



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE
MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale
in Medicina e Chirurgia

**Nuove molecole nel trattamento
della malattia di Crohn. Ruolo
dell'Ustekinumab.**

Relatore: Chiar.mo
Benedetti Antonio

Tesi di Laurea di:
Gatto Marta

Correlatore: Chiar.mo
Di Sario Antonio

A.A. 2019/2020

1. INTRODUZIONE	pag. 4
1.1 Epidemiologia.....	pag. 4
1.2 fattori di rischio.....	pag. 5
1.2.1 familiarità	
1.2.2 fumo	
1.2.3 appendicectomy	
1.3 eziopatogenesi.....	pag. 8
1.3.1 fattori genetici	
1.3.2 fattori ambientali	
1.3.3 fattori immunologici	
1.4 quadro clinico e complicanze.....	pag. 13
1.5 Diagnosi.....	pag. 15
1.5.1 esame endoscopico	
1.5.2 esame istologico	
1.5.3 esame radiologico	
1.5.4 laboratorio	
1.6 Terapia.....	pag. 18
1.7 Management clinico/endoscopico.....	pag. 24
1.8 Remissione, risposta e recidiva.....	pag. 26
1.9 Considerazione sui farmaci anti-TNF α	pag. 29
1.10 Vedolizumab.....	pag. 30
2. PREMESSA ALLO STUDIO.....	pag. 35
3. SCOPO DELLO STUDIO.....	pag. 39
4. PAZIENTI E METODI.....	pag. 40
5. ANALISI STATISTICA.....	pag. 41

6. RISULTATI.....	pag. 42
7. CONCLUSIONI.....	pag. 47
8. BIBLIOGRAFIA.....	pag. 48

1. INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono patologie infiammatorie del tratto gastrointestinale ad andamento cronico ricorrente ed eziologia sconosciuta. Due sono le entità nosologiche: la Malattia di Crohn (MC), nella quale la flogosi è trasmurale, ha carattere di segmentarietà e può colpire qualsiasi tratto dell'apparato gastro-enterico (dalla cavità orale al canale anale), e la Rettocolite Ulcerosa (RCU), nella quale l'infiammazione è confinata alla mucosa ed alla sottomucosa, è continua e colpisce esclusivamente il colon. In circa il 10-15% dei casi la flogosi interessa il colon ed istologicamente non è possibile fare una distinzione fra le due patologie: in questi casi si parla di "colite indeterminata", caratterizzata dalla possibilità di evolvere in MC o RCU.

1.1 Aspetti epidemiologici

La malattia di Crohn è più frequente nel sesso femminile (rapporto M: F=1:1,2) e insorge più precocemente rispetto alla RCU (età media alla diagnosi pari rispettivamente a 26 e 34 anni) anche se viene diagnosticata più frequentemente nel sesso maschile (rapporto M: F=1,2:1). Oltre a quello giovanile esiste un secondo picco di incidenza tra i 60 e gli 80 anni, più frequente nella malattia di Crohn.

L'incidenza delle due patologie nei paesi industrializzati ha subito un incremento a partire dalla metà degli anni '70, e questo trend, anche se meno pronunciato, è riscontrabile anche nei paesi in via di sviluppo [1,3]. I più alti tassi di incidenza sono tradizionalmente riportati nell'Europa del nord e dell'ovest ed in nord America, mentre tassi più bassi si riscontrano in Africa, Sud America ed Asia, inclusa la Cina.

L'incidenza della MC si assesta tra 0,1 e 16 nuovi casi su 100 mila abitanti/anno, ma sembra essere proporzionale alla latitudine; si è infatti evidenziato un asse nord-sud in Europa e negli USA, con prevalenza ed incidenza maggiori negli stati del Nord [4]. In Giappone la malattia è

rara, con un tasso di nuovi casi di 0,08/100.000 abitanti. Al contrario, nei soggetti di razza ebraica l'incidenza è di 4-8 volte superiore alla media; in Italia si contano 3,4 casi su 100.000 abitanti. Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole aumento d'incidenza anche nell'Europa mediterranea, e questo sembra correlarsi al miglioramento delle condizioni socio-economiche.

La prevalenza del MC in Europa varia tra 10 e 150 casi/100.000 abitanti (in Italia è di 50-54 casi/100.000 abitanti), mentre negli USA è pari a 133 casi/100.000 abitanti.

L'incidenza della RCU varia tra 0,5 e 24,5 casi/100.000 abitanti, con 3,5-15 nuovi casi/100.000 abitanti/ anno in Europa e 5 nuovi casi/100.000 abitanti/anno in Italia. La prevalenza oscilla tra 50 ed 80/100.000 in Europa, 60-70/100.000 in Italia.

1.2 Fattori di rischio

Nonostante l'eziologia delle malattia di Crohn sia ancora sconosciuta, sono stati identificati una serie di fattori di rischio, la cui combinazione sembra essere l'ipotesi più accreditata.

1.2.1 Familiarità

Il ruolo di una predisposizione genetica è supportato dal fatto che il 4-20% dei pazienti con MICI presentano una familiarità per malattia infiammatoria cronica intestinale; si è osservato come parenti di primo grado di pazienti affetti da malattia di Crohn presentino un rischio significativamente più elevato (12-15 volte) di contrarre la malattia rispetto alla popolazione generale. Tale rischio sembra essere ancora più elevato in alcuni gruppi etnici, quali ad esempio gli ebrei Ashkenazi [5]. In aggiunta, nei gemelli monozigoti vi è una elevata concordanza di malattia, più evidente nella MC [5].

È stata identificata un'associazione con determinati aplotipi HLA. Il substrato genetico su cui poggia la malattia è l'elevato numero di

polimorfismi, i quali inducono una abnorme risposta verso la normale flora batterica residente nell'intestino.

I più frequenti, nelle diverse popolazioni, sono quelli a carico dei geni per il “Caspase Activated Recruitment Domain” (CARD15), o quelli per l’“Autophagy – related 16-like 1” (ATG16L1) e per l’adesina umana (HBD-2, -3 e -4). Questo signalling aberrante nei confronti della flora residente porta ad una risposta immunitaria eccessiva per la quale compare e poi sussiste una infiammazione cronica dell'intestino. Studi recenti affermano che il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), l’MHC class I chain-related gene A (MICA) e citochine, quali il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) sono responsabili di questa risposta aberrante del SI [6]. Supportano l'ipotesi i dati per cui in circa un terzo dei pazienti con MC è presente una mutazione di NOD2/CARD15 sul cromosoma 16.

1.2.2 Fumo

Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di sviluppare il MC ed inoltre influisce negativamente sul decorso della malattia nel post-intervento [4]. In aggiunta, i pazienti fumatori presentano maggiore necessità di terapia immunosoppressiva, hanno percentuale maggiore di riacutizzazioni cliniche, di ricorso alla chirurgia e di riacutizzazioni post chirurgiche [7, 9].

Una metanalisi di Mahin et al. ha dimostrato che, al contrario del MC, lo stato di fumatore attivo potrebbe essere protettivo nei confronti dello sviluppo di RCU, mentre lo stato di ex fumatore si è rivelato essere associato ad un aumentato rischio di sviluppare RCU [10].

1.2.3 Appendicectomy

Il sintomo d'esordio del MC è spesso rappresentato da sintomi compatibili con appendicite acuta, e la diagnosi di MC viene spesso posta in corso di appendicectomy. Nel 2009 una metanalisi di Kaplan ha evidenziato un significativo aumento del rischio relativo di sviluppare il MC in pazienti che erano stati sottoposti ad appendicectomy; in particolare, il rischio aumentava entro il primo anno dall'intervento e si stabilizzava dopo il quarto anno. Non è stato individuato aumento del rischio relativo in pazienti che hanno subito appendicectomy entro il decimo anno di età [4].

Al contrario, è stata documentata una correlazione inversa tra appendicectomy e rischio di sviluppare la RCU, almeno nei pazienti che hanno subito appendicectomy entro il ventesimo anno di età [7].

1.3 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi delle MICI non è ancora del tutto chiara, anche se è certo che la MC si caratterizzi per un'alterata risposta immunitaria cui si sommano l'insieme di più fattori quali ambientali, genetici, costituzionali ed anche la struttura dell'epitelio intestinale. In virtù di questo è appunto definita ad eziologia multifattoriale.

Si pensa infatti che sia necessaria l'associazione fra una alterazione genetica che funge da fattore predisponente alla malattia, e una serie di fattori ambientali che fungano da innesco per la stessa. A questo si aggiunge il ruolo preponderante ricoperto dalla flora intestinale.

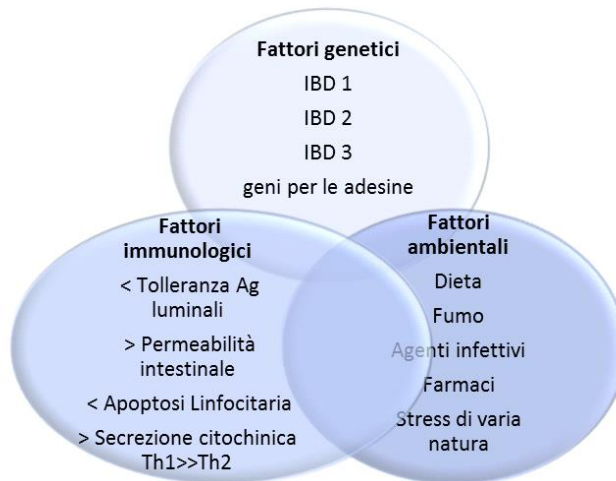


Figura 1. Patogenesi della malattia di Crohn: fattori ambientali ed immunologici si inseriscono su un terreno genetico predisponente provocando il manifestarsi della patologia.

1.3.1 Fattori genetici

La MC è stata associata alla presenza di un locus (IBD1) sul cromosoma 16. I geni interessati sono quelli che codificano per gli antigeni del sistema HLA, per il TNF α e per le interleuchine, le cui mutazioni conferiscono suscettibilità alle MICI.

Il più conosciuto è CARD15 (Caspase Activation Recruitment Domain Family-15) localizzato nel cromosoma 16q12 a livello del locus

IBD1, che si associa alla malattia di Crohn. Tale gene codifica per la proteina NOD2 (Nucleotide Binding Oligomerization Domain-containing protein 2), dotata di un ruolo chiave nella regolazione della immunità innata a livello intestinale. Infatti è espressa dai macrofagi della lamina propria, dai neutrofili, dalle cellule dendritiche e dalle cellule di Paneth delle cripte intestinali. Il meccanismo adottato da tale proteina è quello di riconoscimento del muramil-dipeptide presente sulla membrana di batteri Gram+ e Gram-, il quale induce la trascrizione di citochine pro-infiammatorie che scatenano poi la risposta infiammatoria intestinale.

La mutazione di NOD2/CARD15 è presente in circa un terzo dei pazienti con MC e si associa non solo ad una insorgenza più precoce di malattia, ma anche ad una localizzazione prevalentemente ileale, allo sviluppo di stenosi, alla precoce necessità di ricorrere alla chirurgia ed alla comparsa di fistole entero-enteriche [11, 13].

Associati sia al MC che alla RCU sono il locus IBD5, localizzato sul cromosoma 5, sede dei geni OCTN1-2 e il locus IBD3, sul cromosoma 6, sede di geni che codificano per il MHC (MICA). In particolare, l'aplotipo HLA DRB*0103 si associa ad un decorso più aggressivo di RCU mentre altri aplotipi sono associati a manifestazioni extraintestinali, quali artropatie (HLA-B27 e HLA-B35) ed uveiti (HLA-B44).

