardate all'infusione sono reazioni simili alla malattia da siero che si verificano da 1 a 14 giorni dopo l'infusione in circa 2 % dei pazienti. In genere si manifestano con mialgie, artralgie, cefalea, febbre, edema facciale, rash e affaticamento.¹¹⁹

Effetto paradossale:

Tra gli effetti collaterali di questi agenti vi sono i cosiddetti effetti paradossali che rappresentano la nuova insorgenza o l'esacerbazione di una condizione (sintomo/malattia), solitamente migliorata con i bloccanti del TNF. Questi effetti paradossali sono principalmente reazioni cutanee psoriasiformi, uveiti e malattie granulomatose (come la sarcoidosi e la malattia di Crohn)¹²¹.

Il meccanismo causale di insorgenza è ancora oggetto di dibattito, ma potrebbe implicare uno sbilanciamento di citochine verso interferoni, chemochine e probabilmente IL-17. I sintomi si risolvono, nella maggior parte dei casi, con la sospensione dell'agente anti-TNF o talvolta al passaggio a un altro bloccante del TNF; ma in alcuni casi si tratta di un effetto di classe.¹²¹

Oltre agli eventi sopramenzionati ce ne sono altri eventi rari come Lupus eritematoso farmaco indotto (meno del 1 %), oppure patologie neurologiche demielinizzanti come sclerosi multipla, Guillain-Barre, encefalite o mieliti¹²².

Monitoraggio terapia

Therapeutic drug monitoring (TDM) è un'analisi effettuata mediante ELISA standard test ed è uno strumento utile per l'ottimizzazione della terapia biologica. Prevede la misurazione delle concentrazioni sieriche del farmaco e degli anticorpi antifarmaco (ADA)¹⁰⁸.

Una concentrazione ottimale del farmaco correla con degli esiti terapeutici favorevoli a differenza di concentrazioni sub terapeutiche e presenza di immunogenicità.

Uno studio multicentrico prospettico osservazionale del Regno Unito, PANTS, che ha arruolato 1.610 pazienti con CD trattati con Infliximab o Adalimumab, ha dimostrato che il fallimento del trattamento è comune ed è predetto da basse concentrazioni di farmaco, mediate in parte dall'immunogenicità¹²³.

Maser *et al.* hanno studiato la relazione tra le concentrazioni di Infliximab e l'esito clinico in una coorte di pazienti con CD trattati con Infliximab. Il tasso di remissione clinica era significativamente più alto nei pazienti con concentrazioni di farmaco rilevabili rispetto a quelli con concentrazioni non rilevabili (82% vs. 6%)¹²⁴.

In aggiunta, gli autori hanno riscontrato che le concentrazioni sieriche dell'Infliximab rilevabili erano associate a un tasso più elevato di miglioramento endoscopico (88% vs. 33%). Questa associazione è stata osservata anche nell'UC (69% vs. 15%)¹¹⁵.

Lo studio Vermeire *et al.* su 174 pazienti affetti di Crohn ha riscontrato che le concentrazioni sieriche di Infliximab alla quarta settimana dopo la prima infusione sono predittive della formazione di anticorpi contro Infliximab¹⁰⁸.

Una concentrazione sierica di Infliximab <2,5mg/ml aveva un valore predittivo positivo dell'86% per rilevare gli anticorpi antifarmaco con una concentrazione >8mg/ml nel corso del trattamento¹⁰⁸.

Pertanto, è stato proposto che concentrazioni di Infliximab misurate all'inizio del trattamento potrebbero essere un buon parametro prognostico per lo sviluppo di immunogenicità.

Inoltre, una recente analisi post hoc dello studio ACCENT I ha dimostrato che una concentrazione di Infliximab 3,5 mg/ml alla quattordicesima settimana dopo l'induzione è un marker predittivo di risposta sostenuta¹²⁵.

Per quanto riguarda gli anticorpi antifarmaco, il loro sviluppo durante la terapia è correlato alla comparsa di eventi avversi e ad una perdita di risposta clinica¹⁰⁸.

Per IFX, è stato fatto uno studio sui pazienti con malattia di Crohn dove è stato osservato che una concentrazione >8mg/ml di anticorpi antifarmaco corrispondeva

ad una risposta meno duratura del farmaco e ad un rischio 2.4 volte maggiore per reazioni infusionali rispetto ai pazienti con una concentrazione minore di 8mg/ml di anticorpi¹⁰⁸.

Inoltre, in una recente metanalisi (Nanda) si stima un rischio di 3.2 volte superiore di perdita della risposta clinica ad IFX in pazienti che presentano gli anticorpi antifarmaco rispetto ai pazienti senza anticorpi¹²⁶.

2. SCOPO DELLO STUDIO

La proctite ulcerosa viene trattata preferibilmente attraverso la terapia topica vista la sua localizzazione oppure tramite una combinazione di terapia orale e topica.

Per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici nel trattamento della proctite ulcerosa non ci sono dati a sufficienza in letteratura, anche perché per tradizione questi pazienti vengono esclusi dagli studi randomizzati controllati registrativi sui nuovi farmaci, vista la parziale risposta alle terapie farmacologiche avanzate riportata in letteratura.

Fatte queste premesse, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biotecnologici in pazienti con diagnosi di proctite ulcerosa nell'indurre e mantenere la remissione clinica, biumorale ed endoscopica.

Il primary outcome combinato è stato quello di valutare la risposta clinica e biumorale a distanza di 3 e 12 mesi dalla prima somministrazione del farmaco biotecnologico e la risposta endoscopica a 12 mesi.

Il secondary outcome è stato quello di valutare la comparsa di eventi avversi nei primi 12 mesi di terapia con biotecnologico.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

In questo studio osservazionale retrospettivo sono stati arruolati pazienti consecutivi con diagnosi confermata di proctite ulcerosa in cura presso gli ambulatori dell'UOC di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, ed inclusi nel registro padovano delle malattie immunomediate gastroenterologiche (autorizzato dal Comitato Etico dell'azienda Ospedale Università di Padova).

I criteri d'inclusione dei pazienti nello studio sono stati:

- Diagnosi endoscopica e istologica di proctite ulcerosa, con estensione massima di malattia non oltre i 15 cm dalla rima anale;
- Età \geq 18 anni;
- Pazienti in terapia con farmaci biologici

I criteri di esclusione sono stati:

- Pazienti con diagnosi di Colite ulcerosa sinistra e pancolite;
- Pazienti precedentemente sottoposti ad interventi chirurgici maggiori addominali;
- Pazienti con precedenti estese resezioni intestinali e/o stomie;
- Pazienti con diagnosi di malattia di Crohn, secondo le linee Guida ECCO;
- Rifiuto del consenso informato.

3.2 Database e valutazione

I dati dei pazienti selezionati sono stati raccolti ed organizzati all'interno di un database diviso in tre sezioni.

Nella prima sezione sono state inserite tutte le caratteristiche demografiche, le caratteristiche della malattia e l'anamnesi farmacologica remota di ciascun paziente, quali:

- Età alla diagnosi
- Età alla valutazione di inclusione
- Genere
- Tipo di patologia ed estensione secondo Montreal
- L'anno di diagnosi
- Somministrazione di corticosteroidi (CCS) all'esordio
- Terapie biologiche precedenti ed eventuali eventi avversi
- Primary non response o secondary non response alle terapie farmacologiche pregresse.

Nella seconda sezione sono stati raccolti le caratteristiche all'inizio dello studio:

- BMI
- Fumo
- Terapia con mesalazina orale e topica e il suo dosaggio
- Terapia corticosteroidea topica
- Terapia corticosteroidea sistemica
- Terapia con immunosoppressori
- Terapia biologica in atto
- Manifestazioni extra-intestinali concomitanti
- Precedenti interventi chirurgici correlati alla patologia;

Nella terza sezione sono stati raccolti i dati correlati alla terapia biologica in atto, le caratteristiche all'inizio della terapia, a tre mesi e ad un anno dalla prima infusione:

- Data inizio farmaco biologico in corso
- Parametri clinici (PMS partial mayo score) ed endoscopici (Mayo endoscopic score)
- Parametri biochimici (proteina C reattiva, PCR; calprotectina fecale);
- Valutazione della remissione clinica, biochimica ed endoscopica
- La comparsa di effetti avversi;

- Primary non response e secondary non response alle terapie farmacologiche in atto.

Per avere un quadro standardizzato è stata fatta la valutazione clinica, bioumorale ed endoscopica del paziente tramite l'utilizzo degli scores validati in letteratura medica per la diagnosi e la cura dei pazienti affetti da Colite ulcerosa: Partial Mayo Score (PMS), PCR, Calprotectina fecale e Mayo endoscopic score.

Come punto di partenza è stata considerata l'ultima visita prima dell'inizio del farmaco biologico in atto.

Lo score PMS è stato considerato indicativo di malattia attiva se maggiore di 1, la PCR è stata considerata anormale se maggior uguale a 0,5 mg/dL e la calprotectina fecale quando superiore a 250 mg/kg. Lo score endoscopico è stato considerato indicativo di malattia inattiva (remissione) se uguale a 0, di malattia lieve se uguale a 1 e di malattia moderata/grave per valori maggiori uguale a 2.

A tre mesi, dopo l'induzione del farmaco biologico, sono stati raccolti i valori di PMS, PCR e calprotectina fecale.

Ad un anno dall'inizio, oltre ai dati clinici e bioumorali, è stata fatta un'ulteriore valutazione del mayo endoscopic score se disponibile.

Le ultime due sottosezioni hanno permesso di mettere in evidenza un'eventuale remissione clinica, biochimica o endoscopica dei pazienti dopo un anno di terapia. Eventuali eventi avversi sono stati segnalati per la valutazione della sicurezza dei farmaci.