1.3.2 Fattori ambientali

Attualmente, tra i fattori ambientali, gli agenti trasmissibili oggetto di indagine sono il Mycobacterium Paratuberculosis [14], la Yersinia ed il virus del Morbillo [15], la Listeria [16], lo Pseudomonas [17]; tra i fattori farmacologici, un ruolo sembra essere svolto dai farmaci antinfiammatori e dagli anticoncezionali [18]. Una possibile spiegazione del legame tra contraccezione orale e MC è stata proposta da Wakefield, che ha ipotizzato alla base delle manifestazioni cliniche della malattia una condizione di trombosi microvascolare e fenomeni ischemici. Pertanto, gli estrogeni che hanno una accertata attività protrombotica potrebbero

avere un ruolo nello sviluppo e nel mantenimento della MC soprattutto a livello colico [19,20], anche se gli studi finora effettuati non hanno portato a risultati conclusivi.

Tra i fattori dietetici, una dieta ad alto contenuto di zuccheri raffinati associata al basso consumo di frutta e verdura sembrano fattori in grado di scatenare la patologia [21].

Modelli sperimentali animali e studi su pazienti hanno evidenziato che la normale flora batterica, in individui geneticamente predisposti, può costituire uno stimolo per lo sviluppo di una infiammazione cronica a livello della mucosa intestinale. È stato dimostrato, infatti, che nel ruminante il *Mycobacterium* produce una infiammazione cronica dell'intestino simile alla malattia di Crohn [13]. Nell'uomo non è stato possibile dimostrare una simile relazione causa-effetto; si ritiene, tuttavia, che una flora batterica alterata possa predisporre alla malattia, forse per l'instaurarsi di un alterato rapporto tra aerobi/anaerobi. Infatti, la presenza di una normale flora batterica intestinale determina un potenziale redox pari a +150 mV nel tratto prossimale dello stomaco ed a -200 mV nel colon; questa distribuzione normale di cariche elettriche diventa operativa nell'adulto ma si attua già nei primi giorni dopo la nascita per la contaminazione batterica del tubo digerente [22].

Il fattore che verosimilmente differenzia i pazienti affetti da malattie infiammatorie dai soggetti sani è l'abilità di down-regolazione dello stato infiammatorio e, quindi, di tornare ad una condizione di normalità [13].

1.3.3 Fattori immunologici

Nel MC l'iperattivazione dell'immunità cellulo-mediata a livello mucosale impatta in maniera alquanto rilevante nello sviluppo delle lesioni isto-patologiche, e probabilmente anche nella comparsa di alcune delle manifestazioni extraintestinali della malattia [23]. In particolare, è ormai noto che la comparsa di infiammazione cronica è principalmente legata ad una rottura dell'equilibrio normalmente vigente tra i fattori che

inducono l'infiammazione (pro-infiammatori) e quelli che la bloccano (anti-infiammatori) [24]. Nel soggetto sano, qualsiasi antigene arrivi sulla mucosa e in particolare sulla lamina propria del tubo digerente viene processato dai macrofagi e presentato alle molecole di classe II del sistema maggiore di istocompatibilità dalle cellule T CD4⁺ (linfociti helper), che vengono commissionate in senso Th1, Th2 e Th3. I Th1 sono responsabili dell'immunità cellulo-mediata (attraverso la produzione dell'INF- γ), i TH2 responsabili dell'immunità umorale producono il TR1 e l'IL-10 ed i Th3 producono il TGF β .

Le principali citochine ad azione anti-infiammatoria sono l'IL-10, l'IL-2 ed il TGF β ; quelle ad azione pro-infiammatoria sono l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 ed il TNF α . Altre interleuchine, come l'IL-12, sono indispensabili per la differenziazione dei CD4⁺ in Th1.

In condizioni normali, vi è una cascata di eventi che vede in primo luogo l'attivazione delle citochine pro-infiammatorie con successivo richiamo dai vasi delle cellule mononucleate e polimorfonucleate (PMN). Tale processo è regolato dalle cosiddette “molecole di adesione” ICAM [23]. A loro volta i PMN producono prostaglandine, leucotrieni, ossido di azoto e radicali liberi dell'ossigeno con mantenimento della flogosi [23]. A favore della down-regolazione dell'evento flogistico c'è anche l'apoptosi, cioè la morte programmata delle cellule [23].

Nella malattia di Crohn, la differenziazione delle cellule T avviene principalmente in senso Th1 con conseguente produzione di IFN γ , che ha per bersaglio il macrofago attivato che secerne IL-1, IL-6, IL-8 e TNF α . I fibroblasti, stimolati dal TGF β , producono a loro volta interleuchine e partecipano alla “restitutio ad integrum” della mucosa. Nel MC essi sono stimolati a produrre collagene di tipo 3 e la flogosi diviene granulomatosa [13-22-25]. Pertanto, nella malattia di Crohn la flogosi cronica dipende dall'alterazione sia della regolazione che della “sottoregolazione” della risposta immunitaria [13].

Nella colite ulcerosa sembra invece predominare l'immunità umorale, con la deposizione di immunocomplessi e la produzione di auto-anticorpi,

quali quelli diretti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA).

In alcuni modelli sperimentali, le citochine pro-infiammatorie sono presenti nell'intestino dei pazienti affetti da MICI in quantità da 10 a 100 volte superiori rispetto agli individui sani. Tra tutte le citochine pro-infiammatorie la più rappresentativa è il TNF α . Il suo incremento nell'intestino dei pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa rappresenta un “trigger” dell'infiammazione in grado di auto-mantenere la flogosi quando è stato attivato il processo. In aggiunta, nei pazienti con MICI aumenta in modo significativo l'espressione tissutale delle molecole di adesione, quali le molecole ICAM e le integrine, in grado di mediare il passaggio delle cellule infiammatorie dal torrente sanguigno ai tessuti sede dell'infiammazione [26]. A conferma di quanto detto, è stato osservato che nell'intestino dei pazienti affetti da malattia di Crohn o da rettocolite ulcerosa si verifica uno squilibrio di tali fattori, con prevalenza delle molecole pro-infiammatorie [24] **(Figura 2)**.

Il processo flogistico autosostenutosi dallo squilibrio dei suoi componenti è la base da cui parte lo studio per la creazione di nuove terapie. Infatti in questi ultimi anni la migliore conoscenza della fisiopatologia delle MICI ha consentito di mettere a punto farmaci che inibiscano selettivamente le principali molecole pro-infiammatorie e che consentiranno, in futuro, di modificare significativamente la storia naturale di tali patologie.

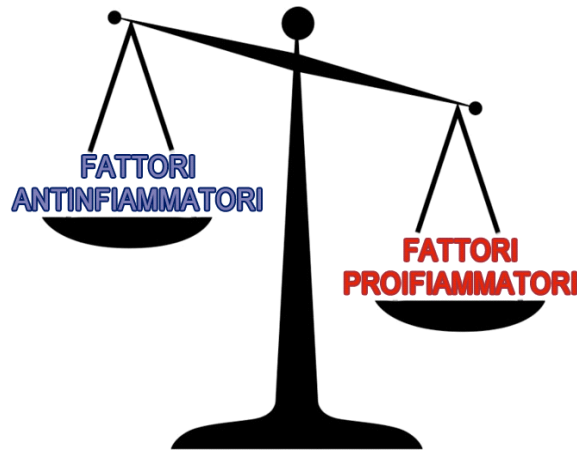


Figura 2. Il normale equilibrio tra fattori pro-infiammatori ed anti-infiammatori nell'intestino appare alterato nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, favorendo pertanto lo sviluppo ed il mantenimento dell'infiammazione cronica.

1.4 Quadro clinico e complicanze

Il MC e la RCU si manifestano in modo estremamente variegato da paziente a paziente per quanto riguarda i sintomi, il decorso clinico e l'impatto sulla qualità della vita. Fino ad oggi il fine del trattamento medico è stato quello di migliorare il decorso clinico (cercando di diminuire gli episodi di riacutizzazione della malattia), e soprattutto prevenire l'insorgenza di complicanze. Sia il MC che la RCU sono malattie croniche, caratterizzate, appunto, dall'alternarsi di fasi di quiescenza di variabile durata interrotte da fasi di riacutizzazione. Nel MC, la sintomatologia, è variabile in rapporto alla sede, all'intensità della flogosi e al fenotipo della malattia. I sintomi d'esordio sono rappresentati con maggiore frequenza da diarrea spesso muco/ematica, alvo multiplo, dolori addominali crampiformi localizzati al quadrante inferiore destro o in regione periombelicale. Nel caso in cui ci fossero complicanze quali fistole ed ascessi il dolore invece ha andamento continuo e non ben localizzabile. Nelle forme coliche la diarrea è più spesso acquosa, con emissione di sangue e presenza di dolore pre-evacuativo; nelle forme ileali sono più frequenti febbricola, anemia, calo ponderale ed alvo alterno.

La rettocolite ulcerosa si presenta con diarrea ematica associata a tenesmo ed anemizzazione; l'esordio clinico può essere graduale o improvviso. L'anemia in corso di MICI può essere microcitica sideropenica come conseguenza del sanguinamento cronico e/o del malassorbimento di ferro, oppure macrocitica, da deficit di folati e/o di vitamina B12.

Sintomi sistemici ed aspecifici sono rappresentati da febbre, soprattutto in caso di malattia in fase attiva o in presenza di complicanze, calo ponderale, ed astenia.

Le manifestazioni extraintestinali si riscontrano in circa il 25-40% dei pazienti con MICI [27]. Esse interessano più frequentemente articolazioni, cute, occhi e vie biliari. L'artropatia periferica, con carattere pauciarticolare, asimmetrico e migrante, colpisce il 10-20% dei pazienti con MICI ed ha un decorso parallelo all'attività di malattia. Diversamente, l'artropatia assiale (sacroileite, spondilite anchilosante) sembra invece avere un decorso indipendente dall'attività di malattia [28]. Le manifestazioni cutanee comprendono principalmente eritema nodoso e pioderma gangrenoso, che colpiscono rispettivamente il 3-20% e lo 0.5-20% dei pazienti. L'eritema nodoso che si presenta con noduli dolenti, caldi e rossi di qualche centimetro di diametro, al contrario del pioderma gangrenoso, ha un esordio e un decorso paralleli all'attività di malattia [28]. Episclerite ed uveite interessano lo 0,3-5% dei pazienti affetti da MICI [27], ma solo l'episclerite correla con l'attività di malattia [28]. Ha un decorso piuttosto benigno non avendo possibilità di compromettere la capacità visiva. Le manifestazioni epatobiliari sono prevalentemente la colangite sclerosante primitiva e la litiasi biliare; la colangite sclerosante colpisce il 2% dei pazienti con MC e il 5% dei pazienti con RCU [27].

Le complicanze più frequenti nel MC sono rappresentate da stenosi, infiammatorie e/o fibrotiche e fistole (entero-cutanee, ileo-ileali, ileo-coliche, entero-vaginali, entero-vescicali) che spesso non rispondono alla terapia medica e richiedono l'intervento chirurgico.

Le complicanze più frequenti della colite ulcerosa sono invece

rappresentate dal megacolon tossico (quadro acuto di dilatazione del colon che necessita di intervento chirurgico d'urgenza) e dall'adenocarcinoma.