3.3 Outcomes

Gli outcome valutati sono stati i seguenti:

Clinical remission: si intende il passaggio del PMS da un valore >1 a un valore ≤ 1

Clinical response: si intende il passaggio di PMS da un qualsiasi valore ad uno minore diversamente da 1 e 0

Biochemical remission: si intende la negativizzazione dei valori della PCR (<0.5mg/dl) e calprotectina fecale (<250 mg/kg)

Biochemical response: sta per una riduzione significativa dei valori della PCR e calprotectina senza negativizzarsi.

Endoscopic remission: è il passaggio da mayo score 3-1 a 0

Endoscopic response: si intende per il passaggio della mayo score da un qualsiasi valore ad uno minore diversamente da 0.

3.4 Analisi statistica dei dati

Le analisi statistiche sono state effettuate attraverso il software IBM SPSS versione 26.0 e i test utilizzati per l'analisi dei dati sono stati: Chi quadro, Mc Nemar, Wilcoxon, Shapiro-Wilk.

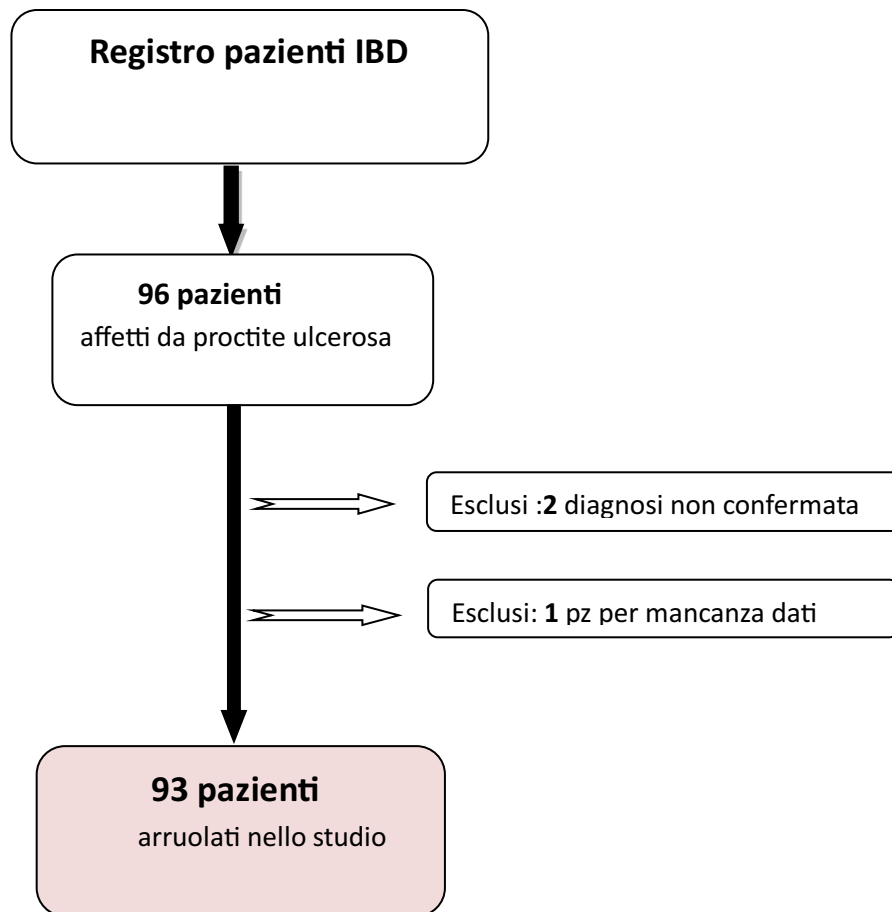
Le variabili continue sono state espresse come medie con deviazioni standard (SD) o mediane con range interquartile (IQR), mentre quelle categoriche come frequenze con percentuali.

Il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per verificare la normalità della distribuzione e il test di Levene per l'omogeneità della varianza.

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

4. RISULTATI

Su 93 pazienti affetti di proctite ulcerosa, 19 pazienti erano in terapia con farmaci biologici.



Flow Chart dello studio

4.1 Caratteristiche della popolazione di base

I pazienti con proctite ulcerosa arruolati sono stati 93 di cui 41,9% maschi, con un'età media di 50 ± 16 anni. Al momento della diagnosi, l'età mediana era di 36 anni. Il BMI medio della popolazione presa in considerazione era normopeso con un valore medio di BMI pari a 23,5.

Le caratteristiche della popolazione presa in esame sono riportate nella **tabella** sotto.

Per quanto riguarda la storia farmacologica, l'81,7 % dei pazienti non era stato esposto a farmaci biologici anti-TNF, controllando la malattia con la terapia tradizionale, principalmente con la mesalazina orale alla dose mediana di 2400 mg/die.

Una parte considerevole dei pazienti (34,4%) era stata invece trattata con corticosteroidi a bassa biodisponibilità (beclometasone dipropionato o budesonide MMX), mentre i pazienti trattati con i corticosteroidi sistemici sono stati il 20,7% della popolazione di studio.

In totale i pazienti trattati prima dell'arruolamento con farmaci biologici erano 30 (32,2%), di questi il 13,9% con farmaci biologici diversi dalla classe degli anti-TNF (Ustekinumab, Vedolizumab, Tofacitinib) e il 18,3% anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Golimumab).

Solo il 4,3% dei pazienti inclusi nello studio ha presentato manifestazioni extra intestinali.

Caratteristiche

N pazienti arruolati	93
Età (media)	50
Età alla diagnosi (mediana, DS)	36 (27-48,5)
Sesso maschile, n (%)	39 (41,9%)
BMI (media)	23,5
Manifestazioni extra-intestinali n (%)	4 (4,3%)
Fumo n (%)	
Totale pazienti	25 (100%)
Fumo attivo	4 (16%)
Ex fumatore	7 (28%)
Mai fumato	14 (56%)
Terapie precedenti, n (%)	

Steroidi (CCS)	19 (20,7%)
Corticosteroidi a bassa biodisponibilità	32 (34,4%)
Terapia con anti TNF	17 (18,3%)
Terapia con immunosoppressori (AZA)	10 (10,7%)
Terapia con Vedolizumab	8 (8,6%)
Terapia con Ustekinumab	2 (2,2%)
Terapia con Tofacitinib	3 (3,2%)
Terapia convenzionale in atto n (%)	
Mesalazina OS	82 (90,1%)
Dose mesalazina OS (mediana,IQR)	2400
Mesalazina topica	28 (30,8%)
Steroidi topici	6 (6,6%)
Terapie biotecnologiche in atto, n (%)	
Terapia con Infliximab	7 (7,5%)
Terapia con Adalimumab	3 (3,2%)
Terapia con Golimumab	0 (0%)
Terapia con Vedolizumab	6 (6,4%)
Terapia con Ustekinumab	2 (2,1%)
Terapia con Tofacitinib	1 (1%)

Tabella VIII. *Caratteristiche della popolazione di base*

4.2 Caratteristiche della popolazione in terapia con farmaco biologico

I pazienti con proctite ulcerosa arruolati, in terapia con farmaco biologico, sono stati 19 di cui 47,4% maschi, con un'età mediana alla diagnosi di 28 anni ed un'età mediana alla visita di arruolamento di 48 ± 17 anni. Le caratteristiche della popolazione presa in esame sono riportate nella tabella successiva.

Relativamente alla storia farmacologica, la terapia con i corticosteroidi sistemici è stata assunta da 14/19 pazienti ovvero il 73,3 %, mentre la terapia immunosoppressiva è stata assunta dal 47,3% dei pazienti.

La terapia biotecnologica è stata prescritta nell'89,5% dei casi, con almeno un farmaco anti-TNF mentre nel 68,4% dei casi con farmaci biotecnologici diversi dalla classe degli anti-TNF (Ustekinumab, Vedolizumab, Tofacitinib).

Per quanto riguarda le terapie alla diagnosi, il 26,3 % dei pazienti è stato trattato con corticosteroidi sistemici al momento della diagnosi e il 63,2 % è stato trattato con corticosteroidi a bassa biodisponibilità.

Attualmente, la maggior parte dei pazienti è in terapia con Infliximab (36,2%) e Vedolizumab (31,5%), mentre la restante parte è in terapia con Adalimumab, Ustekinumab e Tofacitinib con una percentuale di 15,7 %, 10,5 % e 5,2 % rispettivamente.

Oltre alla terapia biotecnologica, il 78,9 % dei pazienti continua la terapia orale con la mesalazina (dose mediana di 2400mg) e una minima parte dei pazienti è in terapia con la mesalazina topica e/o corticosteroidi topici.

Solo il 10,5% dei pazienti presenta manifestazioni extra-intestinali.

Caratteristiche

N pazienti arruolati	19
Età (media)	48
Età alla diagnosi (mediana,DS)	28 (23-41)
Sesso maschile, n (%)	9 (47,4%)
BMI (media)	24,1
Manifestazioni extra-intestinali n (%)	2 (10,5%)
Terapie precedenti, n (%)	
Steroidi (CCS)	14 (73,3%)
Corticosteroidi a bassa biodisponibilità	12 (63,2%)
Terapia con anti TNF	17 (89,5%)
Terapia con immunosoppressori (AZA)	9 (47,3%)
Terapia con Vedolizumab	8 (42,1%)
Terapia con Ustekinumab	2 (10,5%)

Terapia con Tofacitinib	3 (15,8%)
Terapia convenzionale in atto n (%)	
Mesalazina OS	15 (78,9%)
Dose mesalazina OS (mediana,IQR)	2400 (1200;2400)
Mesalazina topica	1 (5,3%)
Steroidi topici	1 (5,3%)
Terapie biotecnologiche in atto, n (%)	
Terapia con Infliximab	7 (36,2%)
Terapia con Adalimumab	3 (15,7%)
Terapia con Golimumab	0 (0%)
Terapia con Vedolizumab	6 (31,5%)
Terapia con Ustekinumab	2 (10,5%)
Terapia con Tofacitinib	1 (5,2%)

Tabella IX. *Caratteristiche della popolazione in terapia con biotecnologico*

4.3 Gruppo in terapia convenzionale vs gruppo in terapia biotecnologica

Confrontando le due popolazioni, pazienti in terapia convenzionale verso quelli in terapia biotecnologica, le caratteristiche cliniche e demografiche sono risultate simili, invece per quanto riguarda la storia farmacologica sono emerse differenze significative tra i due gruppi.