1.5 Diagnosi

La diagnosi di MICI è basata sulla combinazione di reperti clinici, laboratoristici, endoscopici, radiologici ed anatomopatologici, singolarmente non sufficienti per un'identificazione certa della patologia. Pertanto non esiste un test diagnostico specifico ma la combinazione di più parametri. Gli esami che aiutano a diagnosticare correttamente le malattie infiammatorie croniche dell'intestino sono: endoscopia, il reperto istologico derivante da biopsie intestinali, esami radiologici ed esami di laboratorio.

1.5.1 Endoscopia

- Nella RCU è fondamentale per la diagnosi. In fase acuta può essere sufficiente una rettosigmoidoscopia; successivamente è però indispensabile uno studio completo del colon. La mucosa colica è interessata in maniera continua con perdita del reticolo vascolare, petecchie, aree di essudazione, friabilità e pseudopolipi.
- Nel MC è fondamentale nelle localizzazioni coliche (lesioni discontinue ed aspetto “ad acciottolato”), mentre è necessaria una ileoscopia retrograda per lo studio dell'ultima ansa ileale.
- Utile per lo studio delle recidive post-chirurgiche, per il monitoraggio della risposta alle terapie e per la sorveglianza del carcinoma colo-rettale.
- L'esofagogastroduodenoscopia è limitata ai pazienti con sospetto di malattia a livello del tubo digerente proximale.
- L'endoscopia con videocapsula si utilizza in caso di forte sospetto clinico di malattia di Crohn nonostante la negatività degli esami endoscopici e radiologici.

1.5.2 Esame istologico

Il MC, che si manifesta con una infiammazione cronica di tipo granulomatoso, può colpire il tubo gastroenterico per tutta la sua lunghezza. Tale affezione predilige l'ileo terminale, come descritto originalmente dallo stesso Crohn [29]. La RCU, al contrario, si presenta come una lesione infiammatoria continua che aggredisce soltanto il colon; sono assenti i granulomi [30]. Nella RCU la flogosi è diffusa, superficiale ed interessa il retto ed il colon con un'estensione variabile; il retto è sempre coinvolto. Importante differenziare le due malattie cronico intestinali tramite il quadro istologico che nella colite ulcerosa è classicamente rappresentato dalla distorsione delle cripte intestinali e dall'infiltrato polimorfonucleato con formazione di ascessi criptici.

Nel MC, invece, le lesioni sono a distribuzione discontinua, con ispessimento parietale e conseguente interessamento trasmurale, fissurazioni profonde ed estese della mucosa, sierosite, stenosi ed aspetto "ad acciottolato", con ulcere aftoidi. Nel 50% dei pazienti la malattia ha localizzazione ileo-colica, nel 25-30% ileale e nel 25% colica; la mucosa del retto è spesso indenne [29]. La diagnosi istologica di certezza della malattia di Crohn è possibile solo nel 25% dei casi, in considerazione del fatto che soltanto in 1 paziente su 4 si riscontra istologicamente la presenza del granuloma non caseoso con cellule epitelioidi giganti nella tonaca mucosa. In virtù della loro assenza possono essere d'ausilio altri reperti istologici come la normalità delle cellule mucipare, la conservata architettura delle cripte.

1.5.3 Esami radiologici

L'ecografia addominale consente di:

- individuare le zone di infiammazione del tenue e del colon;
- misurare l'ispessimento della parete dell'ileo terminale (>3-4 mm patologico);
- valutare la perdita della normale stratificazione di parete;

- individuare linfadenopatie, ascessi, fistole e stenosi.

Tuttavia la sensibilità di tale metodica è ancora operatore-dipendente. Lo studio radiologico dell'intestino tenue mediante entero-TAC o entero-RMN consente sia di valutare l'estensione della malattia di Crohn che di identificare la presenza di complicanze, quali ascessi, fistole e stenosi.

1.5.4 Laboratorio

Tra i vari esami di laboratorio, i parametri più sensibili sono la proteina C reattiva (PCR) e la calprotectina fecale. **(Figura 3)**

La PCR correla con l'attività di malattia e può essere utile per valutare il rischio di recidiva, la presenza di complicanze settiche e la risposta alla terapia medica.

I livelli fecali della calprotectina, glicoproteina prodotta dai granulociti neutrofili, correlano con il quadro clinico e con il "grading" endoscopico ed istologico. In aggiunta, la sua valutazione in corso di terapia può essere predittiva sia di risposta clinica che di rischio di recidiva.

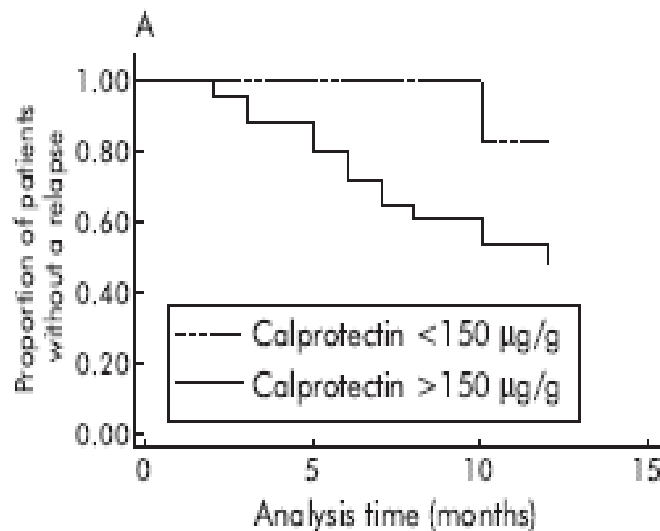


Figura 3. Ruolo della calprotectina fecale nel predire la recidiva clinica nella malattia di Crohn.

1.6 Terapia delle malattia infiammatorie croniche intestinali

Terapia biologica del Malattia di Crohn

Se fino ad oggi il trattamento medico ha avuto come principali obiettivi quelli di indurre e poi di mantenere la remissione clinica, di migliorare la sintomatologia intestinale ed extraintestinale e di prevenire la comparsa di complicanze, recentemente tale obiettivo è mutato nel cercare di modificare la storia naturale della malattia. Ciò è stato possibile grazie all'introduzione delle cosiddette "terapie biologiche" che agiscono attraverso l'inibizione delle principali molecole coinvolte nella regolazione del processo flogistico in atto.

I farmaci biologici e soprattutto gli inibitori del $\text{TNF}\alpha$, ricoprono un ruolo importante nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino in fase di attività severa, specialmente in particolari gruppi a rischio [31, 32].

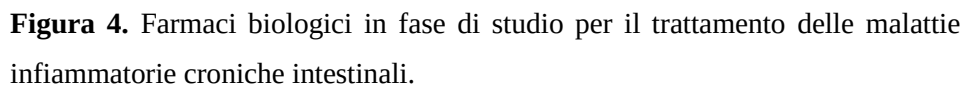
Il $\text{TNF}\alpha$, o fattore di necrosi tumorale, è una citochina ad attività pro-infiammatoria ed immunoregulatoria di fase acuta. La sua funzione biologica si esplica attraverso l'interazione con due proteine recettoriali transmembrana determinando l'apoptosi delle cellule bersaglio e l'attivazione di NF-kB e la sua traslocazione nel nucleo. Il $\text{TNF}\alpha$, perciò, svolge un ruolo fondamentale nell'amplificazione della risposta a stimoli infettivi ed infiammatori e nel danno immuno-mediato, determinando [33]:

- la distruzione della barriera dell'epitelio intestinale;
- l'induzione dell'apoptosi delle cellule epiteliali dei villi;
- la secrezione di citochine pro-infiammatorie (IL-1 e IL-6);
- l'aumento dell'espressione di molecole di adesione a livello delle cellule endoteliali;
- l'aumento dell'espressione delle integrine sulla superficie dei granulociti;
- l'aumento della sintesi delle metalloproteinasi da parte delle cellule stromali;

- Il TNF α non è presente, a livello ematico, in individui sani, mentre è possibile riscontrarne elevate concentrazioni nel sangue, nelle feci e nella mucosa intestinale dei pazienti con malattia di Crohn e con colite ulcerosa [34, 35].



The diagram shows a cross-section of a villus. The outer layer consists of a single layer of cuboidal epithelial cells, each with a central nucleus. Below this layer is a core of loose connective tissue called the lamina propria. The entire villus is covered by a simple cuboidal epithelium.



Un approccio parallelo è quello di agire sulla velocità di

propagazione del segnale intracellulare delle citochine e quindi su molecole che interagiscono con i recettori delle citochine stesse, come le Janus chinasi (JAK) 1, 2 e 3. Il tofacitinib, il primo farmaco di questa classe si è dimostrato essere efficace nel ridurre i livelli di calprotectina fecale e PCR, con una incidenza di effetti collaterali paragonabile al placebo [38].

Tuttavia, al momento attuale i tentativi di inibizione delle citochine proinfiammatorie si sono dimostrati parzialmente efficaci, perché solo 1/3 dei pazienti trattati raggiungono la remissione e molti perdono progressivamente la risposta [39, 40].

Un ulteriore approccio per ridurre l'infiammazione nelle MICI è quello di agire sullo squilibrio tra citochine proinfiammatorie ed antiinfiammatorie. Tuttavia, l'impiego di IL-10 IL-11 ed IFN- β non si è associato a risultati clinicamente soddisfacenti. Allo stesso modo, poco efficace è risultato il blocco della stimolazione delle cellule T e l'induzione della loro morte per apoptosi (visilizumab), soprattutto per la comparsa di gravi effetti collaterali, quali ascessi addominali, fibrillazione atriale, infezione da CMV e herpes zoster [41].

La stimolazione del sistema immunitario innato mediante farmaci come il filgastrim ed il sargramostin è ancora in fase di studio [42, 43].

Come è noto, l'infiltrazione dei leucociti nelle sedi dell'infiammazione è regolato dall'espressione di integrine e di recettori delle chemochine (CCR); in questo contesto il bersaglio di maggior interesse si è rivelato il gruppo di integrine $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha 2\beta 2$ che interagiscono con le molecole di adesione VCAM-1, MAdCAM-1 ed ICAM-1.

Management terapeutico

La terapia medica della malattia di Crohn dovrebbe tenere in considerazione l'attività di malattia, la sede e l'evoluzione clinica, e dovrebbe comunque essere sempre discussa con il paziente. In aggiunta, la scelta dell'opzione terapeutica più appropriata è influenzata anche dal

bilancio tra potenza del farmaco ed eventuali effetti collaterali, nonché dall'efficacia di eventuali precedenti trattamenti e dalla presenza di manifestazioni extraintestinali o di complicanze.

Malattia di Crohn ileo-cecale di grado lieve

La budesonide al dosaggio di 9 mg/die rappresenta il trattamento di scelta della malattia di Crohn ileo-cecale di grado lieve, in quanto superiore sia al placebo che alla mesalazina. Tuttavia, un recente studio ha dimostrato che la mesalazina, al dosaggio di 4,5 gr/die, appare efficace quanto la budesonide in termini di induzione della remissione clinica. Gli antibiotici (metronidazolo, ciprofloxacina) non sono in genere raccomandati in considerazione dei frequenti effetti collaterali [45].