Il gruppo dei pazienti in terapia biotecnologica ha necessitato alla diagnosi la somministrazione di corticosteroidi ($p=0,001$), per poi passare ad immunosoppressori e di altri farmaci biologici (anti TNF, Vedolizumab, Ustekinumab e Tofacitinib), suggerendo che la necessità di terapia steroidea all'esordio di malattia rappresenta un fattore prognostico di escalation della terapia farmacologica per il controllo dell'infiammazione. Considerando la terapia convenzionale in atto, l'unica

differenza tra i due gruppi è stata la somministrazione di mesalazina topica maggiormente rappresentata nel gruppo dei pazienti senza biologico (p=0,007).

Per quanto riguarda le manifestazioni extra-intestinali non sono emerse differenze significative tra i due gruppi.

	Pazienti in Terapia convenzionale	Pazienti in Terapia biotecnologica	p value
Caratteristiche			
N pazienti arruolati	74	19	
Età (media, SD)	50 (16)	48 (17)	0,729
Età alla diagnosi (mediana, IQR)	36 (28-49)	28 (23-41)	0,728
CCS alla diagnosi	2 (2,7%)	5 (26,3%)	0,001
Sesso maschile, n (%)	30 (40,5%)	12 (92,3%)	0,591
BMI (media)	23,1	24,1	0,478
Manifestazioni extra-intestinali n (%)	2(2,7%)	2 (10,5%)	0,656
Terapie precedenti, n (%)			
Steroidi	6 (8,1%)	14 (69,2%)	0,000
Corticosteroidi a bassa biodisponibilità	19 (25,6%)	12 (63,2%)	0,027
Terapia con anti TNF	0 (0%)	17 (89,5%)	0,000
Terapia con Immunosoppressori (AZA)	1 (1,3%)	9 (47,3%)	0,000
Terapia con Vedolizumab	0 (0%)	8 (42,1%)	0,000
Terapia con Ustekinumab	0 (0%)	2 (10,5%)	0,005
Terapia con Tofacitinib	0 (0%)	3 (15,8%)	0,001
Terapia convenzionale in atto, n (%)			

Mesalazina OS	67(90,5%)	15 (78,9%)	0,067
Dose mesalazina OS (Mediana, IQR)	2400 (1200;2400)	2400 (1200;2400)	0,492
Mesalazina topica	27(36,4%)	1 (5,3%)	0,007
Steroidi topici	5(6,7%)	1 (5,3%)	0,793
Terapie biotecnologiche in atto, n (%)			
Terapia con Infliximab		7(36,2%)	
Terapia con Adalimumab		3(15,7%)	
Terapia con Golimumab		0 (0%)	
Terapia con Vedolizumab		6 (31,5%)	
Terapia con Ustekinumab		2 (10,5%)	
Terapia con Tofacitinib		1 (5,2%)	

Tabella X. *Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con proctite che hanno assunto terapia convenzionale verso coloro che hanno assunto terapia biotecnologica*

4.4 Gruppo biotecnologici anti TNF vs gruppo biotecnologici diversi dagli anti TNF

Confrontando i due gruppi, le caratteristiche demografiche sono risultate simili.

Per quanto riguarda la storia farmacologica non sono emerse differenze significative tra i due gruppi, tranne che per la terapia pregressa con Vedolizumab ($p=0,003$) maggiormente somministrata nel gruppo dei pazienti in terapia con biologici diversi dagli anti TNF. Inoltre, di quest'ultimi 7/9 (77,7%) sono stati precedentemente trattati con farmaci anti TNF.

Per quanto riguarda le manifestazioni extra-intestinali e la terapia convenzionale in atto, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi.

Caratteristiche	Gruppo anti TNF	Gruppo biotecnologici diversi dagli anti TNF	p
N pazienti arruolati	10	9	
Età (media,SD)	48 (16)	48 (19)	
CCS alla diagnosi	4 (40%)	1 (11,1%)	
Sesso maschile, n (%)	4(40%)	5 (55,5%)	0,498
BMI (media)	23,5	24,7	
Manifestazioni extra-intestinali n (%)	2 (20%)	0(0%)	0,156
Terapie precedenti, n (%)			
Steroidi	6 (60%)	7 (77,7%)	0,599
Corticosteroidi a bassa biodisponibilità	5 (50%)	7	0,356
Terapia con anti TNF	10 (100%)	7 (77,7%)	0,115
Terapia con immunosoppressori (AZA)	2 (20%)	4 (44,4%)	0,440
Terapia con Vedolizumab	1 (10%)	7 (77,7%)	0,003
Terapia con Ustekinumab	0 (0%)	2 (22%)	0,115
Terapia con Tofacitinib	0(0%)	3 (33%)	0,047
Terapia convenzionale in atto, n (%)			
Mesalazina OS	8 (80%)	7 (77,7%)	0,906
Dose mesalazina OS (mediana,IQR)	2400 (1200;2400)	2400 (1200;2400)	0,968
Mesalazina topica	1 (10%)	0 (0%)	0,330
Steroidi topici	1 (10%)	0 (0%)	0,330
Terapie biotecnologiche in atto, n (%)			

Terapia con Infliximab	7 (70%)	-
Terapia con Adalimumab	3 (30%)	-
Terapia con Golimumab	-	-
Terapia con Vedolizumab	-	6 (66,3%)
Terapia con Ustekinumab	-	2 (22,2%)
Terapia con Tofacitinib	-	1 (11,1%)

Tabella XI. *Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con proctite che hanno assunto anti TNF vs altri farmaci biotecnologici*

4.5 Efficacia della terapia biotecnologica

4.5.1 Efficacia clinica

Il gruppo dei pazienti in trattamento con terapia biotecnologica è stato sottoposto alla valutazione clinica (PMS) prima dell'inizio della terapia, a tre mesi e ad un anno dopo la terapia.

Prima della terapia, 4/19 pazienti (21%) erano in remissione clinica con un valore di PMS <2 e la terapia farmacologica con farmaci biotecnologici è stata presa in considerazione per attività endoscopica di malattia in 3 casi e manifestazioni extra-intestinali reumatologiche in 1 caso. Dopo l'induzione del farmaco, a tre mesi di distanza il numero dei pazienti in remissione è salito a 16/18 (89%).

Dopo 12 mesi, la remissione clinica era mantenuta da 12/16 dei pazienti (75%).

Secondo le analisi, i pazienti in remissione clinica sono aumentati in maniera statisticamente significativa rispetto al momento di introduzione della terapia biotecnologica (p=0,008).

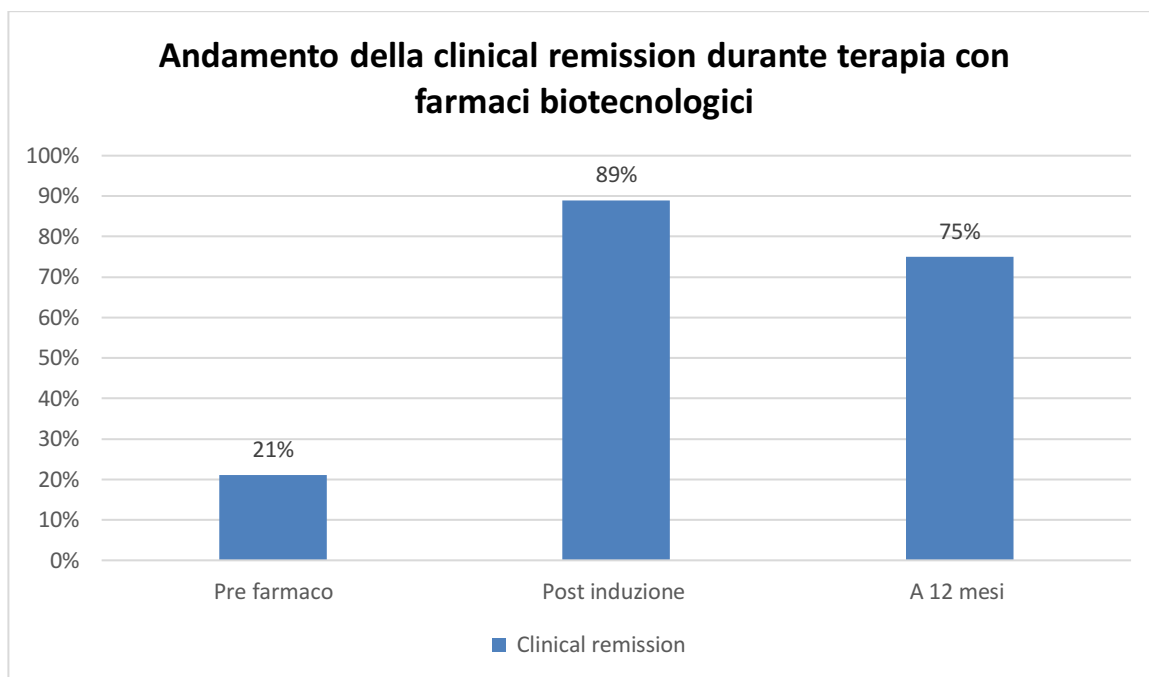


Figura 13. Tasso di remissione clinica durante la terapia biotecnologica

Quanto alle diverse terapie utilizzate, 10/19 (53%) sono stati trattati con farmaci anti TNF ottenendo un tasso di remissione clinica dopo l'induzione dell'80% (8/10). A 12 mesi di terapia in remissione clinica erano 6/9 (67%).