Malattia di Crohn ileo-cecale di grado moderato

I pazienti con malattia di Crohn ileo-cecale di grado moderato dovrebbero essere trattati con la budesonide o con gli steroidi convenzionali (prednisolone), sebbene questi ultimi siano associati a maggiori effetti collaterali [46]. Una opzione terapeutica altrettanto valida è rappresentata dalla combinazione degli steroidi con gli immunomodulatori (Azatioprina 2-2,5 mg/Kg/die; 6-Mercaptopurina 1-1,5 mg/Kg/die; Metotrexate 25 mg i.m. a settimana) [45]. Gli antibiotici possono essere aggiunti nel sospetto di complicanze settiche [45]. La terapia con antagonisti del TNF α (Infliximab o Adalimumab) dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con malattia attiva che risultino intolleranti, dipendenti o refrattari agli steroidi [45-47-48]. A tale riguardo, è stato dimostrato che l'associazione Biologico-Azatioprina è in grado di indurre remissione clinica libera da steroidi in una maggiore percentuale di pazienti rispetto al farmaco biologico utilizzato in monoterapia [49].

L'Infliximab è utilizzato per via endovenosa al dosaggio di 5 mg/Kg e deve essere somministrato al tempo 0 e dopo 2 e 6 settimane (induzione); le successive infusioni devono essere effettuate ogni 8

settimane.

L'Adalimumab viene somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane al dosaggio di 40 mg; anche in questo caso è necessario effettuare una corretta terapia di induzione utilizzando un dosaggio di 160 mg alla prima somministrazione e di 80 mg alla seconda.

Malattia di Crohn ileo-cecale di grado severo

I pazienti con malattia di Crohn ileo-cecale di grado severo dovrebbero essere inizialmente trattati con i corticosteroidi tradizionali per via sistemica. Nel caso si tratti di pazienti con recidive non particolarmente frequenti, l'associazione steroide-immunomodulatore può rivelarsi clinicamente utile. Al contrario, in caso di recidive frequenti può essere intrapresa terapia con farmaci biologici associati o meno ad un farmaco immunomodulatore [49]. A tale proposito è stato dimostrato che, in pazienti "naïve" all'immunomodulatore, la terapia combinata Azatioprina-Infliximab è più efficace delle singole terapie nell'indurre e nel mantenere la remissione clinica ed endoscopica, anche se tali effetti sembrano essere più evidenti nei pazienti con livelli sierici elevati di proteina C reattiva [49].

L'intervento chirurgico può rappresentare una valida alternativa e va discusso con il paziente.

Malattia a localizzazione colica

La malattia di Crohn a localizzazione colica va trattata con gli steroidi sistemici o, nel caso di forme lievi, con la sulfasalazina [45-51]. In pazienti con recidive non particolarmente frequenti, l'associazione steroide-immunomodulatore può rivelarsi clinicamente utile. Nel caso si tratti di una recidiva clinica di grado moderato-severo può essere intrapresa terapia con farmaci biologici associata o meno ad un farmaco immunomodulatore [45].

In caso di scarsa risposta alla terapia biologica, la possibilità di ricorrere all'intervento chirurgico deve essere presa in considerazione.

Malattia localizzata in maniera estesa al piccolo intestino

Il malattia di Crohn localizzato in maniera estesa (>100 cm) al piccolo intestino dovrebbe essere trattato con corticosteroidi sistemici associati alle tiopurine o al metotrexate. In caso di recidiva, può essere intrapresa terapia con farmaci biologici associata o meno ad un farmaco immunomodulatore [45]. Nei pazienti con fattori che suggeriscono una prognosi sfavorevole (età alla diagnosi < 40 anni, malattia estesa, complicanze extraintestinali, malattia perianale, fumo di sigaretta) va presa in considerazione la possibilità di iniziare precocemente la terapia con farmaci biologici associata o meno agli immunomodulatori [45,52]. Un supporto nutrizionale può essere utile soprattutto se presente malassorbimento [53]. In caso di stenosi, la stritturoplastica è sicuramente meno invalidante della resezione e dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici.

Malattia a localizzazione esofagea e gastro-duodenale

La malattia localizzata al tratto digestivo prossimale va trattata con dosi elevate di inibitori della pompa protonica associati a steroidi sistemici ed immunomodulatori [45, 54]. L'impiego dei farmaci biologici è limitato ai pazienti refrattari alle terapie convenzionali. Il trattamento endoscopico o chirurgico va riservato ai pazienti con sintomi di tipo ostruttivo.

Malattia perianale

In presenza di malattia perianale con fistole semplici è necessario innanzitutto escludere la presenza di un ascesso perianale; se presente, la raccolta va drenata in regime di urgenza [55]. Le fistole semplici vanno trattate con Setoni o con la fistolotomia solo se sintomatiche. Utili gli antibiotici (metronidazolo 750-1.500 mg/die; ciprofloxacina 1.000 mg/die).

Nel caso di fistole complesse, importanti sia il posizionamento di

Setoni che il trattamento della malattia endoluminale (compresa l'eventuale gestione chirurgica delle fistole). I farmaci di prima scelta sono rappresentati dagli antibiotici (metronidazolo e ciprofloxacina) e dagli immunomodulatori. I farmaci anti-TNF α (Infliximab ed Adalimumab) dovrebbero essere utilizzati come seconda scelta [55].

1.7 Management clinico/endoscopico: HBI, SES-CD e classificazione di Montreal

Nella malattia di Crohn sono stati proposti diversi indici di attività, clinici ed endoscopici, allo scopo di standardizzare e quantificare il giudizio soggettivo del clinico.

L'HBI, Harvey-Bradshaw Index è uno strumento di ricerca utilizzato per quantificare i sintomi dei pazienti con MC ottenendo un punteggio totale che mi identifica il comportamento clinico della malattia.

Tabella 1. HBI, Harvey-Bradshaw Index.

Condizioni generali	0 = buone 1 = discrete 2 = scadenti 3 = molto scadenti 4 = pessime
Dolore addominale	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo
Evacuazioni liquide	(numero/die)
Massa addominale	0 = assente 1 = dubbia 2 = definita 3 = definita e dolorante
Complicanze	Artralgie Uveiti Eritema nodoso Ulcere aftoidi Pioderma gangrenoso Fistole perianali Ascessi
Punteggio totale	Remissione < 5 Malattia lieve 5-7 Malattia moderata 8-16 Malattia severa > 16

Il SES-CD (Simple Endoscopic Index) è un sistema di score che valuta l'attività di malattia all'esame endoscopico. Il punteggio viene calcolato associando un indice di severità che va da 0 a 3 ai parametri: presenza e dimensione delle ulcere, estensione della superficie ulcerata, estensione della superficie colpita da malattia, presenza ed entità delle stenosi. **(Tabella 2)**

Tabella 2 . Simple Endoscopic Score (SES-CD).

Valori del Simple Endoscopic Score per il malattia di Crohn				
Variabile	0	1	2	3
Dimensione Ulcere	Nessuna	Ulcere aftoidi (Ø da 0.1 a 0.5 cm)	Ulcere grandi (Ø da 0.5 a 2 cm)	Ulcere molto grandi (>2 cm)
Superficie Ulcerate	Nessuna	<10%	10-30%	>30%
Superficie colpita da malattia	Nessuna	<50%	50-75%	>75%
Presenza di stenosi	nessuna	Singola, superabile	Multiple, superabili	Non superabile
Score				
0-2		Remissione		
3-6		Attività endoscopica lieve		
7-15		Attività endoscopica moderata		
>15		Attività endoscopica severa		

La classificazione di Montréal (**Tabella 3**) è utilizzata per suddividere i pazienti in base alle caratteristiche cliniche e prende in considerazione l'età alla diagnosi (parametro A), la localizzazione di malattia (parametro B) e il comportamento clinico (parametro C).

Tabella 3. Classificazione di Montréal.

Parametri	Classe di Montréal 2003
Età alla diagnosi	A1 < 16 anni A2 16-40 anni A3 > 40 anni
Localizzazione	L1 Ileo terminale L2 Colon L3 Ileo – Colon L4 Tratto digestivo superiore
Comportamento clinico	B1 Non stenosante – Non penetrante B2 Stenosante B3 Penetrante P Perianale

1.8 Remissione, risposta e recidiva: definizioni

Per *remissione* si intende il raggiungimento di valori di un indice di Harvey-Bradshaw inferiore a 5 [56]. Tale indice, seppure accurato, presenta limiti di applicazione [57,58]; per tale motivo si preferisce una valutazione basata su parametri endoscopici [59], istologici [60], radiologici [61,65] e biochimici.

La *risposta* è definita come una riduzione di almeno riduzione di almeno 3 punti dell'indice di Harvey-Bradshaw rispetto al basale [66,67].

Il termine *recidiva* viene usato per definire una riacutizzazione della malattia [68]; si definisce precoce se si manifesta entro 3 mesi dal raggiungimento della remissione [68].

Mantenimento della remissione

In considerazione dell'effetto negativo del fumo di sigaretta sull'evoluzione della malattia di Crohn, tale pratica andrebbe scoraggiata in tutti i pazienti. È stato infatti dimostrato che il fumo aumenta il bisogno dei farmaci (steroidi ed immunomodulatori) e nel contempo ne riduce l'efficacia; al contrario, la sua sospensione può migliorare il decorso della malattia [69,71].

La scelta della terapia di mantenimento nei pazienti in remissione clinica dipende da almeno tre fattori: 1) il decorso della malattia (presentazione clinica, frequenza e severità delle recidive); 2) l'estensione della malattia; 3) l'efficacia e la tollerabilità delle terapie utilizzate nell'induzione della remissione [45]. In aggiunta, i pazienti in remissione clinica devono essere seguiti regolarmente con attento monitoraggio clinico e laboratoristico. La frequenza dei controlli strumentali (endoscopici e/o radiologici) non è stata ancora definita e va decisa caso per caso [45].

Se la remissione è indotta dagli steroidi, la terapia di mantenimento dovrebbe prendere in considerazione i farmaci immunomodulatori (tiopurine o metotrexate nei pazienti intolleranti alle tiopurine). Né gli aminosalicilati né la budesonide risultano efficaci nel mantenere la remissione clinica indotta dagli steroidi nei pazienti con malattia di Crohn [72].

La terapia chirurgica può essere presa in considerazione nelle malattie localizzate.

Nei pazienti con malattia estesa, il farmaco di scelta per il mantenimento della remissione è l'Azatioprina [73].

La terapia di mantenimento comprende sia l'impiego di Setoni che quello di farmaci (immunomodulatori o anti-TNF α) [55]. È importante che la terapia venga proseguita per almeno un anno.

I pazienti con malattia di Crohn steroide-dipendente dovrebbero essere trattati con immunomodulatori (tiopurine o metotrexate) con o senza farmaci biologici (Infliximab o Adalimumab), anche se l'ipotesi chirurgica dovrebbe essere presa in considerazione [47,48].

I pazienti con patologia attiva nonostante la terapia con prednisolone al dosaggio di 1 mg/kg/die per un periodo di 4 settimane dovrebbero essere trattati con farmaci anti-TNF α .

Pazienti che recidivano durante la terapia con tiopurine dovrebbero essere valutati per l'aderenza alla terapia e il dosaggio dei farmaci dovrebbe essere ottimizzato. Altre opzioni terapeutiche sono rappresentate dal Metotrexate o dai farmaci biologici [45].

Se la remissione è stata indotta dai farmaci biologici, la terapia con tali farmaci dovrebbe essere proseguita. In caso di pazienti "naïve" alle tiopurine, può essere consigliata l'associazione [45].

La terapia con Azatioprina dovrebbe essere portata avanti per almeno 4 anni per ridurre il rischio di recidive [74]. Tale terapia va comunque discussa con il paziente in considerazione dell'aumentato rischio di insorgenza di Linfoma non-Hodgkin [75,76]. Tuttavia, allo stato attuale il rapporto rischio-beneficio è a favore di quest'ultimo [77].