Dall'altro lato, per quanto riguarda il gruppo dei pazienti in terapia con altri farmaci biologici quali VDZ, UST, TOFA, dopo l'induzione 8/8 (100%) e a 12 mesi 6/7 (85,7%) dei pazienti presentavano una remissione clinica.

Confrontando i due gruppi, non sono emerse differenze statisticamente significative nella remissione clinica ai tre tempi, ovvero prima di iniziare la terapia, dopo l'induzione e dopo 12 mesi di introduzione della stessa ($p= 0,213$; $p=0,180$; $p=0,383$).

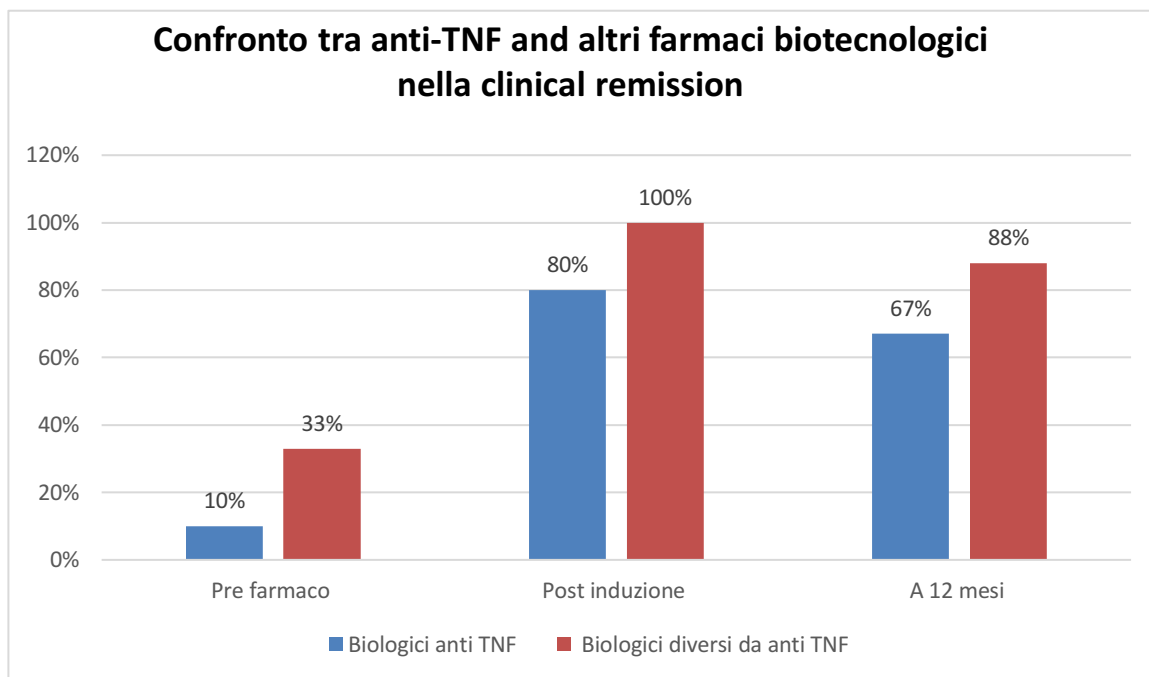


Figura 14. Tasso di remissione clinica tra i due gruppi in terapia biotecnologica

4.5.2 Efficacia biochimica

PROTEINA C REATTIVA (PCR)

Il gruppo dei pazienti in trattamento con terapia biotecnologica è stato sottoposto alla valutazione biochimica della PCR prima dell'inizio della terapia, a tre mesi e ad un anno dopo la terapia.

Prima della terapia, sono stati valutati 17/19 dei pazienti di cui 12/17 (70,5%) erano in remissione biochimica con un valore di PCR <0.5. A tre mesi di distanza, sono risultati in remissione biochimica 14/16 (87,5%) dei pazienti, mentre a 12 mesi di terapia, la remissione era mantenuta da 15/15 (100%) dei pazienti.

Secondo le analisi dei dati, non è stata raggiunta una remissione biochimica statisticamente significativa ($p=0,248$) basandosi sui valori della PCR dopo un anno di terapia.

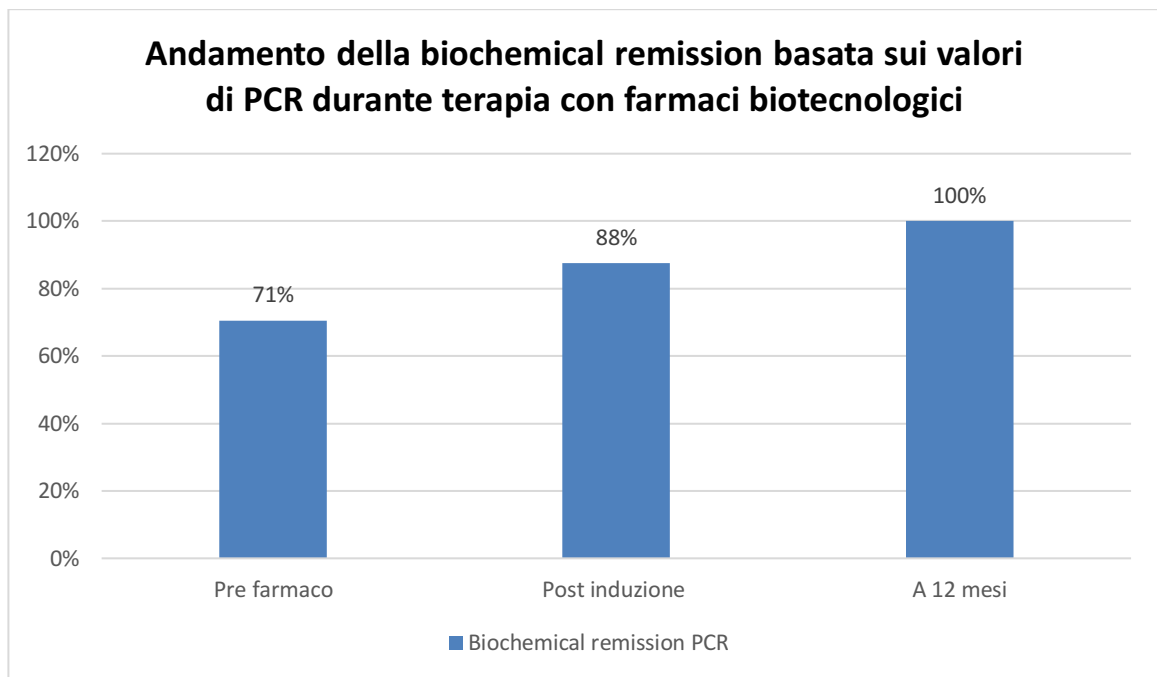


Figura 15. Tasso di remissione biochimica (PCR)

I valori di PCR prima e dopo la terapia farmacologica hanno mostrato un trend verso la riduzione tuttavia tale modifica non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0,144$).

Considerando le diverse terapie utilizzate, dai pazienti in terapia con farmaci anti TNF, l'86% (6/7) dei pazienti ha ottenuto la remissione biochimica post induzione. A 12 mesi, 8/8 (100%) dei pazienti erano in remissione biochimica.

Viceversa, nel gruppo dei pazienti in terapia con biologici diversi dagli anti TNF, dopo l'induzione 6/7 (86%) dei pazienti erano in remissione, mentre a 12 mesi hanno mantenuto la remissione 6/6 (100%) dei pazienti.

Confrontando i due gruppi, non sono emerse differenze statisticamente significative nella remissione biochimica ai tre tempi, ovvero prima di iniziare la terapia, dopo l'induzione e dopo 12 mesi di introduzione della stessa ($p= 0,312$; $p=0,849$; $p=0,188$).

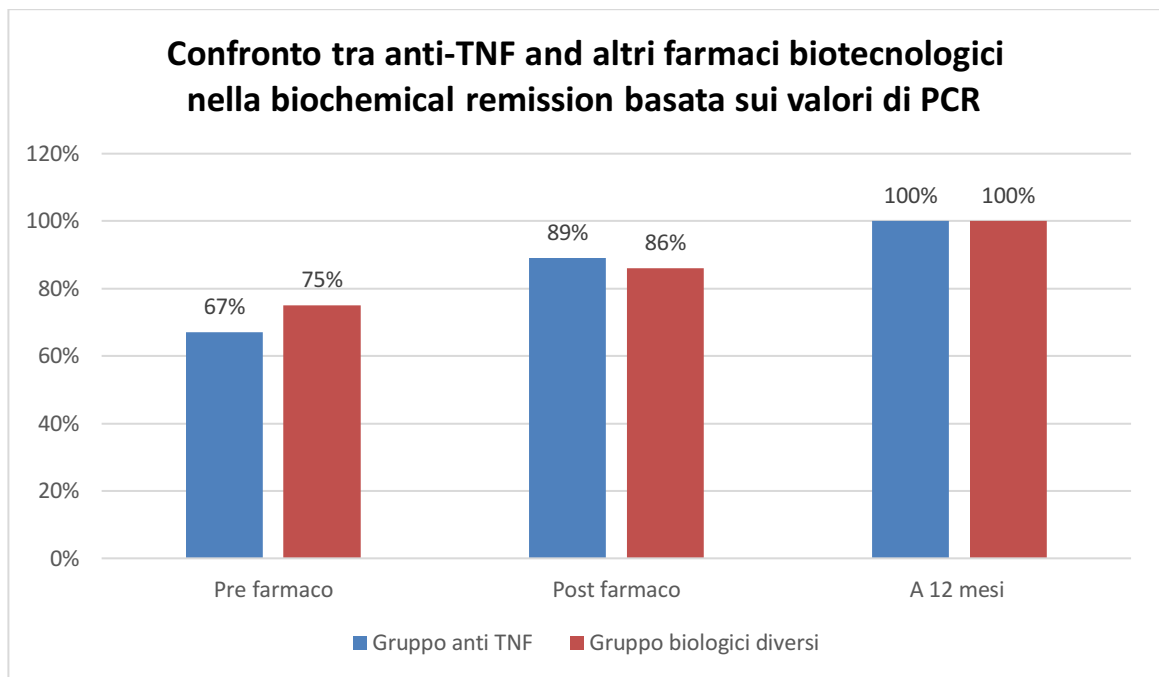


Figura 17. Tasso di remissione biochimica (PCR) tra i due gruppi in terapia biotecnologica

CALPROTECTINA FECALE

Per valutare l'efficacia biochimica dei farmaci biologici è stato misurato il valore della calprotectina fecale ugualmente a quanto fatto per la PCR.