La terapia di mantenimento con Metotrexate non si associa ad un aumentato rischio di epatotossicità [78], anche se alla sospensione il rischio di recidive rimane elevato [79].

Per ciò che riguarda la durata della terapia con i farmaci biologici, i dati a tutt'oggi disponibili consentono di trarre le seguenti conclusioni: 1) è possibile sospendere la terapia se dopo un anno il paziente è in remissione profonda (clinica, laboratoristica ed endoscopica) [45]; 2) la sospensione si associa ad un rischio più o meno elevato di recidive [80].

1.9 Considerazioni sui farmaci anti-TNF α

I farmaci anti-TNF α al momento disponibili (Infliximab, Adalimumab e Golimumab) mostrano un profilo di efficacia molto simile. Pertanto, la scelta dipende dalla disponibilità, dalla via di somministrazione, dalla preferenza del paziente, dai costi e dalle linee guida nazionali e locali [42]. La perdita di risposta durante terapia con anti-TNF α dovrebbe indurre una attenta rivalutazione della severità di malattia con particolare attenzione alle eventuali complicanze; la possibilità di un intervento chirurgico dovrebbe essere discussa con il paziente. Prima di cambiare farmaco (il cosiddetto “switch”), strategie appropriate sono rappresentate dalla riduzione dell’intervallo tra le somministrazioni o dal progressivo incremento del dosaggio [39-45-81-82].

Lo “switch” verso l’altro farmaco anti-TNF α dovrebbe essere riservato ai pazienti che risultino intolleranti al farmaco somministrato o che mostrino una mancanza di “risposta primaria” (dopo 12-16 settimane dall’inizio della terapia) [45].

Particolare attenzione deve essere posta all’aumentato rischio di infezioni opportunistiche durante terapia con anti-TNF α . Pazienti con febbre, tosse e sintomi sistemici dovrebbero essere valutati per la presenza di infezioni opportunistiche o fungine.

Nei pazienti giovani, e soprattutto in quelli di sesso maschile, la combinazione a lungo termine tiopurine-anti-TNF α andrebbe evitata per il rischio aumentato di linfoma epatosplenico [45].

L’utilizzo precoce del biologico si associa a tassi di remissione più elevati e ad una minore percentuale di recidive cliniche (**Figura 5**).

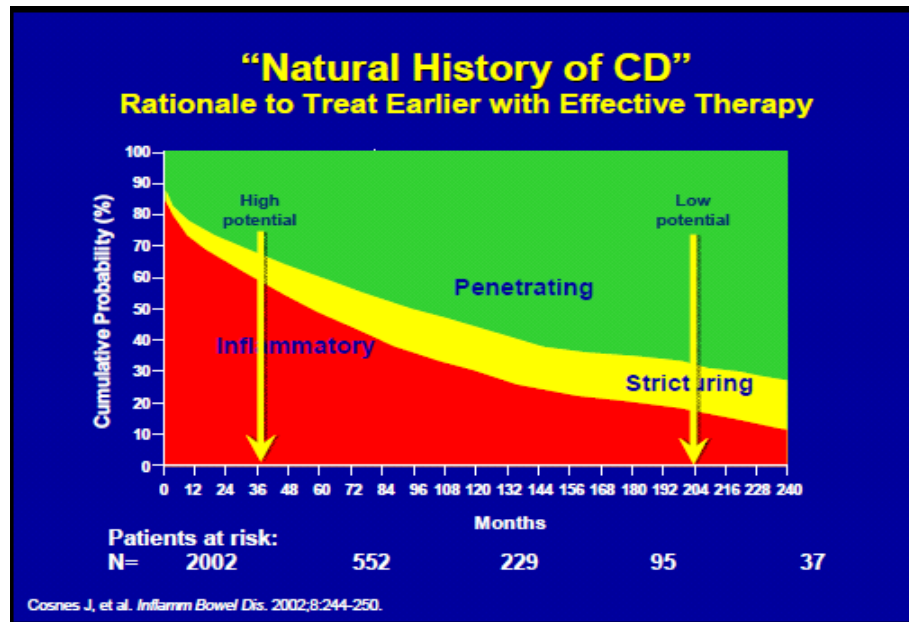


Figura 5. Effetto dell’impiego precoce del biologico sulla storia naturale della malattia di Crohn.

Non c’è evidenza che un trattamento precoce con Infliximab in associazione a Metotrexate sia superiore al trattamento precoce col solo Biologico, tranne che in pazienti “naïve” per gli immunomodulatori.

Infine, l’utilizzo precoce dell’Infliximab in età pediatrica si associa a tassi elevati di risposta clinica e di remissione.

1.10 Vedolizumab

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG1 che si lega all’integrina $\alpha 4\beta 7$ espressa sui linfociti gut-homing T helper. Legandosi all’ $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab inibisce l’adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare addressina mucosale (MAdCAM-1, Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1). MAdCAM-1 è espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell’intestino e riveste un ruolo fondamentale nella migrazione dei linfociti T nei tessuti del tratto gastrointestinale, provocando l’infiammazione caratteristica della colite ulcerosa e della malattia di Crohn. Pertanto vedolizumab, legandosi selettivamente all’integrina,

bloccherebbe il traffico di linfociti nell'intestino.

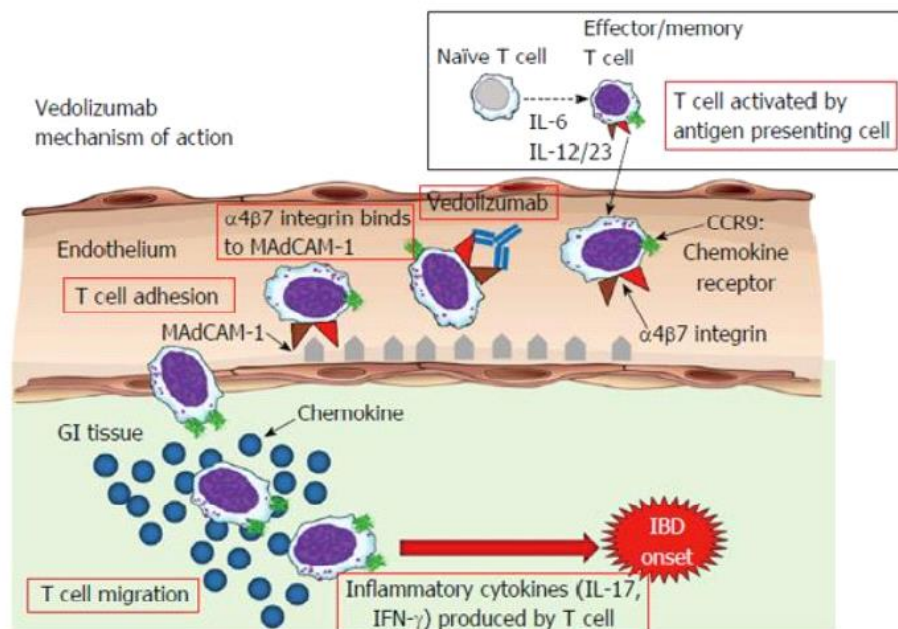


Figura 6. Meccanismo d'azione di vedolizumab

Vedolizumab (Entyvio) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn attiva da moderata-severa che abbiano manifestato una risposta inadeguata, o una perdita di risposta o siano risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α).

L'efficacia e la sicurezza di vedolizumab nel trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa moderata-severa sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo (GEMINI I), che ha valutato i risultati di efficacia alla settimana 6 e alla settimana 52. Nella fase di induzione della terapia, 374 pazienti (coorte 1) hanno ricevuto vedolizumab (ad una dose di 300 mg) o placebo per via endovenosa a tempo 0 e a 2 settimane e 521 pazienti (coorte 2) hanno ricevuto vedolizumab in aperto a tempo 0 e a 2 settimane, con valutazione della malattia alla settimana.

Tabella 4. Risultati di efficacia alla settimana 6.

Risultati	Vedolizumab (pz=225)	Placebo (pz=149)
Risposta clinica	47,1%	25,5%
Remissione clinica	16,9%	5,4%
Guarigione mucosale	40,9%	24,8%

Nella fase di mantenimento, i pazienti di entrambi i gruppi che hanno avuto una risposta a vedolizumab alla settimana 6 sono stati assegnati in modo casuale per continuare a riceverlo ogni 8 o 4 settimane fino alla settimana 52. I requisiti per definire la risposta clinica alla terapia comprendevano una riduzione del punteggio Mayo di almeno 3 punti e una conseguente diminuzione del sub-punteggio sanguinamento rettale di almeno un punto oppure un sub punteggio sanguinamento rettale compreso tra 0 o 1.

Alla settimana 6, il 47,1% dei pazienti trattati con vedolizumab hanno avuto una risposta clinica contro il 25,5% di quelli trattati con placebo. Alla settimana 52, il 41,8% e il 44,8% dei pazienti che continuarono a ricevere vedolizumab rispettivamente ogni 8 e 4 settimane erano in remissione clinica (punteggio Mayo ≤ 2 e nessun sub-punteggio >1).

La frequenza degli eventi avversi era quasi sovrapponibile nei gruppi di pazienti trattati con vedolizumab e placebo.

Per tale motivo vedolizumab poteva essere considerato più efficace del placebo sia nella fase di induzione che di mantenimento per il trattamento della colite ulcerosa [96].

La sicurezza e l'efficacia di vedolizumab per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva moderata-severa (punteggio del CDAI, [Crohn's Disease Activity Index] compreso tra 220 e 450) sono state valutate in due studi (GEMINI II e III).

Lo studio GEMINI II è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, composto da una fase di induzione ed una di

mantenimento. Nella fase di induzione 368 pazienti sono stati arruolati casualmente a ricevere vedolizumab o il placebo a tempo 0 e alla settimana 2 (coorte1) e 747 pazienti a ricevere vedolizumab al tempo 0 ed alla settimana 2 (coorte2). Lo stato della malattia è stato valutato alla settimana 6. Nella fase di mantenimento, 461 pazienti che avevano avuto una risposta a vedolizumab sono stati assegnati casualmente a ricevere placebo ogni 4 settimane o vedolizumab ogni 8 o 4 settimane fino alla settimana 52.

Nella settimana 6, un totale del 14,5% dei pazienti in coorte 1 che hanno ricevuto vedolizumab e il 6,8% che hanno ricevuto placebo erano in remissione clinica, cioè avevano un punteggio sul Crohn's Activity Index [CAI] di ≤ 150 , con punteggi che vanno da 0 a circa 600 e punteggi superiori che indicano una maggiore attività della malattia;

Il 31,4% e il 25,7% dei pazienti trattati con vedolizumab e placebo rispettivamente, avevano una risposta CAI-100 (Diminuzione ≥ 100 punti nel punteggio CAI).

Alla settimana 52, i pazienti nelle coorti 1 e 2 che hanno avuto una risposta alla terapia di induzione ed ai quali è stato assegnato vedolizumab ogni 8 e 4 settimane, hanno avuto una remissione clinica rispettivamente del 39 e del 36,4%.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, le nasofaringiti si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con vedolizumab rispetto ai pazienti trattati con placebo.

I pazienti con malattia di Crohn trattati con vedolizumab avevano più probabilità di avere una remissione rispetto ai pazienti trattati con placebo, ma non una riduzione di 100 punti del punteggio CAI alla settimana 6.

I pazienti responsivi alla terapia di induzione e che continuavano a ricevere vedolizumab ogni 4 o ogni 8 settimane era più probabile che andassero in remissione alla settimana 52.

L'inibizione farmacologica della migrazione linfocitaria all'intestino, durante la fase di induzione, può richiedere più tempo nel garantire la

piena efficacia rispetto ad un anti-TNF α . Inoltre, la terapia anti-integrina potrebbe essere relativamente più lenta nella malattia di Crohn, caratterizzata da una flogosi transmurale [97].

Lo studio GEMINI III è stato il secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo il cui obiettivo era valutare l'efficacia e la sicurezza di vedolizumab in un sottogruppo di pazienti affetti da malattia di Crohn non responsiva alla terapia con antagonisti del TNF α . È stata determinata la percentuale di risposta clinica definita come CDAI<150 punti alla settimana 6. Le analisi secondarie hanno invece valutato i risultati alla settimana 6 ed alla settimana 10.

Tra i pazienti che avevano avuto un precedente fallimento all'antagonista dell'TNF α , il 15,2% trattati con vedolizumab erano in remissione clinica alla settimana 6 contro il 12,1% di quelli trattati con placebo. Quindi non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con vedolizumab e quello trattato con il placebo. Tuttavia, una percentuale maggiore di questa popolazione era in remissione alla settimana 10 (26,6%). Per quanto riguarda gli effetti avversi sono risultati simili tra i gruppi.

In conclusione, nei pazienti con malattia di Crohn nei quali il precedente trattamento con gli antagonisti del TNF α era fallito, l'efficacia di vedolizumab deve essere valutata più tardivamente, ed in particolare alla settimana 10 [98].

2. PREMESSA ALLO STUDIO

L'Ustekinumab, STELARA, è stato di recente approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica, della psoriasi, e della MC di grado moderato-severo resistenti alle terapie tradizionali o ad altri farmaci biologici.

E' un anticorpo monoclonale umanizzato della classe IgG1 che si lega alla subunità p40 delle IL 12 e 23 con la funzione di inibire il loro legame al proprio recettore presente sulle cellule T.

L'IL12 è un eterodimero composto dalle subunità p40 e p35. Essa è responsabile della stimolazione dell'immunità innata e dell'attivazione dell'immunità adattiva. La MC è caratterizzata dall'espressione dei linfociti T helper (Th1) che inducono un aumento della produzione di INF- γ e TNF- α . Il ruolo dell'IL12 è quello di promuovere la differenziazione delle cellule naive T CD4+ in linfociti Th1 in grado poi di produrre interferone e mediatori dell'immunità.

L'IL23 è un eterodimero composto dalla stessa subunità p40 e da una subunità p19. La sua funzione è quella di consentire la differenziazione delle cellule naive T CD4+ in senso T-helper 17 (Th17) che inducono a loro volta la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL17, IL17F, IL6, TNF- α).

Il blocco vincolante l'interazione delle interleuchine con il loro recettore IL-12R β 1 presente sulle cellule T promuove una significativa diminuzione nell'attivazione dell'immunità e di conseguenza del processo flogistico da esso generatosi.

Il primo studio eseguito per valutare l'efficacia clinica dell'Ustekinumab nel trattamento della MC moderata-severa è stato effettuato nel 2008 come trial clinico di fase 2A (CERTIFI), randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo [99]. Tale studio comprendeva due popolazioni di cui la seconda arruolava pazienti che erano risultati *non responder* all'induzione con infliximab (*primary non-*

responder) o che avevano perso la risposta al farmaco durante la fase di mantenimento (*secondary non-responder*). L'endpoint primario di questo studio, che non è stato soddisfatto, era la riduzione dopo 8 settimane di almeno 70 punti dal CDAI (49% Ustekinumab vs 40% placebo).

La fase successiva, pubblicata nel 2012 valutava la risposta clinica a 36 settimane in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, i cui pazienti con malattia attiva moderata/severa erano risultati resistenti ai trattamenti con anti-TNF α [100]. 526 partecipanti sono stati assegnati casualmente a 4 gruppi (placebo ed Ustekinumab somministrato per via endovenosa al dosaggio di 1, 3 e 6 mg/kg). L'endpoint primario era la risposta clinica a 6 settimane, intesa come riduzione di almeno 100 punti del CDAI, ed i risultati sono mostrati nella **Figura 7**.

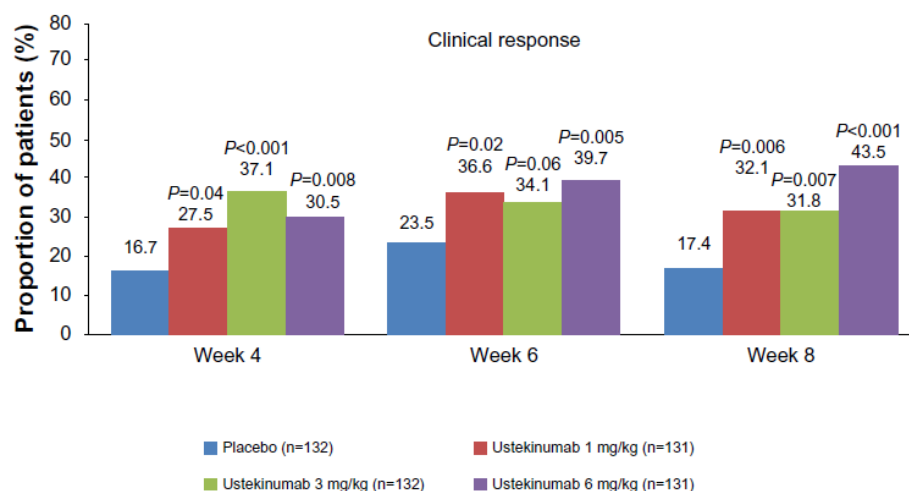


Figura 7. Risposta clinica all'Ustekinumab in pazienti con MC non responsiva ai farmaci anti-TNF α .

Successivamente sono stati effettuati altri tre trials clinici di fase 3 in cui veniva valutata l'efficacia e la sicurezza dell'Ustekinumab nel trattamento di pazienti adulti con MC attiva moderata-severa. UNITI 1-2 [101,102] sono studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo in pazienti *non responder* alle terapia tradizionali, in quelli Come mostrato nella **Tabella 5**, l'efficacia di Ustekinumab

nell'indurre sia la risposta che la remissione clinica si è dimostrata superiore al placebo.

Tabella 5. Efficacia di Ustekinumab nella MC: studi UNITI 1 e UNITI 2.

	Clinical response at wk 22 [SE]	Clinical remission at wk 22 [SE]
UST 90 mg SC	69.4%	41.7%
PBO SC	42.5%	27.4%
	Clinical response at wk 6 [PE]	Clinical remission at wk 6 [SE]
UST 130 mg IV	34.3%	16.3%
UST 6 mg/kg IV	33.7%	18.5%
PBO IV	21.5%	8.9%

UNITI 1

UNITI 2

Il terzo studio UNITI-IM è stato condotto su pazienti che hanno risposto in maniera soddisfacente agli studi UNITI 1 e UNITI 2 e sono stati assegnati a ricevere casualmente il placebo o Ustekinumab sottocute (SC) 90 mg ogni 8 o 12 settimane [102].

Come mostrato nella **Tabella 6**, oltre il 50% dei pazienti in terapia con Ustekinumab ha mantenuto la risposta clinica dopo 44 settimane di trattamento.

Tabella 6. Efficacia di Ustekinumab nella MC: studi UNITI-IM.

	Clinical remission at wk 44 [PE]	Clinical response at wk 44 [SE]
UST 90 mg SC q8w	53.1%	59.4%
UST 90 mg SC q12w	48.8%	58.1%
PBO SC	35.9%	44.3%

Dati di sicurezza per l'Ustekinumab sono a disposizione per più di 3000 pazienti coinvolti nei vari trials clinici che prevedevano la somministrazione del farmaco nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica, della sclerosi multipla e nella MC. Nonostante le differenze in termini di popolazioni di pazienti e dosaggi del farmaco, l'Ustekinumab sembra possedere una elevata sicurezza clinica. Allo stesso modo, gli eventi avversi (reazioni nel sito di somministrazione ed infezioni di

differenti gravità) sono risultate sovrapponibili a quelli del gruppo placebo (**Tabella 7**). Per ciò che riguarda la comparsa di neoplasie, le informazioni a tutt'oggi disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive, anche se l'Ustekinumab sembra essere un farmaco sicuro anche da questo punto di vista.

Tabella 7. Eventi avversi nei pazienti trattati con Ustekinumab.

Study groups	AEs	SAEs	Infections	SIIs	ASRs
UST 90 mg SC	68.0%	0.0%	16.0%	0.0%	0.0%
UST 4.5 mg/kg IV	74.1%	7.4%	14.8%	0.0%	0.0%
PBO combined	78.8%	5.8%	23.1%	0.0%	3.8%
UST 1 mg/kg IV	68.5%	4.6%	25.4%	0.8%	3.8%
UST 3 mg/kg IV	66.2%	6.0%	22.6%	0.0%	3.8%
UST 6 mg/kg IV	61.1%	6.9%	22.1%	3.8%	5.3%
PBO IV	71.2%	8.3%	24.2%	0.8%	4.5%
UST 90 mg SC	75.0%	12.5%	31.9%	2.8%	1.4%
PBO SC	84.9%	16.4%	39.7%	4.1%	0.7%
UST 130 mg IV	64.6%	4.9%	23.2%	1.2%	4.5%
UST 6 mg/kg IV	65.9%	7.2%	25.7%	2.8%	3.6%
PBO IV	64.9%	6.1%	23.7%	1.2%	2.0%
UST 130 mg IV	50.0%	4.7%	14.6%	1.4%	2.4%
UST 6 mg/kg IV	55.6%	2.9%	21.7%	0.5%	1.4%
PBO IV	54.3%	5.8%	23.1%	1.4%	2.9%
UST 90 mg SC q8w	81.7%	9.9%	48.1%	2.3%	6.9%
UST 90 mg SC q12w	80.3%	12.1%	46.2%	5.3%	2.3%
PBO SC	83.5%	15.0%	49.6%	2.3%	0.8%

Infine, per ciò che riguarda l'immunogenicità dell'Ustekinumab, la percentuale di pazienti che sviluppano anticorpi contro il farmaco è estremamente bassa e varia dallo 0.7 al 2.3%.

3. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'Ustekinumab su parametri clinici e biochimici in una coorte di pazienti con MC afferenti alla IBD Unit degli Ospedali Riuniti di Ancona.

4. PAZIENTI E METODI

Nel periodo settembre 2018-dicembre 2019 sono stati arruolati 32 pazienti consecutivi affetti da MC (17 donne; età media 47 ± 15 anni).

Al momento dell'arruolamento, prima di iniziare la terapia con Ustekinumab, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accurata anamnesi in cui è stato valutato l'anno di diagnosi della malattia, la durata della stessa, la presenza di patologie associate, la storia farmacologica e l'effettuazione di precedenti interventi chirurgici imputabili alla MC.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico, al dosaggio della calprotectina fecale e all'esame endoscopico per definire la localizzazione e l'estensione della malattia, valutati sulla base della classificazione di Montreal (**Tabella 3**).

Le valutazioni cliniche e laboratoristiche sono state effettuate al tempo 0, cioè prima dell'inizio del trattamento, e dopo 8 e 16 settimane; la valutazione endoscopica è stata effettuata solo prima dell'inizio della terapia.

La qualità della vita (QoL) è stata valutata, nei vari intervalli di tempo, utilizzando il questionario QoL.

L'attività di malattia ed il grado di danno mucosale sono stati calcolati utilizzando il SES-CD score (**Tabella 2**).