Prima della terapia erano in remissione 6/17 (35%) dei pazienti. Post induzione il numero è salito a 13/18 (72%), mentre a 12 mesi erano in remissione biochimica 11/15 (73%) dei pazienti.

Secondo le analisi dei dati, non è stata raggiunta una remissione biochimica statisticamente significativa ($p=0,182$), basandosi sui valori della calprotectina fecale dopo 12 mesi di terapia biologica.

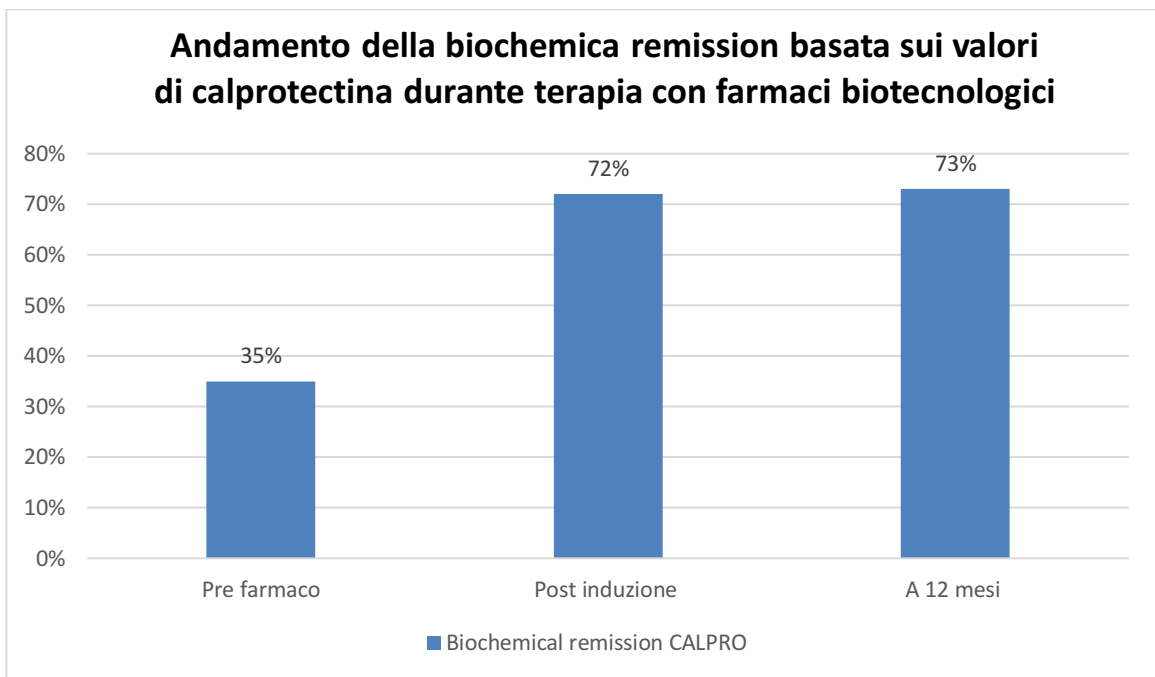


Figura 18. Tasso di remissione biochimica (*Calprotectina fecale*)

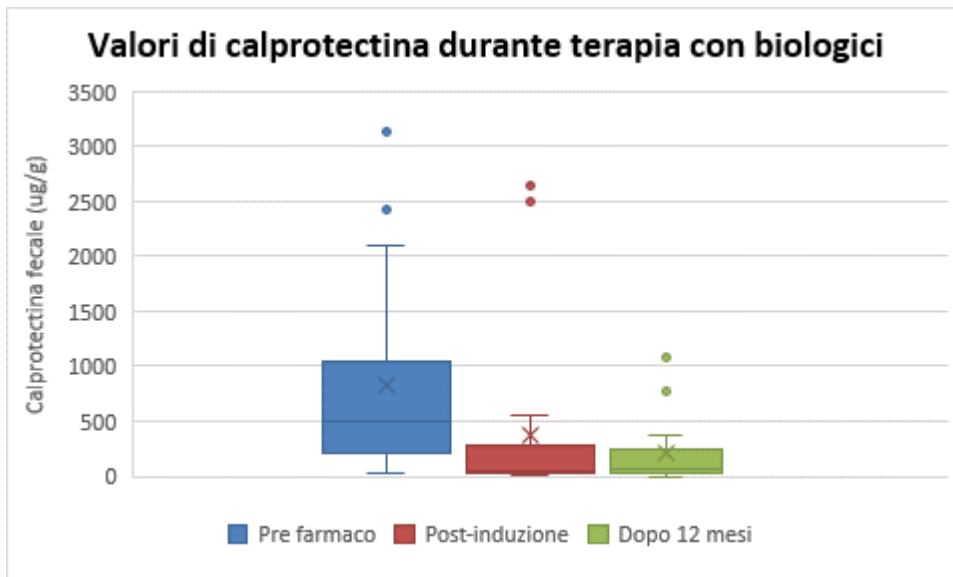


Figura 19. Tasso di remissione biochimica (*Calprotectina fecale*)

I valori di calprotectina si sono ridotti in maniera statisticamente significativa durante lo studio: la media all'inizio della terapia con farmaci biotecnologici passando da una media di 820 a una di 211 ($p=0,013$).

Nel gruppo dei pazienti in terapia con farmaci biotecnologici anti TNF, hanno ottenuto la remissione biochimica 6/10 (60%) dei pazienti post induzione, mentre a 12 mesi 6/9 (66%) dei pazienti. Nell'altro gruppo, post induzione 7/8 (87,5%) e a 12 mesi 5/6 (83%) presentavano una remissione biochimica.

Confrontando i due gruppi, non sono emerse differenze statisticamente significative nella remissione biochimica ai tre tempi, ovvero prima di iniziare la terapia, dopo l'induzione e dopo 12 mesi di introduzione della stessa (p= 0,312; p=0,849; p=0,475).

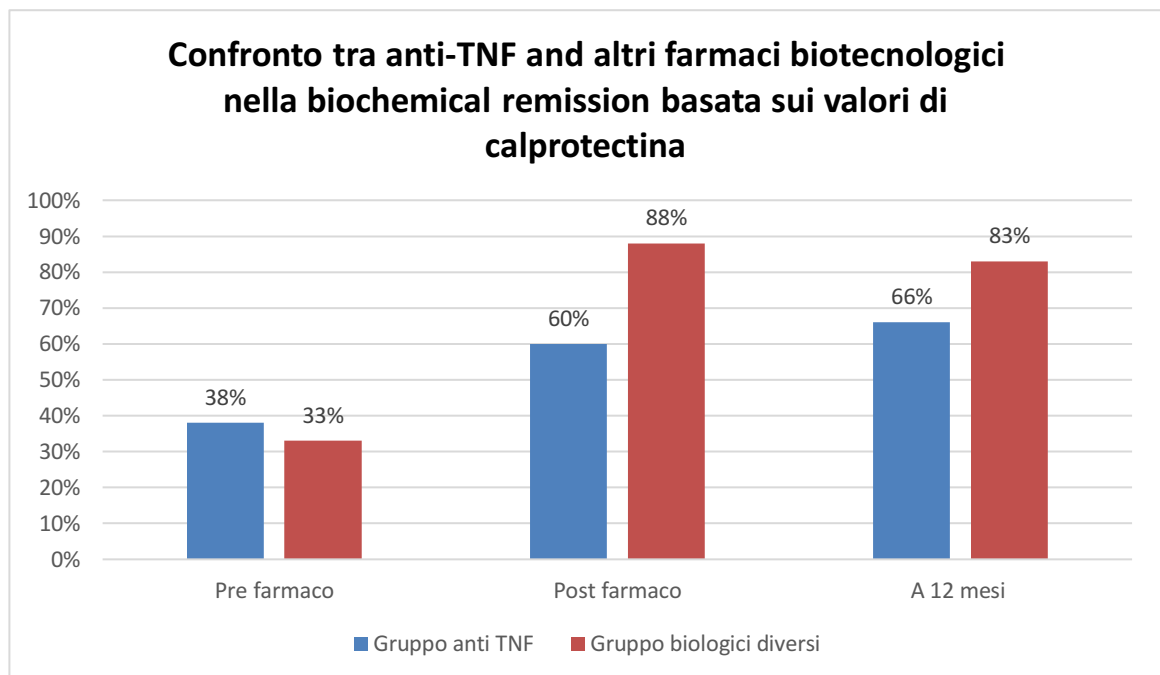


Figura 21. Tasso di remissione biochimica (Calprotectina) tra i due gruppi in terapia biotecnologica

4.5.3 Efficacia endoscopica

I pazienti in terapia biotecnologica sono stati valutati tramite l'esame endoscopico e il rispettivo endoscopic mayo score, prima e a 12 mesi dall'inizio della terapia.

Dall'analisi dei dati pre-farmaco, 15/19 (79%) dei pazienti avevano una malattia moderata -grave, 3/19 (16%) attività lieve e 1/19 (5%) era in remissione endoscopica. Alla valutazione successiva ovvero a 12 mesi sono stati valutati 12 pazienti di cui 2/12 (16,5%) presentava una malattia moderata -grave, 8/12 (67%) dei pazienti aveva un'attività lieve e 2/12 (16,5%) dei pazienti erano in remissione endoscopica.

Secondo l'analisi dei dati, il numero di pazienti in remissione endoscopica non era statisticamente diverso dopo 12 mesi di terapia biotecnologica ($p=0,480$).

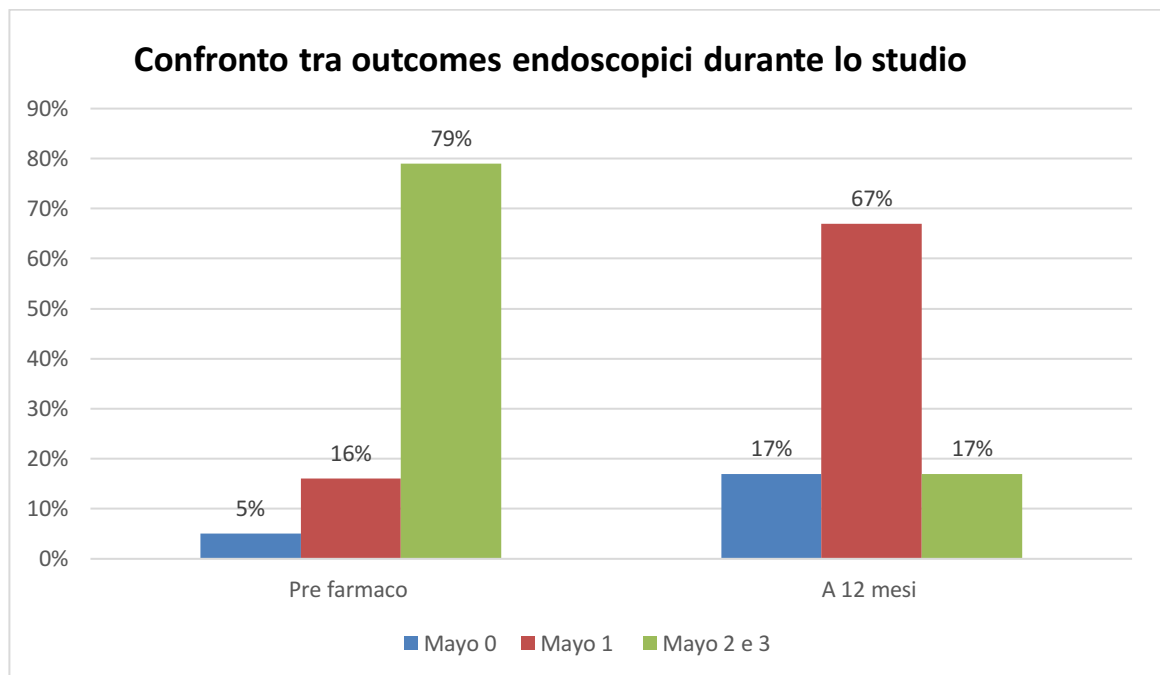


Figura 22. *Confronto tra outcomes endoscopici prima e a 12 mesi di terapia con biotecnologici*

Nel gruppo in terapia con biotecnologici anti TNF, prima della terapia, 2/10 (20%) dei pazienti aveva una malattia con attività lieve e 8/10 (80%) attività moderata-grave. A 12 mesi sono stati valutati 7 pazienti su 10 e di loro 3/7 (43%) aveva attività lieve di malattia, 2/7 (28,5%) attività moderata-grave e 2/7(28,5%) era in remissione endoscopica.

Vi è stata una riduzione significativa dei pazienti con Mayo 2 o Mayo 3 alla colonscopia indice e dopo un anno ($p=0,004$); vi è stato inoltre un aumento significativo dei pazienti con Mayo 1 ($p=0,016$).

Nel gruppo dei pazienti in terapia con biologici diversi dagli anti TNF, a 12 mesi 5/5 (100%) dei pazienti presentava una attività di malattia lieve.

Confrontando i due gruppi, non sono emerse differenze statisticamente significative ($p=0,19$) tra i farmaci biologici anti TNF e farmaci biologici diversi dagli anti TNF, nel raggiungere la remissione endoscopica a 12 mesi dall'inizio della terapia.

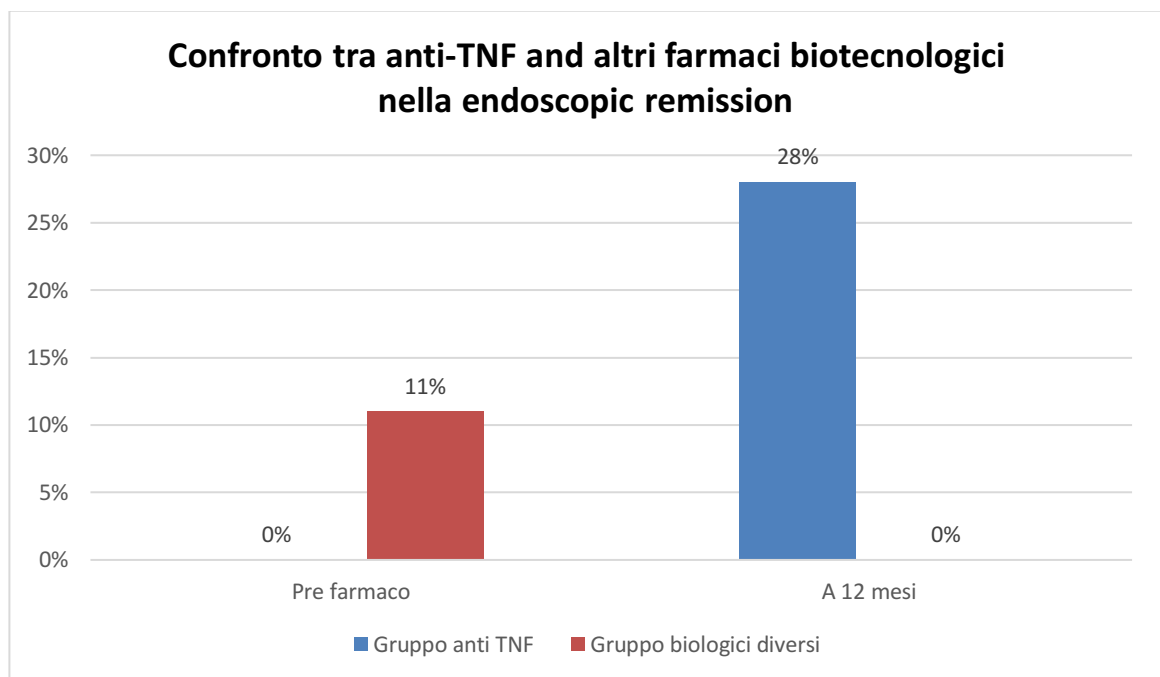


Figura 23. Confronto della remissione endoscopica tra i due gruppi in terapia biotecnologica

4.6 Sicurezza

Per valutare la sicurezza dei farmaci biologici, i pazienti sono stati seguiti e monitorati per un periodo di 12 mesi dall'inizio della terapia. Dall'analisi dei dati è risultato che 3/19 (15,7%) dei pazienti hanno avuto delle reazioni infusionali quali

cefalea, cardiopalmo e rash eritematoso rispettivamente a Adalimumab, Vedolizumab ed Infliximab riportate nella tabella XII.

Le manifestazioni sono regredite autonomamente dopo una settimana dalla prima

	IFX	ADA	GOL	VDZ	UST	TOFA
Eventi avversi lievi						
Eventi avversi maggiori	-	-	-	-	-	-
INFEZIONI	-	-	-	-	-	-
Infezione GI						
Herpes Zoster						
ASCESSO PERIANALE	-	-	-	-	-	-
NEOPLASIE	-	-	-	-	-	-
REAZIONI INFUSIONALI						
Orticaria	-	-	-	-	-	-
Rash eritematoso	+	-	-	-	-	-
Febbre	-	-	-	-	-	-
Ipotensione	-	-	-	-	-	-
Cardiopalmo	-	-	-	+	-	-
Dispnea	-	-	-	-	-	-
Cefalea	-	+	-	-	-	-
FATIGUE	-	-	-	-	-	-
ARTRALGIE/ MIALGIE	-	-	-	-	-	-
EFFETTO PARADOSSO	-	-	-	-	-	-

somministrazione e non è stato necessario sospendere la terapia farmacologica.

Non è stato riscontrato nessun evento avverso grave.

Tabella XII. *Eventi avversi comparsi durante la terapia con i farmaci biotecnologici*

5. DISCUSSIONE

Il numero di pazienti con proctite ulcerosa sta crescendo negli ultimi anni e pertanto la loro corretta gestione in pratica clinica sta diventando sempre più necessaria³. L'introduzione dei farmaci biotecnologici come la classe degli anti-TNF, Vedolizumab, Ustekinumab e Tofacitinib ha ampliato l'armamentario terapeutico della rettocolite ulcerosa, ma la loro efficacia nel trattare la proctite ulcerosa è tutt'ora oggetto di discussione, in linea anche con la poca numerosità dei dati in letteratura e con l'esclusione quasi sistematica di questi pazienti dai trial randomizzati controllati⁶⁹. Data questa premessa, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di verificare nella nostra coorte l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci nell'indurre e mantenere la remissione clinica, biochimica ed endoscopica nei pazienti affetti da proctite ulcerosa nell'arco di 52 settimane di follow-up.

Nella popolazione di studio i pazienti con proctite ulcerosa avevano caratteristiche simili rispetto ad altre coorti descritte in letteratura, in particolar modo per età, comorbidità e anni alla diagnosi³.