I livelli sierici di proteina C reattiva (PCR) ed i livelli fecali di calprotectina (CF) sono stati valutati utilizzando metodiche standard.

La risposta clinica prevedeva una riduzione, alla settimana 8, di almeno 3 punti dell'HBI rispetto ai valori basali; la remissione clinica era definita sulla base di uno score HBI < 5 ; la guarigione mucosale prevedeva un SES-CD score ≤ 2 .

I 32 pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: **gruppo A**, composto da 20 pazienti in remissione clinica, e **gruppo B**, composto da 12 pazienti con malattia in fase attiva.

5. ANALISI STATISTICA

I risultati sono stati espressi come media $\pm$ DS o come mediana.

La comparazione tra i vari gruppi è stata effettuata utilizzando il t-test di Student per dati appaiati e non appaiati, laddove richiesto.

Le comparazioni sono state considerate significative per valori di $P < 0.05$.

6. RISULTATI

La **Figura 8** mostra la localizzazione di malattia nei pazienti affetti da MC utilizzando la classificazione di Montréal. Come evidente, la maggior parte dei pazienti avevano una localizzazione ileo-colica.

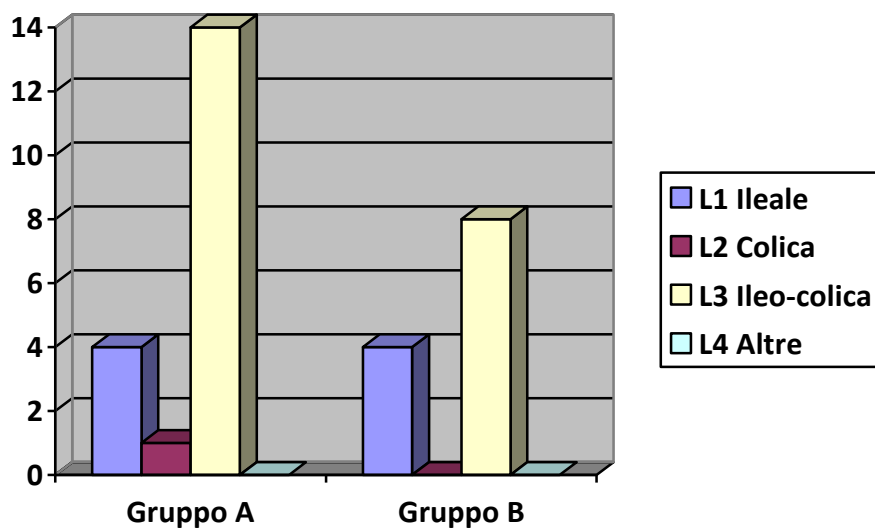


Figura 8. Localizzazione della malattia secondo la classificazione di Montreal.

Diciassette pazienti (53%) avevano patologie associate, elencate nella **Tabella 8**.

Tabella 8. Patologie associate in 17/32 pazienti con MC.

<i>Patologie associate</i>	<i>N. pazienti</i>
Spondiloartrite	12
Psoriasi	3
Pioderma gangrenoso	1
Eritema nodoso	1

Tutti i pazienti, tranne uno, erano stati trattati in precedenza almeno con un altro farmaco biologico (**Tabella 9**).

Tabella 9. Precedenti terapie biologiche nei 32 pazienti con MC.

	<i>Naïve</i>	<i>ADA</i>	<i>IFX</i>	<i>VDZ</i>
Gruppo A	1	18	10	3
Gruppo B	0	12	6	2

Venti pazienti erano steroid-free al momento dell'arruolamento (17/20 del **gruppo A** e 3/12 del **gruppo B**) e 18/32 pazienti (10 del **gruppo A** e 8 del **gruppo B**) avevano subito almeno un intervento chirurgico per complicanze legate alla malattia.

La durata mediana di malattia nell'intera popolazione in studio era di 13 anni (range 2-30), ma risultava più elevata nel **gruppo A** (16 anni, range 3-29) rispetto al **gruppo B** (8 anni, range 3-30).

Come già detto, i 20 pazienti del **gruppo A** erano in remissione clinica ed avevano uno HBI medio di $1,9 \pm 1,4$. Di questi, 14 pazienti hanno iniziato la terapia con UST a seguito di una recidiva endoscopica nonostante il precedente trattamento con altri farmaci biologici (10 adalimumab, 3 infliximab, 1 vedolizumab). Altri 3 pazienti hanno documentato recidiva radiologica (tutti in precedente trattamento con adalimumab). I restanti 3 pazienti hanno sviluppato come complicanza di malattia la psoriasi (durante il trattamento con adalimumab), come mostrato nella **Tabella 8**.

I 12 pazienti del **gruppo B** avevano invece, al momento dell'inclusione nella studio, una malattia in fase attiva, con un HBI medio di 7,3. Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei 2 gruppi sono mostrate nella **Tabella 10**.

Tabella 10. Principali caratteristiche dei pazienti in studio.

	Gruppo A	Gruppo B
HBI	$1,9 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,6$
PCR (mg/dl)	$0,9 \pm 0,9$	$1,1 \pm 1,5$
CF (mcg/g)	358 ± 345	403 ± 188
SES-CD	$5,2 \pm 2,5$	$9,9 \pm 6,1$
QoL	155 ± 30	121 ± 26

Come evidente dalla **Tabella 11**, nei pazienti del **gruppo A** la terapia con Ustekinumab ha mantenuto la remissione clinica ed ha indotto una significativa riduzione dei livelli fecali di calprotectina, ad indicare un effetto positivo sulla infiammazione intestinale, ed un significativo miglioramento della qualità della vita. Nei 3 pazienti che avevano sviluppato la psoriasi dopo terapia con Adalimumab è stata registrata la completa regressione delle lesioni cutanee.

Tabella 11. Effetto della terapia con Ustekinumab sui parametri clinici, laboratoristici e sulla qualità della vita nei pazienti del **gruppo A**.

Gruppo A	Tempo 0	8 settimane	16 settimane
HBI	1,9 ± 1,4	2,1 ± 1,8	2,1 ± 2
PCR (mg/dl)	0,9 ± 0,9	0,6 ± 0,6	0,9 ± 0,9
CF (mcg/g)	358 ± 345	216 ± 169*	148 ± 101#§
SES-CD	5,2 ± 2,5	NA	NA
QoL	155 ± 29	NA	183 ± 32^

*P<0.05 vs Tempo 0; #P<0.01 vs Tempo 0; §P<0.01 vs 8 settimane; ^P<0.001 vs Tempo 0

Nei pazienti del **gruppo B**, che presentavano una malattia in fase attiva, l'Ustekinumab ha indotto un significativo miglioramento clinico già a partire dalla settimana 8, e che si è mantenuto stabile alla settimana 16, ed una significativa riduzione dei livelli fecali di calprotectina; i livelli sierici di PCR si sono ridotti nel tempo anche se la differenza tra i vari gruppi non è risultata statisticamente significativa.

Tabella 12. Effetto della terapia con Ustekinumab sui parametri clinici, laboratoristici e sulla qualità della vita nei pazienti del **gruppo B**.

Gruppo B	Tempo 0	8 settimane	16 settimane
HBI	7,2 ± 2,6	3,6 ± 2,7*	3,6 ± 3,1*
PCR (mg/dl)	1,1 ± 1,5	0,4, ± 0,5	0,5 ± 0,8
CF (mcg/g)	403 ± 188	211 ± 186#	196 ± 131#
SES-CD	9,9 ± 6,1	NA	NA
QoL	121 ± 26	NA	148 ± 32§

*P<0.01 vs Tempo 0; #P<0.01 vs Tempo 0; §P<0.01 vs Tempo 0

7. CONCLUSIONI

La terapia con Ustekinumab è in grado, malattia di Crohn, di:

1. mantenere la remissione clinica nei pazienti che avevano già risposto alle precedenti terapie con farmaci biologici;
2. indurre la regressione delle lesioni cutanee nei pazienti con malattia di Crohn e psoriasi indotta dal trattamento con farmaci anti-TNF α ;
3. migliorare in maniera significativa il quadro di infiammazione intestinale nei pazienti asintomatici ma con persistenza delle alterazioni endoscopiche nonostante la terapia con gli altri farmaci biologici;
4. indurre la remissione clinica e la significativa riduzione dei livelli fecali di calprotectina nei pazienti con perdita di risposta agli altri farmaci biologici;
5. migliorare in maniera significativa la qualità della vita, soprattutto nei pazienti con recidiva clinica.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] D. Baumgart and et al., “IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010 Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting.,” *Inflamm Bowel Dis*, vol. 17, pp. 639–44, 2011.
- [2] V. Ahuja and et al., “Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences.,” *J. Dig Dis*, vol. 11, pp. 134–47, 2010.
- [3] P. Michael and et al., “Geographical variation of the Crohn’s disease residual incidence in Quebec, Canada.,” *int J. Heal. Geogr.*, vol. 9, p. 22, 2010.
- [4] H. Øistein and et al., “Epidemiology and Clinical Course of Crohn’s disease, results from observational studies.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, pp. 1723–24, 2012.
- [5] M. Peeters and et al., “Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities?,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 6, pp. 314–20, 2000.
- [6] P. L. Lakatos, “Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, pp. 6102–8, 2006.
- [7] C. Tysk and et al., “Ulcerative colitis and Crohn’s disease in unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and influence of smoking.,” *Gut*, vol. 29, pp. 990–6, 1988.
- [8] R. F. Harvey, “Bradshaw JM.A simple index of Crohn’s disease activity.,” *Lancet*, vol. 1, p. 514, 1980.
- [9] R. Best Williams, “Predicting the Crohn’s Disease Activity Index From The Harvey Bradshaw Index.,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 4, p. 6, 2006.

- [10] Kanaan and et al., "Clinical predictors of inflammatory bowel disease in a genetically well defined Caucasian population.," *J Negat Res Biomed*, vol. 11, p. 7, 2012.
- [11] V. Raluca and et al., "Endoscopic management of inflammatory bowel disease strictures.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 4, pp. 501–3, 2012.
- [12] P. L. Lakatos, "Common NOD2/CARD15 variants are not associated with susceptibility or the clinicopathologic characteristics of sporadic colorectal cancer in Hungarian patients.," *BMC Cancer*, vol. 7, p. 54, 2007.
- [13] A. Karban, "Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific?," *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, p. 2150, 2007.
- [14] A. Baumgartner and et al., "Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis.," *Lancet Infect Dis.*, vol. 7, pp. 607–13, 2007.
- [15] C. N. Bernstein and et al., "Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease.," *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 13, pp. 759–62, 2007.
- [16] W. Chen and et al., "Detection of Listeria monocytogenes by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls.," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, pp. 1145–50, 2000.
- [17] B. Wei and et al., "Pseudomonas fluorescens encodes the Crohn's disease-associated I2 sequence and T-cell superantigen.," *Infect Immunol.*, vol. 70, pp. 6567–75, 2002.
- [18] M. Guslandi, "Exacerbation of inflammatory bowel disease by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase -2 inhibitors: fact or fiction?," *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, pp. 1509–10, 2006.
- [19] R. N. Fedorak, "Is it time to re-classify Crohn's Disease?," *Best Pr. Res. Clin.Gastroenterology*, vol. 18, pp. 99–106, 2004.