Confrontando le due popolazioni del nostro studio, ovvero pazienti in terapia convenzionale verso quelli in terapia biotecnologica, quest'ultimi hanno necessitato alla diagnosi la somministrazione di corticosteroidi ($p=0,001$), per poi passare ad immunosoppressori e di altri farmaci biologici (anti TNF, Vedolizumab, Ustekinumab e Tofacitinib), suggerendo che la necessità di terapia steroidea all'esordio di malattia rappresenta un fattore prognostico di escalation della terapia farmacologica per il controllo dell'infiammazione.

Nel nostro studio i pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica sono aumentati in maniera statisticamente significativa rispetto al momento di introduzione della terapia biotecnologica ($p=0,008$). I pazienti in remissione clinica sono passati da 21% prima della terapia, 89% dopo 3 mesi e 75% dopo un anno. Questi valori sono più elevati rispetto a quanto riportato da altre coorti. Uno studio retrospettivo con una numerosità campionaria simile alla nostra Bouguen *et al.* ha arruolato tredici

pazienti con proctite refrattaria a corticosteroidi e immunosoppressori sottoposti a terapia con Infliximab. Di questi pazienti il 69% ha ottenuto una remissione clinica a breve termine, mentre il 54% a un follow-up mediano di 17 mesi. Secondo un altro studio condotto da Chambrun *et al.* che ha incluso pazienti sottoposti a terapia con anti-TNF, il 50% (52/104) dei pazienti ha raggiunto una remissione clinica a 3 mesi di distanza e il 64% circa a 23.6 mesi. Questi pazienti erano stati trattati 52 (50%) con infliximab, 41 (40%) con Adalimumab, e la parte rimanente 11 (11%) con Golimumab⁶⁹. Queste percentuali sono più basse rispetto a quelle rilevate nel nostro studio e la differenza potrebbe essere ricondotta sia a diversi metodi di valutazione clinica che alle diverse tempistiche di valutazione. Inoltre, i pazienti in questo studio avevano dei valori di PCR mediamente più elevati rispetto a quelli inclusi nella nostra coorte, a suggerire una severità in termini di infiammazione attiva maggiore della malattia in atto con conseguente maggiore probabilità di risposta alla terapia biotecnologica.

Viceversa, nel nostro studio, nonostante sia i valori di PCR che di calprotectina si siano ridotti durante la terapia, i pazienti che hanno raggiunto una remissione biochimica dopo un anno di terapia non sono variati in maniera significativa ($p=0,248$; $p=0,182$). Questa discordanza potrebbe essere giustificata dal ruolo dei parametri biochimici nella valutazione di malattia della proctite ulcerosa. È importante sottolineare che la percentuale dei pazienti prima di iniziare la terapia in remissione biochimica basata sulla PCR e sulla calprotectina era rispettivamente il 70,5% e il 35%. Questi dati confermano quanto dimostrato negli studi in letteratura, ovvero la scarsa correlazione tra i valori della PCR e gli scores clinici nei pazienti con proctite ulcerosa¹²⁷ al contrario di quanto avvenga nei pazienti con colite ulcerosa pancolica. In linea a quanto appena descritto, anche i livelli di calprotectina sono leggermente inferiori nei pazienti con proctite rispetto ai pazienti con una estensione maggiore della malattia¹²⁸.

Valutando l'efficacia endoscopica, vi è stata una riduzione significativa dei pazienti con attività moderata-severa di malattia ($p=0,004$) e concomitante aumento del numero di pazienti con attività lieve ($p=0,016$). Tuttavia, il numero di pazienti in

remissione endoscopica non è variato significativamente dopo 12 mesi di terapia biotecnologica ($p=0,480$), verosimilmente come conseguenza del piccolo campione di pazienti inclusi nello studio.

Inoltre, i farmaci anti-TNF e non anti-TNF inclusi nel nostro studio, quali Vedolizumab, Ustekinumab e Tofacitinib, si sono dimostrati ugualmente efficaci nell'indurre e mantenere la remissione clinica, biochimica ed endoscopica.

Riguardo la sicurezza dei farmaci, nel nostro studio non sono stati riportati eventi avversi gravi.

Solo 3/19 (15,7%) dei pazienti hanno avuto delle reazioni infusionali quali cefalea, cardiopalmo e rush eritematoso rispettivamente a Adalimumab, Vedolizumab ed Infliximab regredite autonomamente dopo una settimana dalla prima somministrazione senza la necessità di sospendere la terapia farmacologica. Questo risultato è in linea con i precedenti studi: 21 pazienti (22%) nello studio Chamburnet al. hanno manifestato eventi avversi, tra cui complicazioni cutanee ($n= 5$), reazioni all'infusione che hanno portato alla sospensione del farmaco ($n= 3$) e infezioni ($n= 4$)⁶⁹.

Il principale punto di forza di questo studio è di aver focalizzato la ricerca nei pazienti con la proctite ulcerosa, una forma anatomicamente limitata di UC, in quanto rimane una entità trascurata e spesso esclusa dagli studi clinici che includono solitamente pazienti con una estensione maggiore di malattia.

I principali limiti dello studio sono stati il disegno retrospettivo e monocentrico dello studio e la ridotta numerosità campionaria della popolazione in terapia con farmaci biologici. In aggiunta, per alcuni pazienti non è stato possibile eseguire l'indagine endoscopica a 12 mesi, cosa che potrebbe aver portato alla sovrastima o sottostima dell'efficacia della terapia biologica nell'indurre e mantenere la remissione endoscopica.

Inoltre, le informazioni raccolte potrebbero essere soggette a numerosi bias dovuti al recupero della documentazione clinica, talvolta mancante o riportata in maniera parziale.

Nonostante i suoi limiti, questo studio potrebbe essere la base per lo sviluppo di uno studio prospettico multicentrico approfondendo ulteriormente l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biotecnologici nella proctite ulcerosa.

Sarebbe importante svolgere dei trial clinici finalizzata alla valutazione di efficacia dei nuovi farmaci in pazienti con proctite ulcerosa per capire se ci siano delle differenze in efficacia e sicurezza rispetto ai pazienti con rettocolite ulcerosa a localizzazione sinistra o pancolica.

6. CONCLUSIONI

I farmaci biotecnologici potrebbero essere valide alternative terapeutiche nei pazienti con proctite ulcerosa refrattaria alla terapia convenzionale. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per valutare la reale efficacia e sicurezza dei diversi farmaci biotecnologici nel trattamento della proctite.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
2. Mitchell PJ, Rabau MY, Haboubi NY. Indeterminate colitis. *Tech Coloproctology*. 2007;11(2):91-96. doi:10.1007/s10151-007-0337-y
3. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(28):9458-9467. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9458
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
5. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):643-654. doi:10.1016/j.gtc.2020.07.005
6. Kaplan G, Bernstein C, Coward S, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2:S6-S16. doi:10.1093/jcag/gwy054
7. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-1060. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
8. Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, et al. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet*. 2009;41(2):216-220. doi:10.1038/ng.275
9. Stokkers PCF, Reitsma PH, Tytgat GNJ, Van Deventer SJH. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut*. 1999;45(3):395-401. doi:10.1136/gut.45.3.395
10. Barrett JC, Lee JC, Lees CW, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet*. 2009;41(12):1330-1334. doi:10.1038/ng.483
11. Battle MA, Konopka G, Parviz F, et al. Hepatocyte nuclear factor 4alpha orchestrates expression of cell adhesion proteins during the epithelial transformation of the developing liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(22):8419-8424. doi:10.1073/pnas.0600246103
12. Schmehl K, Florian S, Jacobasch G, Salomon A, Körber J. Deficiency of epithelial basement membrane laminin in ulcerative colitis affected human colonic mucosa. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(1):39-48. doi:10.1007/s003840050006

13. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9853):1606-1619. doi:10.1016/S0140-6736(12)60150-0
14. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):481-496. doi:10.1016/j.bpg.2003.12.003
15. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease - PubMed. Accessed July 4, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640117/>
16. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):993-1002. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x
17. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):171-176. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01680.x
18. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2000;130(11):2648-2652. doi:10.1093/jn/130.11.2648
19. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350-359. doi:10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007
20. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):895-905. doi:10.3748/wjg.v22.i3.895
21. Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011;478(7368):250-254. doi:10.1038/nature10434
22. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57(9):1185-1191. doi:10.1136/gut.2007.122143
23. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):968-984. doi:10.1002/ibd.21866
24. Prantera C. What role do antibiotics have in the treatment of IBD? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(12):670-671. doi:10.1038/ncpgasthep1273
25. Rahman A, Fahlgren A, Sitohy B, et al. Beta-defensin production by human colonic plasma cells: a new look at plasma cells in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(7):847-855. doi:10.1002/ibd.20141
26. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2):550-564. doi:10.1053/j.gastro.2005.05.002

27. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(3):G155-G162. doi:10.1152/ajpgi.00311.2015
28. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151(1):97-110.
29. Rosario M, Dirks NL, Milch C, et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1287-1301. doi:10.1007/s40262-017-0546-0
30. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2020;117(33-34):564-574. doi:10.3238/arztebl.2020.0564
31. Park SH, Kim YM, Yang SK, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):278-283. doi:10.1002/ibd.20015
32. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-431. doi:10.1136/gut.2005.069476
33. Admin S. European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO - P130 Faecal calprotectin is a reliable tool to assess endoscopic activity in ulcerative colitis except for short-extent proctitis. Accessed August 28, 2023. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/p130-faecal-calprotectin-is-a-reliable-tool-to-assess-endoscopic-activity-in-ulcerative-colitis-except-for-short-extent-proctitis.html>
34. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications | Journal of Crohn's and Colitis | Oxford Academic. Accessed May 12, 2023. <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/13/2/144/5078195?login=false>
35. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273-284. doi:10.1093/ecco-jcc/jyy114
36. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):4014-4020. doi:10.3748/wjg.v24.i35.4014
37. Frias-Gomes C, Torres J, Palmela C. Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease: A Valuable and Increasingly Important Tool. *GE Port J Gastroenterol*. 2021;29(4):223-239. doi:10.1159/000520212
38. Maaser C, Petersen F, Helwig U, et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*. 2020;69(9):1629-1636. doi:10.1136/gutjnl-2019-319451

39. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep.* 2014;2(3):169-177. doi:10.1093/gastro/gou026
40. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
41. Baghaei. Inflammatory bowel disease registry and monitoring: Feasibility study and application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project). Accessed May 12, 2023. <https://www.ijpvmjournal.net/article.asp?issn=2008-7802;year=2019;volume=10;issue=1;spage=190;epage=190;aulast=Baghaei>
42. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD011450. doi:10.1002/14651858.CD011450.pub2
43. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-1666. doi:10.1002/ibd.20520
44. Xu W, Liu F, Tang W, et al. The Mayo Endoscopic Score Is a Novel Predictive Indicator for Malignant Transformation in Ulcerative Colitis: A Long-Term Follow-Up Multicenter Study. *Front Surg.* 2022;9:832219. doi:10.3389/fsurg.2022.832219
45. Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):286-295. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv210
46. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic Value of Serologic and Histologic Markers on Clinical Relapse in Ulcerative Colitis Patients With Mucosal Healing. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2012;107(11):1684. doi:10.1038/ajg.2012.301
47. Young V, Raffals L, Huse S, et al. Multiphasic analysis of the temporal development of the distal gut microbiota in patients following ileal pouch anal anastomosis. *Microbiome.* 2013;1. doi:10.1186/2049-2618-1-9
48. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):671-688. doi:10.1016/j.gtc.2020.08.003
49. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1992;103(5):1444-1451. doi:10.1016/0016-5085(92)91163-X
50. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1996;38(2):234-239. doi:10.1136/gut.38.2.234
51. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178

52. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2
53. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VBF, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2014;48(2):96-107. doi:10.1590/1414-431X20143774
54. Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology*. 1999;116(3):602-609. doi:10.1016/S0016-5085(99)70182-4
55. Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: A trendy topic once again? *Can J Gastroenterol*. 2010;24(2):127-133.
56. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218-1226.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.003
57. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative Colitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(11):1553-1563. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.002
58. SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS: SIDE EFFECTS AND SAFETY. ResearchGate. Accessed May 16, 2023. https://www.researchgate.net/figure/SYSTEMIC-CORTICOSTEROIDS-SIDE-EFFECTS-AND-SAFETY_tbl2_332225837
59. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1078-1087. doi:10.3748/wjg.v22.i3.1078
60. The use of antibiotics in the treatment of ulcerative colitis. doi:10.1002/14651858.CD013743.pub2
61. Scribano ML. Adverse events of IBD therapies: *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:S210-S211. doi:10.1002/ibd.20702
62. Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(3). doi:10.1002/14651858.CD005573.pub3
63. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Leo AD, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;24(4):499-505. doi:10.15403/jgld.2014.1121.244.ecn
64. Pharmacology and side effects of azathioprine when used in rheumatic diseases - UpToDate. Accessed September 2, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-side-effects-of-azathioprine-when-used-in-rheumatic-diseases>

65. Spence ADR, Lee R, Keegan D, Doherty G, Mulcahy H, Murphy S. Awareness of adverse effects of Azathioprine in patients with Inflammatory Bowel Disease – more to be done? *Ulster Med J.* 2014;83(1):56-57.
66. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8):CD006618. doi:10.1002/14651858.CD006618.pub3
67. Loftus CG, Loftus EV, Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. *Gut.* 2003;52(2):172-173.
68. Wu B, Tong J, Ran Z. Tacrolimus Therapy in Steroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(1):24-32. doi:10.1093/ibd/izz068
69. Raja SS, Bryant RV, Costello SP, Barnett M, Schubert J, Rayner CK. Systematic review of therapies for refractory ulcerative proctitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(4):496-509. doi:10.1111/jgh.16111
70. Luzentales-Simpson M, Pang YCF, Zhang A, Sousa JA, Sly LM. Vedolizumab: Potential Mechanisms of Action for Reducing Pathological Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:612830. doi:10.3389/fcell.2021.612830
71. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):562-572.e12. doi:10.1053/j.gastro.2019.08.027
72. Pugliese D, Privitera G, Crispino F, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in a matched cohort of elderly and nonelderly patients with inflammatory bowel disease: the IG-IBD LIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(1):95-109. doi:10.1111/apt.16923
73. Natalizumab (Tysabri) - PMC. Accessed September 2, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7964985/>
74. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1912-1925. doi:10.1056/NEJMoa043335
75. Natalizumab for treatment of active Crohn's disease. doi:10.1002/14651858.CD006097.pub3
76. Gubatan J, Keyashian K, Rubin SJ, Wang J, Buckman CA, Sinha S. <p>Anti-Integrins for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Perspectives</p>. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:333-342. doi:10.2147/CEG.S293272
77. Lu Q, Yang M feng, Liang Y jie, et al. Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *J Inflamm Res.* 2022;15:1825-1844. doi:10.2147/JIR.S353038
78. Colquhoun M, Kemp AK. Ustekinumab. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2023. Accessed July 2, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570645/>

79. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi:10.1056/NEJMoa1602773
80. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(7):631-639. doi:10.1002/ueg2.12275
81. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):1-33. doi:10.1038/s41392-021-00791-1
82. Liu E, Aslam N, Nigam G, Limdi JK. Tofacitinib and newer JAK inhibitors in inflammatory bowel disease—where we are and where we are going. *Drugs Context*. 2022;11:2021-11-14. doi:10.7573/dic.2021-11-4
83. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736. doi:10.1056/NEJMoa1606910
84. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1843-1847. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209131
85. Sands BE, Kaplan GG. The Role of TNF α in Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(8):930-941. doi:10.1177/0091270007301623
86. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):989-997. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw053
87. Louis E. The immuno-inflammatory reaction in Crohn's disease and ulcerative colitis: characterisation, genetics and clinical application. Focus on TNF alpha. *Acta Gastro-Enterol Belg*. 2001;64(1):1-5.
88. Stucchi A, Reed K, O'Brien M, et al. A new transcription factor that regulates TNF-alpha gene expression, LITAF, is increased in intestinal tissues from patients with CD and UC. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):581-587. doi:10.1097/01.MIB.0000225338.14356.d5
89. 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*. 2015;308(3):G161-170. doi:10.1152/ajpgi.00142.2014
90. Monoclonal Antibodies. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Accessed September 2, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548844/>
91. Bloemendaal FM, Koelink PJ, van Schie KA, et al. TNF-anti-TNF Immune Complexes Inhibit IL-12/IL-23 Secretion by Inflammatory Macrophages via an Fc-dependent Mechanism. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1122-1130. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy075

92. Jinesh S. Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs. *Inflammopharmacology*. 2015;23(2):71-77. doi:10.1007/s10787-015-0229-0
93. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*. 2018;101:56-63. doi:10.1016/j.cyto.2016.08.014
94. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol Suppl*. 2005;74:13-18.
95. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319838443. doi:10.1177/2040622319838443
96. Guo C, Wu K, Liang X, Liang Y, Li R. Infliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2019;148:104455. doi:10.1016/j.phrs.2019.104455
97. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-2476. doi:10.1056/NEJMoa050516
98. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1178-1185. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04293.x
99. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-787. doi:10.1136/gut.2010.221127
100. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):571-581. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.010
101. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed June 30, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/>
102. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.048
103. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):504-514. doi:10.1111/apt.13291
104. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *mAbs*. 2010;2(2):137-147.
105. Chapman AP. PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: a review. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(4):531-545. doi:10.1016/s0169-409x(02)00026-1

106. Osterman MT, Clark-Snustad KD, Singla A, Afzali A, Parrott S, Lee SD. P136 CERTOLIZUMAB PEGOL IS EFFECTIVE IN THE MAINTENANCE OF RESPONSE IN MODERATE-SEVERE ULCERATIVE COLITIS: AN OPEN-LABEL MAINTENANCE STUDY. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(suppl_1):S49. doi:10.1093/ibd/izy037.004
107. Jang D in, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2719. doi:10.3390/ijms22052719
108. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(S3):S39-S50. doi:10.1002/jcph.374
109. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93(11):2645-2668. doi:10.1002/jps.20178
110. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2005;20 Suppl 6:vi3-9. doi:10.1093/ndt/gfh1092
111. Onetto AJ, Sharif S. Drug Distribution. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed September 2, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567736/>
112. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit*. 2008;30(4):523-529. doi:10.1097/FTD.0b013e318180e300
113. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492
114. Levy R, Guzman Moreno R, Castañeda-Hernández G, Martínez-Vázquez M, Damian G, Cara C. Biology of anti-TNF agents in immune-mediated inflammatory diseases: Therapeutic implications. *Immunotherapy*. 2016;8. doi:10.2217/imt-2016-0067
115. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-1307.e5. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.035
116. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):635-643. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy004
117. Chowers Y, Sturm A, Sans M, et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):367-376. doi:10.1016/j.crohns.2010.05.011

118. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):571-582. doi:10.1517/14740338.2015.1009036
119. Mocchi G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):769-779. doi:10.1016/j.crohns.2013.01.009
120. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1315-1324. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x
121. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(1):159-169. doi:10.1586/1744666X.2014.866038
122. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):54-58. doi:10.1016/j.autrev.2013.09.002
123. Martins C de A, Garcia KS, Queiroz NSF. Multi-utility of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *Front Med*. 2022;9:864888. doi:10.3389/fmed.2022.864888
124. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006;4(10):1248-1254. doi:10.1016/j.cgh.2006.06.025
125. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014;63(11):1721-1727. doi:10.1136/gutjnl-2012-304094
126. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40-47; quiz 48. doi:10.1038/ajg.2012.363
127. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and Laboratory Indicators of Extent of Ulcerative Colitis: Serum C-Reactive Protein Helps the Most. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(1):41.
128. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(1):53-56.