- [20] T. T. Mac Donald and et al., “Lamina propria T cells,” *Chem. Immunol.*, vol. 71, pp. 324–30, 1998.
- [21] L. Lakatos and et al., “Changes in the epidemiology of inflammatory bowel diseases,” *Orv. Heti*, vol. 148, pp. 223–8, 2007.
- [22] P. L. Lakatos and et al., “Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take ‘toll’?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, pp. 1829–41, 2006.
- [23] B. B. Crohn and et al., “Regional ileitis. A pathological and clinical entity,” *JAMA*, vol. 251, pp. 73–9, 1984.
- [24] S. J. McKenzie and et al., “Evidence of oxidant-induced injury to epithelial cells during inflammatory bowel disease,” *J. Clin. Invest.*, vol. 98, pp. 136–41, 1996.
- [25] D. Latinne and et al., “New insights into the cellular immunology of the intestine in relation to the pathophysiology of inflammatory bowel diseases,” *Acta Gastroenterol. Belg.*, vol. 69, pp. 393–405, 2006.
- [26] H. Asakura and et al., “Recent advances in basic and clinical aspects of inflammatory bowel disease: which steps in the mucosal inflammation should we block for the treatment of inflammatory bowel disease?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, pp. 2145–9, 2007.
- [27] Levine and et al., “Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease,” *Gastroenterol. Hepatol*, vol. 7, pp. 235–41, 2011.
- [28] B. de Acosta and et al., “Efficacy of Adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn’s disease,” *Rev. Esp. Enf. Dig.*, vol. 104, pp. 468–72, 2012.
- [29] A. Pera and et al., “Le terapie biologiche nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Centro Malattie Infiammatorie Croniche intestinali, UOA Gastroenterologia,

Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino.”

- [30] B. B. Crohn and et al., “Landmark article. Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity.,” *JAMA*, vol. 251, pp. 73–9, 1984.
- [31] S. J. Van Deventer, “Review article: targeting TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn’s disease-the mechanisms of action of infliximab.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 13, pp. 3–8, 1999.
- [32] T. Kuhbacher and et al., “Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, pp. 1149–55, 2007.
- [33] M. Pierik and et al., “Tumor necrosis factor alpha receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 20, pp. 303–10, 2004.
- [34] N. Borruel and et al., “Increased mucosal tumor necrosis factor alpha production in Crohn’s disease can be down regulated ex vivo by probiotic bacteria.,” *Gut*, vol. 51, pp. 659–64, 2002.
- [35] C. P. Braegger and et al., “Tumor necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation.,” *Lancet*, vol. 339, pp. 89–91, 1992.
- [36] R. Burakoff and et al., “A phase 1/2A trial of STA 5326, an oral interleukin-12/23 inhibitor, in patients with active moderate to severe Crohn’s disease.,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 12, pp. 558–65, 2006.
- [37] T. J. Creed and et al., “Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 23, pp. 1435–42, 2006.
- [38] W. J. Sandborn and et al., “Phase 2 randomized study of CP-690,550, an oral janus kinase inhibitor, in active Crohn’s disease.,” *Dig. Dis. Week*, vol. 140, 2011.

- [39] V. Billioud and et al., “Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn’s disease: a systematic review.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, pp. 674–84, 2011.
- [40] L. Peyrin-Biroulet and M. Lemann, “Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 33, pp. 870–9, 2011.
- [41] D. Baumgart and et al., “Prospective randomized open-label multicenter phase I/II dose escalation trial of visilizumab (HuM291) in severe steroid-refractory ulcerative colitis.,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 16, pp. 620–9, 2010.
- [42] B. K. Dieckgraefe and J. R. Korzenik, “Treatment of active Crohn’s disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.,” *Lancet*, vol. 360, pp. 1478–80, 2002.
- [43] W. J. Sandborn, “The future of inflammatory bowel disease care.,” *Rev. Gastroenterol. Disord.*, vol. 9, pp. E69-77, 2009.
- [44] M. H. Mosli and et al., “Vedolizumab for Crohn’s disease.,” *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 13, pp. 455–63, 2013.
- [45] A. Dignass and et al., “The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Current management.,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 4, pp. 28–62, 2010.
- [46] C. H. Seow and et al., “Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease.,” *Cochrane Database*, vol. CD000296, 2008.
- [47] G. D’Haens and et al., “Anti TNF treatment in Crohn’s disease: toward tailored therapy?,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 15, pp. 1140–1, 2010.
- [48] G. D’Haens and et al., “Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn’s disease: an open randomised trial.,” *Lancet*, vol. 371, pp. 660–67, 2008.
- [49] J. F. Colombel and et al., “Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, pp. 1383–95, 2010.

- [50] Summers and et al., “National Cooperative Crohn’s Disease Study: results of drug treatment.,” *Gastroenterology*, vol. 77, pp. 847–69, 1979.
- [51] Malchow and et al., “European Cooperative Crohn’s Disease Study (ECCDS): results of drug treatment.,” *Gastroenterology*, vol. 86, pp. 249–66, 1984.
- [52] Beaugerie and et al., “Predictors of Crohn’s disease,” *Gastroenterology*, vol. 130, pp. 650–6, 2006.
- [53] M. Zachos and et al., “Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn’s disease.,” *Cochrane Database Sys. Rev.*, vol. CD000542, 2007.
- [54] W. J. Tremaine, “Gastroduodenal Crohn’s disease: medical management.,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 9, pp. 127–8, 2003.
- [55] V. Assche and et al., “The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: special situations.,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 4, pp. 63–101, 2010.
- [56] W. J. Sandborn, B. G. Feagan, S. B. Hanauer, and et al., “A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn’s disease.,” *Gastroenterology*, vol. 122, pp. 512–30, 2002.
- [57] C. Lahiff, P. Safaie, A. Awais, and et al., “The Crohn’s disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn’s disease and in patients with irritable bowel syndrome.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 37, pp. 786–94, 2013.
- [58] J. E. Baars, V. J. Nuij, B. Oldenburg, and et al., “Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation.,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 18, pp. 1634–40, 2012.

- [59] G. R. D’Haens, R. Fedorak, M. Lemann, and et al., “Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn’s disease.,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 15, pp. 1599–604, 2009.
- [60] R. V. Bryant, S. Winer, S. P. Travis, and et al., “Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is ‘complete’ remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative.,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 8, pp. 1582–97, 2014.
- [61] A. J. Coimbra, J. Rimola, S. O’Byrne, and et al., “Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn’s disease, and may help select subjects with active inflammation.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 43, pp. 61–72, 2016.
- [62] J. Panes, Y. Bouhnik, W. Reinisch, and et al., “Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines.,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 7, pp. 556–85, 2013.
- [63] E. Magro, J. C. Gentric, M. Talagas, and et al., “Venous organization in the transverse foramen: dissection, histology, and magnetic resonance imaging.,” *J. Neurosurg.*, vol. 123, pp. 118–25, 2015.
- [64] J. M. Benitez, M. A. Meuwis, C. Reenaers, and et al., “Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn’s disease monitoring.,” *Gut*, vol. 62, pp. 1806–16, 2013.
- [65] K. L. Novak and R. Panaccione, “Will cross-sectional imaging replace endoscopy for monitoring response to therapy in Crohn’s disease?,” *Gastroenterology*, vol. 146, pp. 334–6, 2014.
- [66] L. Peyrin-Biroulet, J. Panes, W. J. Sandborn, and et al., “Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions.,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, pp. 348–57, 2016.

- [67] S. R. Targan, S. B. Hanauer, S. J. Van Deventer, and et al., “A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn’s disease. Crohn’s Disease cA2 Study Group.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 337, pp. 1029–35, 1997.
- [68] F. Gomollon and et al., “3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management.,” *J. Crohn’s Colitis*, pp. 3–25, 2017.
- [69] G. J. Johnson and et al., “Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn’s disease.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 21, pp. 921–31, 2005.
- [70] J. Cosnes and et al., “Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn’s disease.,” *Gastroenterology*, vol. 4, pp. 621–30, 2006.
- [71] Breuer and et al., “Effect of cigarette smoking on the course of Crohn’s disease.,” *Eur.J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 8, pp. 225–8, 1996.
- [72] A. C. Ford and et al., “Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 107, pp. 167–76, 2010.
- [73] K. J. Khan and et al., “Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, pp. 130–62, 2011.
- [74] M. Lemann and et al., “A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn’s disease patients in long-term remission on azathioprine.,” *Gastroenterology*, vol. 128, pp. 1512–18, 2005.
- [75] A. Kandiel and et al., “Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease in patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine.,” *Gut*, vol. 54, pp. 1121–5, 2005.

- [76] L. Beaugerie and et al., "Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study.," *Lancet*, vol. 374, pp. 1617–25, 2009.
- [77] M. Lemann and et al., "Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 95, pp. 1730–4, 2000.
- [78] H. S. Te and et al., "Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 95, pp. 3650–6, 2000.
- [79] A. G. Fraser and et al., "The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease.," *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 16, pp. 693–7, 2002.
- [80] E. Louis and et al., "Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped.," *Gastroenterology*, vol. 142, pp. 63–70, 2012.
- [81] H. Yanai and et al., "Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, pp. 685–98, 2011.
- [82] W. Afif and et al., "Clinical utility of measuring infliximab and human anti- chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, pp. 1133–9, 2010.
- [83] A. Dignass and et al., "Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management," *J. Crohn's Colitis*, 2012.
- [84] C. Su and et al., "A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis.," *Gastroenterology*, vol. 132, pp. 516–26, 2007.
- [85] A. A. Van Bodegraven and et al., "Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis.," *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 10, pp. 327–32, 1996.
- [86] J. K. Marshall and E. J. Irvine, "Rectal corticosteroids versus

- alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis.,” *Gut*, vol. 40, pp. 775–81, 1997.
- [87] M. Regueiro and et al., “Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials.,” *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 12, pp. 979–94, 2006.
 - [88] M. Safdi and et al., “No TitleA double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 92, pp. 1867–71, 1997.
 - [89] C. J. Mulder and et al., “Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis.,” *Eur.J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 8, pp. 549–53, 1996.
 - [90] F. Manguso and et al., “Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis.,” *Aliment Pharmacol. Ther.*, vol. 26, pp. 21–9, 2007.
 - [91] A. C. Ford and et al., “Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, pp. 601–16, 2011.
 - [92] S. C. Truelove and D. P. Jewell, “Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis.,” *Lancet*, vol. 1, pp. 1067–70, 1974.
 - [93] W. J. Sandborn and et al., “Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab.,” *Gastroenterology*, vol. 137, pp. 1250–60, 2009.
 - [94] K. F. Froslic and et al., “Mucosal Healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort.,” *Gastroenterology*, vol. 133, pp. 412–22, 2007.
 - [95] R. Panaccione and et al., “Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial.,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 5, p. 113, 2011.

- [96] Brian G. Feagan and et al., “Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis”, *The New England Journal of Medicine*, vol. 369 n°8, 2013.
- [97] William J. Sandborn and et al., “Vedolizumab as induction and maintenance for Crohn’s Disease”, *The New England Journal of Medicine*, vol. 369 n°8, 2013.
- [98] Bruce E. Sands and et al., “Effects of vedolizumab induction therapy for patient with Crohn’s Disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed”, *Gastroenterology*, vol 147 n°3, 2014.
- [99] Anne Tuskey and Brian W Behm and et al, “Profile of Ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease”, *Clin Exp Gastroenterol*. 2014; 7: 173–179.
- [100] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn’s disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–1528.
- [101] Janssen Research and Development, LLC. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn’s Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonist Therapy (UNITI-1). Accessed March 6, 2014.
- [102] Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Ustekinumab in Crohn's Disease: From Clinical Evidence to Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 1;11(10):1258-1266.